

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS



VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN
VITAMINAS Y MINERALES DE ENFERMOS CON
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA ALIMENTADOS CON
PRODUCTOS DIETÉTICOS BAJOS EN PROTEÍNAS

Cristina Sánchez González

Granada, 2005

**MEMORIA QUE PRESENTA PARA ASPIRAR AL GRADO DE DOCTOR EN
FARMACIA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA LA
LDA. D^a. CRISTINA SÁNCHEZ GÓNZÁLEZ**

ESTA TESIS DOCTORAL HA SIDO REALIZADA BAJO LA DIRECCIÓN DE:

Prof. Dr. D. Juan Llopis González

Prof. Dra. D^a Pilar Aranda Ramírez

Dra. D^a. Elena Planells del Pozo

**Lda. D^a. Cristina Sánchez González
Aspirante al grado de Doctora**

Granada, Julio 2005

D. Juan Llopis González. Catedrático del Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada.

D^a Pilar Aranda Ramírez. Profesora Titular del Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada.

D^a Elena Planells del Pozo. Investigadora del Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada.

Directores de la Memoria de Tesis Doctoral de título “Valoración del Estado Nutricional en Vitaminas y Minerales de Enfermos con Insuficiencia Renal Crónica Alimentados con Productos Dietéticos Bajos en Proteínas”, realizada por la Licenciada Cristina Sánchez González, autorizan su presentación ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que conste y en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firman la presente 04 de Julio de 2005.

Fdo. Juan Llopis González

Fdo. Pilar Aranda Ramírez

Fdo. Elena Planells del Pozo

El trabajo de investigación que constituye esta Tesis Doctoral, titulada “Valoración del Estado Nutricional en Vitaminas y Minerales de Enfermos con Insuficiencia Renal Crónica Alimentados con Productos Dietéticos Bajos en Proteínas”, se ha cofinanciado gracias a las ayudas recibidas tanto Fondos Feder, Fondo Nacional de I+D, Consejería de Educación y Ciencia de la Junta de Andalucía y la empresa Sanaví, S.A,(1FD97-0642), realizado en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Granada, en colaboración con el Servicio de Nefrología y la Unidad de Dietética y Nutrición del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves” del Servicio Andaluz de Salud, así como el Departamento de I+D de la Empresa Sanaví, S.A.

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	14
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	16
2.1 LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.....	17
2.1.1. Progresión de la IRC.....	17
2.1.2. Causas de la IRC.....	18
2.1.2.1. Lesión de vascularización renal.....	18
2.1.2.2. Glomerulonefritis.....	19
2.1.2.3. Pielonefritis.....	19
2.1.2.4. Estrés oxidativo.....	20
2.1.3. Alteraciones fisiológicas y metabólicas.....	20
2.1.3.1. Síndrome nefrótico.....	20
2.1.3.2. Función anormal de las nefronas.....	21
2.1.3.3. Uremia.....	23
2.1.3.4. Hipertensión.....	24
2.1.4. Grados de IRC.....	26
2.1.5. Diagnóstico de la IRC.....	27
2.1.6. Consideraciones terapéuticas en la IRC.....	28
2.1.6.1. Prevenir o retrasar la progresión de la IRC.....	28
2.1.6.1.1. Control de la presión arterial.....	28
2.1.6.1.2. Ejercicio físico moderado.....	28
2.1.6.1.3. Control de la glucemia.....	28
2.1.6.1.4. Influencia de la dieta.....	29
2.1.6.2. Tratamiento inicial de sustitución renal.....	29
2.2. FACTORES NUTRICIONALES QUE AFECTAN A LA PROGRESIÓN DE LA IRC.....	30

2.2.1. Objetivos del tratamiento dietético en la IRC.....	30
2.2.2. Tipos de factores nutricionales que afectan a la progresión de la IRC.....	30
2.2.2.1. Aporte de energía en la dieta del paciente IRC.....	30
2.2.2.2. Las proteínas en la dieta del paciente IRC.....	32
2.2.2.3. Los hidratos de carbono en la dieta del paciente IRC.....	33
2.2.2.4. Los lípidos en la dieta del paciente IRC.....	34
2.2.2.5. La homeostasis ácido-base en la IRC.....	35
2.2.2.6. El balance hidroelectrolítico en la IRC.....	36
2.2.2.6.1. Control del aporte hídrico.....	36
2.2.2.6.2. Control del sodio.....	36
2.2.2.6.3. Control del potasio.....	43
2.2.2.6.4. Control del magnesio.....	47
2.2.2.7. Control del calcio y el fósforo en la IRC.....	49
2.2.2.8. Control del hierro en la IRC.....	62
2.2.2.9. Elementos minerales traza y ultratrazas en la IRC.....	72
2.2.2.9.1. Cobre.....	88
2.2.2.9.2. Cinc.....	93
2.2.2.10. Vitaminas en la IRC.....	98
2.2.2.10.1. Vitamina B1.....	98
2.2.2.10.2. Vitamina B2.....	101
2.2.2.10.3. Vitamina B6.....	102
2.2.2.10.4. Ácido fólico.....	106
2.2.2.10.5. Vitamina B12.....	110
2.3. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE IRC.....	111

2.3.1. Parámetros clínicos.....	113
2.3.2. Ingesta alimentaria.....	114
2.3.3. Parámetros bioquímicos.....	116
2.3.4. Peso corporal.....	120
2.3.5. Composición corporal.....	120
2.4. LA DIETA HIPOPROTÉICA COMO TRATAMIENTO EN EL PACIENTE IRC EN PREDIÁLISIS.....	122
2.4.1. Evolución de la DHP en la IRC.....	122
2.4.2. Tipos de DHP en la IRC.....	124
2.4.2.1. DHP convencional en pacientes IRC.....	124
2.4.2.1.1. Modificación de la DHP convencional en pacientes IRC.....	124
2.4.2.2. DHP severa en pacientes IRC.....	125
2.4.2.2.1. DHPS con aminoácidos esenciales en pacientes IRC.....	125
2.4.2.2.2. DHPS con una mezcla isomolar de aminoácidos esenciales y sus análogos libres de nitrógeno (cetoanálogos) en pacientes IRC....	126
2.4.3. Cumplimiento de la DHP en el paciente IRC.....	128
2.4.4. Riesgo de malnutrición con la DHP en pacientes IRC.....	131
2.5.- EFECTOS DE LA DHP SOBRE LOS SÍNTOMAS URÉMICOS Y POSIBLEMENTE SOBRE LA PROGRESIÓN DEL FALLO RENAL EN PACIENTES IRC.....	134
2.5.1. Efectos de la DHP sobre la corrección del Síndrome Urémico en pacientes IRC.....	134

2.5.2. Efectos de la DHP sobre la progresión del fallo renal en pacientes IRC.....	135
2.5.2.1. Efectos de la DHP sobre la progresión del fallo renal en pacientes no diabéticos con IRC.....	136
2.5.2.2. Efectos de la DHP sobre la progresión del fallo renal en pacientes diabéticos con IRC.....	139
2.5.2.3. Revisiones y meta-análisis de DHP en pacientes IRC, más recientes.....	140
3. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	145
3.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	146
3.2. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	147
3.2.1. Pacientes de estudio.....	147
3.2.2. Selección de pacientes y criterios de inclusión en el estudio.....	147
3.2.3. Tipo de muestreo.....	147
3.2.3.1. Tamaño muestral y descripción de la muestra.....	147
3.2.4. Formación de grupos.....	148
3.3. FASES DEL PERIODO EXPERIMENTAL.....	149
3.3.1. Primera fase: Fase de selección y adaptación a la intervención dietética.....	149
3.3.2. Segunda fase: Fase experimental del estudio.....	149
3.3.3. Programa nutrirrenal de educación nutricional en el paciente IRC.....	150
3.4. VALORACIÓN DEL ESTADO CLÍNICO Y NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES IRC SELECCIONADOS.....	152

3.5. TECNICAS ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACION DE VITAMINAS Y MINERALES.....	153
3.5.1. Determinacion de cobre, cinc y magnesio	154
3.5.1.1. Determinación de la concentración de cobre en plasma.....	154
3.5.1.2. Determinación de la concentración de cinc en plasma.....	154
3.5.1.3. Determinación de la concentración de magnesio en plasma....	155
3.5.2. Determinacion de elementos ultratraza.....	155
3.5.3. Determinacion de vitaminas.....	156
3.5.3.1. Vitamina B ₁	157
3.5.3.2. Vitamina B ₂	158
3.5.3.3. Vitamina B ₆	159
3.6. RECOGIDA DE DATOS.....	160
3.6.1. Técnicas de evaluación.....	161
3.6.1.1. Recordatorio de 48 horas.....	161
3.6.1.2. Medidas antropométricas.....	161
3.6.2. Material empleado en la evaluación	162
3.6.2.1. Encuesta nutricional proyecto nutrirrenal.....	162
3.6.2.2. Material del nutricionista encargado de la entrevista.....	163
3.6.2.3. Manual fotográfico.....	163
3.6.3. Realización de la entrevista.....	164
3.6.4. Recogida de muestras para la determinación de parámetros bioquímicos.....	164
3.7. TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	165
3.7.1. Recordatorio de 48 horas.....	165

3.7.1.1. Introducción de datos personales.....	165
3.7.1.2. Introducción de alimentos ingeridos y sus cantidades en gramos.....	165
3.7.1.3. Comparación con ingestas recomendadas y objetivos nutricionales.....	166
3.7.1.4. Exportación de datos al programa estadístico.....	166
3.8. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.....	167
4.- RESULTADOS.....	169
4.1. SOBRE LA INGESTA DE NUTRIENTES Y ENERGÍA.....	171
4.2. SOBRE EL PORCENTAJE DE INGESTAS RECOMENDADAS CUBIERTAS.....	177
4.3. SOBRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS PLASMÁTICOS.....	184
4.4. SOBRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN ORINA DE 24 HORAS.....	186
4.5. SOBRE LA HEMATIMETRÍA.....	188
4.6. SOBRE LA CONCENTRACION PLASMÁTICA DE MINERALES.....	189
4.7. SOBRE LA CONCENTRACION DE VITAMINAS EN DERIVADOS DE LA SANGRE.....	192
5.- DISCUSION.....	194
5.1. SOBRE LA INGESTA DE ENERGÍA Y NUTRIENTES.....	195
5.1.1. Energía.....	195
5.1.2. Proteína.....	197
5.1.3. Glúcidos.....	199
5.1.4. Fibra.....	201
5.1.5. Grasa.....	202

5.1.6. Colesterol.....	203
5.1.7. Vitaminas.....	203
5.1.7.1. Vitaminas hidrosolubles.....	203
5.1.7.1.1. Tiamina (vitamina B ₁).....	203
5.1.7.1.2. Riboflavina (vitamina B ₂).....	204
5.1.7.1.3. Piridoxina (vitamina B ₆).	205
5.1.7.1.4. Cobalamina (vitamina B ₁₂).....	206
5.1.7.1.5. Folatos.....	206
5.1.7.1.6. Ácido ascórbico (vitamina C) y Niacina.	207
5.1.7.2. Vitaminas liposolubles.....	208
5.1.8. Minerales.....	209
5.1.8.1. Sodio.....	209
5.1.8.2. Potasio.....	210
5.1.8.3. Calcio.....	211
5.1.8.4. Fósforo.....	212
5.1.8.5. Magnesio.....	214
5.1.8.6. Hierro.....	215
5.1.8.7. Cinc.....	216
5.1.8.8. Yodo.....	217
5.2.- SOBRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS PLASMÁTICOS Y URINARIOS INDICATIVOS DE LA FUNCIÓN RENAL.....	218
5.2.1. Creatinina (Crs).....	218
5.2.2. Aclaramiento de la creatinina plasmática (CICr).....	219
5.2.3. Valoración de la urea.....	221
5.2.4. Valoración del ácido úrico.....	222

5.2.5. Proteínas totales.....	224
5.2.6. Paratohormona (PTH).....	225
5.3.- SOBRE LOS NIVELES PLASMATICOS DE MINERALES.....	225
5.3.1. Electrolitos.....	225
5.3.2. Macrominerales.....	227
5.3.2.1. Calcio.....	227
5.3.2.2. Fósforo.....	228
5.3.2.3. Magnesio.....	229
5.3.3. Elementos traza.....	230
5.3.3.1. Hierro.....	230
5.3.3.2. Cinc.....	232
5.3.3.3. Cobre.....	233
5.3.3.4. Cromo.....	234
5.3.3.5. Manganeseo.....	234
5.3.4. Elementos ultratrazas.....	235
5.4. SOBRE EL ESTATUS BIOQUIMICO DE ALGUNAS VITAMINAS HIDROSOLUBLES.....	237
5.4.1. Tiamina.....	237
5.4.2. Riboflavina.....	238
5.4.3. Piridoxina.....	239
5.4.4. Cobalamina.....	240
5.4.5. Ácido fólico.....	240
5.4.6. Homocisteína.....	242
6.- CONCLUSIONES.....	244
7.- BIBLIOGRAFÍA.....	248

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Hace muchos años que se puso de manifiesto la existencia de una estrecha relación entre las enfermedades crónicas y la ingesta de alimentos y nutrientes, por los estudios de alimentación en el hombre constituye uno de los grandes campos de investigación en la sociedad actual. Una de las mejores formas de relacionar el estado de salud con la ingesta de alimentos y nutrientes es mediante la Valoración del Estado Nutricional de un colectivo o individuo. Además, los resultados de la Valoración del Estado Nutricional de colectivos o individuos, permite diseñar y planificar políticas nutricionales dirigidas a conseguir modelos nutricionales más saludables.

Tal y como la entendemos actualmente la patología renal comprende una amplia gama de enfermedades entre las que se encuentra la Insuficiencia Renal Crónica (IRC), que en su estado terminal obliga a someter al paciente a un tratamiento sustitutivo renal (diálisis o trasplante). El crecimiento del número de pacientes con IRC junto con el aumento de la edad media de estos, ha provocado que esta enfermedad se haya convertido en los últimos años, en un problema sanitario y económico en todos los países desarrollados con una clara tendencia a incrementar en el futuro, a juzgar por el número de pacientes que se incorpora cada año a los tratamientos renales sustitutivos.

Son muchos los factores que influyen en la progresión de la IRC, entre ellos destacan los factores nutricionales. En la literatura existen un gran número de estudios que demuestran la relación entre diversos factores nutricionales y una disminución en la progresión de la enfermedad. Entre estos factores nutricionales destacan la ingesta de energía, proteínas, lípidos, carbohidratos, agua y determinados micronutrientes.

La instauración de unas adecuadas medidas nutricionales, dieta hipoproteica (DHP), pueden retardar la sintomatología urémica y retrasar la velocidad de progresión de la IRC. Pero la DHP es difícil de mantener durante periodos prolongados ya que es una dieta que además de ser restringida en proteínas, debe controlar el sodio, ser baja en potasio, pobre en fósforo, grasa saturada y azúcares refinados. Esta situación conducen habitualmente a menús poco variados, con limitaciones en el consumo de numerosos alimentos y con un insuficiente aporte de algunos nutrientes, fundamentalmente micronutrientes. Además, se ha descrito estados de malnutrición en parte debidos a la

anorexia que suele estar presente en estos pacientes, lo que puede aumentar su morbilidad y mortalidad.

El presente estudio se ha diseñado con la finalidad de intentar evitar los problemas descritos de la DPH y apoyar su cumplimiento. En él pretendemos con la ayuda de una adecuada educación nutricional y la incorporación de productos dietéticos hipoproteicos (PDH) (leche, pan, arroz, pasta italiana, galletas, harina para cocinar y tostadas) de similar aspecto, textura y sabor que los de consumo corriente, elaborar dietas que sin apartarse de las costumbres culinarias de nuestra área sean, además de hipoproteicas y ajustadas a sus necesidades, atractivas y variadas para el paciente con IRC.

Para el desarrollo del presente estudio la Empresa Sanaví, S.A., ha diseñado y desarrollado una completa gama de PDH que intenten cumplir los requisitos señalados.

Teniendo en cuenta lo expuesto el presente proyecto de tesis doctoral tiene como objetivo evaluar el estado nutricional en micronutrientes (minerales y vitaminas) de un grupo de pacientes con IRC en prediálisis antes y tras una intervención dietética con dieta hipoproteica ajustada a sus necesidades que incorpora PDH, que facilite su cumplimiento y evite la malnutrición calórica, con el fin de retrasar la progresión de la IRC y mejore la calidad de vida del paciente. La consecución de estos objetivos sería de gran importancia, en primer lugar para el paciente con IRC que podría retrasar su llegada a diálisis y/o al trasplante de riñón, y en segundo lugar para la Administración Sanitaria que vería reducido considerablemente el gasto sanitario que supone el mantenimiento de estos enfermos.

Este estudio forma parte de un gran proyecto cofinanciado con Fondos FEDER, Fondo Nacional I+D y la Empresa Sanaví, S.A. (Ref. 1FD97-0642) en el que también se enmarcó un estudio anterior en el que se procedió a evaluar el estado nutricional en energía y macronutrientes de pacientes con IRC.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.1 LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La insuficiencia renal crónica es consecuencia de la pérdida irreversible de un gran número de nefronas funcionantes. En general, hasta que el número de nefronas funcionantes no disminuye al menos un 70%, no aparecen los síntomas clínicos graves. De hecho en tanto que el número de nefronas funcionantes permanece por encima del 20 al 30% del normal, es posible seguir manteniendo concentraciones sanguíneas relativamente normales de la mayoría de los electrolitos y un volumen adecuado de los líquidos corporales.

2.1.1. PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

En muchos casos la lesión inicial del riñón conduce a un deterioro progresivo de la función renal y una pérdida continuada de nefronas hasta un punto en el que el paciente debe entrar en un programa de diálisis o recibir un transplante funcionante para seguir viviendo. Esta situación se denomina insuficiencia renal terminal.

Los estudios de laboratorio efectuados en animales han demostrado que la extirpación quirúrgica de grandes porciones del riñón produce inicialmente cambios adaptativos de las nefronas restantes, de forma que cada neurona individual desarrolla un aumento del flujo sanguíneo, de la velocidad de filtración glomerular y de la excreción de orina. No se conoce bien el mecanismo exacto responsable de estos cambios, pero se sabe que implican la hipertrofia (crecimiento de las distintas estructuras de las nefronas supervivientes) y un conjunto de cambios funcionales que reducen la resistencia vascular y la reabsorción tubular en las nefronas supervivientes. Estos cambios adaptativos permiten que la persona siga excretando cantidades normales de agua y solutos incluso son una masa renal equivalente a un 20 a 30% del valor normal. A lo largo de varios años, los cambios funcionales renales pueden dar lugar a nuevas lesiones de las nefronas restantes, especialmente los glomérulos de las mismas. No se conocen las causas de estas lesiones adicionales, pero algunos investigadores creen que podrían estar relacionadas, en parte, con una elevación de la presión o con la distensión de los glomérulos restantes a consecuencia de la vasodilatación funcional o del ascenso de la presión arterial; el aumento crónico de la presión y de la distensión de

las pequeñas arteriolas y de los glomérulos termina por provocar, aparentemente la esclerosis de estos vasos (sustitución de tejido normal por tejido conjuntivo). Estas lesiones esclerosas pueden llegar a obliterar los glomérulo, con lo que aumenta la reducción de la función renal, las nefronas restantes desarrollan nuevos cambios de adaptación y, en definitiva, se crea un círculo cerrado progresivo que acaba en la insuficiencia renal terminal. El único método comprobado que consigue combatir la pérdida progresiva de función renal consiste en reducir la presión arterial y la presión hidrostática glomerular, utilizando para ello fármacos que, como los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA), bloquean la formación de Angiotensina II.

Hoy en día se reconoce que la diabetes mellitus y la hipertensión son las causas principales de la insuficiencia renal terminal, por encima de la glomerulonefritis, como se creía en los años 80.

2.1.2. CAUSAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

2.1.2.1. Lesión de la vascularización renal

Son muchos los tipos de lesiones vasculares que pueden causar la isquemia del riñón y la muerte del tejido renal. Las mas frecuentes son: 1) La arteriosclerosis de las grandes arterias renales, con constricción esclerosa progresiva de los vasos, 2) la hiperplasia fibromuscular de una o mas de las grandes arterias que también da lugar a la obstrucción de los vasos, y 3) la nefrosclerosis, un cuadro frecuente secundario a las lesiones esclerosas de las arterias pequeñas, las arteriolas y los glomérulos.

La nefrosclerosis benigna, la forma mas frecuente de enfermedad renal, afecta, al menos en alguna medida, a alrededor del 70% de las personas mayores de 60 años. Este tipo de lesión vascular afecta a las arterias interlobulillares más pequeñas y a las arteriolas aferentes del riñón. Parece que comienza con la salida de plasma a través de la intima de estos vasos para formar depósitos fibrinoides en las capas medias, que van seguidas del engrosamiento progresivo de la pared vascular que acaba comprimiendo y, en algunos casos ocluyendo la luz. Como estas arterias renales de poco calibre no

disponen de una circulación colateral apreciable, la oclusión de una o más de ellas conlleva a la obstrucción de un número comparable de nefronas. Por tanto, gran parte del tejido renal acaba siendo sustituido por tejido fibroso. Cuando los glomérulos se esclerosan, la lesión recibe el nombre de glomerulosclerosis. La frecuencia y gravedad de la misma aumentan mucho cuando concurren hipertensión, diabetes mellitus o ambas.

2.1.2.2. Lesión glomerular: glomerulonefritis

La glomerulonefritis crónica puede ser secundaria a cualquiera de las enfermedades que producen inflamación o lesión de las asas capilares de los glomérulos renales. Al contrario que la forma aguda, la glomerulonefritis crónica es una enfermedad lentamente progresiva que a menudo conduce a una insuficiencia renal irreversible.

Puede ser una enfermedad primaria renal consecuencia de una glomerulonefritis aguda, o formar parte de ciertas enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso. En la mayoría de los casos, la glomerulonefritis comienza con la acumulación de complejos antígeno-anticuerpo que precipitan en la membrana glomerular que tiene como consecuencia la inflamación con engrosamiento progresivo de las mismas y la sustitución final de los glomérulos por tejido fibroso. En los estadios avanzados de la enfermedad, el coeficiente de filtración capilar glomerular se halla muy reducido a causa del escaso número de capilares capaces de filtrar en los ovillos glomerulares y del engrosamiento de las membranas basales. En los estadios finales, muchos glomérulos han sido sustituidos por tejido fibroso, lo que imposibilita la filtración de líquido.

2.1.2.3. La lesión intersticial renal: pielonefritis

Las enfermedades primarias o secundarias del intersticio renal reciben el nombre de nefritis intersticiales. En general, pueden ser consecuencia de lesiones vasculares, glomerulares o tubulares que destruyen nefronas individuales, o pueden consistir en una lesión primaria del intersticio renal por toxinas, fármacos o infecciones bacterianas.

La lesión del intersticio renal causada por una infección bacteriana es la pielonefritis. Esta infección suele ser provocada por bacterias como la *Escherichia coli*, procedente de la contaminación fecal de la vía urinaria. Estas bacterias alcanzan el riñón a través del torrente sanguíneo o más comúnmente ascendiendo desde la vía urinaria inferior hasta los riñones a través de los uréteres.

Aunque la vejiga normal puede eliminar fácilmente las bacterias, hay situaciones clínicas que dificultan este proceso: 1) La incapacidad vesical para vaciarse por completo, con permanencia de orina residual en la vejiga, y 2) la existencia de una obstrucción al flujo urinario. Las bacterias proliferan en la vejiga provocando una inflamación vesical llamada cistitis, la cual si asciende a los riñones y alcanza la pelvis renal puede provocar el reflujo vesiculouretral, proceso por el cual hay una propulsión hacia arriba de la orina por uno o ambos uréteres durante la micción debido a que la pared vesical no puede ocluir los uréteres durante la micción. La orina propulsada arrastra las bacterias, pudiendo alcanzar la pelvis y la médula renal, iniciándose procesos de infección e inflamación propios de la pielonefritis.

2.1.2.4. El estrés oxidativo

En los últimos años, se está empezando a considerar que el estrés oxidativo podría ser otro factor a tener en cuenta en la patogénesis de la IRC progresiva; dado que, estudios realizados en pacientes con distintos grados de IRC sugieren que los enfermos renales están en una situación de estrés oxidativo, si los comparamos con individuos sanos, y que el grado de estrés oxidativo está correlacionado con el grado de IRC (Annuk y col., 2001). El aumento de la actividad antioxidante (superinducción de enzimas oxidantes) observado, es la consecuencia del exceso de oxidación, en un intento de restaurar parcialmente la homeostasis celular (Ychikawa y col., 1994).

2.1.3. ALTERACIONES FISIOLÓGICAS Y METABÓLICAS

2.1.3.1. Síndrome nefrótico: excreción de proteínas por la orina por aumento de la permeabilidad glomerular

Muchos pacientes con enfermedades renales desarrollan el llamado síndrome nefrótico, que se caracteriza por la pérdida de grandes cantidades de proteínas plasmáticas hacia la orina. En algunos casos, esta complicación se produce sin que aparezcan otras alteraciones importantes de la función renal, pero lo más frecuente es que se asocie a un cierto grado de insuficiencia renal.

La causa principal de la pérdida de proteínas por la orina es el aumento de la permeabilidad de la membrana glomerular. Por tanto, cualquier enfermedad que aumente la permeabilidad de esta membrana puede dar lugar al síndrome nefrótico. Estas enfermedades son la glomerulonefritis crónica, la amiloidosis y el síndrome nefrótico.

2.1.3.2. Función anormal de las nefronas en la insuficiencia renal crónica

- La pérdida de las nefronas funcionantes obliga a las nefronas restantes a excretar una cantidad mayor de agua y solutos. Los pacientes que han perdido incluso un 70% de sus nefronas pueden seguir excretando cantidades normales de agua y electrolitos sin que se produzca una acumulación grave de ninguno de ellos en los líquidos orgánicos. No obstante, una reducción mayor del número de nefronas conduce a la retención de líquido y electrolitos; cuando el número de nefronas disminuye por debajo del 5 al 10 de su cifra normal, el paciente muere.

Al contrario que los electrolitos, muchos de los productos de desecho del metabolismo, como la urea y la creatinina, se acumulan en proporción casi directa al número de nefronas destruidas. La razón es que las sustancias como la creatinina y la urea dependen, en gran medida, para su excreción del filtrado glomerular, ya que no son reabsorbidas de una manera tan ávida como los electrolitos.

Algunos solutos como los fosfatos, uratos e iones de hidrógeno suelen mantenerse cerca de sus límites normales hasta que el IFG cae por debajo del 20 al 30% de sus valores normales. Por tanto las concentraciones plasmáticas de estas sustancias se elevan, pero no de forma proporcional a la caída del IFG. El mantenimiento de unas concentraciones plasmáticas relativamente constantes de estos solutos a medida que el IFG va declinando se logra gracias a la excreción de fracciones progresivamente

mayores de las cantidades filtradas por los capilares glomerulares; esto sucede debido a la disminución de la reabsorción tubular o, en algunos casos, al aumento de la secreción tubular.

En el caso de los iones sodio y cloro, sus concentraciones plasmáticas se mantienen prácticamente constantes incluso aunque el IFG haya disminuido mucho, lo que se debe a que su reabsorción tubular también disminuye.

En parte, esta adaptación se debe a un aumento del flujo sanguíneo y del IFG en cada una de las nefronas supervivientes gracias a la hipertrofia de los vasos sanguíneos y de los glomérulos, y a los cambios funcionales que estimulan la vasodilatación de los vasos sanguíneos. Incluso cuando el descenso del IFG total es muy marcado, es posible seguir manteniendo índices normales de excreción renal si se reduce el índice de reabsorción tubular de agua y solutos.

- Isosteinuria. Incapacidad del riñón para concentrar o diluir la orina

Un efecto importante del aumento de velocidad del flujo tubular que se produce en las nefronas restantes de los riñones enfermos es que los túbulos renales pierden su capacidad para concentrar y diluir la orina. La capacidad de concentración del riñón se altera sobre todo porque: 1) la rapidez del flujo del líquido tubular hacia los colectores impide una reabsorción adecuada del agua, y 2) el flujo rápido, tanto por el asa de Henle como por los colectores, impide que el mecanismo de contracorriente funcione concentrando de manera eficaz los solutos en el líquido del intersticio medular. Por tanto a medida que se van destruyendo nefronas, va disminuyendo la capacidad de concentración máxima del riñón y la osmolaridad y la densidad urinarias (medida de la concentración total de solutos) se van acercando a la osmolaridad y densidad del filtrado glomerular.

Cuando el número de nefronas desciende, también se altera el mecanismo de dilución, debido al paso rápido del líquido por las asas de Henle y a la elevada carga de ciertos solutos, como la urea, que hace que la concentración de éstos sea relativamente alta en el líquido tubular de esa parte de la nefrona. El resultado es una disminución de

la capacidad de dilución, con lo que la osmolaridad y la densidad mínimas de la orina se van acercando a las del filtrado glomerular.

Como en la insuficiencia renal crónica el mecanismo de concentración se altera en mayor medida que el de dilución, una prueba funcional importante consiste en determinar hasta que punto el riñón concentra la orina cuando se somete al paciente a una deshidratación de 12 o más horas.

2.1.3.3. Efectos de la insuficiencia renal sobre los líquidos orgánicos: uremia.

El efecto de la insuficiencia renal sobre los líquidos orgánicos depende de: 1) la ingesta de agua y alimentos, y 2) el grado de afectación de la función renal. Entre los efectos más importantes se encuentran: 1) edema generalizado, secundario a la retención de agua y sales; 2) acidosis, ya que los riñones no pueden eliminar los productos ácidos del organismo; 3) concentración elevada de nitrógeno no proteico, en especial de urea, creatinina y ácido úrico, como consecuencia de la imposibilidad de excretar los productos terminales del metabolismo proteico, y 4) concentración elevada de otras sustancias excretadas por los riñones como fenoles, sulfatos, fosfatos, potasio y bases de guanidina. Al conjunto del cuadro se le denomina uremia, debido a la elevada concentración de urea existente en los líquidos orgánicos.

- Retención de agua y desarrollo de edema en la insuficiencia renal.

En la insuficiencia renal crónica parcial, la acumulación de líquidos puede no ser grave, siempre que la ingesta de agua y sales no sea excesiva, hasta que la función renal disminuya a menos del 30% de su valor normal. Como ya se ha dicho, la razón es que las nefronas supervivientes excretan grandes cantidades de sales y agua. Sin embargo, la pequeña retención de líquido que tiene lugar, junto al aumento de secreción de renina y angiotensina II que suele producirse en la enfermedad renal isquémica, provocan a menudo una hipertensión grave.

En la mayoría de ellos, una intensa reducción de la ingesta de sal, o la eliminación del líquido extracelular por la diálisis permiten controlar la hipertensión. En los

restantes, ésta persiste incluso tras la eliminación del exceso de sodio con diálisis. En este grupo, la extirpación de los riñones isquémicos suele corregir la hipertensión (en tanto que la diálisis evita la retención de líquidos), ya que de esta forma se elimina la secreción excesiva de renina y la consiguiente formación de angiotensina II.

- Uremia. Aumento de la urea y otras sustancias nitrogenadas no proteicas (azoemia)

Las sustancias nitrogenadas no proteicas son la urea, el ácido úrico, la creatinina y algunos otros compuestos menos importantes. En general, son los productos terminales del metabolismo proteico y deben ser eliminados del organismo para garantizar el mantenimiento del metabolismo proteico normal de las células. En la insuficiencia renal crónica, las concentraciones ascienden de una forma bastante proporcional al grado de reducción del número de nefronas funcionantes. Por esta razón, la medición de las concentraciones de estas sustancias, sobre todo de la urea y la creatinina, constituyen un medio importante para validar el grado de insuficiencia renal.

- La acidosis en la insuficiencia renal

La cantidad de ácidos metabólicos producidos cada día en el organismo supera en 50-80 milimoles la cantidad de álcalis metabólicos. Por tanto, cuando los riñones dejan de excretarlos, los ácidos se acumulan en los líquidos orgánicos. Los amortiguadores de estos líquidos pueden neutralizar alrededor de 500 a 1000 milimoles de ácido sin que ello suponga un aumento letal de la concentración de iones hidrógeno en el líquido extracelular y el fosfato óseo pueden amortiguar algunos otros pocos miles de milimoles de hidrógeno. Sin embargo, cuando esta potencia de amortiguación se agota, el pH sanguíneo disminuye de forma drástica, y cuando el valor es inferior a 6.8, el paciente entra en coma y muere.

2.1.3.4. Hipertensión y enfermedad renal

Así, la relación entre hipertensión y enfermedad renal puede crear, en algunos casos, un círculo cerrado: en primer lugar, la lesión renal causa el ascenso de la presión

arterial que, a su vez, lesiona aun más los riñones, con nuevos aumento de la presión arterial, etc., hasta llegar a la insuficiencia renal terminal.

No todas las enfermedades renales causan hipertensión, ya que la alteración de determinadas porciones del riñón puede desencadenar uremia sin hipertensión. No obstante, algunos tipos de enfermedad renal muestran una tendencia especial a producirla. A continuación, se ofrece una clasificación de las enfermedades renales según sus efectos hipertensivos o no hipertensivos

- Las lesiones renales que reducen la capacidad de los riñones para excretar sodio y agua favorecen la hipertensión.

Las lesiones que o bien disminuyan el IFC, o bien aumenten la reabsorción tubular, suelen dar lugar a hipertensión de distinto grado. Alguno de los tipos específicos de alteraciones renales que provocan hipertensión son: 1) aumento de la resistencia vascular renal, que reduce el flujo sanguíneo real y el IFG. Un ejemplo es la hipertensión provocada por la estenosis de la arteria renal. 2) Disminución del coeficiente de filtración capilar glomerular, que reduce el IFG. Un ejemplo es la glomerulonefritis crónica, que produce inflamación y engrosamiento de la s membranas del los capilares glomerulares y reduce el coeficiente de filtración capilar glomerular. 3) Aumento de la reabsorción tubular de sodio. Un ejemplo es la hipertensión causada por una secreción excesiva de aldosterona, que aumenta la reabsorción de sodio, sobre todo en los túbulo colectores corticales.

Una vez desarrollada la hipertensión, la excreción renal de sodio y agua vuelve a la normalidad, ya que el aumento de la presión arterial da lugar a natriuresis y diuresis de presión, por lo que la ingesta y excreción de agua y sodio se equilibran de nuevo. Incluso cuando el aumento de la resistencia vascular renal o la disminución del coeficiente de filtración son grandes, el IFG puede recuperar un nivel casi normal tras el ascenso de la presión arterial. De la misma forma, cuando se incrementa la reabsorción tubular, como sucede en casos de secreción excesiva de aldosterona, la excreción urinaria sufre una reducción inicial pero vuelve a la normalidad cuando la presión arterial sube. Por tanto, cuando se desarrolla la hipertensión, pueden desaparecer los

signos de alteración de la excreción de sodio y agua, salvo la propia hipertensión. La excreción normal de sodio y agua con una presión arterial elevada significa que la natriuresis y la diuresis de presión se han readaptado a un nivel superior de presión arterial.

- Hipertensión causada por lesiones renales parcheadas y aumento de la secreción renal de renina.

Si una parte del riñón queda en isquemia, mientras que el resto se mantiene bien irrigado, como sucede cuando se produce una obstrucción grave de una arteria renal, el tejido isquémico reacciona secretando grandes cantidades de renina. Esta secreción conduce a la formación de angiotensina II y al desarrollo eventual de hipertensión. La cadena más frecuente de los acontecimientos que causan esta hipertensión consiste en: 1) el tejido renal isquémico excreta cantidades de sodio y agua inferiores a los normales; 2) La renina secretada por el riñón isquémico y la posterior formación de angiotensina II afectan al tejido renal no isquémico, estimulándolo para que también retenga agua y sal. 3) El exceso de agua y sal provoca hipertensión

- Enfermedades renales que producen pérdida de la totalidad de las nefronas y la consiguiente insuficiencia renal, pero sin hipertensión.

Si las nefronas restantes son normales y la ingesta de sal no es excesiva, este cuadro puede no producir una hipertensión clínicamente significativa, y que una ligera subida de la presión arterial elevará en IFG y reducirá la reabsorción tubular de sodio en grado suficiente como para estimular la excreción de agua y sodio hasta el nivel adecuado, incluso aunque el número de nefronas intactas sea escaso. Por otra parte, los pacientes con este tipo de alteraciones pueden desarrollar una hipertensión grave si sufren nuevas agresiones como por ejemplo la ingestión de grandes cantidades de sal. En estos casos los riñones no pueden eliminar magnitudes adecuadas de sal debido al pequeño número de nefronas funcionantes disponibles.

2.1.4. GRADOS DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Por último, la insuficiencia renal crónica se puede clasificar según el grado de filtración glomerular en: 1. IRC leve (FG 60-120 ml/min) 2. IRC moderada (FG 30-60 ml/min) 3. IRC avanzada (FG 10-30 ml/min) 4. IRC terminal (FG <10 ml/min).

2.1.5. DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La elevación en la concentración de Crs (creatinina sérica) es el indicador más ampliamente utilizado de un descenso de FG en medicina clínica. Es impreciso a causa de la influencia de factores distintos de FG, en la concentración en equilibrio de la creatinina. La masa muscular, las características metabólicas y la absorción de la creatinina de la dieta pueden afectar a los niveles séricos; y algunas medicaciones (cimetidina, trimetoprim), pueden afectar a las concentraciones de Crs inhibiendo la concentración tubular. Aunque tales factores afectan a la Crs no alteran a la FG. Cuando se utiliza el Crs para buscar IRC, deben tenerse en cuenta la raza, el sexo y la edad. A pesar de sus limitaciones, en personas exentas de enfermedades agudas y que no han experimentado cambios recientes en la dieta o en el ejercicio se puede utilizar el Crs como un índice grosero de la función renal.

Una vez que se sospecha la IRC, existen varias pruebas que se utilizan para cuantificar el descenso de la función renal. El método más sencillo utiliza el aclaramiento plasmático de creatinina (CICr) en vez del FG con inulina. El CICr se determina recogiendo la orina en un periodo de 24h. y midiendo el volumen total y las concentraciones de creatinina plasmática y en orina. Estos valores se utilizan en la ecuación: $CICr = (U \cdot V) / P$, donde U es la concentración de creatinina en la orina, V es el volumen de orina en 24h., y P es la concentración plasmática de creatinina.

Según se pierda masa renal, las nefronas restantes compensan aumentando la secreción tubular de creatinina, incrementando así el CICr global a la vez que desciende el FG.

La ecuación de Cockcroft y Gault es un método alternativo y razonablemente preciso de estimar la FG basándose en Crs la edad y el peso (Cockcroft y Gault, 1976):

$$CICr = (140 - \text{edad} / 72 \times Crs) \times \text{peso}; \text{ (multiplicar por 0.85 para mujeres).}$$

Dado que Crs puede no aumentar de forma detectable hasta que se ha perdido el 50% de la FG, parámetros como la proteinuria, hematuria o anomalías del sedimento urinario se pueden utilizar para medir el estado de la enfermedad.

2.1.6. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

2.1.6.1. Prevenir o retrasar la progresión de la insuficiencia renal crónica.

Este es quizás, el objetivo principal al tratar la IRC. Existen cada vez mas pruebas que sugieren que los factores que se describen a continuación pueden retardar el ritmo de progresión de la IRC.

2.1.6.1.1. Control de la presión arterial en la IRC.

Un buen control de la presión arterial puede retardar la tasa de descenso de la FG en enfermedades específicas, en especial la neuropatía diabética y otros procesos que tienen una proteinuria significativa. Los IECAs son los fármacos de elección basándose en pruebas sólidas respecto a su renoprotección (efecto antiproteinúrico) a parte de su acción antihipertensiva (Ter Wee y Donker,1992).

2.1.6.1.2. El ejercicio moderado en la IRC

Es recomendable el ejercicio acorde en tipo intensidad y duración con la situación clínica del paciente para mejorar el bienestar general del individuo, incidir positivamente sobre la osteodistrofia y la situación cardiovascular e influir favorablemente sobre factores que afectan a la evolución de la IRC tales como la diuresis, la tensión arterial, los lípidos (Davis y Clark 1988; Painter, 1991) y el estado nutricional (Castaneda y col.2001).

2.1.6.1.3. Control de la glucemia en la IRC.

Los datos prospectivos demuestran la existencia de un importante papel del control estricto de la glucosa sanguínea en la prevención o retraso del comienzo de la proteinuria en los pacientes diabéticos tipo I. En los pacientes diabéticos tipo II y aquellos que tienen una nefropatía diabética establecida, se produce un descenso significativo en las complicaciones microvasculares en un estrecho control de la glucosa sanguínea. Una dificultad para conseguir un control adecuado de las cifras de glucemia es que los diabéticos con IRC avanzada tienen un mayor riesgo de presentar hipoglucemias debido al aumento de la vida media de la insulina (insulinorresistencia) cuando el FG está por debajo de lo normal (Klahr, 2002)

2.1.6.1.4. Influencia de la dieta en la IRC

Las alteraciones nutricionales y metabólicas, la elevada prevalencia de malnutrición y los estudios que muestran que la dieta puede retrasar su progresión, hacen que la intervención dietética sea un elemento clave en el tratamiento de la IRC (Mitch, 2002).

2.1.6.2. Tratamiento inicial de sustitución renal en la IRC

El clásico dilema desde el punto de vista clínico es iniciar la diálisis antes del comienzo de una malnutrición significativa. No es recomendable esperar hasta que la albúmina sérica sea inferior a 3.5 g/dl. Así, en el momento en el que el paciente presenta náuseas, anorexia o disgeusia, el paciente puede estar ya en estado de malnutrición. Es más, es arriesgado fiarse de la Crs, dado que según empeora la malnutrición, la Crs puede dejar de elevarse o incluso disminuir (al disminuir la masa muscular), creando un falso sentido de seguridad. De forma llamativa, una Crs elevada al comienzo de la diálisis no implica un mal pronóstico, sino lo contrario; cuanto más alta es la Crs, mejor para el paciente en diálisis. La albúmina sérica baja, un peso magro corporal por debajo de lo normal y una tasa catabólica de proteína baja (todos ellos indicadores de malnutrición) son los predictores más fuertes de mortalidad.

Debido a la falta de estudios rigurosos de asignación aleatoria, el mejor método basado en las pruebas es seguir el CICr utilizando recogidas repetidas de orina de 24 horas y considerar el inicio de la diálisis cuando el CICr es de 9-14 ml/min. Si no

existen signos o síntomas de uremia y el estado nutricional es excelente es adecuado realizar seguimientos mensuales para valorar a sintomatología urémica. No se debería permitir que el ClCr descienda por debajo de 5 ml/min, ya que una función renal residual tan mala al comienzo de la diálisis se ha asociado con una mortalidad más elevada. Otras indicaciones de la diálisis en pacientes con IRC avanzada comprenden la sobrecarga de volumen, picor intratable, deterioro cognitivo, hiperpotasemia resistente y serositis.

2.2. FACTORES NUTRICIONALES QUE AFECTAN A LA PROGRESIÓN DE LA IRC

2.2.1. Objetivos del tratamiento dietético en la IRC

Los objetivos del tratamiento dietético en la IRC son los siguientes: (Kopple, 1997): 1. Retrasar o detener la progresión del daño renal; 2. Mantener un buen estado nutricional (disminuir el excesivo catabolismo de la malnutrición y por consiguiente la aparición de toxinas urémicas); 3. Impedir o minimizar los síntomas o complicaciones de la insuficiencia renal (paliando el síndrome urémico).

Los trastornos nutricionales son causa de un aumento importante de morbilidad y mortalidad, por lo que la evolución periódica del estado nutricional tiene gran trascendencia en el seguimiento de estos pacientes.

2.2.2. Tipos de factores nutricionales que afectan a la progresión de la IRC.

2.2.2.1. Aporte de energía en la dieta del paciente IRC.

No hay diferencias en el consumo de energía durante el reposo o el ejercicio moderado en pacientes renales o individuos sanos (Slomovitz y col., 1989). ¿No obstante en los individuos sanos hay un descenso de las necesidades de energía al disminuir el aporte de calorías, hecho que no sucede en los pacientes renales? (Kopple y col., 1986), lo que indicaría que en estos existe una menor eficiencia en los mecanismos de ahorro energético. En la IRC es imprescindible un suministro calórico adecuado para

evitar aumentos del catabolismo proteico, algo especialmente perjudicial en pacientes con una ingesta proteica restringida. Así, existe una correlación inversa entre la ingesta de calorías y la tasa de aparición de urea (Kopple y col., 1986). Por tanto se recomienda al menos 35 kcal/kg peso ideal/día, para pacientes en prediálisis (que puede ser algo menor en pacientes sedentarios y ancianos) de las cuales, las proteínas deben aportar el 7% del aporte calórico, las grasas el 30% (con una relación de ácidos poliinsaturados/saturados =1), siendo el resto de las calorías aportadas por hidratos de carbono.

Las indicaciones de las principales sociedades de Nefrología y Dietética relativas al contenido energético de la DHP son las siguientes: La SIN (Barsotti y col. 1999), la EDTNA/ERCA (Jackson y James, 2001) y la K-DOQI (K-DOQI, 2000), recomiendan una ingesta de 35 Kcal/Kg peso ideal/día; La ADA (American Dietetic Association, 1992 y 1996), recomiendan en el sujeto con sobrepeso utilizar regimenes hipocalóricos (20-30 kcal/kg peso ideal/día) para promover el descenso de peso, en el sujeto con bajo peso o con signos de hipercatabolismo, debería utilizarse regimenes hipercalóricos (45 kcal/kg peso ideal/día) y para pacientes con peso ideal, una ingesta energética de 35 kcal/kg peso ideal/día.

Hay que hacer un gran hincapié en la necesidad de proporcionar un aporte calórico suficiente, dado que diversos estudios han demostrado que los pacientes renales tienen tendencia a consumir menos calorías de las prescritas, en parte debido a la anorexia (Kopple y col, 1989; Guarnieri y col, 1989; Ratsch y col, 1992), dado que es difícil elaborar y seguir una dieta que, además de estar restringida en proteínas, debe ser baja en potasio, pobre en fósforo, controlada en sodio y reducida en grasas saturadas y azúcares refinados. En un análisis efectuado (Gretz y col, 1988), sobre los menús publicados correspondientes a DHP, la mayoría eran deficitarios en calorías – un promedio de 500 kcal menos- cuando se alcanzaba la cantidad total prescrita de proteínas, lo que pone de manifiesto lo arduo que resulta realizar dietas que disminuyan las proteínas sin restringir las calorías.

Esta ingesta energética deficitaria es responsable de los estados de malnutrición calórica que se observan con frecuencia en los pacientes en prediálisis y que aumentan y

se hacen más evidentes al aproximarse el inicio de la diálisis (Hakin y Lazarus, 1995).

Esta malnutrición calórica predispone a la malnutrición proteica, ya que un aporte calórico adecuado es indispensable para la conservación del nitrógeno y la síntesis proteica (Maroni, 1993).

Esta malnutrición, a la larga, será un importante factor pronóstico de morbimortalidad en cualquier tratamiento sustitutivo de la IRC terminal.

Las causas de malnutrición en la IRC son diversas y pueden verse agravadas al iniciar las terapias de sustitución por pérdidas en el dializado y un aumento del catabolismo durante la hemodiálisis (Wolfson, 1997).

En la revisión realizada por Gómez y Valderrábano (1998), estos autores indican que una insuficiente ingesta proteico-calórica, puede ser consecuencia de diferentes alteraciones: 1. La IRC suele cursar con anorexia y alteraciones del gusto; 2. Síntomas y signos de uremia (que se minimizan con la DHP); 3. Infecciones intercurrentes pueden aumentar el catabolismo y alterar el estado nutricional. (No son menos importantes otros factores como la dentición deficiente, escasos recursos económicos, mala situación social, etc.); 4. A medida que la IRC progresa, se altera el metabolismo renal de nutrientes y hormonas: aminoácidos, insulina, hormona de crecimiento, etc.; 5. La acidosis metabólica promueve el catabolismo proteico en animales con IRC, y su corrección en humanos lo disminuye.

2.2.2.2. Cantidad de proteínas en la dieta del paciente IRC.

En los pacientes IRC se emplea una dieta hipoprotéica (DHP) con objeto de disminuir la sintomatología urémica y retardar la progresión de la enfermedad. No parece necesaria su restricción con $FG > 60$ ml/min. Con FG de 25-60 ml/min., se aconseja una dieta que aporte 0.6 g/kg peso/día de proteínas de las que al menos la mitad sean de alto valor biológico. Con $FG < 25$ ml/min se aconseja la misma dieta que la anterior o una dieta que aporte 0.3 g/kg peso/día de proteínas suplementada de aminoácidos esenciales o cetóanálogos.

No obstante, es necesario mantener un consumo de energía ≥ 35 kcal/kg peso ideal/día, para evitar la malnutrición calórica. Además una restricción de fósforo ≤ 10 ml/kg/día, es el primer paso en el tratamiento del HPTS.

Dado el objetivo de esta tesis, en el apartado 2.4 se trata con más detalle la importancia de la DHP en la progresión de la IRC.

2.2.2.3. Hidratos de carbono en la dieta del paciente IRC.

En la IRC se producen importantes anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono (Mack y DeFronzo, 1992). Estas son debidas a una disminución del catabolismo de la insulina tanto a nivel renal como extrarrenal; y a una resistencia periférica a la acción de la insulina.

El riñón cataboliza un 30-40% de la insulina circulante, el 50% de la proinsulina y el 70% del péptido C. El aclaramiento renal de insulina disminuye mucho cuando la SG es inferior a 15-20 ml/min, existiendo riesgo de hipoglucemia en algunos pacientes.

En cuanto a la resistencia periférica a la insulina (RPI), esta se localiza principalmente en la célula muscular a nivel de post-receptor (De Fronzo y col., 1983). Así, esta célula precisa mayor cantidad de insulina que la de una persona sana para captar la misma cantidad de glucosa. El páncreas responde a esta situación de RPI aumentando la secreción de insulina. Este hecho puede inducir una disminución del número de receptores para la insulina (Rizza y col., 1985) empeorando la RPI. El incremento de PTH y el déficit de calcitriol y la depleción de fósforo disminuyen la secreción pancreática de insulina (Allegra y col., 1990; Mak, 1992, Zhou y col., 1991).

Por otra parte, en la IRC existe un aumento de la secreción de glucagón y una disminución de su degradación incrementando la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepática (Del Prato y col., 1987).

En la DHP las proteínas sólo aportan alrededor del 7% de las calorías necesarias, el resto debe provenir de los hidratos de carbono y de las grasas. Dado el riesgo de

aumentar los lípidos por su repercusión sobre la arteriosclerosis, el incremento será a expensas preferentemente de los hidratos de carbono que aportarían más del 50% de las calorías. El incremento de los hidratos de carbono podría conllevar el riesgo de hipertrigliceridemia, sin embargo algunos estudios han demostrado una disminución significativa de los triglicéridos respecto a los valores basales (D'Amico y Gentile, 1993). Esto podría deberse a que la DHP puede reducir la generación de toxinas urémicas implicadas en la RPI, en el descenso de la degradación extrarrenal de la insulina y en la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (Murase y col., 1975); acciones que, en su conjunto, neutralizarían el estímulo para inducir hiperTG que supone la mayor ingesta de hidratos de carbono.

Los hidratos de carbono deben ser preferentemente complejos, ya que producen menor elevación de triglicéridos que los azúcares simples.

2.2.2.4. Lípidos en la dieta del paciente IRC.

Los pacientes IRC manifiestan por lo general hiperlipidemia, que es un factor de riesgo importante en la génesis de la enfermedad cardiovascular y cuyo tratamiento dietético y o medicamentoso ha influido positivamente en la evolución de la IRC (O' Donnell y col., 1993).

Existe un incremento en términos absolutos de la VLDL y LDL, con disminución de las HDL (Appel, 1991; Shoji y col., 1992; Attman y col., 1993). Además, puede haber un aumento de la síntesis de lípidos mediada por el hiperinsulimismo y un deficiente catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (Arnadottir, 1997; Vaziri y Liang, 1996).

Los dos mecanismos por los que la hiperlipidemia podría exacerbar la progresión de la IRC serían en primer lugar que favorece el depósito de lípidos en las células mesangiales, lo que derivaría en el desarrollo de una glomeruloesclerosis focal; y por otro lado porque las LDL puedan inducir la adherencia de monolitos en las células endoteliales.

El ejercicio físico evita la obesidad, mejora las alteraciones lipídicas y la tolerancia a la glucosa (Davis y Klharr, 1988; Painter, 1991) que son factores de riesgo para la cardiopatía coronaria.

El aporte de lípidos es indispensable para completar las calorías en la dieta. Deben restringirse las grasas saturadas y el colesterol, utilizándose aceites vegetales, preferentemente, aceite de oliva.

El aporte de 25/30 g de fibra soluble en la dieta provoca disminuciones variables de colesterol total y triglicéridos en pacientes renales (Bliss y Setter, 1991).

2.2.2.5. Homeostasis ácido base: control de la acidosis en la IRC.

El riñón debe producir y excretar amonio para mantener este equilibrio impidiendo la acidosis. La fuente principal de ácidos se produce en el metabolismo de los aminoácidos sulfurados (metionina y cisteína) y catiónicos (arginina y lisina), y en la hidrólisis de los fosfatos.

Conforme disminuye la población de nefronas los mecanismos contra la acidosis son insuficientes. Con FG inferiores a 25 ml/minuto y dieta normal, se produce un balance positivo diario de 10-20 mEq de hidrogeniones (Goodman y col., 1965), que se amortiguan a expensas de la acción tampón del hueso, empeorando la osteodistrófia renal y aumentando la calciuria.

Uno de los riesgos de la acidosis es la inducción de hiperpotasemias, ya que, el potasio intracelular sale intercambiándose por hidrogeniones.

La acidosis también promueve un aumento importante del catabolismo proteico dando lugar a cetoanálogos de aminoácidos (Hara y col., 1987; May y col., 1992).

Otro efecto perjudicial de la acidosis es la disminución de la afinidad de la insulina a su receptor (Adrogué, 1992) aumentando la resistencia periférica a la insulina y la secreción de PTH. (Bichara y col. 1990).

Por otro lado la acidosis puede lesionar directamente el intersticio renal a través de la producción de amonio.

La dieta hipoprotéica, al disminuir la entrada de aminoácidos y fosfatos colaboran en el control de la acidosis.

2.2.2.6. Balance hidroelectrolítico: control del aporte del agua, sodio y potasio.

La IRC se acompaña de la pérdida de la capacidad de diluir y concentrar la orina, haciéndola dependiente de la ingesta osmolar y de líquido. Así, ante ingestas habituales de soluto y agua, el volumen de orina permanece en equilibrio. Sin embargo, elevaciones o descensos agudos en la ingesta de sodio pueden dar lugar a edema o depleción de volumen, respectivamente.

2.2.2.6.1. Control del aporte hídrico en la IRC.

La restricción hídrica solo será obligatoria en situaciones de oliguria o edemas excesivos. En estos casos la ingesta recomendada es de 500 ml, más un volumen igual a la orina excretada el día anterior (Mataix y García- Luna, 2002).

En la IRC es aconsejable una ingesta abundante de líquidos, teniendo en cuenta, la limitación de la capacidad de dilución. Además, una restricción excesiva de agua puede ser perjudicial para la función renal, dado que estimula la liberación de vasopresina que, a través de su acción sobre las células mesangiales renales, es capaz de disminuir la FG, agravando la IRC (Bankir y col., 1989).

2.2.2.6.2. Control del sodio en la IRC.

El riñón es el principal regulador de del equilibrio hidro-electrolítico. No es sorprendente que durante una patología renal, éste equilibrio esté alterado. Lo que sí es sorprendente es lo bien que un riñón enfermo es capaz de mantener este equilibrio hasta que todas las funciones renales se pierdan(Falkenhain y col., 2004).

Regulación fisiológica del equilibrio de sodio

El sodio es el catión predominante en el fluido extracelular (FEC); el volumen de FEC es directamente proporcional al contenido de sodio corporal. Las alteraciones en el balance de sodio pueden, por lo tanto tener como consecuencias alteraciones en el volumen de FEC. El cuerpo debe mantener el volumen de FEC en límites adecuados para mantener la perfusión tisular ya que el volumen de plasma es directamente proporcional al volumen de FEC. La mayor prioridad en el control del volumen de FEC es mantener el volumen intravascular a niveles óptimos. Algunos autores mantienen que el volumen de FEC es mantenido en sus estrechos límites de normalidad a pesar de las grandes variaciones en la ingesta de sodio, sin embargo el volumen de FEC crece como mucho el 18% cuando la ingesta de sodio de la dieta se eleva desde niveles muy bajos hasta niveles normales. Este mismo incremento de la ingesta de sodio causa solamente un cambio del 1% en la presión arterial media (PAM) en personas normales, es decir, la variación de volumen de FEC es mucho mas dependiente de la ingesta de sodio que la PAM, lo que indica que ésta tiene una regulación mucho mas fina. Sin embargo en condiciones crónicas, el efecto de la presión arterial media sobre la excreción urinaria de sodio es mucho más efectiva, incrementándose la excreción a medida que incrementa la PAM.

Aunque hay varios órganos con sensores de volumen circulante efectivo (el corazón, barorreceptores arteriales, hígado, cerebro y riñón), el riñón es el único órgano efector en la homeostasis del sodio (Falkenhain y col., 2004). Guyton demostró la importancia del riñón en el control de la presión arterial. En la homeostasis a corto plazo de la presión arterial participan de manera significativa los reguladores endógenos del tono vascular, vasoconstrictores hormonales, impulsos neuronales y otros mecanismos no renales. A largo plazo, la presión sanguínea es controlada por el volumen de excreción renal. El incremento de la presión arterial conduce a la natriuresis para reducir el volumen sanguíneo, reduciendo el retorno venoso hasta el corazón. Esta situación se mantiene hasta devolver la presión sanguínea a los valores normales. Las alteraciones del balance de sodio resultante de una retención primaria de sodio, como la que ocurre en la IRC, conducen a una expansión moderada del volumen sin edema porque sube la presión arterial y rápidamente aumenta la excreción de sodio a niveles

normales, sin embargo las retenciones de sodio secundarias como en el caso del fallo cardiaco congestivo la expansión del volumen es mas grave debido a la hipotensión.

La regulación de la presión arterial podría resumirse de la siguiente manera: Un aumento en la ingesta de NaCl y agua o una disminución de la excreción renal de líquido tiene como consecuencia el aumento del volumen de FEC, aumentando así el volumen de sangre, el retorno venoso y el gasto cardiaco. De esta manera aumenta la presión sanguínea de manera directa e indirectamente mediante el aumento de la resistencia vascular periférica. Este aumento de la presión arterial es detectado por el riñón, que responde aumentando la excreción de agua y sodio, retornando así al volumen de FEC normal y por lo tanto a la presión sanguínea normal.

Los mineralocorticoides, principalmente la aldosterona participan en la regulación de agua y electrolitos, en particular las concentraciones de los iones sodio y potasio que son secretados por la corteza suprarrenal. La aldosterona actúa en las células de los túbulos renales aumentando la reabsorción de sodio, estimulando su regreso a la sangre e impidiendo así la depleción corporal de sodio. Esta reabsorción se acompaña de la correspondiente a los iones Cl⁻, bicarbonato (HCO₃) y agua. Al mismo tiempo estimula la secreción de potasio, aumentando así la excreción de potasio (K⁺) e hidrogeniones (H⁺) en orina. Esta secreción de ácidos en el cuerpo favorece la regulación de la acidosis. El mecanismo de regulación más importante de la aldosterona es el sistema renina-angiotensina: este sistema es activado por la deshidratación, la deficiencia de iones sodio o las hemorragias. Estos factores causan la disminución de la volemia y como consecuencia cae la presión arterial, lo que estimula la secreción de la enzima renina en las células renales yuxtaglomerulares. Este aumento de renina en sangre potencia la conversión del angiotensinógeno (proteína plasmática de origen hepático) en angiotensina I. En sangre aumenta la concentración de angiotensina I, que al llegar a los capilares pulmonares, la enzima convertidora de angiotensina la transforma en angiotensina II. La ANGII tiene dos órganos diana; uno de ellos es la corteza suprarrenal, donde se estimula la secreción de aldosterona. La aldosterona a nivel renal aumenta la reabsorción de sodio y agua y estimula la secreción de potasio en orina. Así consigue aumentar la volemia, aumentando como consecuencia la presión arterial hacia valores normales. El segundo tejido diana de la ANGII es el músculo liso

de la pared arteriolar, el cual responde con la contracción y produce constricción de las arteriolas, colaborando en el aumento de la presión arterial.

Un segundo mecanismo de regulación de la presión arterial son los valores de potasio. El aumento de éstos en sangre estimula directamente la secreción adrenocortical de la aldosterona, lo cual hace que los riñones eliminen el exceso de potasio.

Además, la ANGII estimula la liberación de hormona antidiurética (ADH o vasopresina), lo que incrementa la reabsorción de agua en el conducto colector, ya que esta hormona regula la reabsorción facultativa de agua. La vasopresina también tiene otro sistema de retroalimentación negativa para regular la reabsorción de agua: cuando la presión osmótica del plasma y del líquido intersticial aumenta, los osmoreceptores del hipotálamo detectan el cambio y envían un impulso nervioso para estimular la secreción de vasopresina, hasta recuperar la osmolaridad normal.

Un gran incremento del volumen sanguíneo promueve la liberación del péptido natriurético auricular (PNA). Su importancia en la regulación normal de la función tubular no es clara, pero puede estimular la actividad vagal aferente, incrementar la permeabilidad capilar, inhibir la liberación de renina, inhibir la contracción arteriolar e inhibir la reabsorción de Na⁺ y agua en el túbulo contorneado proximal y el conducto colector y suprimir así la secreción de aldosterona y ADH. Estos efectos reducen la actividad nerviosa simpática, la generación de ANGII y aldosterona, reduce la resistencia periférica total y elimina agua del vaso al intersticio incrementando la excreción de orina (diuresis), con lo que disminuye el volumen sanguíneo y la resistencia periférica.

El cortisol, principal glucocorticoide humano interacciona con el mismo receptor de la aldosterona; ambos tienen la misma afinidad por el receptor. El cortisol circula en sangre a concentraciones de 100 a 1000 veces superior que la concentración circulante de aldosterona, sin embargo, en tejidos diana de la aldosterona, como la neurona, la expresión del enzima 11B-hidroxiesteroide deshidrogenada (11B-HSD)

permite el rápido metabolismo del cortisol de manera que sólo la aldosterona puede activar el transporte de sodio en esas células.

Regulación del equilibrio sódico en la IRC

En la IRC, es frecuente que se desarrolle una expansión del volumen de FEC, hecho que puede tener como consecuencia signos clínicos como el edema, crepitación pulmonar, ascitis, distensión yugular e hipertensión. Esto se debe a modificaciones de la relación entre la velocidad de filtración glomerular (GFR) y la excreción fraccional de sodio (FE_{Na}). La capacidad de los pacientes con IRC para excretar una ingesta normal de sodio permanece intacta hasta que la GFR desciende a menos de 15 mL/min (creatinina sérica aproximada 3mg/dl) (Falkenhain y col., 2004). Antes de alcanzar este estado de la enfermedad ocurren mecanismos adaptativos que mantienen la excreción renal de sodio aproximadamente igual a la ingesta dietética. Para conseguir esto, la FE_{Na} debe aumentar a medida que la GFR disminuye.

Comparado con las personas normales, los pacientes con IRC tienen el volumen de FEC expandido a ingestas normales de sodio. El tiempo necesario para volver a los valores normales de sodio está aumentado ya que mientras en una persona normal la excreción urinaria de sodio se iguala a la ingesta de sodio en 3 ó 5 días, en un paciente IRC este proceso puede alcanzar las dos semanas. Este retraso indica que no sólo hay riesgo de sobrecarga de sodio en estos pacientes, sino que también hay riesgo de depleción.

Una hipertensión arterial sostenida puede derivar en el deterioro progresivo de la función renal por hiperfiltración glomerular.

En casos de GFR entre 50 y 15 ml/min, el riñón resulta incapaz de incrementar la excreción fraccional de sodio lo suficiente como para mantener satisfactoriamente el equilibrio de sodio para una ingesta normal del mismo. Sin embargo, la retención de sodio aun no es severa y es posible mantener el equilibrio de sodio mediante la reducción gradual de la ingesta de sodio. No es recomendable la restricción estricta de sal ni el uso de diuréticos ya que pueden ocasionar una reducción en el volumen intravascular por debajo de lo normal (Falkenhain y col., 2004).

Estudios sobre la función y efectividad diurética de la administración del péptido natriurético atrial (PNA) realizados en sujetos con función renal normal y con pacientes IRC, demostraron que el PNA incrementó el 40% de la natriuresis, estando implicado en la regulación fisiológica negativa de la excreción de esta sal. La eficacia de su utilización a dosis no hipotensiva como agente diurético se ha demostrado tanto en sujetos normales como en pacientes IRC, en los cuales promueve la excreción de sodio a los mismos niveles que los pacientes normales probablemente porque en los pacientes renales hay un incremento de PNA plasmático más marcado debido a que el catabolismo renal de esta hormona está disminuido. Además, la supresión de la aldosterona es mayor en estos pacientes respecto a los sujetos normales. También la excreción urinaria de CMPc es más efectiva en pacientes IRC, así como la excreción de la mayoría de los solutos retenidos en la IRC como la urea, el potasio y el fósforo, con el consecuente descenso en los valores plasmáticos de dichos solutos (Conte y col., 1997).

La fisiopatología de la hipertensión es compleja en la IRC pero la retención de sodio y la expansión del volumen de FEC juegan un papel importante. La ingesta elevada de sodio puede agravar la hipertensión en la IRC, pero los mecanismos aún no son bien conocidos. Se piensa que el elevado consumo de sal puede agravar la hipertensión mediante un descenso en la expresión de la óxido nítrico sintetasa (ONS) y un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático ya que algunos estudios han demostrado que la concentración de norepinefrina aumenta en núcleo posterior hipotalámico, en el locus coeruleus, en el núcleo paraventricular y en los vasos mesentéricos de ratas IRC durante una ingesta elevada de sodio. También se encontró reducida la expresión del RNAm de la ONS en el PH, LC y PVN de ratas IRC y ratas control, de donde se deduce que la ingesta elevada de sodio reduce significativamente la expresión del RNAm de la ONS en el cerebro de ratas IRC y control, resultando la activación del sistema nervioso simpático y la elevación de la presión arterial. Sin embargo, en las ratas control, solo disminuye la expresión de dicho gen en las arterias mesentéricas (Campese y col., 2002).

La dilución de la orina y la hipertrofia de las nefronas residuales son manifestaciones evidentes de la IRC. La concentración de la orina está asociada con un aumento de la expresión de cotransportadores de sodio (rBSC1) en la rama ascendente del asa de Henle en nefronas hipertróficas. En estudios experimentales realizados con tres grupos de ratas sometidas a una 1.Nefrectomía unilateral (UNX), 2.Nefrectomía de 5/6 (IRC) y 3. Ratas control (operadas sin extirpación), demostraron que existía una hipertrofia de las nefronas residuales tanto en las ratas UNX como en las IRC. Los niveles de RNAm para rBSC1 estaban elevados en condiciones basales solo en el grupo UNX. Las ratas IRC demostraron una baja osmolaridad urinaria a pesar de los elevados niveles de vasopresina plasmática que presentaban. La restricción de agua a la que se sometió a las ratas en otra fase del experimento dio lugar a un incremento de los niveles de RNAm para rBSC1 y un aumento osmolaridad en la orina de las ratas control, pero estos incrementos no llegaron a conseguirse del todo y la concentración de orina fue incompleta en las ratas IRC. De esto se concluye que la sobreexpresión y la sobrerregulación de los receptores rBSC1 en respuesta a la deshidratación, están ausentes en las ratas IRC. Éste hecho está implicado en la dificultad para concentrar la orina observados en la IRC (Michimata y col., 2003).

En pacientes IRC se ha encontrado una correlación entre la diuresis y la excreción de sodio y entre la excreción de sodio y la excreción de prostaglandina E2. También se ha encontrado una correlación entre la diuresis y la excreción de magnesio y entre la excreción de magnesio y la excreción de sodio en pacientes IRC, pero no en personas sanas. Se puede deducir que en pacientes IRC que han experimentado un descenso en la velocidad de filtración glomerular del 75-90% respecto a lo normal, el incremento de la producción de orina es debido a la inhibición prostaglandina-dependiente de la reabsorción de iones en la rama ascendente del asa de Henle (Natochkin y col., 2000).

La secreción y excreción de prostaglandina E2 parece estar implicada en el descenso de la reabsorción de sustancias osmóticamente activas en fases terminales de la IRC (Bogolepova y col., 2000).

Se ha observado en pacientes con un descenso del GFR del 75-90% y un ClCr de aproximadamente 20 ml/min, que el mecanismo de aumento de la diuresis no se debe a la diuresis osmótica sino a la secreción de prostaglandina E2 la cual inhibe la reabsorción de cationes y estimula la diuresis. Hay diferencias entre la diuresis osmótica y los diferentes tipos de saluresis, pero no se conocen bien sus mecanismos (Natochkin y Bogolepova, 2000).

2.2.2.6.3. Control del potasio en la IRC.

El potasio es el catión más abundante en el cuerpo humano. Regula la función de enzimas intracelulares y la excitabilidad del tejido neuromuscular. Suele mantenerse en el rango de 3.5-5.5 mEq/l. La relación entre el potasio intracelular y el extracelular (Ki/Ke) es determinante en la excitabilidad del tejido neuromuscular y está influenciado principalmente por la insulina, las catecolaminas, el equilibrio ácido-base y la osmolaridad sérica (Falkenhain y col., 2004). Como solamente una pequeña porción del potasio es extracelular (solo el 2% del potasio corporal total), la excitabilidad del tejido neuromuscular está marcadamente afectada por pequeños cambios en el potasio extracelular. El organismo ha desarrollado mecanismos reguladores para mantener la homeostasis del potasio. Puesto que la excreción renal del potasio ingerido no puede realizarse rápidamente, existe una homeostasis a corto plazo a través de cambios transcelulares, mientras que la homeostasis del riñón ocurre a más largo plazo.

El potasio en la IRC

La disminución de la GFR predispone a la hiperkalemia por excesiva carga de potasio exógeno y endógeno. La excreción de potasio está controlada por secreción tubular. A medida que se incrementa el deterioro renal, el colon aumenta la eliminación de potasio hasta en un 35%.

Los niveles séricos de potasio suelen estar aumentados a consecuencia de la acidosis metabólica (los estados de acidosis metabólicas hiperclorémicas por aumento en los niveles de ácidos inorgánicos HCL y NH₄Cl, causan que los iones de potasio fluyan fuera de las células ocasionando una hiperkalemia, algo que no ocurre con las

acidosis orgánicas (Falkenhain y col., 2004), pero las concentraciones intracelulares pueden estar disminuidas como resultado de la reducción en la ingesta, pérdidas excesivas (diuréticos, vómito, diarrea), déficit en la actividad de la bomba Na-K ATPasa, o por los altos niveles de aldosterona, que deben aumentar la secreción neta de potasio en el colon.

Adicionalmente, los pacientes urémicos muestran resistencia relativa a la acción de la insulina, y por lo tanto déficit en la captación de potasio por parte del músculo esquelético.

La PTH, mediante capacidad de incrementar el calcio citosólico, interfiere con la captación celular de potasio en la IRC favoreciendo la hiperkalemia (Falkenhain y col., 2004).

La Hiperkalemia con hiporeninemia y hipoaldosteronismo: son la causa de la mayoría de los casos inexplicables de hiperkalemia en pacientes con IRC cuyo descenso en la GRF no parece ser suficiente para explicar la hiperkalemia.

Cuando la función renal esta comprometida como en la IRC, el potasio plasmático permanece estable. La homeostasis parece ser consecuencia de la elevación de velocidad de secreción de potasio por parte de las nefronas remanentes, además del incremento en la en la secreción de potasio a nivel de colon. Los mecanismos de transporte tanto a nivel renal como a nivel del colon pueden ser regulados por la aldosterona, sin embargo esto aun no ha sido demostrado. El losartan (antagonista de los receptores de la angiotensina II) parece revertir la secreción de aniones inducida por la IRC en absorción a través del colon. Estos resultados implican a la ANGII como mediadora en la naturaleza secretora generalizada de la mucosa colónica en la IRC, así podría demostrarse el papel de la angiotensina en la regulación de la secreción de potasio a nivel de colon en la IRC mediante una sobrerregulacion local de los receptores de la ANGII.

Se ha demostrado la modulación del transporte de potasio colónico en respuesta a cambios de potasio en la dieta. Por ejemplo, la secreción de potasio se induce tras un elevado aporte de potasio en la dieta. Como las concentraciones de aldosterona se

elevan en respuesta a una elevada ingesta de potasio en la dieta y la función de la aldosterona es elevar la excreción renal de potasio, se cree que la aldosterona tiene un papel central en la mediación de la eliminación entérica de potasio inducida por la IRC, aunque esto no está demostrado, porque, aunque la aldosterona tiene evidentes efectos sobre el transporte colónico de potasio, no hay certeza de que los mineralocorticoides tengan una función integral en la excreción entérica de potasio inducida por la IRC, entre otros motivos porque no se han detectado niveles elevados de aldosterona en ratas IRC experimentales respecto a las control.

Sin embargo, sí hay evidencias sustanciales de la implicación de la modulación colónica de la secreción de potasio en la IRC: La ANGII tiene acción tanto en el epitelio renal como en el intestinal. A bajas concentraciones, la ANGII estimula la absorción de sodio vía liberación de norepinefrina por la inervación simpática entérica; a altas concentraciones, la ANGII inhibe la absorción de potasio mediante la producción de prostaglandinas. Sin embargo el efecto aparente de la ANGII en el transporte de electrolitos a través del colon no resulta ni de una elevación de los niveles circulantes de ANGII ni a un cambio local en las concentraciones de ANGII en el tejido colónico, por lo que no es sorprendente que se encuentren concentraciones comparables de ANGII plasmática en ratas IRC y en ratas control, aunque sí es sorprendente que no se encuentren incrementos en el contenido tisular de ANGII. La clave radica en que hay una densidad doble de receptores de la ANGII en el tejido colónico IRC comparado con el tejido colónico normal que es la que realmente explica la mediación de la ANGII en la secreción de potasio a través de este tejido inducida por la IRC. Esta alteración en la densidad de receptores de la ANGII también puede deberse a ingestas elevadas o insuficientes de potasio (Hatch y col., 1998).

Por otro lado, se ha comprobado que un control excelente de la presión sanguínea puede retrasar la progresión de la enfermedad. El tratamiento de elección podrían ser los IECA por sus otros beneficios adicionales sobre la LVH y la insuficiencia cardíaca crónica. Sin embargo tiene algunos inconvenientes como la posible aparición al inicio del tratamiento de una caída aguda de la velocidad de filtración glomerular (por el descenso en la resistencia de la arteriola eferente que puede conducir a la caída de la presión en los capilares glomerulares), con elevación de la

creatinina sérica. La autorregulación de flujo sanguíneo glomerular puede estar comprometida posteriormente por la inhibición concurrente de las prostaglandinas por el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el uso combinado de AINEs y IECA se debe evitar en pacientes con fallo cardíaco. Hay IECA de tercera generación como el perindopril cuyo efecto sobre la caída de la presión sanguínea es mucho menor. Los niveles plasmáticos de potasio deben estar estrechamente monitorizados ya que pueden elevarse debido a la disfunción renal o al efecto de otra medicación unida a la administración de IECA pudiendo causar un incremento repentino del potasio plasmático con resultados fatales. Por eso su uso en la IRC avanzada requiere más precaución, principalmente por el balance de potasio (Maxwell y col., 2002).

Estos resultados contrastan con los obtenidos por otros autores que en 1994 estudiaron la administración de inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (perindopril) y su efecto sobre los niveles de potasio, y concluyeron que el incremento medio de potasio plasmático y la excreción urinaria de potasio y la velocidad de excreción del mismo no se alteran debido a la administración de IECA. Según estos autores, los IECA conseguirían disminuir la presión arterial media, incrementar la actividad de la renina plasmática y disminuir las concentraciones de aldosterona, pero sin alterar los valores plasmáticos de adrenalina o insulina (Zwettler y col., 1994).

Efectos de la hiperkalemia

Las manifestaciones de la hiperkalemia son: 1.A nivel cardíaco, electrocardiograma (ECG) anormal y arritmias atriales/ventriculares; 2.A nivel neuromuscular: Parestesias, debilidad y parálisis; 3.A nivel renal: Disminución de la producción de NH_4 , natriuresis; 4.A nivel endocrino: Incremento de la secreción de aldosterona e incremento de la secreción de insulina.

La hiperkalemia, si no es corregida adecuadamente puede ser fatal. El potasio se eleva sólo en fases terminales de la IRC, cuando la FGR es menor que 5-10 ml/min o cuando se presenta anuria. Esto se debe a la alteración de la bomba Na-K ATPasa por las toxinas urémicas y a la insuficiente excreción del ión por los sistemas extrarrenales

reguladores, como el colon. Normalmente, por cada 0.1 unidades que el pH descienda, aumenta el potasio 0.6 mEq/l.

Las alteraciones en el ECG comienzan cuando la concentración de potasio está comprendida entre 6 y 7 mEq/l con alteraciones de la onda T. Cuando la concentración aumenta a 8 mEq/l, ocurren alteraciones en la onda P. A concentraciones de 9 mEq/l, la onda P ya es difícil de identificar y cuando la concentración ya es de 10 mEq/l, se hace evidente un ECG sinusal ondulado. Estas alteraciones incluso pueden ser independientes de la concentración de potasio, pudiendo progresar precipitadamente a alteraciones terminales del ritmo cardiaco incluso en pacientes con cambios de ECG moderados. Por eso la hiperkalemia debe tratarse con urgencia.

La excitabilidad neuronal está significativamente relacionada con los niveles de potasio sérico, pero no con otros marcadores de la disfunción renal: los pacientes con potencial axonal normales, parecen tener valores normales de potasio sérico, aunque la urea y la creatinina estén elevadas. Así se concluye que las neuronas en muchos pacientes IRC están despolarizadas, y que esta despolarización es principalmente debida a la hiperkalemia (Kiernan y col., 2002).

2.2.2.6.4. Control del Magnesio en la IRC

Cerca del 99% del magnesio total corporal está localizado en el hueso en el espacio intracelular. En las células musculares esqueléticas y cardíacas es donde se encuentran las mayores concentraciones de magnesio. El magnesio es un catión esencial y es cofactor de numerosos procesos intracelulares. Es un cofactor para la ATP, un importante agente estabilizador de membrana, es necesario para la integridad estructural de numerosas proteínas intracelulares y ácidos nucleicos. Es cofactor de más de 300 enzimas, regulador de canales iónicos y modulador de la fosforilación oxidativa. También está implicado en la conducción nerviosa, la contracción muscular, el transporte de potasio y los canales de calcio. Como el turnover de magnesio óseo es muy bajo, los requerimientos de magnesio a corto plazo dependen del equilibrio entre la absorción intestinal y la excreción renal, por lo tanto el riñón juega un papel fundamental en la homeostasis del magnesio. La hipermagnesemia inhibe la reabsorción

de magnesio, incrementando así su excreción. La excreción renal de magnesio está disminuida en estados de hipomagnesemia, descenso en la ingesta de magnesio, deshidratación, depleción de la volemia hipocalcemia, hipotiroidismo el hiperparatiroidismo. La ingesta dietética de magnesio es la única fuente por la cual se repletan los almacenes de magnesio. La absorción intestinal neta está afectada por la absorción fraccional intestinal de magnesio en cada segmento específico del intestino, por la longitud del segmento y por el tiempo de tránsito del bolo alimentario. La 1,25-dihidroxi-vitamina D puede incrementar moderadamente la absorción intestinal de magnesio.

El Magnesio en la IRC

La excreción renal es la mayor ruta de eliminación de magnesio corporal y podría esperarse un balance positivo de magnesio en condiciones de IRC. Sin embargo, hay un descenso compensatorio en la reabsorción tubular para mantener una excreción urinaria adecuada de magnesio incluso cuando la velocidad de filtración glomerular es muy lenta. Sin embargo, en la IRC avanzada, la limitada capacidad del riñón para excretar una sobrecarga de magnesio tiene como consecuencia una concentración tóxica del ión en suero. Mientras la intoxicación de magnesio es una amenaza real cuando se administran fármacos con contenido en magnesio, el balance de magnesio puede ser normal o incluso bajo en pacientes urémicos. Ésto se debe normalmente a una ingesta baja en magnesio combinada con la alteración de la absorción intestinal de magnesio que caracteriza a la insuficiencia renal crónica. Esta alteración en la absorción intestinal de magnesio está relacionada con la deficiencia en a la síntesis de metabolitos activos de la vitamina D por la disfunción renal (Mountokalakis, 1990).

La presencia de elevados niveles de magnesio sérico es algo casi exclusivo de la insuficiencia renal. A GFR menores de 15 ml/min, la excreción fraccional de magnesio puede no aumentar lo suficiente como para prevenir el establecimiento de un balance de magnesio positivo. Esta situación es aún más marcada si la dieta se suplementa con antiácidos que contienen magnesio o catárticos. Los incrementos de magnesio en plasma moderados son bien tolerados, pero a concentraciones superiores a 4 mEq/L,

pueden ocurrir pérdidas de reflejos de los tendones, parálisis respiratorias y paro cardíaco (Falkenhain y col., 2004).

Además se han observado niveles de magnesio sérico significativamente superiores en pacientes IRC con encefalopatía comparado con pacientes IRC sin encefalopatía, de manera que a mayor nivel de confusión mental, mayores eran los niveles de magnesio sérico. La mejora en el estado neurológico está correlacionada positivamente con el descenso en los niveles de magnesio sérico (Sharma y col., 1990).

El descenso en la concentración **intracelular** de magnesio libre está asociado a la hipertensión y refleja un desorden en el medio iónico celular. Hay una correlación significativa entre el magnesio intracelular y la presión sanguínea sistólica y diastólica en la población IRC. En los pacientes IRC, la concentración de magnesio intracelular es similar a la encontrada en pacientes sanos. No hay correlación entre la concentración de magnesio intracelular y la PTH plasmática, el magnesio plasmático total o el calcio plasmático. Estos datos sostienen el rol de la concentración de magnesio intracelular de manera específica, y de las alteraciones del medio intracelular de manera más general, en la fisiopatología de la hipertensión en la IRC (Irish y col., 1997).

2.2.2.7. Control del fósforo y el calcio en la IRC.

Son dos hormonas las encargadas de mantener los niveles séricos normales de calcio y fósforo: la hormona paratiroidea y el 1,25(OH)₂-vitamina D₃ (calcitriol), metabolito activo de la vitamina D₃. Estas dos hormonas pueden actuar sobre tres órganos diana: el hueso, el riñón y el intestino. El riñón juega un papel fundamental en la regulación de los niveles séricos normales de calcio y fósforo, por lo que se detectan rápidamente alteraciones en los niveles de estos iones en los procesos de insuficiencia renal crónica (IRC). Estas alteraciones son la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a diálisis.

Regulación normal de Calcio

Los niveles normales de calcio están estrechamente controlados en un rango estrecho entre los 8.5 y 10.5 mg/dl. Del total del Calcio ingerido solo el 25-45% es absorbido.

Es un elemento esencial en el cuerpo humano. El 99% del calcio corporal está localizado en el hueso. El calcio tiene una función crítica en los espacios intracelular y extracelular y sus niveles se mantienen constantes en un estrecho intervalo en ambos espacios. Además de su papel en el hueso, juega otros papeles vitales en la transmisión del impulso nervioso, la contracción muscular, la coagulación sanguínea, la secreción hormonal, la adhesión intracelular y es segundo mensajero en diversos procesos. En su regulación están implicados la absorción intestinal, la excreción renal, la resorción ósea, la hormona PTH y el hígado a través de su participación en el metabolismo de la Vitamina D o calcitriol. Las secreciones pancreáticas y biliar son extremadamente ricas en calcio. Las personas sanas tienen capacidad para protegerse de una sobrecarga de calcio, causada por un exceso de la ingesta, mediante la reducción de la absorción intestinal de calcio y el aumento de la excreción de renal. Sin embargo, a medida que la función renal disminuye, el riñón pierde esta capacidad de protección frente a la sobrecarga de calcio. (Moe, 2004).

Regulación normal de fósforo

Las concentraciones fisiológicas de fósforo sérico en adultos sanos oscila entre 2.5 y 4.5 mg/dl. El 80%-85% del fósforo corporal se encuentra en el esqueleto. El resto está distribuido por el cuerpo en forma de compuestos orgánicos fosforados. En el fluido extracelular, incluido el suero, el fósforo está presente mayoritariamente en forma orgánica. En el suero, más del 85% del fósforo está presente como ión libre y menos del 15% está unido a proteínas.

El fósforo juega un papel importante en varios aspectos del metabolismo celular, incluidos la síntesis de ATP, que es la fuente de energía de muchas reacciones celulares, y la concentración de 2,3-difosfoglicérido, que regula la disociación del oxígeno de la hemoglobina. El fósforo también es un componente importante de los fosfolípidos en las membranas celulares. Los cambios en el contenido y concentración de fósforo pueden modular la actividad de numerosos vías metabólicas.

Los mayores determinantes de la concentración de fósforo son la ingesta dietética, la absorción intestinal, la excreción urinaria y los intercambios entre el espacio intracelular y extracelular. Posibles alteraciones en alguno de estos pasos puede derivar en hipofosfatemia o hiperfosfatemia.

El riñón juega un papel muy importante en la regulación de la homeostasis del fósforo, siendo la vía de excreción mayoritaria. La mayoría del fósforo inorgánico sérico es ultrafiltrable a nivel del glomérulo. A niveles normales de fósforo y con una ingesta normal de fósforo, el riñón filtra aproximadamente 6-7 g/d de fósforo, de los cuales el 80-90% es reabsorbido por los túbulos renales y el resto es excretado en orina. La mayoría del fósforo filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal por un proceso gradiente-dependiente de sodio (Na-P cotransporte). Factores tales como la elevada ingesta de fósforo en la dieta, la PTH, las acidosis metabólicas crónicas, la calcitonina, la hipocalcemia y la hipercalcemia pueden regular negativamente la reabsorción tubular proximal del fósforo. Otros como la ingesta disminuida de fosfato, la hormona del crecimiento, la 1,25(OH)₂-vitamina D₃, y la ingesta elevada de calcio y potasio pueden incrementar la reabsorción de fósforo. Cuando la función renal cae por debajo de los 20-25 mL/min, el incremento de los niveles de PTH no pueden aumentar la excreción de fósforo y tiene como consecuencia el desarrollo de la hiperfosfatemia. El mantenimiento de niveles normales de fósforo sérico es posible incluso en estadios avanzados de la enfermedad renal, pero a consecuencia de un empeoramiento del hiperparatiroidismo secundario. (Moe, 2004).

La hormona paratiroidea

Una función primaria de la PTH es mantener la homeostasis de calcio. Cambios muy leves en la concentración de calcio ionizado extracelular son los primeros determinantes de las fluctuaciones minuto a minuto en la secreción de PTH. La homeostasis mineral se lleva a cabo por la PTH a través de cuatro mecanismos:(1) modificando la liberación de calcio y fósforo a la sangre desde al hueso mediante un cambio en la disolución del mineral óseo, la formación y resorción ósea; (2) reduciendo la reabsorción renal tubular de fósforo; (3) incrementando la reabsorción renaltubular de calcio y (4) por control indirecto de la absorción gastrointestinal de calcio y fósforo a

través de la síntesis de calcitriol. Como el riñón juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y fósforo, esos mecanismos están desequilibrados durante la insuficiencia renal crónica, resultando que el descenso en los niveles de calcio sérico ionizado conduce al hiperparatiroidismo secundario (HPTS) (Moe y Druke, 2003).

La PTH aumenta la reabsorción de calcio mediante la inserción de canales de calcio en la rama ascendente del asa de Henle, y probablemente mediante la estimulación de los transportadores Na/Ca y Ca ATPasa en el túbulo distal. La PTH asimismo incrementa la excreción renal de fósforo en el túbulo proximal mediante cambios en la señal intracelular que afectan a los transportadores de Na/Pi (Moe, 2004).

Los receptores de calcio (CaRs) median el efecto del calcio en tejidos renal y paratiroides, y son los responsables de la rápida respuesta (en segundos) de los cambios en la concentración de calcio ionizado. En la célula paratiroides, la hipercalcemia incrementa la unión CaRs-Ca, que reduce la secreción de PTH e incrementa la degradación de PTH. Los CaRs también participan en la homeostasis renal de calcio (Moe, 2004)

La transcripción génica de la PTH es inhibida por la 1,25-dihidroxi-vitaminD₃, la calcitonina y la hipercalcemia, y es activada por la hipocalcemia, los glucocorticoides y los estrógenos. La hipercalcemia puede incluso incrementar la degradación intracelular de PTH. La hipomagnesemia puede bloquear la secreción de PTH. La 1,25-dihidroxi-vitaminD₃ reduce la síntesis de PTH y además regula la expresión de los receptores de la vitamina D (VDR) y regula la proliferación de células paratiroides (Moe, 2004).

Además la hiperfosfatemia reduce los niveles de calcio sérico, estimulando la secreción de PTH mediante la regulación negativa de los CaR. Este descubrimiento tiene importantes implicaciones en los pacientes con insuficiencia renal (Moe, 2004).

Recientemente se ha descubierto que los pacientes con IRC necesitan niveles de calcio sérico suprafisiológicos para suprimir a liberación de PTH, probablemente, por la presencia de niveles elevados de fósforo (Moe, 2004).

Esta interrelación entre calcio, fósforo y calcitriol en la regulación de la síntesis de PTH es compleja e imposible de evaluar completamente en humanos ya que cambios en uno de estos parámetros causa cambios rápidos en los otros. Sin embargo parece ser que es el calcio el principal estimulador de la síntesis de PTH, mientras que el calcitriol es el principal inhibidor. La presencia de hiperfosfatemia altera ambos mecanismos homeostáticos (Moe, 2004).

Los receptores de la PTH están distribuidos abundantemente por todo el organismo, aunque son más abundantes en el riñón y en el hueso. Es por eso que el exceso de la liberación de PTH, aunque afecta predominantemente al metabolismo mineral, también existen manifestaciones extraesqueléticas como la encefalopatía, la anemia, las calcificaciones extraesqueléticas, la neuropatía periférica, la disfunción cardíaca, la hiperlipidemia y la impotencia (Moe, 2004).

La Vitamina D

Aunque la vitamina D₃ es metabólicamente inactiva, se metaboliza en el hígado a 25(OH) D y posteriormente en el riñón, mediante la enzima 1- α -hidroxilasa, a 1,25-hidroxi-vitamina D₃, metabolito de importantes efectos. Su función más importante está localizada en el intestino delgado, donde regula la absorción intestinal de calcio y en menor grado de fósforo. Además, la 1,25-hidroxi-vitamina D₃ actúa directamente suprimiendo la síntesis de PTH. También parece tener un efecto importante sobre el turnover óseo promoviendo la diferenciación y actividad de los osteoclastos y osteoblastos (Moe, 2004).

La hipercalcemia inhibe directamente la liberación y síntesis de PTH. La hipercalcemia y la disminución de los niveles de PTH contribuyen a disminuir la actividad de la enzima 1- α -hidroxilasa, descendiendo la síntesis de 1,25-(OH)₂D₃. La hipercalcemia estimula las células c del tiroides para aumentar la síntesis de calcitonina (CT). El incremento de CT y el descenso de PTH bloquean la resorción ósea. Niveles reducidos de PTH y 1,25-(OH)₂D₃ inhiben la reabsorción de calcio en los túbulos distales e incrementando así la excreción de calcio. El descenso de 1,25-(OH)₂D₃ hace disminuir la absorción intestinal de calcio. Estos efectos contribuyen a la restauración de los valores normales de Ca.

La hipocalcemia estimula tanto la liberación como la síntesis de PTH. Tanto la hipocalcemia como el incremento de PTH aumentan la actividad de la del enzima 1- α -hidroxilasa en el túbulo proximal y las nefronas incrementan la síntesis de 1,25-(OH) $_2$ D $_3$. La PTH aumenta la resorción ósea por los osteoclastos. La PTH y 25-(OH) $_2$ D $_3$ estimulan la reabsorción de calcio en el túbulo distal. La 25-(OH) $_2$ D $_3$ incrementa la absorción gastrointestinal del calcio de la dieta. Todos estos mecanismos contribuyen a la restauración de los valores normales de Ca. Este aumento de los niveles de 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ tiene a su vez un efecto feedback en la glándula paratiroides que tiene como consecuencia la reducción de la secreción de PTH, completándose así la regulación endocrina. La PTH no inhibe directamente su propia síntesis, esta es una de las razones por la cual los niveles de PTH aumentan en presencia de la IRC, donde la 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ no se sintetiza en cantidades suficientes. La enzima 1- α -hidroxilasa en el riñón es uno de los puntos de regulación de la 1,25-(OH) $_2$ D $_3$, mediante numerosos estímulos como la PTH, la hipocalcemia, la hipofosfatemia, los estrógenos, la prolactina, la hormona de crecimiento y la propia 1,25-(OH) $_2$ D $_3$. Es por eso que existe una deficiencia de 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ en casi todos los pacientes IRC debido a la incapacidad de responder adecuadamente a éstos estímulos fisiológicos (Moe, 2004). En la IRC, el número reducido de células en el túbulo proximal, debido a la pérdida de masa renal, causa un descenso cuantitativo en la síntesis de 1,25-(OH) $_2$ D $_3$. La pérdida de la masa renal también altera la excreción renal de fósforo y electrolitos. Estos deterioros más tarde disminuyen la actividad de la 1- α -hidroxilasa, descendiendo los niveles de 1,25-(OH) $_2$ D $_3$, cuya deficiencia decrece la absorción intestinal de calcio, conduciendo a la hipocalcemia, que es aumentada por el efecto directo de la hiperfosfatemia. La hipocalcemia y la hiperfosfatemia estimulan la síntesis y liberación de PTH. La producción de PTH está aumentada debido al déficit de 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ (que normalmente inhibe su transcripción). En la IRC la expresión de CaRs puede estar reducida en las células paratiroides, haciéndola menos sensible a los niveles de calcio plasmático.

La vitamina D $_3$ es una hormona extremadamente importante en la absorción intestinal de calcio. Existen dos rutas en la absorción intestinal de calcio a través del epitelio intestinal. La vía paracelular es la vía pasiva, predominante y no saturable,

puede estar indirectamente influenciada por la 1,25-hidroxi-vitamina D₃ la cual es capaz de alterar las estrechas uniones de la estructura intracelular, haciéndola mas permeable al movimiento del calcio. Sin embargo la 1,25-(OH)₂ D₃ fundamentalmente controla la absorción activa de calcio. En este caso el calcio se mueve contra gradiente de concentración a través de los canales de calcio y se une al complejo actina-miosina-calmodulina I. Cuando la calmodulina se satura, el gradiente de concentración no es favorable y la absorción se enlentece. Bajo la influencia del calcitriol, las células epiteliales incrementan su síntesis de calbindina. El calcio se une a la calbindina descargando el complejo calcio-calmodulina favoreciendo de nuevo el paso de calcio a favor de gradiente de concentración.

La 1,25-hidroxi-vitamina D₃ también es activa a nivel renal, donde existen receptores específicos (VDR). Sin embargo no se conocen muy bien los mecanismos de acción. La 1,25-hidroxi-vitamina D₃ aumenta la producción de calbindina facilitando la reabsorción de calcio en segmentos distales. Además, inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal. Aunque este mecanismo aún no se conoce, se cree que puede tratarse de un efecto aditivo al efecto de la PTH (Moe, 2004).

La Vitamina D puede promover o inhibir la transcripción de RNAm de proteínas como la proteína ligadora de calcio, la enzima 25-hidroxi-vitaminaD₃24 hidroxilasa y la hormona paratiroides.

Complicaciones derivadas del desequilibrio del metabolismo del calcio y el fósforo

El Hiperparatiroidismo Secundario

A medida que avanza la insuficiencia renal, la reducción de la masa renal funcionante hace cada vez más difícil la excreción normal del fósforo ingerido en la dieta (González y Martin, 1998). El nivel normal de fósforo sérico se mantiene gracias a un descenso compensatorio en el índice de reabsorción renal tubular de fósforo mediada por una elevación de los niveles séricos de PTH y a mecanismos PTH independientes. Cuando la velocidad de filtración glomerular desciende a 20-25 ml/min, la PTH no puede incrementar la excreción de fósforo más aún y se produce la hiperfosfatemia, que tiene como resultado el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) (Ca¹²). La retención de fósforo inhibe la 1- α -hidroxilasa limitando

la producción de calcitriol. La producción de 1- α -hidroxilasa también por el daño renal en sí mismo y el estado urémico. Esta reducción de la 1,25-hidroxi-vitamina D₃ trae consigo un aumento en la liberación de PTH así como un descenso en la absorción intestinal de calcio y fósforo. La alteración de la absorción intestinal de calcio conduce a un descenso relativo en el calcio sérico ionizado, que contribuye al aumento del HPTS (Moe, 2004). En condiciones normales, el calcitriol actúa directamente reduciendo la síntesis de PTH uniéndose a los receptores de la vitamina D en las células paratiroides y desencadenando mecanismos que reducen la transcripción de PTH. El calcitriol también puede inhibir la síntesis de PTH incrementando la absorción intestinal de calcio. En la IRC, la síntesis de calcitriol está reducida y el *feedback* endocrino que controla la síntesis de PTH, está desequilibrado (Moe y Druke, 2003).

Pasado el tiempo, la glándula paratiroides pierde sensibilidad frente a la supresión *feedback* del calcio y el calcitriol, causando secreciones continuas de PTH y agravando el HPTS. La continua estimulación de la secreción de PTH induce irreversiblemente la hiperplasia de las glándulas paratiroides. Además los niveles continuamente elevados de PTH aumentan la remodelación ósea pudiendo ocasionar osteítis fibrosa quística. La patología ósea posterior se caracteriza por una remodelación excesiva con incremento del número y actividad osteoblástica y osteoclástica (Moe, 2004).

Estudios recientes han demostrado que la hiperfosfatemia es capaz de estimular directamente la síntesis de PTH independientemente de los cambios en los niveles séricos de calcio o calcitriol. Es más, hoy en día hay evidencias que sostienen que al fósforo, el calcio y la 1,25-hidroxi-vitamina D₃, todos pueden actuar directamente en la regulación de la secreción de PTH (Moe, 2004). Los resultados de algunos estudios demuestran que a pequeños descensos en el ClCr (50-60 ml/min), es decir, en grados moderados de la IRC, la concentración de fósforo y potasio aumentan, independientemente de factores como la ingesta de calcio, fósforo, potasio y proteínas y el uso de inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) o de antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs). Otros difieren encontrando que los niveles de fósforo sérico era inferior que en pacientes control. Esto ha servido para argumentar que unos niveles elevados de fósforo no parecen jugar un papel importante en la patogénesis del HPTS en la IRC media a moderada. En lugar de eso, la iniciación y

mantenimiento del HPTS vendría ocasionado por una deficiencia de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D. Sin embargo, la observación de bajos niveles de fósforo en sujetos con IRC media a moderada no está documentada consistentemente. Un incremento sutil en la concentración de fósforo en sujetos IRC media a moderada contribuye al incremento de los niveles de PTH aún cuando la concentración de fósforo permanece dentro del rango normal. Este incremento de fósforo puede no ir acompañado del correspondiente descenso en calcio, como predijo la hipótesis de Bricker, sino que estarían implicados otros mecanismos, como el efecto directo del fósforo sobre la glándula paratiroides.

Calcificaciones extravasculares.

La lista de efectos perjudiciales asociados con el HPTS es extensa y comienzan en estadios tempranos de la IRC. Dos áreas mayoritarias son las concernientes a la osteodistrofia renal (que incluye la osteítis fibrosa quística y la enfermedad ósea adinámica) y la calcificación vascular progresiva, además del incremento del riesgo de mortalidad (Moe y Druke, 2003).

Estudios realizados por Levin y col. puntualizaron que los pacientes con concentraciones plasmáticas de fósforo mayor a 6.5 mg/dl tienen un riesgo de coronariopatía un 41% más elevado comparado con los que tienen unas concentraciones plasmáticas de fósforo inferiores. Cada vez es mayor la evidencia de que existe un nexo de unión entre la enfermedad cardiovascular y el metabolismo mineral. Estudios epidemiológicos muestran una asociación entre osteoporosis y mortalidad cardiovascular. Nuevas técnicas de imagen no invasivas relacionan el contenido de calcio en las coronarias y la mortalidad en la población general y en diálisis. Además la evidencia de que la calcificación vascular es un proceso activo de osteogénesis en la pared del vaso, refuerza esta relación entre tejido óseo y vascular. Jono y col. demostraron en células de músculo liso vascular en cultivo, que la concentración de fósforo incrementa de una manera dosis dependiente la expresión de proteínas propias del hueso como la osteocalcina y la cbfa-1.

Experimentos realizados en ratas sometidas a nefrectomía subtotal demuestran que los animales sometidos a una dieta alta en fósforo, comparados con los que recibían

una dieta baja en fósforo, desarrollaban mayor fibrosis cardiaca y engrosamiento de la pared de la microvasculatura miocárdica.

Por tanto el fósforo es arteriotóxico a través de varias vías: 1. Induce el cambio fenotípico de células de músculo liso vascular a osteoblasto, favoreciendo el proceso activo de mineralización de la pared del vaso; 2. Favorece la calcificación vascular elevando el CaXP; 3. estimula el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario. La PTH ejerce un efecto favorecedor de la fibrosis sobre el corazón y la pared del vaso; 4. Favorece de una manera directa la fibrosis cardiaca y la hipertrofia de la pared arterial. Es mas, la calcificación de tejidos blandos incluye la calcificación de las válvulas cardiacas y del miocardio, que también son efectos importantes sobre la función cardiaca (Moe y Druke, 2003). Estas alteraciones provocan anomalías estructurales y funcionales de los vasos y el corazón. Quizás la consecuencia más evidente para el nefrólogo es la isquemia sobre los territorios afectos. Sin embargo, la evidencia actual implica las anomalías en la distensibilidad como un importante mediador de los eventos cardiovasculares en la IRC. Cuando en animales de experimentación se sustituye la aorta por un tubo rígido se observa insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca y muerte. El aumento en la TAS, el descenso de la TAD y la PP reflejan la rigidez arterial y a su vez son potentes predictores de mortalidad cardiovascular en la IRC. El papel patogénico de la hiperfosfatemia es silente y precoz, ya que un nivel sérico de fosfato dentro de la normalidad no descarta que exista balance positivo de dicho elemento. Ya cuando el aclaramiento de creatinina del paciente es de 60 ml/min, descienden los niveles de vitamina D, se incrementa la PTH y desciende la capacidad de excreción de fósforo y calcio por el riñón. Incluso antes del inicio de diálisis la prevalencia de calcificaciones vasculares es superior a la de la población general.

Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que el daño en largas arterias conductoras es un factor predominante. La enfermedad macrovascular se desarrolla rápidamente en pacientes con ESRD y es responsable de: la elevada incidencia del fallo congestivo cardiaco, la hipertrofia ventricular izquierda (LVH), la isquemia coronaria, la muerte súbita, infartos y la enfermedad arterial periférica. Las causas subyacentes mas frecuentes de esas complicaciones son las lesiones oclusivas

debidas a placas ateromatosas, y estrechamientos arteriales debidos a arteriosclerosis caracterizadas por dilatación e hipertrofia de las arterias de larga capacidad y conducción. Un estudio reciente ha demostrado que la escasa supervivencia y excesiva muerte cardiovascular en pacientes ESRD se puede predecir según la hiperfosfatemia (Marchais y col., 1999).

Osteodistrofia renal

La osteodistrofia renal es una complicación común y potencialmente debilitante en el HPTS. Se manifiesta con dolores óseos generalizados que producen deformidad en las falanges distales que se acortan y redondean (palillo de tambor), pérdida de estatura por disminución del tamaño de las vértebras, aumento del diámetro antero-posterior del tórax, calcificaciones extraóseas, tumores pardos y fracturas. En condiciones de niveles de PTH elevados, el turnover del hueso es excesivamente rápido, resultando un tejido óseo estructuralmente inferior que reemplaza la forma laminar normal. Tanto la formación ósea osteoblástica como la resorción ósea osteoclástica están aceleradas, resultando un incremento de la fibrosis peritrabecular, o la osteítis fibrosa quística. Sin embargo, la enfermedad ósea adinámica es usual en presencia de niveles de PTH relativamente bajos para pacientes con IRC. La enfermedad ósea adinámica se caracteriza por la baja velocidad de formación ósea, normal o reducidas cantidades de osteoide, ausencia de fibrosis peritrabecular y escaso número de osteoblastos y osteoclastos. Esta patología suele ser asintomática, pero provocan un riesgo elevado de fracturas e hipercalcemia porque la alteración de la dinámica del hueso es incapaz de neutralizar un incremento agudo de calcio (Moe y Druke, 2003).

Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario

Control de la hiperfosfatemia

Estudios en este sentido demostraron que la restricción dietética de fosfato reduce significativamente los niveles de fósforo y PTH sérica en pacientes con IRC avanzada alimentados con una dieta muy baja en proteínas; los niveles séricos de calcio se mantuvieron invariables y el estado nutricional se mantuvo satisfactoriamente. Los niveles de calcitriol también disminuyeron ligeramente. Sin embargo, dado el riesgo de malnutrición asociado a una ingesta pobre en energía unido a una pobre aceptación y

una alta frecuencia de incumplimiento, esta estrategia podría resultar insuficiente para controlar los niveles de fósforo sérico en la mayoría de pacientes si no se dispone de un seguimiento nutricional adecuado (Moe y Druke, 2003).

Para valorar la sobrecarga de fósforo precozmente, se debe tener en cuenta no sólo su nivel sérico en un momento puntual del seguimiento sino los valores previos y sobre todo el valor de PTH de la misma determinación analítica. Ya que la colaboración del paciente para disminuir la ingesta proteica es imprescindible, el paciente debe ser asesorado del riesgo de la ingesta elevada de fósforo. Debe perderse el miedo al riesgo de desnutrición proteica ya que, debido a los hábitos culturales de las sociedades más avanzadas, el nivel de nuestra ingesta proteica habitual está muy por encima de las necesidades nutricionales. En la actualidad la dieta es la medida mas inocua para controlar la hiperfosfatemia en estadios iniciales de IRC.

Análogos del calcitriol y de la Vitamina D

La restauración de la vitamina D (mediante la administración oral o intravenosa de 1,25-hidroxi-vitamina D₃ y no la vitamina D₃ que no se hidroxilaría a nivel renal) en pacientes con HPTS ayuda a restaurar el *feedback* endocrino PTH-calcio-vitaminaD que es crítico para la homeostasis mineral y los niveles normales de calcio. Se ha demostrado que la administración de calcitriol o alfacalcidol reduce los niveles de PTH e incrementa los niveles de calcio.

Este tratamiento puede ser efectivo para suprimir la sobreproducción de PTH e preservar la histología ósea, pero también actúa en el intestino promoviendo la absorción intestinal de calcio y fósforo (siendo este último un efecto indeseable). Estas acciones pueden conducir a un incremento del calcio sérico, empeorándose de una parte la hipercalcemia (favoreciendo así las calcificaciones extraesqueléticas de vasos sanguíneos y tejidos blandos) (González y Martín, 1998) y de otra la hiperfosfatemia, e incluso incrementando al producto Ca_xP por lo que este tratamiento debe estar cuidadosamente monitorizado y la dosis ajustada a las fluctuaciones en los niveles de calcio y fósforo (Moe y Druke, 2003).

En casos de IRC media a moderada, no es recomendable el uso de calcitriol ya que éste puede interferir con la excreción creatinina (González y Martín, 1998). Por

todo ello es necesario tener en cuenta que los intereses del hueso y los del vaso no siempre van en el mismo sentido, por ejemplo, aportar calcio y/o vitamina D puede frenar el hiperparatiroidismo secundario pero favorece las calcificaciones vasculares en presencia de una hiperfosfatemia.

Paratiroidectomía

A pesar de los avances en el tratamiento del HPTS, un significativo número de pacientes permanecen refractarios a la terapia. En estos pacientes la hiperfosfatemia y/o la hipercalcemia conducen a una elevación del producto CaxP asociado a una avanzada hiperplasia de las glándulas paratiroides, haciendo imposible la supresión de la secreción de PTH. Cuando esto ocurre la Paratiroidectomía quirúrgica actualmente representa la única solución para corregir el efecto perjudicial del HPTS (Moe y Druke, 2003). Los pacientes paratiroidectomizados alcanzan inmediatamente un alivio en las molestias musculoesqueléticas y un descenso rápido en los niveles de calcio y fósforo sérico como consecuencia del síndrome del “hueso hambriento”. El tratamiento quirúrgico presenta varios riesgos que dan lugar a la tendencia a infrautilizarlo (Moe, 2004).

Futuros tratamientos para el HPTS

Actualmente se están desarrollando nuevos tratamientos como los nuevos quelantes de fosfato y los calcimiméticos que son moduladores alostéricos de los receptores sensores de calcio (CaRs) de las glándulas paratiroides, cuyo objetivo directo son los mecanismos moleculares por los cuales el calcio modula la secreción de PTH es decir, estos compuestos incrementan la sensibilidad de los CaRs suprimiendo la secreción de PTH. A diferencia de los esteroides de la Vitamina D, cuyo comienzo de acción en la síntesis de PTH es lento y cuyo efecto dura muchas horas, los agentes que actúan sobre los CaRs reducen la secreción de PTH rápidamente, incluso en varios minutos.

Por activación directa de los CaRs, la reducción de la liberación de PTH ocurre sin el incremento concomitante de calcio extracelular. Actualmente el único agente calcimimético clínico desarrollado es el cinacalcet HCl, conocido como AMG073. Estudios preclínicos en ratas con IRC han demostrado que puede prevenir la hiperplasia

paratiroidea suprimiendo la proliferación de células del paratiroides. Estudios iniciales en pacientes dializados han demostrado que efectivamente disminuye los niveles de PTH y el producto CaxP en pacientes con IRC con HPTS. En un estudio los niveles medios de PTH descendieron un 33% en pacientes que recibieron cinacalcet HCl comparado con un incremento del 3% en pacientes a los que se les administró un placebo. Además, los niveles de CaxP encontrados en pacientes que recibieron cinacalcet HCl disminuyeron hasta un 8% comparado con el incremento del 11% experimentado en pacientes que recibieron un placebo. La habilidad de estos agentes calcimiméticos de reducir los niveles de PTH disminuyendo también el producto CaxP, sugieren que los efectos de estos agentes pueden ser mas fisiológicos y menos tóxicos en el tratamiento del HPTS y podrían ser usados solos o asociados a la vitamina D para reducir la secreción de PTH (Moe y Druke, 2003). De hecho, recientemente se han encontrado resultados muy prometedores como la supresión efectiva del 26% de la PTH después de 18 semanas de tratamiento y la reducción de los niveles tanto de calcio como de fósforo y como consecuencia el descenso del producto CaxP del 17%. Si los estudios a largo plazo confirman estos resultados estos podrían ser los primeros agentes supresores de PTH que también son capaces de reducir el producto CaxP (Moe, 2004).

2.2.2.8. Control del hierro en la IRC.

El hierro es un oligoelemento presente en el organismo humano en una relación de 45 mg de hierro por kg de peso corporal aproximadamente. Entre sus funciones fisiológicas destacan: 1.Su unión a la transferrina durante su transporte, 2.Su unión a la hemoglobina para el transporte del oxígeno (el 75% del total): el hierro unido a la transferrina llega a la médula ósea donde las células precursoras eritrocitarias lo captan para su uso en la síntesis de hemoglobina, 3. Su unión a la ferritina en hígado, bazo y médula ósea como almacén de hierro, 4. Como hierro celular formando parte de sistemas enzimáticos oxidativos como los mioglobina-citocromos y otros constituyentes celulares.

Causas de anemia en la IRC

La anemia usualmente comienza a aparecer cuando la función renal se ha deteriorado un 60%, es decir, cuando la creatinina sérica es mayor de 2.5mg/dl, y puede llegar a ser tan severa que requiera transfusiones por compromiso hemodinámica.

Algunos estudios realizados en pacientes IRC sobre la relación entre la concentración de hemoglobina (Hb) y el aclaramiento de creatinina (ClCr) han demostrado una correlación significativa entre el grado de anemia y la disfunción renal. En el 62% de los pacientes con niveles de creatinina >400 micromol/l y en el 58% de los pacientes con CCR<20ml/min/1.73m² estudiados se observó un valor de Hb<11g/dl (valor asignado como umbral para la indicación de epoetina). Independientemente del nivel de IRC, el grado de anemia es superior en mujeres que en hombres. Esto demuestra que es necesario regular los niveles de hierro y hemoglobina prevenir el desarrollo de la astenia y otros deterioros consecuencia de la anemia (Jungers y col., 2003).

La principal causa de la anemia es la disminución en la producción de la eritropoyetina (hormona sintetizada en los riñones que aumenta el número de precursores de eritrocitos), el 90% de la cual proviene del riñón. La deficiencia de eritropoyetina es un marcador de la progresión de la insuficiencia renal y es la causa más importante de anemia en pacientes IRC. Por lo general es del tipo normocítico, normocrómico, con eritrocitos irregulares en forma y relación eritroide. Otras causas son la retención de metabolitos tóxicos que inhiben la hematopoyesis y acortan la vida media eritrocitaria, la pérdida sanguínea por defecto de la agregabilidad y la adhesividad de las plaquetas secundaria a la uremia, que conduce la disminución del factor III plaquetario, la deficiencia de hierro, el hiperparatiroidismo, el hiperesplenismo y el depósito de aluminio en la médula ósea. También se presenta aumento en los niveles de prostaciclina, disminución del factor VIII y el de Von Willebrand, que predisponen al sangrado, la anemia puede estar siendo mantenida por pérdidas sanguíneas constantes (metrorragia, epístaxis o sangrado oculto en el tracto digestivo. Las inflamaciones e infecciones pueden inhibir la respuesta a la EPO y la acumulación de aluminio o la deficiencia de folato pueden conducir a un empeoramiento de la anemia en pacientes IRC en diálisis crónica. Otros factores que contribuyen a la anemia son la osteítis fibrosa derivada del HPTS y, raramente, la hemólisis aguda o crónica.

Anemia y función cardiaca

En la IRC, la anemia secundaria a la deficiencia de eritropoyetina también es un factor determinante en la hipertrofia ventricular izquierda (LVH). Se desarrolla un mecanismo de circulación hiperdinámica compensador en pacientes con capacidad de transporte de hierro reducida por causa de la anemia renal. Se han encontrado distintos patrones geométricos del ventrículo izquierdo: el concéntrico, asociado con la hipertensión excesiva, y el excéntrico, unido a un volumen excesivo relacionado con la anemia. El patrón excéntrico es dos veces más frecuente que el concéntrico en pacientes IRC debido a la anemia, que está presente en un número considerable de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (CHF). La proporción crece en proporción a la severidad de la enfermedad y con el descenso en la función renal.

El pobre pronóstico asociado con la LVH en pacientes con IRC puede ser mejorado con el control óptimo de la presión sanguínea y con la corrección de la anemia con EPO. Una regresión total o parcial de la LVH, con tratamiento de EPO puede aumentar el aporte de oxígeno miocárdico y permitir una reducción de la sobrecarga cardiaca. El principal efecto colateral de la EPO es el incremento de la presión sanguínea, la cual, si no se corrigiera, podría incrementar la sobrecarga cardiaca y contrarrestar el beneficio de la corrección de la anemia. La corrección de la anemia también corrige la disfunción plaquetaria urémica e incrementa la viscosidad sanguínea. Los niveles óptimos de hemoglobina o hematocrito para pacientes IRC aun no están establecidos, algunos estudios realizados en pacientes IRC concluyeron que los grupos con mayores niveles de hematocrito presentaban mayor mortalidad e infacciones miocárdicas. Sin embargo estudios realizados en pacientes con CHF han mostrado el beneficio de mantener la hemoglobina en niveles de 12.5 g/dl usando EPO y hierro (Maxwell y col., 2002).

Tratamiento

rHuEpo

En cuanto al tratamiento, actualmente se dispone de la eritropoyetina humana sintetizada por tecnología recombinante del DNA (rHuEpo). El desarrollo de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEpo) ha revolucionado el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal. Sin embargo, hay otros nutrientes y factores que pueden facilitar el proceso de eritropoyesis. Es más, en el tratamiento de la anemia, el conocimiento de sus funciones es crítico para asegurar la utilización óptima de la rHuEpo; algunos de ellos son necesarios para suplir carencias y otros para prevenir excesos (Mehrotra y Kopple, 2004).

Existen dos tipos de rHuEpo, la alfa y la beta, ambas de administración intravenosa o subcutánea y no presentan deferencias significativas en lo referente a su efectividad. Antes de su administración se debe descartar la presencia de las siguientes afecciones: 1. Déficit de hierro sérico, 2. Déficit de ácido fólico y/o vitamina B12 séricos, 3. Hiperparatiroidismo secundario severo, con hormona paratiroidea superior a diez veces lo normal. Si hay alteraciones en estos parámetros se deben corregir antes de su utilización. La ruta de administración recomendada es la subcutánea, en aplicaciones semanales hasta establecer los niveles propuestos de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos (si estos no se alcanzaran, se debería considerar la existencia de pérdida sanguínea adicional, por ejemplo por hemorragia digestiva). Una vez establecidos estos valores, se continúa con una terapia de sostenimiento, la cual se establece inicialmente con la mitad de la última dosis y se reajusta según controles ulteriores. En pacientes que no tengan sobrecarga de hierro se debe completar con sulfato ferroso a dosis variable según requerimientos.

Antes de empezar el tratamiento con epoetina (eritropoyetina sintética), es esencial evaluar el nivel de la anemia ($Hb < 11-12 \text{ g/dl}$) mediante las siguientes determinaciones: concentración de hemoglobina, índices hemáticos (VCM, HCM, CHCM), recuento de reticulocitos, reserva y disponibilidad de hierro, proteína c-reactiva (CPR). El límite superior se establece individualmente en la clínica práctica, procurando no exceder los 12 g/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes. (Triolo, 2003).

Efectos colaterales: la epoetina no acelera la progresión de la IRC. La presión sanguínea debe revisarse periódicamente y el tratamiento debe interrumpirse en caso de hipertensión refractaria o encefalopatía hipertensiva. En general los requerimientos de heparina no se ven incrementados, pero deben revisarse. La PRCA de anticuerpos anti-eritropoyetina se han detectado con una incidencia de 0.12-1.1 casos/10000 pacientes tratados (Triolo, 2003).

En pacientes renales tratados con epoetina beta, la anemia se corrige significativamente. En pacientes en prediálisis, el suplemento de hierro se puede administrar por vía oral. Si se da en dosis elevadas, la epoetina beta puede causar un incremento rápido de los parámetros hematológicos, especialmente en la fase inicial del tratamiento, afectando adversamente a la presión arterial, que necesita cambios en la terapia antihipertensiva. La terapia con eritropoyetina reduce e incluso elimina la necesidad de transfusión en pacientes con anemia renal crónica (Tilkian y col, 2000).

La combinación de bajas dosis de EPO y hierro intravenoso ha demostrado tener un efecto aditivo en la corrección de la anemia en pacientes IRC en prediálisis. El mantenimiento de adecuadas reservas de hierro con hierro intravenoso durante una fase posterior de mantenimiento permite que sean alcanzados y mantenidos los niveles esperados de hematocrito (35%) en dos tercios de los pacientes en prediálisis tratados con bajas dosis de EPO mientras que sólo un tercio de los no tratados con EPO lo consiguen (Silverberg y col., 2001).

Hierro

Existen tres vías de administración de hierro: la vía oral, la intravenosa y la intramuscular. (Ésta última no es recomendada debido al rechazo por parte de los pacientes al ocasionar hematomas musculares).

- El suplemento oral de hierro es el tratamiento mas barato, seguro y fácil. El sulfato, fumarato o gluconato ferroso son las preparaciones mas utilizadas. Sin embargo la efectividad de estos preparados es escasa debido a la pobre absorción de hierro intestinal, la limitada biodisponibilidad de las preparaciones orales de hierro y el escaso cumplimiento por parte de los pacientes debido a los efectos secundarios

gastrointestinales. Además presentan interacción con los agentes quelantes del fosfato. Esto hace pensar que el suplemento de hierro oral no es suficiente para garantizar unos adecuados niveles de hierro en los pacientes tratados con EPO (Gilmour y col., 1998).

- El suplemento parenteral de hierro (intravenoso) vence muchos de los problemas asociados con la administración oral de hierro. El hierro dextrano, hierro sacarato y el hierro gluconato son los preparados usados mas frecuentemente. Pueden restaurar e incluso sobrecargar las reservas de hierro (entendiendo por sobrecarga aquellas concentraciones de ferritina sérica > 300 ng/ml). Esto puede ocurrir también por causa de transfusiones múltiples de sangre (Gilmour y col., 1998). El hierro dextrano está asociado con artralgias y mialgias dosis dependientes y con reacciones anafilácticas dosis independientes en una pequeña proporción de pacientes que puede llegar a ser fatal. Sin embargo esto no ocurre con el hierro sacarato y el hierro gluconato, los cuales pueden ser utilizados como mayor seguridad (Mehrotra y Kopple, 2004).

Comparando la administración de hierro oral frente a la intravenosa en pacientes IRC en prediálisis que recibían eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO), se observó que los parámetros hematológicos (hierro sérico, ferritina sérica y saturación de transferrina) mostraron incrementos estadísticamente superiores en el grupo de administración intravenosa comparado con el grupo oral. Ninguno de los pacientes desarrolló efectos adversos como consecuencia de la administración de hierro o eritropoyetina (Aggarwal y col., 2003).

A diferencia de los suplementos de hierro orales cuya absorción está finamente regulada, las preparaciones intravenosas de hierro no tienen esa capacidad de regulación de posibles sobrecargas de hierro. Es más, la administración intravenosa de preparaciones de hierro dan lugar a un incremento rápido y no fisiológico de la carga de hierro para procesarla en un corto periodo de tiempo. El riesgo de toxicidad aguda con los preparados de hierro parenterales comerciales disponibles es reducida por su particular estructura química que minimiza la liberación de hierro catalíticamente activo en el espacio extracelular. Sin embargo puede haber un nivel de toxicidad bajo, clínicamente inapreciable en cada inyección i.v. de esas preparaciones. Más aún la administración rutinaria de de Fe i.v. de manera regular sin estrecha monitorización de

las reservas de hierro puede resultar en una sobrecarga de hierro en algunos pacientes. El hierro cataliza la peroxidación lipídica y la producción de radicales hidroxilo y así promueve el estrés oxidativo, la citotoxicidad y el daño tisular, la enfermedad cardiovascular y la inflamación que son consecuencias bien conocidas de la IRC.

La hipótesis del hierro propone que el exceso de hierro está asociado con la elevación del riesgo de enfermedad cardiovascular. Mientras algunos estudios han encontrado una asociación entre altos niveles de hierro o elevado consumo de hierro con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con o sin enfermedad renal, otros no han encontrado esa asociación. Además, la sobrecarga de hierro se ha visto implicada en la patogénesis de la enfermedad renal.

Los mecanismos subyacentes la sobrecarga de hierro y la enfermedad cardiovascular y el daño renal no han sido elucidados correctamente. Como consecuencia de la sobrecarga de hierro se ha visto que puede derivar en glomeruloesclerosis, atrofia tubular, fibrosis intersticial y deposición de hierro en el glomérulo y túbulos proximal y distal. Esas lesiones renales están asociadas y quizá causadas por un incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y disponibilidad disminuida de óxido nítrico. El hierro facilita la generación de radicales hidroxilo citotóxicos altamente reactivos ($\cdot\text{HO}$) ya que cataliza la interacción del ión superóxido (O_2^{\ominus}) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por la reacción de Fenton o Haber-Weiss. Además el hierro cataliza la peroxidación de lípidos insaturados y la generación de lipoperóxidos que son capaces de promover la aterosclerosis y el daño renal. Es más, la sobrecarga de hierro puede incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular promoviendo infecciones e inflamaciones y limitando la actividad del NO en los vasos ateroscleróticos.

El estrés oxidativo puede estar ocasionado por la generación incrementada de ROS, depleción de antioxidantes o ambos. La nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa ha emergido como la fuente mayoritaria de ROS en el sistema renal y cardiovascular.

En estudios realizados en ratas IRC tres meses después de una única infusión intravenosa de hierro dextrano, se observó que la administración de hierro no influía sobre la presión arterial ni sobre el ClCr. La administración de hierro indujo un incremento significativo en la hemoglobina hemática, concentración de hierro sérico y saturación de transferrina tanto en el grupo IRC como en el grupo control pero también aumentó la concentración de productos de la peroxidación lipídica, malondialdehidos en las ratas IRC, mientras que el aumento fue insignificante en el grupo control. La concentración plasmática de LDL oxidada aumentó en el grupo IRC, pero no hubieron cambios en el grupo control (Lim y Vaziri, 2004).

Los efectos secundarios han sido atribuidos a la elevada velocidad de administración que tienen como consecuencia la sobre saturación de transferrina, permitiendo que circule el hierro libre y cause toxicidad. Sin embargo la sobresaturación de transferrina no es necesariamente predictiva de efectos adversos ya que pacientes con TSAT>100% no desarrollan necesariamente reacciones adversas. En condiciones normales casi todo el hierro no unido a un grupo hemo o a ferritina, está unido a transferrina. Cuando la ferritina está totalmente saturada, el plasma puede contener hierro libre o unido no específicamente a proteínas plasmáticas, agravando la toxicidad de radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno que se forman constantemente en el cuerpo.

Para evitar la sobresaturación de la transferrina y quizá así el riesgo de toxicidad, se ha sugerido disminuir la velocidad de administración. Para una seguridad razonable en pacientes no hemodializados, no son recomendables dosis elevadas ya que tienen asociada una alta incidencia de efectos secundarios severos (Bastani y col., 2003).

Vitamina C

La Vitamina C es un adyuvante importante para la terapia de la anemia ya que mantiene al hierro en estado reducido, que es la forma en la que el hierro es absorbido a nivel intestinal (Mehrotra y Kopple, 2004).

Vitamina D

La contribución del HPTS a la anemia en la IRC ha sido investigada durante los últimos 30 años. Los efectos beneficiosos de la vitamina D en el tratamiento de la anemia parecen deberse a dos factores:

En primer lugar, puede ser resultado de la mejora del HPTS. La fibrosis medular asociada con el HPTS esta correlacionada con la resistencia a la rHuEpo y la paratiroidectomía parece estar asociada a con un incremento del hematocrito con o sin descenso de la dosis de rHuEpo. De hecho, la paratiroidetomía puede ir acompañada de una reticulocitosis y un incremento marcado de la eritropoyetina en suero. Es mas, hay evidencias de que la PTH inhibe directamente la eritropoyesis y que aumenta la fragilidad de los eritrocitos, lo que puede explicar el rápido incremento de la concentración de hemoglobina observada en algunos pacientes tras una paratiroidectomía. Sin embargo no todos los investigadores confirman el efecto inhibitorio de la PTH en la eritropoyesis.

En segundo lugar parece haber un efecto directo de la vitamina D en la hematopoyesis. Esto puede explicar que los niveles de hemoglobina pueden aumentar sin un descenso concomitante de la PTH sérica en pacientes que mantienen un tratamiento de diálisis que reciben altas dosis de alfacalcidol. La adición de calcio y 1,25-dihidroxi-colecalciferol a un cultivo celular ha demostrado que atenúa el descenso de la velocidad de crecimiento, asociado a la anemia, de unidades formadoras de colonia de eritrocitos (Mehrotra y Kopple, 2004).

Ácido fólico

El ácido fólico es un nutriente clave para la eritropoyesis, sirve como cofactor para la síntesis de DNA y sus requerimientos están incrementados de cara al aumento del turnover celular (Mehrotra y Kopple, 2004).

Vitamina B6 (piridoxina)

La vitamina B6 es un cofactor en la formación de ácido d-aminolevulínico, un paso crucial en la síntesis del grupo hemo. También juega un papel potencialmente importante en la incorporación de hierro en la protoporfirina, paso final de la síntesis del grupo hemo. De hecho es un nutriente importante en la eritropoyesis (Mehrotra y Kopple, 2004).

Vitamina B12

La deficiencia de Vitamina B12 es inusual en pacientes en diálisis ya que es una molécula grande, difícil de dializar. Tampoco hay pérdidas urinarias en la IRC ni en la ESRD (Mehrotra y Kopple, 2004).

Carnitina

El aumento de la fragilidad osmótica conduce a la reducción de la supervivencia de eritrocitaria. Como la L-carnitina tiene una función clave en el metabolismo lipídico, varios investigadores han postulado que la deficiencia de L-carnitina o las alteraciones en su metabolismo pueden contribuir a la reducción de la supervivencia eritrocitaria en la uremia. Matsumara y col. demostraron un incremento de la fragilidad osmótica eritrocitaria en personas con bajos niveles de carnitina. La administración de L-carnitina ha sido asociada a una mejora de la fragilidad de la membrana celular eritrocitaria (Mehrotra y Kopple, 2004).

Hormona del crecimiento y factor de crecimiento tipo insulínico-I

El factor de crecimiento tipo insulínico-I (IGF-I) también llamado somatomedina C es un mediador clave en la función anabólica de la hormona del crecimiento. Hay una evidencia creciente que la IGF-I recombinante humana estimula la eritropoyesis *in vitro* y también *in vivo* en ratas, especialmente durante el crecimiento acelerado. Es mas, algunos estudios en humanos con ESRD sugieren que existe correlación entre el hematocrito y los niveles de IGF-I y no con los niveles de eritropoyetina sérica.

En personas con deficiencia de hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) puede conducir a un aumento de la eritropoyesis, un incremento del volumen sanguíneo total y un aumento del agua corporal total sin un aumento concomitante en los niveles de eritropoyetina sérica. Sin embargo en pacientes anémicos IRC tratados con rhGH, la reticulocitosis que ocurre esta asociada a un aumento en los niveles de eritropoyetina sérica. Estudios realizados en ratones con IRC sugieren que la administración de IGF-I puede tener un efecto sinérgico en la respuesta a la terapia con eritropoyetina (Mehrotra y Kopple, 2004).

2.2.2.9. Elementos minerales traza y ultratrazas en la dieta del paciente IRC.

Durante las últimas décadas, la investigación en la toxicidad urémica se ha centrado casi exclusivamente en la retención y eliminación de compuestos orgánicos. Los inorgánicos, sin embargo, pueden inducir alteraciones biológicas, bioquímicas y/o funcionales. Los cambios en la homeostasis de agua y electrolitos desempeñan un papel importante en la función fisiológica y los cambios en la concentración de elementos traza a veces también tiene impacto sobre la morbilidad.

Atendiendo al criterio cuantitativo, los elementos minerales presentes en los organismos vivos se pueden clasificar en tres grandes grupos: 1. Elementos mayoritarios o macroelementos, presentes en una proporción mayor al 1% (Ca, Na, K, etc.), 2. Elementos minoritarios, microelementos o traza que se encuentran en proporciones inferiores al 1% pero superiores al 0.01% (Fe, Cu, Zn presentes a un nivel de concentración de $\mu\text{g/g}$) y 3. Elementos ultratrazas que representan menos del 0.01% del total (Cr, Mo, etc., presentes a un nivel de concentración de ng/g). Los dos últimos grupos reciben el nombre de oligoelementos.

El término “elementos traza” data del siglo XIX cuando se desarrollaron métodos analíticos y hace referencia a todos los elementos presentes en los fluidos corporales y tejidos que se encontraban en cantidades tan pequeñas que no podían ser analizadas con precisión. La terminología ha persistido aunque hoy en día se dispone de técnicas muy precisas.

El criterio de funcionalidad permite clasificar a los elementos traza en esenciales, no esenciales y tóxicos. La definición esencial incluye: 1. Que el elemento debe estar presente en tejidos sanos; 2. Su deficiencia provoca alteraciones funcionales; 3. Las alteraciones inducidas por la deficiencia siempre se asocia a con cambios bioquímicos específicos; 4. El suplemento del elemento previene o corrige esas alteraciones. Sin embargo, aún no se conoce en qué mecanismos bioquímicos están implicados los elementos traza.

Estudios recientes sugieren que elementos como boro, silicio, vanadio, níquel, arsénico y flúor son candidatos a ser considerados como elementos esenciales pero cuya esencialidad aún no ha sido probada.

El hecho de no disponer de técnicas analíticas específicas y sensibles para medir elementos en muy baja concentración contribuye al escaso conocimiento que se tiene de la importancia de los metales traza en muchas enfermedades incluyendo la enfermedad renal. Como consecuencia muchos de los datos cuantitativos de los que se disponen son imprecisos y los requerimientos absolutos de elementos traza en la enfermedad renal aun no han sido establecidos.

Durante la última década se han desarrollado métodos analíticos precisos. Es remarcable el incremento de la aplicación de ICP-MS ya que garantiza datos analíticos prácticamente sin interferencias. Para elementos como el aluminio, cromo, cobalto y manganeso, que están en concentraciones de ng/l, la mayor dificultad radica en la recolección de muestras y su manipulación, ya que a concentraciones tan reducidas, la contaminación es un problema importante. Es necesario tener sumo cuidado y utilizar recipientes y tubos fiables ya que pueden lixiviar algunos elementos traza y por eso hay que tomar medidas específicas para prevenirlo.

Papel fisiológico de los elementos traza y ultratrazas

El cromo

El cromo es un elemento esencial. En 1959 se identificó como un elemento que potencia la acción de la insulina, evitando la tolerancia a la glucosa en ratas, disminuyendo los requerimientos exógenos de insulina y los niveles circulantes de glucosa y de ácidos grasos. El mecanismo de acción es aumentar la capacidad del receptor de la insulina para interactuar con la hormona.

Las sales de cromo difieren sustancialmente en lo que respecta a la solubilidad, hecho que, entre otras cosas, afecta a su absorción. Además el Cromo (III) puede ser acomplejado por diversos ligandos, aumentando o impidiendo su absorción o retención en los tejidos (Stoecker, 1999).

El cobalto

El cobalto es un mineral esencial ya que forma parte de la vitamina B12. No existe ninguna razón para pensar que se necesitan cantidades extra de cobalto, además de las presentes en la cobalamina (Gil y Gil, 2001).

El arsénico

Las funciones metabólicas del arsénico aún no están claramente definidas. Recientes estudios han sugerido que el As tiene una función fisiológica en el metabolismo del aminoácido metionina. De esta manera, la disminución de los niveles de arsénico parece aumentar ligeramente la concentración hepática de S-adenosilhomocisteina (SAH) y disminuir la de S-adenosilmetionina (SAM). También parece disminuir la concentración de taurina, que es un metabolito de la metionina, en plasma de ratas.

Posiblemente también juega un papel en algunas reacciones enzimáticas. Sin embargo, aunque se ha visto que el arsénico activa algunos enzimas, éste hecho ocurre probablemente debido a que el arsenato puede actuar como sustituto del fosfato. El arsénico y el arsenito inhiben muchos enzimas reaccionando con grupos sulfhidrilos.

También parece desempeñar otra función en la regulación de la expresión génica. El arsenito puede inducir la producción celular de ciertas proteínas implicadas en el infarto coronario o en el estrés. El arsenito parece tener un efecto a nivel

transcripcional, que puede implicar cambios en la metilación de hisotnas. Recientemente se ha demostrado que el arsénico incrementa la metilación del promotor p53 en células pulmonares humanas. También aumenta la síntesis de DNA en linfocitos humanos inactivados y en aquellos estimulados por la fitohemaglutinina (Nielsen, 1999).

El manganeso

Son conocidas sus funciones en la activación de varios enzimas (como las oxidoreductasas, las liasas, las ligasas, las hidrolasas, las kinasas, las decarboxilasas, y las transferasas) y es constituyente de varios metaloenzimas. La mayoría de las enzimas activadas por manganeso también pueden ser activadas por otros metales, especialmente el magnesio, excepto la activación específica por manganeso de las glicosiltransferasas y posiblemente la xilosiltransferasa. Hay solo unas pocas metaloenzimas de manganeso, son la arginasa (enzima del ciclo de la urea), piruvato carboxilasa (enzima clave del proceso neoglucogénico), glutamin sintetasa y manganeso superóxido dismutasa mitocondrial, una enzima fundamental en el sistema de defensa antioxidante celular. Actualmente se considera que muchos de los daños ocasionados por la deficiencia de manganeso ocurren por los efectos tóxicos de la acumulación del anión superóxido (Nielsen, 1999).

El níquel

No se conoce ninguna función bioquímica claramente definida en animales superiores ni en humanos. Sin embargo, podría actuar como cofactor de componentes estructurales en metaloenzimas específicos en organismos superiores ya que se ha visto que esto ocurre en bacterias, hongos, plantas e invertebrados. Estos enzimas que contienen níquel son la ureasa, hidrogenasa, metil coenzima M reductasa y monóxido de carbono deshidrogenada. El níquel puede tener una función en animales superiores que implica vías metabólicas que usan vitamina B12 y/o fólico ya que en ratas se han observado signos de deficiencia de estas vitaminas ante la privación del níquel. La interacción del níquel con el ácido fólico afecta a la síntesis de metionina a partir de homocisteína por la vía de la vitamina B12. Se ha observado que el níquel bloquea los canales de calcio *in vitro* (Nielsen, 1999).

El silicio

Es un elemento esencial. La distribución corporal de silicio y los cambios bioquímicos óseos causados por una deficiencia de silicio indican que el silicio influye en la formación del hueso afectando a la composición del cartílago y el la posterior calcificación del cartílago. En el hueso, el silicio se localiza en las áreas de crecimiento activas o en la capa osteoide y en los osteoblastos. En los huesos de animales deficientes en silicio, la concentración de hexosamina y de colágeno está disminuida, pero la composición macromineral no está marcadamente afectada. El silicio afecta aparentemente a la formación de colágeno, ya que es necesario para la actividad máxima de la prolilhidroxilasa; por otra parte, la deficiencia de silicio reduce la ornitina aminotransferasa. Ambos enzimas están implicados en la síntesis de colágeno. El silicio también parece estar implicado en la fase orgánica de la calcificación. Además, posee una función que facilita la asociación entre macromoléculas fosfoproteín-mucopolisacáridos y el colágeno, que juega un papel importante en la iniciación de la calcificación y la regulación del crecimiento de cristales. Existen pruebas de que el silicio afecta a la expresión génica en algunas diatomeas, lo que sugiere que también puede desempeñar un papel similar en animales superiores (Nielsen, 1999).

Algunos autores sugieren su papel como agente antiateromatoso, hecho que probablemente también se relacione con su importancia en el envejecimiento (Gil y Gil, 2001).

El vanadio

Aún no se conoce ninguna función bioquímica del vanadio en animales superiores. Se han sugerido numerosas funciones bioquímicas y fisiológicas del vanadio basándose en estudios *in vitro* y farmacológicos. En este sentido, parece que el vanadio tiene propiedades insulino-miméticas, numerosos efectos activadores de la proliferación celular, efectos en la fosforilación-desfosforilación celular, efectos inhibitorios en la motilidad del esperma, efectos en el transporte de glucosa e iones a través de la membrana citoplasmática, efectos de interferencia con el movimiento del calcio intracelular ionizado y efectos en los procesos de oxidación-reducción. El vanadio inhibe numerosas ATPasas, fosfatasa, y fosforiltransferasas en células *in vitro*. Pero la acción del vanadio que recibe más atención es su propiedad insulinomimética.

En algas, líquenes, hongos y bacterias se han encontrado diversas funciones enzimáticas del vanadio. En ratas, la privación de vanadio afecta a la respuesta de la peroxidasa tiroidea y por lo tanto a la concentración del yodo ingerido de la dieta (Nielsen, 1999).

El cadmio

Respecto al posible papel esencial del cadmio, en los ensayos con diversos animales de experimentación, cuando el agua de bebida se suplementó con cadmio, hubo una tasa de crecimiento mayor (Gil y Gil, 2001). La deficiencia de cadmio reduce el crecimiento en ratas. Aunque podría ser un elemento esencial, a ingestas muy bajas, es más conocido por sus propiedades toxicológicas. Es un antagonista potente de varios minerales esenciales, incluidos el cinc, el cobre, el hierro y el calcio. Tiene una larga vida media en el organismo, por lo que es fácil su acumulación que tiene como consecuencia la afectación de varios órganos, como el riñón (Nielsen, 1999).

El plomo

Se ha comprobado que la ingesta reducida de plomo tiene efectos adversos en cerdos y en ratas, en los que se observan signos aparentes de deficiencia como alteraciones del crecimiento; anemia; incremento de los niveles séricos de colesterol, fosfolípidos y ácidos biliares; alteraciones del metabolismo del hierro; descenso de los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol LDL y fosfolípidos; aumento de la concentración hepática de colesterol; y alteraciones enzimáticas en sangre y en hígado. Aunque el plomo parece tener efectos beneficiosos a bajas ingestas de plomo, su toxicidad es más preocupante que su deficiencia (Nielsen, 1999).

La eliminación experimental del plomo de la dieta de ratas induce una alta mortalidad de la descendencia y una disminución en la concentración de calcio, sodio, potasio, hierro, cobre, cinc y manganeso en la leche de animales lactantes. También se ha descrito una anemia microcítica e hipocrómica, lo que relaciona al plomo con el metabolismo del hierro (Gil y Gil, 2001).

El estaño

La privación de estaño también se ha relacionado con una alteración del crecimiento, de la respuesta al sonido, y de la eficacia de la alimentación; también altera

la composición mineral de varios órganos y causa pérdidas de pelo en ratas. El estaño inorgánico es relativamente no tóxico. Su acumulación afecta a adversamente al metabolismo de otros elementos traza esenciales incluidos el cobre y el cinc (Nielsen, 1999).

Algunos autores sugieren que el estaño puede estar implicado en la estructura terciaria de las proteínas o de otras sustancias biológicas. Por otra parte, el estaño se ha demostrado que tiene un potente efecto inductor de la oxigenasa que interviene en la formación del grupo hemo, l que se traduce en un deterioro de las funciones celulares dependientes de dicho grupo, entre las que se encuentran las biotransformaciones mediadas por el citocromo p450 (Gil y Gil, 2001).

La concentración de elementos traza en la uremia

Las alteraciones en el metabolismo de los elementos traza en la insuficiencia renal son frecuentes, pero los mecanismos responsables de esos cambios aun no se comprenden del todo y la contribución de la toxicidad o deficiencia de los elementos traza a los síntomas de la enfermedad renal son inciertos.

Todos los elementos esenciales tienen vías de regulación que mantienen una concentración óptima en el tejido independientemente de la ingesta dietética. La cantidad de cada elemento absorbido de la dieta varía porque la velocidad de excreción urinaria y fecal y depende de la biodisponibilidad en el alimento. Es mas, se conocen mecanismos específicos para el transporte de elementos unidos a proteínas plasmáticas y tienen tejidos diana específicos. Muchos enzimas son regulados por iones metálicos. En la insuficiencia renal se han documentado pérdidas y acumulaciones en los tejidos de elementos traza específicos, y hay muchas razones por las cuales los pacientes con IRC presentan un riesgo elevado de desarrollar toxicidad o deficiencia de estos elementos traza (Gilmour y col., 1998). Entre ellas se incluye:

1. El fallo en la excreción que regula la composición corporal: la reducción o la excreción excesiva conduce a la acumulación o depleción de elementos traza.
2. La contaminación del dializado: puede haber una toxicidad si el agua utilizada o del equipo de diálisis están contaminados.

3. Pérdidas de elementos traza a través de la membrana de diálisis.
4. Restricciones de la dieta: Los pacientes renales siguen unas dietas especies que incluyen restricciones proteicas y son un riesgo adicional para desarrollar una deficiencia de elementos traza como el cinc y el selenio porque los alimentos ricos en esos elementos traza como la carne y el pescado de mar, están restringidos. Una inadecuada ingesta de proteínas y energía debido a la aparición de anorexia puede contribuir al desarrollo de una deficiencia.

La falta de uniformidad en los informes de resultados es una fuente de incomprensión y discrepancia. Además, los estudios realizados sobre la cinética de los elementos traza han demostrado que su distribución es diferente dependiendo de su vía de entrada. Los resultados de concentración de elementos traza obtenidos en los años 70 y 80 son diferentes a los obtenidos mas recientemente debido por una parte al aumento de la sensibilidad y precisión de las técnicas analíticas de las que hoy se disponen y por otra parte a que las intervenciones terapéuticas (diálisis, nutrición, EPO...) han cambiado sustancialmente (Vanholder y col., 2004).

Algunos elementos aumentan en la IRC (como el arsénico, cobalto, cesio, cromo, mercurio, molibdeno y silicio) y otros disminuyen (como el bromo, rubidio, selenio y cinc) (Vanholder y col., 2002). Se han encontrado niveles elevados de cromo, plomo, estroncio, estaño y vanadio y reducidos de níquel y rubidio en la IRC, sin embargo su significado clínico no se conoce aún.

Aunque hay que tener en cuenta que influye el grado de deterioro renal y el tipo de terapia renal, por ejemplo: El Bromo disminuye en pacientes HD o CAPD pero aumenta en pacientes IRC en prediálisis. También depende del área donde viven los pacientes objeto del estudio. Otro factor a tener en cuenta es que la mayoría de los resultados disponibles en la literatura son obtenidos de autopsias y de pacientes terminales, más que de pacientes urémicos en tratamiento cuyo estado de salud está bajo control (Vanholder y col., 2004).

Es de esperar que el tratamiento con EPO descende las reservas de hierro pero además se ha observado que aumenta las de cinc, níquel y manganeso. Estos cambios

pueden estar relacionados con un aumento en la ingesta nutricional y/o el estado metabólico (Vanholder y col., 2004).

Contribución específica de los elementos traza al síndrome urémico.

El síndrome urémico se caracteriza por la presencia de complejos síntomas y alteraciones funcionales de sistemas bioquímicos y órganos, que conducen a la muerte del paciente si las toxinas responsables no son eliminadas. Varios de las disfunciones típicas de la uremia pueden ser consecuencia de pérdidas o acumulaciones de algunos de estos elementos traza. Hay que aclarar que la que los cambios en la concentración de elementos traza no son los únicos responsables de los mecanismos fisiopatológicos observados en la uremia, sino que otros factores como la retención de solutos orgánicos, la malnutrición y la diálisis pueden afectar a los mismos mecanismos biológicos y bioquímicos y desencadenar un deterioro más sustancial.

Estas alteraciones en la concentración de elementos traza no son exclusivas de pacientes IRC, sino que también pueden ocurrir en personas con función renal normal (Vanholder y col., 2004).

El deterioro de la función renal

La progresión de la función renal puede estar en parte atribuida a la acumulación de compuestos nefrotóxicos en el cuerpo. En personas sanas, los elementos traza son eliminados total o parcialmente del cuerpo por vía renal. Como en la uremia existe una acumulación de varios de esos elementos, y algunos de ellos pueden ser nefrotóxicos, la presencia superior a la normal de concentraciones de esos elementos podría empeorar la función renal. Aunque también hay que tener en cuenta que la acumulación de elementos traza no se debe solo al deterioro de la función renal, sino que también influyen el tipo de dieta, la contaminación del aire o la exposición a la contaminación industrial.

Así, el arsénico puede provocar nefritis tubulointersticial. Su toxicidad en el riñón o en el hígado puede paliarse por la presencia de selenio, que precipita como seleniuro de arsénico en los lisosomas y es eliminado vía urinaria.

El cadmio, cobre y mercurio, que se acumulan preferentemente en el tejido renal, pueden causar múltiples defectos en el transporte renal tubular. El cadmio provoca cambios bioquímicos en el metabolismo lipídico y en el metabolismo glutámico que precede a los clásicos efectos nefrotóxicos y en una FESE posterior, las uniones entre las células tubulares se interrumpen. La acumulación renal de cadmio tiene como consecuencia la peroxidación lipídica medular y cortical. Sin embargo, el bloqueo de esta peroxidación no contrarresta los efectos adversos del cadmio en la función renal. La nefrotoxicidad del cadmio se acentúa por la acumulación simultánea de arsénico.

El cromo afecta a la viabilidad de las células epiteliales renales y en menor extensión a las hepáticas. Se ha observado que los trabajadores expuestos a elevadas concentraciones de cromo en el aire, presentan un aumento de marcadores de deterioro de la función renal.

El aumento de la concentración de plomo se asocia al deterioro sutil de la función renal en la población general. Asimismo, el deterioro de la función renal conduce a la acumulación de plomo. Se ha sugerido que en la IRC, el plomo se acumula en el hueso. Sin embargo algunos autores han encontrado niveles de plomo dentro del rango normal en pacientes IRC.

En pacientes expuestos al silicio y con historial de silicosis pulmonar, parece que también se ha puesto de manifiesto un deterioro renal (Vanholder y col., 2004).

Susceptibilidad al cáncer

Varios estudios han relacionado la sobreexposición al arsénico con una elevada incidencia de cáncer gastrointestinal, urogenital, hematológico, óseo y renal.

Recientemente se ha descrito que es menos probable la asociación potencial entre el cadmio y el cáncer de próstata. Sin embargo si que existe una elevada incidencia de cáncer de lengua en personas expuestas al cadmio. La deficiencia de selenio también se ha relacionado con la inducción de cáncer (Vanholder y col., 2004).

La enfermedad cardiovascular

En personas sin patologías renales, el aumento de los niveles de aluminio plasmático y plomo sanguíneo se han relacionado con la hipertensión. La exposición al exceso de arsénico predispone a la enfermedad cerebrovascular. El As además induce la peroxidación lipídica.

El cadmio promueve la peroxidación lipídica y bloquea los mecanismos antioxidantes renales. Este efecto es contrarrestado por la administración simultánea de selenio.

La deficiencia de cobre se asocia con la disfunción cardiovascular y juega un papel importante en la instauración de una inestabilidad eléctrica del corazón. El exceso de cobre, sin embargo, esta relacionado con la oxidación lipídica, acelerando la aterogénesis y aumentando el riesgo de accidentes cardiovasculares. El exceso de cobalto también parece estar implicado en el fallo cardiaco urémico.

El exceso de los almacenes de hierro se asocian a un aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares, hecho que puede atribuirse a la catalizaron de la producción de radicales libres que resultan en la oxidación de lípidos y catecolaminas. Los quelantes de hierro reducen la magnitud de la isquemia miocárdica. También se relacionan con la sobrecarga de hierro las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina.

El mercurio, fósforo y cadmio, inhiben la Na-K-ATPasa. La inhibición de esta enzima puede conducir a un aumento de la concentración de sodio intracelular, que es determinante de la tensión de la pared vascular, resultando vasoconstricción periférica, hipertensión y probablemente cardiomiopatía.

La deficiencia de selenio se ha asociado con un aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares. La aplicación intravenosa de selenito sódico en pacientes HD no solo corrige el selenio plasmático sino que también corrige la deficiencia de mecanismos protectores antioxidantes. Estos datos sugieren que el selenio tiene una función en el metabolismo oxidativo en la uremia, que tiene que ver con la aterogénesis.

El vanadio también se ha asociado con la inhibición de la bomba Na-K-ATPasa, resultando efectos inotrópicos positivos o negativos e hipertensión (Vanholder y col., 2004).

Enfermedad ósea

La intoxicación con aluminio está relacionada con la osteomalacia resistente a la vitamina D (D'Hase y col., 1999). El aluminio también disminuye la afinidad de los receptores de la PTH al igual que en la subsiguiente actividad de la adenilato ciclasa PTH estimulada que posiblemente tiene que ver con la resistencia periférica a la PTH observada durante una intoxicación con aluminio.

La exposición al cadmio provoca fuertes aumentos de los indicadores del daño óseo. El cadmio induce la osteomalacia en ratas ovariectomizadas y su concentración aumenta en huesos de pacientes con ESRD. También aumenta la concentración ósea de cromo en pacientes con ESRD.

La sobrecarga de hierro puede estar asociada con una incidencia inusualmente elevada de enfermedad ósea adinámica. Esto también puede estar relacionado con un estado de hipoparatiroidismo relativo en pacientes sometidos a diálisis.

Los niveles de molibdeno están correlacionados con la PTH, la calcemia y síntomas de artritis relativa a la diálisis y también con la duración del tratamiento de diálisis. Así, la cuestión es si el molibdeno tiene un papel directo en la fisiopatología o si el aumento en su concentración es una consecuencia secundaria de la diálisis a largo plazo junto con el hiperparatiroidismo.

El silicio parece proteger contra la enfermedad ósea inducida por el aluminio. Sin embargo, la sobrecarga de silicio en pacientes en diálisis puede resultar en hipercalcemia y erupciones cutáneas nodulares (Vanholder y col., 2004).

El estroncio tiene que ver con la aparición de raquitismo y la osteomalacia. El plomo parece alterar el turnover óseo actuando a nivel de hormonas calciotrópicas o la síntesis de la matriz ósea (D'Hase y col., 1999).

Anemia.

La anemia hipocrómica a pesar del adecuado estatus de hierro, se ha asociado a la acumulación de aluminio. El aluminio puede paliar el efecto de la EPO, en parte por su interferencia con la biodisponibilidad del hierro. Este efecto puede ser revertido con la terapia quelante del aluminio. Es más, la sobrecarga de aluminio conduce al aumento de la peroxidación lipídica en las membranas eritrocitarias, las cuales pueden reducir el la vida media del eritrocito.

El transporte preferencial del arsénico en la transferrina y las elevadas concentraciones en la médula ósea como resultado del elevado ingreso de este complejo puede contribuir a la anemia renal.

La deficiencia de cobre se ha asociado con un crecimiento deficiente de líneas celulares de la médula ósea y también con una pancitopenia. Hay que aclarar, sin embargo, que el estado urémico en general aumenta la acumulación de cobre más que la deficiencia excepto en estados muy avanzados de la enfermedad.

El vanadio sérico está inversamente correlacionado con el recuento de hematíes y la hemoglobina (Vanholder y col., 2004).

Encefalopatía, coma y conducción nerviosa.

La intoxicación aguda de elementos traza debe ser considerada con alguna alteración mental. La demencia en la diálisis se ha asociado especialmente con la intoxicación de aluminio; esta complicación principalmente ocurre por exceso de la concentración de aluminio en el agua de diálisis.

La concentración de elementos traza en pelo no está relacionada con la velocidad de conducción nerviosa (Vanholder y col., 2004).

Inmunodeficiencia

La intoxicación de aluminio está relacionada con el deterioro de varios marcadores de la función inmune. La sobrecarga de hierro es una de las causas potenciales de inmunodeficiencia y afecta especialmente a la capacidad fagocítica contra las bacterias. La reversión de la sobrecarga de hierro también revierte la disfunción inmune. Además los quelantes con desferrioxamina pueden inducir la inmunodeficiencia.

Aunque la sobrecarga de hierro tiende a disminuir la respuesta de las células inmunes a la estimulación, la actividad basal tiende a estar aumentada, como demuestra el hecho de que la capacidad para producir marcadores de radicales libres está aumentada. Esto puede estar relacionado con la aterogénesis. Se ha sugerido que la administración intravenosa de hierro para el tratamiento de la anemia puede tener como consecuencia un aumento temporal de las reacciones oxidativas. Además, los altos niveles de ferritina sérica se han relacionado con un aumento del riesgo de infección. Sin embargo, no este hecho no está claro. La disfunción endocrina y la cardiomiopatía relacionada con los elevados niveles de ferritina sérica desaparecen después de la depleción de hierro. Golponda et-al. han sugerido que el hierro juega un papel importante en el daño del DNA inducido por el peróxido de hidrógeno.

La deficiencia de selenio se ha relacionado con una eliminación deficiente de radicales libres tóxicos como resultado de una escasa actividad de metaloenzimas selenio-dependiente, como la SOD. Esos radicales libres son tóxicos para los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, resultando en la destrucción celular y la aterogénesis. La

implicación del selenio en la respuesta inmune cada vez está más reconocida, especialmente la inmunidad celular está afectada por la deficiencia de selenio.

La deficiencia de cinc es un efecto secundario bien conocido de la uremia y de la malnutrición urémica. Afecta principalmente a los compartimentos con alta velocidad de turnover como el hígado y las células sanguíneas periféricas, incluidos los linfocitos. El suplemento de cinc tiene como resultado un aumento del título de anticuerpos del tétanos y un aumento de la concentración de receptores solubles de la interleukina II. Hay algunos estudios que no confirman el impacto positivo del suplemento de cinc en la capacidad de la función inmune (Vanholder y col., 2004).

Factores que afectan a la concentración de elementos traza

Las deficiencias de elementos traza son el resultado de una ingesta inadecuada. Un descenso de la disponibilidad, un deterioro de la absorción, un exceso de excreción, pérdidas extracorporales o mantenimiento de inadecuadas formulas de nutrición parenteral. Algunos de los elementos traza se pierden durante el proceso de diálisis. La malnutrición proteica puede ser una de las causas de la reducción de los niveles de cinc, manganeso y níquel.

La deficiencia de proteínas de unión a elementos traza puede estar agravada por la presencia de perdidas urinarias sustanciales de proteína como ocurre en el síndrome nefrótico.

En pacientes ESRD y sometidos a diálisis, sin embargo existe un incremento de los niveles de elementos traza que juegan un papel importante en la fisiopatología. Este aumento se debe a varias causas: el exceso de la ingesta, incremento de la absorción gastrointestinal y disminución de la excreción. Como la mayoría de los elementos traza son eliminados vía renal, la insuficiencia renal puede causar su acumulación. Por otra parte, el agua de diálisis, los implantes, los alimentos, las aplicaciones tópicas y los fármacos también contribuyen a la acumulación. Los fármacos pueden interferir con la absorción y distribución de estos elementos. La diálisis puede ser causa de acumulación de algunos elementos como consecuencia de la presencia de altos niveles de los mismos

en el agua empleada, o por el contrario puede contribuir a la eliminación excesiva de otros elementos.

La mayoría de los datos disponibles se refieren a concentraciones totales de elementos traza aunque estos elementos están presentes en el organismo como diferentes especies (libre en forma orgánica, libre en forma inorgánica, unido a proteínas...) Cada variante tiene distintos niveles de toxicidad. La generación de distintas especies con distinta toxicidad potencial depende de la carga del elemento traza y el grado de deterioro renal. Las proteínas de unión a elementos traza contribuyen a la detoxificación. Varios elementos traza pueden unirse a la misma proteína (por ejemplo, aluminio y hierro se unen a la transferrina). El cromo también se une mayoritariamente a la transferrina, por lo que pueden ocurrir fenómenos de competencia.

La ingesta excesiva de un elemento traza puede interferir con la cinética y el metabolismo de otros elementos traza, como es el caso del cobre, cinc, cadmio y aluminio. El selenio se puede enlazar 1/1 al mercurio, detoxificándolo. Las especies inorgánicas de arsénico provocan un aumento de la acumulación de cobre en el riñón, algo que no ocurre con las especies orgánicas de arsénico. En presencia de vanadio, el aluminio estimula la actividad de la SOD y la catalasa y la peroxidación de los lípidos de membrana.

El hueso puede actuar como reservorio de varios elementos traza como el aluminio, plomo, cadmio, cromo, cinc y magnesio, resultando inocuos para otros órganos y sistemas, sin embargo la liberación paulatina de estos elementos puede causar daños a largo plazo en otros órganos.

En pacientes IRC puede haber diferencias en la concentración de elementos traza en los distintos compartimentos ya que durante la evolución de la enfermedad hay fenómenos de intercambios y translocaciones intercompartimentales. Para el cromo se ha descrito la preferencia por tejidos sensibles a la insulina por mecanismos glucosa-dependientes; los niveles plasmáticos de insulina pueden influir en la concentración plasmática de cromo (Vanholder y col., 2004).

Ejemplos específicos

Arsénico

Las elevadas concentraciones de arsénico pueden resultar de una elevada ingesta vía alimentaria y/o por causa del tabaco. La especiación del arsénico puede contribuir a la transformación en compuestos de mayor o menor toxicidad. El metabolismo del arsénico puede ser diferente en pacientes IRC y en personas sanas y tienen una acumulación preferente en forma de especies inorgánicas (Vanholder y col., 2004).

Cromo

Las concentraciones de cromo tienden a aumentar en el tratamiento de diálisis debido a las impurezas en el dializado (Vanholder y col., 2004).

Hierro

Antes del tratamiento con EPO, muchos pacientes dializados pueden sufrir una sobrecarga de hierro como resultado del suplemento excesivo de hierro, transfusiones sanguíneas y hemólisis. Cuando la EPO esta disponible, el aumento de la eritropoyesis resulta en una ferropenia relativa (Vanholder y col., 2004).

Cinc

Se observan bajos niveles de cinc en el tratamiento de diálisis y también como consecuencia de dietas hipoenergéticas. Al final de la diálisis, el cinc sérico tiende a aumentar. Este hecho se atribuye al aumento de la concentración de proteínas transportadoras como resultado de la hemoconcentración. La absorción intestinal de cinc no esta aumentada por el metabolismo de la vitamina D (Vanholder y col., 2004).

2.2.2.9.1. El cobre

Los niveles de cobre y selenio pueden mantenerse dentro de los valores normales en la insuficiencia renal crónica (Ongajooth y col., 1996). No ocurre una deficiencia de cobre, mas bien el cobre parece acumularse en la IRC, aunque raramente se acumula hasta niveles problemáticos. No obstante la hipercupremia es una alteración frecuente en pacientes IRC en prediálisis o en hemodiálisis. Sin embargo, los niveles de

ceruloplasmina plasmática no presentan cambios significativos. Parece que en la IRC, es el cobre no unido a la ceruloplasmina el que aumenta (Sondheimer y col, 1988).

En pacientes urémicos las causas de estas alteraciones son: 1. El deterioro de la función renal 2. La proteinuria que lleva consigo la pérdida de elementos unidos a proteínas 3. Las alteraciones en la absorción gastrointestinal de diversos elementos 4. El propio proceso de diálisis.

Los síntomas y signos de la intoxicación por cobre incluyen la hemólisis, leucocitosis, acidosis metabólica y los síntomas gastrointestinales (Gilmour y col., 1998). El cobre y el cinc también parecen desarrollar un papel en la formación y resorción ósea (D'Hase y col., 1999).

Las alteraciones en el metabolismo de cobre y cinc pueden contribuir a la formación de lesiones escleróticas en el riñón y agravar la insuficiencia renal (Pavlov, 1998). Se ha demostrado que el cinc y el cobre participan en procesos de aterosclerosis y anemia directamente o indirectamente (Park y col., 1999).

El incremento en los niveles de cobre eritrocitario guarda relación con el incremento de la severidad del fallo renal (Avasthi y col, 1991)

El cobre y el estrés oxidativo

Las reacciones oxidativas que hacen posible numerosas funciones bioquímicas, biofísicas y mecánicas de los organismos aerobios están acopladas a una continua generación de especies de oxígeno altamente reactivas y potencialmente citotóxicas (ERO). En condiciones normales, las ERO producidas en el curso del metabolismo son contenidas por el sistema antioxidante natural que protege las moléculas estructurales y funcionales contra las modificaciones mediadas por los ERO, previniendo así la citotoxicidad y el daño tisular. El sistema antioxidante natural consiste en una serie de enzimas antioxidantes y numerosos compuestos antioxidantes endógenos y dietéticos que son capaces de inactivar los ERO.

En gran variedad de situaciones patológicas, la velocidad de producción de ERO puede exceder la capacidad del sistema antioxidante natural, llevando al estrés oxidativo, situación en la cual las ERO pueden atacar moléculas estructurales o funcionales, produciendo daños y disfunciones tisulares. El estrés oxidativo puede ocurrir como resultado de la producción excesiva de ERO o por alteraciones en el sistema antioxidante, o por combinación de ambas. La primera ERO producida en el curso del metabolismo del oxígeno es el superóxido, que es altamente reactivo y citotóxico. El superóxido es dismutado a una especie mucho menos reactiva, el H₂O₂ por la metaloenzima superóxido dismutasa (SOD). Los elementos traza Cu, Zn y Se, forman parte de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPX). La SOD es la línea frontal de defensa contra el daño provocado por las ROS. Se han identificado tres isoformas de SOD: la CuZn SOD, que está presente en el citoplasma, la Mn SOD, que se encuentra en la mitocondria, y la SOD extracelular (ECSOD), que esta en el fluido intersticial, plasma, linfa y liquido sinovial.

El estrés oxidativo ha emergido como rasgo predominante de la insuficiencia renal crónica. Esta conclusión está basada en las siguientes observaciones: 1. La concentración plasmática de lipoperóxidos esta marcadamente elevada, denotando un aumento en la interacción de las ERO con las moléculas lipídicas en la IRC. 2. La IRC tiene como consecuencia una acumulación de productos avanzados de la glicosilacion y productos avanzados de la lipooxidación apuntando a una modificación de las moléculas protéicas por una generación de compuestos carbonilreactivos y lipoperóxidos respectivamente mediada por las ERO. 3. La inactivación del óxido nítrico mediada por las ERO produce hipertensión en la IRC.

El mecanismo específico del estrés oxidativo inducido por la IRC aun no ha sido elucidado. Sin embargo, estudios iniciales llevan a discernir la causa por la cual el acortamiento de la vida media de los eritrocitos pasa por una disminución significativa de la actividad SOD y su capacidad antioxidante en los eritrocitos de pacientes IRC. Tampoco se conoce si la reducción de la actividad SOD antioxidante es debida a una inhibición de la SOD por un ambiente urémico o por una reducción de proteínas SOD. Así mismo no está claro si la reducción de la actividad SOD está confinada a los eritrocitos urémicos o es un fenómeno sistémico.

La nicotinamida adenin dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa es la mayor fuente de producción de superóxido en fagocitos y tejido vascular. Así, la sobre regulación de la NADPH oxidasa causa abundancia y incremento de actividad, llevando al estrés oxidativo. Parece que la IRC puede conducir a una reducción de la expresión de la SOD y a una sobreexpresión de NADPH oxidasa en la mayoría de los órganos. Se ha observado una reducción significativa de la abundancia de la proteína CuZnSOD y MnSOD en el tejido hepático y renal (Vaziri y col, 2003)

En un estudio realizado en niños IRC, la menor actividad de la enzima SOD y las menores concentraciones de cinc séricas se encontraron en niños en fase terminal de la enfermedad renal. Los niveles de GPX estaban elevados con respecto a los niños sanos. La actividad de la SOD depende de las concentraciones de cobre séricas. Los resultados sostienen la hipótesis de una relación causal entre los elementos traza y las enzimas antioxidantes (Podracka y col, 1999).

En niños IRC también se han encontrado niveles significativamente inferiores de selenio, cobre y cinc eritrocitario y de selenio y cobre plasmáticos. Aun se desconoce mucho sobre la patogénesis de la IRC. Los mecanismos por los cuales se producen ciertas alteraciones y sus síntomas siguen siendo hoy desconocidos. Muchos estudios indican el papel de las especies reactivas de oxígeno (ERO) en el desarrollo de los síntomas asociados con la IRC, como la aterosclerosis y las complicaciones relacionados con los vasos coronarios, amiloidosis y anemia. Los estudios sobre los desórdenes en el metabolismo del estrés oxidativo en la IRC comenzaron en 1975. Yawata y Jacob demostraron que en eritrocitos de pacientes en hemodiálisis la actividad de la pentosa fosfato estaba disminuida. La producción de NADPH también estaba reducida, resultando en un descenso en el glutatión reducido, que actúa como un radical libre, reduciendo aniones superóxido.

Numerosos estudios han demostrado desde entonces que existe un incremento significativo en la concentración de malondialdehído (MDA), un producto intermediario de la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados, en plasma, eritrocitos, plaquetas y células mononucleares periféricas sanguíneas de pacientes hemodiálisis o CAPD. Hay

algunos datos que demuestran un aumento de la peroxidación lipídica en pacientes adultos con IRC en terapia conservativa. Pero el estado del sistema antioxidante en pacientes en diálisis crónica y en prediálisis es controvertido.

No se conoce mucho sobre el sistema antioxidante en niños con IRC, especialmente de aquellos en terapia conservativa. No hay muchos datos sobre la influencia de la fase de la IRC sobre la peroxidación lipídica y la actividad antioxidante en eritrocitos.

Se han encontrado correlaciones positivas entre el selenio (eritrocitario y plasmático) y la actividad de la GSH-Px; entre el cinc (eritrocitario y plasmático) y la actividad de la SOD eritrocitaria y entre el cobre (eritrocitario y plasmático) y la actividad SOD eritrocitaria.

El aumento de lipoperóxidos en las membranas de hematíes en pacientes en prediálisis fue descubierto por Taccone-Gallucci et al. Se han encontrado niveles eritrocitarios elevados de MDA en adultos con niveles de creatinina superiores a 5 mg/dl, mientras que el contenido de MDA en RBC permaneció invariable en pacientes con niveles de creatinina sérica inferiores a 5 mg/dl. Sin embargo otros estudios han encontrado en niños elevadas concentraciones de MDA RBC con niveles plasmáticos de creatinina desde 3 mg/dl, esto sugiere que en los niños, a diferencia de los adultos el daño peroxidativo en las membranas de los hematíes tiene lugar mucho antes, en las fases iniciales de la insuficiencia renal moderada. La correlación positiva entre el MDA RBC y los niveles de creatinina en plasma indican la susceptibilidad de la membrana eritrocitaria a los lipoperóxidos en niños continuamente aumenta con la progresión de la insuficiencia renal. Los tejidos jóvenes son probablemente más sensibles a los factores que causan el desequilibrio entre los antioxidantes y los prooxidantes.

También se han visto incrementos significativos en la actividad de la SOD, Cat y GSH-Px eritrocitaria y SODy CAT plasmática en pacientes adultos HD, CAPD y prediálisis. Los autores lo explican como un mecanismo adaptativo al estrés oxidativo. Sin embargo otros autores demostraron una reducción de los niveles de enzimas antioxidantes en plasma y RBC de pacientes IRC. Este descenso podría explicarse como por varios factores como el consumo durante la reducción de radicales libres, la

exposición a elementos traza tóxicos y toxinas urémicas, y la deficiencia de varios elementos traza esenciales que activan esas enzimas junto a otros factores desconocidos. Van Der Branden et al. Demostraron que la expresión génica de CAT disminuía durante el desarrollo de la insuficiencia renal crónica, con el consecuente descenso de su actividad. La GSH-Px se expresa predominantemente en el riñón, y las células tubulares proximales son la fuente predominante de actividad. Su actividad puede verse disminuida en pacientes IRC como consecuencia de la alteración en su síntesis en las células renales. La SOD es una enzima dependiente de cobre y cinc. La actividad de GSH-Px en sangre y tejidos está relacionada con las concentraciones de Se. Por lo tanto la deficiencia de elementos traza que ocurre en la IRC deriva en un descenso en la actividad de estas enzimas. Hay varios estudios que demuestran una concentración significativamente reducida de selenio, cinc y cobre eritrocitaria y cobre y selenio plasmático. Por lo tanto la capacidad antioxidante está relacionada con la severidad de la insuficiencia renal (Zwolinska y col, 2004).

2.2.2.9.2. El cinc

El cinc es un elemento traza esencial para la nutrición humana y es uno de los elementos traza más importantes, ya que es un componente esencial de más de 200 metaloenzimas. La deficiencia de cinc está asociada con alteraciones del crecimiento, retraso en la cicatrización de las heridas, alteraciones de la función sexual, desórdenes neurosensoriales y desórdenes de la inmunidad celular (Gilmour y col., 1998).

En pacientes urémicos se han descrito bajos niveles circulantes de cinc, pero no se sabe si esto se debe a la uremia per se o a otros factores como la ingesta reducida de cinc en dietas restringidas en proteínas. Se ha visto que en pacientes dializados hay una normalización de los niveles de cinc que no ocurre en los pacientes no dializados; esto podría atribuirse a que los pacientes HD tienen una ingesta superior en cinc ya que no siguen dietas restrictivas (Gilmour y col., 1998).

La deficiencia de cinc se ha relacionado con muchos de los síntomas de la enfermedad renal, como la falta de apetito, alteraciones del sabor y el olor y alteraciones de la función sexual. Varios trabajos han demostrado que estos síntomas mejoran con el suplemento de cinc. Sin embargo este suplemento aun sigue siendo controvertido, ya

que otros trabajos demuestran su ineficacia. Por otra parte, hay trabajos que sostienen que el suplemento de cinc aumenta la conducción nerviosa y la inmunidad celular (Gilmour y col., 1998).

La medida de la concentración de cinc sérico o plasmático es la forma mas frecuente de evaluar el estado de cinc. Como la mayoría del cinc plasmático viaja unido a albúmina, un descenso de los niveles de cinc plasmático debe interpretarse en relación a cambios en la albúmina plasmática. Como el cinc plasmático suele mantenerse dentro del rango normal, a menos que la deficiencia sea severa, la fiabilidad de la medida como índice de la deficiencia de cinc es cuestionable.

Dadas las dificultades en el diagnóstico de la deficiencia de cinc y la información contradictoria sobre su efectividad, no se recomienda el suplemento rutinario de cinc (Gilmour y col., 1998).

El cinc es uno de los elementos traza mas importantes y forma parte de muchas metaloenzimas metabólicas. Los niveles de cinc suelen descender en el transcurso de la IRC. La causa de este descenso aun no ha sido clarificada. Las proteínas de la dieta son la mayor fuente de cinc y es fácil pensar que la limitación en la ingesta de estas proteínas por la prescripción de dietas bajas en proteínas o por la anorexia que suele presentarse en el transcurso de la enfermedad pueden contribuir a este descenso en los niveles de cinc. (Cu 12) En estos pacientes es frecuente encontrar alteraciones en los aminoácidos esenciales, las vitaminas y minerales. Las restricciones en la dieta hipoproteica (30 g proteína/día), traen consigo también la reducción de la ingesta de vitaminas, ya que se ha observado que estas dietas suelen ser del 70-80%, del 40-50%, del 30-35% y del 20-25% en Vitamina A, Vitamina B1, Vitamina B2 y Vitamina B6 respectivamente inferiores a los requerimientos mínimos diarios. Así mismo estas dietas son inadecuadas en hierro y cinc, siendo del 50% de los requerimientos mínimos diarios para el hierro. El contenido en cinc de una dieta rica en proteínas vegetales aunque baja en proteínas (vegetal:animal =2:1) aporta solo el 55% de los requerimientos mínimos diarios. Alrededor del 21.4%, 28% y 33% de los pacientes CRF presentan bajos niveles plasmáticos de vitamina B1, B2 y B6 respectivamente. Los niveles plasmáticos de ácido fólico no son suficientes. Alrededor del 50%, 35.7% de los pacientes IRC presentan

valores bajos de hierro y cinc plasmáticos respectivamente. Estos datos indican que es recomendable el suplemento de vitaminas B1, B2, B6, hierro y cinc en pacientes IRC que siguen dietas restringidas en proteínas (Hida y col, 1994).

La deficiencia de cinc en la IRC también es parcialmente atribuida a la disminución de la absorción intestinal de cinc, pero no se conoce el mecanismo por el cual esta absorción está disminuida. En experiencias realizadas con ratas IRC, las ratas mostraron un descenso significativo de la velocidad de absorción intestinal de cinc y en la respuesta a los niveles de cinc plasmáticos durante la perfusión intestinal de cinc. Además mostraron un aumento significativo de los niveles de cinc y metalotioneína en las mucosa intestinal comparado con las ratas operadas sin extripación, pero el contenido en cinc hepático fue significativamente inferior que en las ratas operadas sin extripación y en las ratas control después de la perfusión con sulfato de cinc. Las ratas IRC mostraron bajos niveles de cinc plasmático y una elevada excreción urinaria de cinc, pero presentaban una excreción biliar de cinc similar comparada con las ratas operadas sin extripación y con las normales. La perfusión de sulfato de cinc en el intestino delgado no incrementó la secreción biliar ni urinaria de cinc ni en las ratas normales ni en las CRF.

De esto se deduce que en las ratas IRC, la reducción de la absorción intestinal de cinc puede resultar de un flujo mucosal reducido de cinc de la membrana basolateral al plasma. Los datos sugieren que el cinc absorbido del tracto gastrointestinal se dirige mayoritariamente hacia el hígado u otros tejidos y es menos excretado en la bilis y orina (Chen y col, 2004).

Sin embargo Mafra et al. comprobaron que en pacientes IRC que presentan niveles bajos de hierro, también se encontraba un elevado contenido de cinc eritrocitario (Avasthi y col, 1991) mientras que los valores plasmáticos de cinc eran inferiores a los encontrados en personas sanas, por lo que podría haber una relación entre la deficiencia de hierro y la alteración en la distribución de cinc en la insuficiencia renal crónica (Mafra y col., 2002)

No parece recomendable el análisis rutinario ni el suplemento de cinc en pacientes IRC que no muestran síntomas o signos de deficiencia de cinc, aunque sí es recomendable la monitorización regular de los niveles de cinc en pacientes como IRC sometidos a una dieta baja en proteínas.

El cinc y la hiperprolactinemia

El cinc forma parte integrante de la anhidrasa carbónica que actúa como portadora del dióxido de carbono en los glóbulos rojos. Toma el dióxido de carbono de la célula, lo combina con agua para formar ácido carbónico y luego en los alvéolos pulmonares lo libera. Esta enzima interviene también en las células de los túbulos renales para mantener el balance ácido base (Caticha y col., 1996).

La modulación de los niveles de cinc plasmático libre está implicada en el incremento de la prolactina plasmática observada en pacientes IRC. Los pacientes urémicos muestran niveles significativamente elevados de prolactina plasmática y de actividad de la anhidrasa carbónica eritrocitaria. La concentración de de anhidrasa carbónica eritrocitaria y los niveles de cinc plasmáticos están disminuidos en pacientes urémicos. En ellos hay una correlación negativa entre la actividad catalítica de la anhidrasa carbónica eritrocitaria y la concentración de cinc plasmático, al igual que existe una correlación negativa entre ésta y los niveles de prolactina plasmáticos. Es más, el contenido de cinc eritrocitario, que es un indicador fiable de las reservas de cinc corporales, está significativamente disminuido en los pacientes IRC. Por lo tanto los niveles de anhidrasa carbónica eritrocitaria, su actividad enzimática o su perfil isoenzimático probablemente no están relacionados ni en su mecanismo ni en su etiología con los elevados niveles de prolactina sérica en los pacientes IRC. Sin embargo la depleción de las reservas de cinc corporal, más que su redistribución en los compartimentos extracelulares, puede representar una de los mayores mecanismos contribuyentes a la hiperprolactinemia urémica (Caticha y col, 1996).

El cinc y el hiperparatiroidismo

La depleción de cinc parece estar implicada en la reducción de los niveles de 1,25-dihidroxi colecalciferol en ratas con depleción de calcio y fósforo con función renal normal y con IRC. En estudios realizados con ratas nefrectomizadas (N) y con ratas operadas sin extirpación (S), ambos a su vez subdivididos en dos grupos: uno con dieta pair-fed con cinc (Z+) y otro con dieta pair fed pobre en cinc (Z-), aunque se encontraron niveles de PTH elevados en el grupo N comparado con el grupo S, los niveles de PTH eran superiores en el grupo N con dieta Z+ que en el grupo NZ-. La deficiencia de cinc se asoció con una menor actividad de la hormona paratiroides en el hueso de ratas nefrectomizadas. Se podría deducir que la depleción de cinc limita el aumento de la concentración de PTH plasmática y la expresión de la enfermedad ósea secundaria al hiperparatiroidismo durante el desarrollo de la insuficiencia renal por ablación en el modelo de rata urémica. El mecanismo implicado no se conoce pero podría implicar un efecto directo del cinc en la síntesis, liberación, aclaración metabólico y/o acción de la PTH a nivel celular, o la interrelación del calcitriol y la PTH, o un efecto directo del cinc en el metabolismo mineral óseo (Kimmel y col, 2001).

El cinc y la homocisteína

La homocisteína es un aminoácido azufrado producto del metabolismo de la metionina que está sometido a autooxidaciones en el plasma, produciendo radicales libres que dañan las células endoteliales y promueve la oxidación de lipoproteínas de baja densidad. Se sabe que la homocisteína además favorece la agregación plaquetaria y la coagulación sanguínea. La hiperhomocistinemia es un factor de riesgo para la aterosclerosis, que es común en pacientes con IRC, pero sus causas son aun desconocidas. El metabolismo de la homocisteína esta ligado a la betaina-homocisteína metil transferasa (BHMT), una cinc metaloenzima abundante en el hígado y en la corteza renal que cataliza la transferencia folato independiente de un grupo metilo de la glicina betaína (GB) a la homocisteína, produciendo en N,N dimetilglicina (DMG) y metionina. La DMG es un inhibidor feedback de la BHMT. La concentración de DMG plasmática aumenta como consecuencia de la pérdida de la función renal, contribuyendo a la hiperhomocisteinemia por inhibición de la actividad de la BHMT. La concentración de GB plasmática no se altera en pacientes IRC. La excreción fraccional de GB (FE(GB)) y la FE(DMG)) aumentan en los pacientes IRC. La homocisteína total

plasmática está correlacionada positivamente con la los niveles plasmáticos de DMG, el cociente DMG:GB, la creatinina plasmática y la FE(GB)) y negativamente con los niveles séricos de folato, cinc y GB plasmática. Por lo tanto, la DMG plasmática se acumula en pacientes IRC y predice las concentraciones plasmáticas de homocisteína total. Esto sugiere que la actividad reducida de la BHMT es importante en la patogénesis de la hiperhomocisteinemia en la IRC (Mc Gregor y col., 2001).

2.2.2.10. Vitaminas en la dieta del paciente IRC

Las vitaminas son compuestos orgánicos requeridos en pequeña cantidad para catalizar reacciones metabólicas. Como no se sintetizan en el cuerpo, la dieta debe aportar las cantidades requeridas. Las vitaminas están divididas en hidrosolubles y liposolubles según sus diferentes patrones de absorción, transporte y almacenamiento (Gilmour y col., 1998).

La insuficiencia renal altera la bioquímica, el metabolismo y los requerimientos nutricionales de las vitaminas, encontrándose deficiencias y excesos en muchas de ellas. De esta manera pueden verse afectadas las funciones de las mismas. Las causas pueden ser: 1. la reducción de la ingesta debido a la anorexia, la prescripción de dietas poco palatables que provocan su rechazo y la prescripción de dietas con contenido en vitaminas insuficiente; 2. El incremento en la degradación o el aclaramiento endógeno de vitaminas de la sangre; 3. El aumento de los niveles de proteínas de unión a las vitaminas; 4. Las pérdidas de vitaminas, principalmente las hidrosolubles; 5. Las interferencias de algunos fármacos en la absorción, excreción o metabolismo de las vitaminas (Chazot y Kopple, 2004).

2.2.2.10.1. La vitamina B1 (tiamina)

Estructura y metabolismo

Las fuentes dietéticas de tiamina son los vegetales frescos, cereales integrales y algunas carnes. Una dieta restringida en proteínas o en potasio también limita la ingesta de tiamina. Es una vitamina hidrosoluble y en el plasma principalmente se encuentra

unida a la albúmina. La mayoría de la tiamina en el organismo se encuentra en la forma fosforilada TPP. Su actividad es inhibida por el alcohol, las tiaminazas, la deficiencia de fólico y la malnutrición proteico-energética. Sus catabolitos son excretados en orina. Esta excreción es flujo dependiente y es inducida por agentes diuréticos (Chazot y Kopple, 2004).

Función fisiológica

La vitamina B1 (tiamina) es activada por fosforilación a tiamina pirofosfato (TPP). La TPP en asociación con el coenzima A (CoA), el flavin adenin nucleótido (FAD), y la nicotinamida adenina nucleótido (NAD), es un coenzima en la descarboxilación oxidativa de α -cetoácidos. La TPP es coenzima también de otros muchos enzimas particularmente los implicados en el metabolismo de carbohidratos, incluyendo la piruvato deshidrogenada. Este enzima cataliza la conversión de piruvato a acetil CoA; así, la deficiencia de tiamina puede alterar la utilización del lactato y ocasionar una acidosis láctica. La tiamina también es una coenzima para la transketolasa, que forma parte de la vía de las pentosas-fosfato. La transketolasa se encuentra de manera abundante en estructuras mielinizadas de tejidos nerviosos. Esto puede contribuir a la neuropatía periférica que ocurre en el beriberi. Independientemente de la actividad de la transketolasa, se ha sugerido que la tiamina por si misma puede desempeñar una función en la transmisión del impulso nervioso interactuando con los canales de sodio (Chazot y Kopple, 2004).

La tiamina en la IRC.

Lonergan et al. descubrieron un compuesto dializable en suero urémico que inhibía la ETKA y sugirieron que sería el ácido guanidosuccínico. Así, este efecto inhibitorio sería aliviado por la diálisis. Sin embargo Kopple et al. no encontraron relación entre la ETKA o el índice de estimulación de la ETKA y el grado de función renal. El índice de estimulación de la ETKA también fue normal en 15 pacientes en prediálisis. Esos pacientes recibían 1mg de suplemento de hidrocloreuro de tiamina al día. Los pacientes que seguían una ingesta baja en proteínas estaban cercanos a la deficiencia de tiamina, pero no satisfacían los criterios de deficiencia. Ninguno de los

pacientes que ingerían 1g de proteína por kg de peso y día presentaban elevados índices de estimulación de ETKA indicativos de deficiencia de tiamina; el contenido en tiamina de sus dietas sería presumiblemente superior (Chazot y Kopple, 2004)

Así, en pacientes IRC que siguen una dieta baja en proteínas, pueden tener una baja ingesta de tiamina respecto a las RDA para voluntarios sanos. De hecho, Porrini et al. describieron la evidencia de una deficiencia en tiamina en el 6-10% de los pacientes IRC que seguían estas dietas (Chazot y Kopple, 2004). Alrededor del 10% de los pacientes IRC que siguen una dieta con contenido en proteína de $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ puede presentar una deficiencia de tiamina (Gilmour y col., 1998).

En pacientes IRC, una dieta inadecuada y un metabolismo alterado puede contribuir a la deficiencia de tiamina y al deterioro de la actividad transcetolasa eritrocitaria (ETK). Además, el proceso de hemodiálisis puede causar pérdidas de tiamina ya que es una molécula dializable. En estudios realizados sobre el coeficiente de actividad de la transcetolasa eritrocitaria en distintos grupos de pacientes IRC, se encontró que en pacientes IRC en prediálisis fue de 1.18 ± 0.19 , comparado con los pacientes en diálisis, cuyo ETK-AC fue de 1.13 ± 0.14 y los pacientes con trasplante renal, con ETK-AC de 1.22 ± 0.16 . (Valores de referencia Food and Nutrition Board 1998: 1.20-1.25; deficiencia >1.25). Algunos autores han observado niveles normales o bajos la actividad de la transcetolasa. Se han encontrado niveles inferiores un 35 % en pacientes en prediálisis y 18% en pacientes en hemodiálisis comparado con personas sanas. Sin embargo otros investigadores han encontrado valores normales o ligeramente elevados de ETK, hecho que puede atribuirse al rejuvenecimiento de la población de hematíes consecuencia del tratamiento con EPO humana recombinante o a la formación de factores metabólicos no específicos en pacientes IRC. Los niveles basales de ETK deben ser interpretados al menos con la ETK-AC ya que la ETK se suele tomar como una unidad arbitraria y depende mucho de detalles técnicos. Hay dos razones para utilizar solo la diferencia entre la ETK estimulada y la basal. En primer lugar, hay muchas variaciones entre los valores basales de ETK entre sujetos, en segundo lugar, se asume, aunque no siempre ocurre, que los niveles de apoenzima no se afectan por la deficiencia de tiamina. La ETK-AC en los pacientes de este estudio fue comparable a los valores obtenidos en personas sanas, las cuales tienen una ETK-AC media de 1.1.

Estos resultados difieren respecto varios estudios. Mestyan et al. observó un coeficiente de activación medio de 1.2 comparado con 1.15 en controles sanos. Sin embargo, en una muestra de 73 pacientes IRC se encontró un ETK_AC significativamente inferior de 1.06 frente a 1.13 en pacientes sanos. Parece que en pacientes IRC en prediálisis y en diálisis, la excreción renal de tiamina está disminuida (Frank y col, 2000).

Relevancia clínica

Raramente se han descrito manifestaciones clínicas de la deficiencia de tiamina en la IRC. El beriberi se manifiesta el doble en pacientes hemodializados. La encefalopatía de Wernicke es mas frecuente en pacientes HD o CAPD, aunque suele presentarse solo en caso de otras complicaciones de la IRC. Las infecciones, intervenciones quirúrgicas y la hiperglucemia pueden aumentar las necesidades de tiamina y precipitar las manifestaciones clínicas del déficit de tiamina (Chazot y Kopple, 2004).

Se realizó un estudio comparativo de la eficacia del tratamiento con benfotiamina(BTMP) y mononitrato de tiamina (TN) como suplemento de tiamina y se concluyó una gran eficacia en la estimulación a corto plazo de la actividad de la ETKA para ambos fármacos. El coeficiente de activación (ETK-AC) descendió significativamente tanto en el grupo BTMP como en el TN. Además, en pacientes a los que se administra BTMP se observa una rápida velocidad de transferencia a TPP. La concentración de TPP en sangre total aumenta de valores basales a concentración máxima más rápido tras la administración de BTMP que TN. El uso de BTMP en pacientes ERSD está justificado ya que una elevada concentración de TDP intracelular puede proteger contra numerosos efectos adversos de la uremia (Frank y col, 1999).

2.2.2.10.2. Vitamina B2 (riboflavina)

Estructura, metabolismo y función fisiológica

Tras su entrada en la célula, la riboflavina es transformada por la acción de la flavokinasa y la FAD sintetasa en flavin mononucleótido (FMN) y flavin adenin

dinucleóido (FAD), los cofactores necesarios para las reacciones de oxido-reducción, necesarias para muchas reacciones metabólicas, incluida la producción de energía (Chazot y Kopple, 2004).

La riboflavina en la IRC

En pacientes IRC en prediálisis, Marumo et al. no identificaron bajos niveles plasmáticos de riboflavina usando métodos fluorimétricos, aunque los pacientes seguían una dieta baja en proteínas. Sin embargo, Porrini et al. encontraron α -EGR superiores en el 8-25 % de los pacientes IRC. Los pacientes que seguían una dieta de 1 g de proteína/Kg/día, durante los 24 meses siguientes, el número de pacientes con deficiencia de riboflavina aumentó del 8% al 22%. En pacientes que seguían una dieta de 0.6 g de proteína/Kg/día, el porcentaje aumentó del 25% al 41%. Estos y otros autores demostraron que una dieta pobre en proteínas puede tener un contenido inadecuado en riboflavina (Chazot y Kopple, 2004; Gilmour y col., 1998).

La deficiencia de riboflavina en humanos causa vascularización corneal y dermatitis (Gilmour y col., 1998). Sin embargo, no suelen aparecer manifestaciones clínicas de deficiencia de riboflavina en pacientes IRC (Chazot y Kopple, 2004).

2.2.2.10.3. Vitamina B6 (piridoxina)

Estructura y metabolismo

La Vitamina B6 está compuesta de tres derivados del anillo de piridina: La piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina. Para la actividad biológica de la vitamina B6 es necesaria la fosforilación en la posición 5. El piridoxal-5'-fosfato PLP y la piridoxamina-5'-fosfato son las formas activas de coenzima. La piridoxina está presente en vegetales y el piridoxal y la piridoxamina en alimentos de origen animal. Las tres formas son absorbidas en el yeyuno y fosforiladas en el hígado por la piridoxina kinasa, que requiere la presencia de cinc y de ATP. El PLP es sintetizado por la acción de la FMN oxidasa y es transportado unido a albúmina en plasma y a hemoglobina en eritrocitos (Chazot y Kopple, 2004).

Hay factores que influyen sobre los niveles de PLP plasmáticos como la edad (los ancianos presentan niveles inferiores de plasma) y el sexo (los hombres presentan niveles superiores). La masa muscular podría justificar estas diferencias. El nivel plasmático de PLP es inversamente proporcional a la ingesta dietética de proteínas. Algunos fármacos utilizados en la IRC pueden interferir con los efectos o el metabolismo de la vitamina B6, por lo que este factor debe ser considerado en la evaluación del estado de la vitamina B6 y el establecimiento de los requerimientos de la misma (Chazot y Kopple, 2004).

Función fisiológica

El PLP es coenzima de al menos 100 reacciones enzimáticas, especialmente las implicadas en el metabolismo de aminoácidos y algunos lípidos. La vitamina B6 es esencial en la gluconeogénesis, facilitando la transaminación y la fosforilación de glucógeno. Participa en la transformación de triptófano en niacina. En el metabolismo eritrocitario normal, actúa como coenzima de la transaminasa e influye en la afinidad del O₂ por la hemoglobina. La vitamina B6 facilita la síntesis de varios neurotransmisores y modula la acción de ciertas hormonas a través de la unión de PLP a receptores esteroídicos (Chazot y Kopple, 2004).

La vitamina B6 en la IRC

La IRC y la deficiencia de vitamina B6 comparten varios rasgos comunes como la neuropatía periférica, la anemia normocrómica, la depresión de la respuesta inmune, el aumento de riesgo de infecciones, alteraciones del sistema nervioso central, y el aumento de los niveles corporales de oxalato. Esto puede llevar a pensar que la deficiencia de vitamina B6 contribuye a alguna de estas manifestaciones de la IRC. Wolfson et al. investigaron en éste sentido encontrando en ratas, que tras una extirpación subtotal de tejido renal para causar IRC, el grupo de ratas B6- deficiente no mostró el mismo incremento compensatorio en la GFR que las ratas no deficientes en vitamina B6. Esto puede argumentarse como un defecto en la hipertrofia renal

adaptativa debida a que la deficiencia en la vitamina B6 podría contribuir a algunas de las alteraciones en los aminoácidos descritas en la uremia (Chazot y Kopple, 2004).

Causas de deficiencia de Vitamina B6 en la IRC

La causa de la deficiencia es multifactorial. La ingesta de vitamina B6 normalmente es insuficiente debido al seguimiento de dietas hipoproteicas.

Algunos estudios han descrito un aumento en la incidencia de deficiencia de Vit B6 usando la actividad de transaminasa eritrocitaria (EGOT₀ o EGPT₀) como criterio de deficiencia. Esta técnica ha sido criticada debido a la corta vida media eritrocitaria en la IRC y la elevada actividad de algunas enzimas en los eritrocitos más jóvenes. Spanuth et al. describieron un aumento del aclaramiento metabólico de PLP en pacientes IRC. Este hecho puede explicarse por varias causas: 1. La deficiencia de Vitamina B6 podría aumentar la velocidad de eliminación del PLP plasmático; 2. Los niveles elevados de fosfatasa alcalina ocasionados por el HPTS; 3. El aumento en la cantidad de bacterias en el intestino delgado que podría favorecer el aumento y el metabolismo del PLP??. Los inhibidores circulantes de vitamina B6 en pacientes IRC podrían conducir también a detectar una actividad biológica inferior a la real (Chazot y Kopple, 2004).

El tratamiento con EPO influye en las dosis de suplemento de vitaminas especialmente en aquellas que participan en la eritropoyesis. La vitamina B6 eritrocitaria y el ácido fólico descendieron significativamente debido al tratamiento con eritropoyetina (Mydlik y Derzsiova, 1999).

Se recomienda monitorizar cuidadosamente el suplemento con piridoxina ya que podría acumularse en exceso. En algunos pacientes HD, las dosis elevadas de piridoxina se han visto asociadas a un aumento en los niveles de colesterol. También es frecuente la deficiencia de piridoxina en pacientes CAPD y en el síndrome nefrótico (Gilmour y col., 1998).

Relevancia clínica de la deficiencia de vitamina B6 en la IRC.

+ Sobre la respuesta inmune

La deficiencia de vitamina B6 en animales de experimentación y en humanos se asocia con alteraciones en la función inmune. Estas alteraciones incluyen la reducción del número de linfocitos y granulocitos sanguíneos, el descenso en la maduración de linfocitos, la reducción de la respuesta blastogénica de los linfocitos a los estímulos mitogénicos, hipersensibilidad cutánea retardada y reducción de la producción de anticuerpos. Estos hallazgos sugieren que algunas alteraciones de la respuesta inmune en la IRC, pueden ser causadas por la deficiencia de vitamina B6. Algunos autores han demostrado que algunos de éstos efectos de la deficiencia de vitamina B6 mejoran con la administración de piridoxina HCl. Sin embargo ninguno ha demostrado que éste suplemento cause elevación de la concentración plasmática de aminoácidos (Chazot y Kopple, 2004).

+ Sobre el metabolismo del oxalato

La concentración plasmática de oxalato casi siempre aumenta en pacientes IRC dializados y en prediálisis. Este aumento puede ser de varias veces superior al valor normal, cercano a los niveles encontrados en la hiperoxaluria primaria. Los depósitos de oxalato cálcico son más evidentes en riñón, corazón, vasos sanguíneos, tiroides y piel. Hay una mayor incidencia en la aparición de estos depósitos en pacientes en prediálisis y en CAPD comparado con los pacientes hemodializados. Mydlik et al. demostraron que en sujetos sanos y en pacientes IRC en prediálisis la excreción de vitamina B6, vitamina C y oxalato aumenta con la diuresis de agua y la administración de furosemida. Las causas del aumento de las concentraciones de oxalato son tres: la reducción del aclaramiento de oxalato debido al deterioro de la función renal, el aumento de la ingesta de vitamina C, y la deficiencia de vitamina B6. También se ha observado un aumento de la síntesis de oxalato en la IRC. Sin embargo, la absorción gastrointestinal de oxalato parece ser normal en ratas IRC. La vitamina B6 es el coenzima para la transaminación de glioxilato en glicina, que se trata de una reacción reversible. La deficiencia de vitamina B6 parece contribuir al aumento de los niveles plasmáticos de oxalato. La administración de altas dosis de piridoxina HCl parece paliar la deficiencia de vitamina B6, y con ello reducir los niveles de oxalato. Sin embargo,

ningún autor ha conseguido demostrar que en la IRC, el suplemento de vitamina B6 reduzca los niveles de oxalato hasta valores normales (Chazot y Kopple, 2004).

+Sobre los valores de homocisteína

La formación de cisteína a partir de metionina requiere la presencia de vitamina B6. El PLP es un coenzima para la cistationina sintetasa, que transforma la metionina en cistationina, y para la cistationasa, que transforma la cistationina en cisteína. La homocisteína (Hcy) es un intermediario en este proceso. La deficiencia de PLP podría contribuir a la patogénesis de la hiperhomocisteinemia en pacientes IRC. Sin embargo, Chauveau et al. no encontró ningún efecto beneficioso de la administración de piridoxina HCl en pacientes IRC en prediálisis respecto a los niveles de Hcy. Es más, Arnadottir et al, describieron un ligero aumento de los niveles plasmáticos de Hcy tras 4 meses de tratamiento con piridoxina HCl 300 mg/día. En otro estudio realizado en pacientes sometidos a hemodiálisis si se obtuvieron resultados que confirmaban el efecto beneficioso de la administración de vitamina B6 y ácido fólico sobre los niveles plasmáticos de Hcy. La mayoría de los estudios en los que se administran altas dosis de vitamina B6, también incluyen un suplemento de ácido fólico, lo que dificulta la interpretación de la influencia de la vitamina B6 en los niveles plasmáticos de Hcy en pacientes IRC (Chazot y Kopple, 2004).

2.2.2.10.4. Acido fólico

Estructura y metabolismo

El ácido fólico se encuentra en forma reducida como tetrahidrofolato (THF) en el cuerpo humano y en los alimentos. Es abundante en alimentos como la levadura, hígado, carnes, vegetales verdes y frutas. Su absorción ocurre en el intestino delgado.

Para su absorción intestinal, los poliglutamatos requieren la acción de conjugasas, presentes en los bordes en cepillo de los enterocitos para ser transformados en folato monoglutamatos, como el 5-metil-THF, formil-THF o dihidrofolato. Otra enzima, la glutamato carboxipeptidasa II anclada en los bordes en cepillo de los enterocitos, participa en el catabolismo de los poliglutamatos. La deficiencia de folato y la hiperhomocisteinemia están asociadas con la reducción del 53% de la actividad

enzimática. Los folatos se almacenan en el cuerpo como poliglutamatos y requieren la acción de conjugasas, presentes en la mayoría de los tejidos, para alcanzar la forma biológicamente activa de monoglutamato. Sin embargo, los poliglutamatos parecen tener acciones fisiológicas por sí mismos. La acción de las conjugasas puede ser inhibida por varios fármacos, algunas de ellas frecuentemente utilizadas en el tratamiento de la IRC. Para la entrada de folato dentro de la célula, es necesaria su unión a proteínas receptoras de membrana específicas. La vitamina B12 está implicada en reacciones de transmetilación y es necesaria para el transporte celular y el almacenamiento del folato. La excreción del folato y sus metabolitos es por vía urinaria y biliar. Existe una vía cíclica enterohepática que ayuda a preservar las reservas de folato (Chazot y Kopple, 2004).

Función fisiológica

El ácido fólico es necesario para la síntesis de ADN. Su defecto en la síntesis de ADN conduce a megaloblastosis, que ocurre en toda las células que se replican en el organismo pero es mas acusado en las células de la medula ósea. El ácido fólico juega un papel en el metabolismo de los aminoácidos, en especial en los que son donantes de grupos metilo y algunas de las reacciones de aminoácidos que cataliza el fólico, ceden grupos metilo que después participan en otros procesos bioquímicos. Un ejemplo de estas reacciones es la interconversión de glicina y serina, la transformación de Hcy en metionina y la conversión de histidina en ácido glutámico. Además, el ácido fólico se requiere en la síntesis de purina en la metilación de RNAt. A diferencia de la Vitamina B12, el folato no está implicado en la síntesis de mielina, por lo que su deficiencia no causa patologías neurológicas (Chazot y Kopple, 2004).

El folato y la IRC

El metabolismo del folato parece estar desequilibrado en la uremia. La IRC podría disminuir la absorción intestinal de THF. Este hecho se ha confirmado *in vivo* en ratas azotémicas, sin embargo otros autores observaron que los aniones retenidos en la uremia podían inhibir el transporte de folato a través de las membranas celulares. Livan et al. observaron que la actividad de las conjugasas plasmáticas estaba reducida en

pacientes IRC debido posiblemente a la presencia en el plasma de compuestos como los sulfatos que podrían inhibir su actividad. Paine et al. describieron un aumento en el suero de proteínas de unión al ácido fólico en pacientes IRC en prediálisis. La presencia de estas proteínas podría falsear en el sentido de reducir la concentración sérica de folatos medidos por radioinmunoensayo cuando esa deficiencia de folatos no es real (Chazot y Kopple, 2004).

Estado del ácido fólico en la IRC

En pacientes IRC no dializados, tradicionalmente se encuentran en la bibliografía estudios que confirman la alta incidencia de deficiencia de folato, hecho evidenciado por los cambios megacarioblasticos en la médula ósea y por la presencia de leucocitos polimorfonucleares hipersegmentados, que podrían corregirse con suplementos de ácido fólico. Sin embargo, Paine et al. describieron niveles normales de folato en pacientes IRC, aunque se desconoce si esos pacientes estaban recibiendo suplementos de ácido fólico. Mas recientemente, Marumo et al. observaron que en pacientes IRC que no recibían suplementos de folato, los niveles de ácido fólico sérico eran normales en casos de IRC moderada y que aumentaban hasta valores por encima de lo normal en pacientes con IRC avanzada no sometidos a hemodiálisis. Litwin et al. encontraron valores de folato sérico normales en 18 niños con IRC moderada-avanzada. Así las recomendaciones dietéticas para pacientes IRC no dializados deberían contener cantidades de folato inferiores a las RDA (400 microgramos /día) (Chazot y Kopple, 2004).

Estado del ácido fólico en pacientes tratados con eritropoyetina

En el tratamiento con eritropoyetina, temporalmente puede aumentar las necesidades de ácido fólico durante el tiempo que la hemoglobina aumenta rápidamente. Se ha sugerido que un suplemento insuficiente de folato en pacientes con escasas reservas del mismo, puede perjudicar la respuesta a la EPO. Mydlik et al. observaron un descenso significativo de los niveles de ácido fólico eritrocitario después de un año de de terapia con EPO en 15 pacientes sometidos a hemodiálisis. Por otra parte Ono and Hisasue demostraron que si los pacientes recibían elevadas dosis de

folato, éstas permanecían en el organismo y aseguraban una adecuada respuesta hematológica a la EPO al menos por un periodo de 12 meses aunque durante este periodo no continuara la suplementación con ácido fólico. Así, los valores de fólico descenderían desde niveles elevados a niveles normales (Chazot y Kopple, 2004).

Hiperhomocisteinemia

En la población normal, los niveles plasmáticos elevados de Hcy representan un factor de riesgo cardiovascular. Estos niveles también suelen estar elevados en los pacientes con IRC. Los niveles plasmáticos de Hcy se han correlacionado positivamente con los niveles séricos de creatinina y albúmina, y negativamente con la GFR y con la excreción renal de proteínas. Este hecho podría explicarse por que parte de la Hcy en plasma está unida a proteínas, así podría perderse en mayores cantidades en orina, hecho que ocurre en el síndrome nefrótico. Los niveles de Hcy plasmática están aumentados en pacientes con IRC avanzada no sometidos hemodiálisis, en pacientes CAPD, HD y transplantados, tendiendo a acumularse de dos a cuatro veces más que en individuos sanos y a correlacionarse inversamente con la GFR. Los niveles de Hcy plasmática también están aumentados en niños en niños IRC no dializados y sometidos a hemodiálisis. Incluso los pacientes IRC y HD con niveles normales de folato, cobalamina y PLP manifiestan incrementos plasmáticos de Hcy (Chazot y Kopple, 2004).

Relevancia clínica de la hiperhomocisteinemia en pacientes renales

La elevación de los niveles plasmáticos de Hcy hoy se reconoce como un factor de riesgo independiente para la enfermedad vascular en pacientes no urémicos y en pacientes IRC. En pacientes con patologías coronarias, y función renal normal, el riesgo de morir por causas cardiovasculares aumenta en proporción a los niveles de Hcy. Pinto et al. demostraron que los niveles de Hcy plasmática aumentaban el riesgo de enfermedades coronarias prematuras. Jungers et al encontraron mayores niveles plasmáticos de Hcy en pacientes IRC no dializados que tenían evidencias clínicas de enfermedad arterial oclusiva. Sin embargo Manns et al no encontró relación significativa entre los niveles de Hcy plasmática y la patología coronaria. Es mas, Gale

et al. encontraron en 128 pacientes una asociación entre la arteriosclerosis carótida y el deterioro de la función renal que no era justificable por los niveles plasmáticos de Hcy. Por otra parte Moustapha et al. encontró un incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular del 1% por cada mmol de incremento de la Hcy plasmática (Chazot y Kopple, 2004).

El tratamiento de los niveles de Hcy

Normalmente ocurre un descenso del 30 al 50% en los niveles plasmáticos de homocisteína como consecuencia de la administración de ácido fólico, pero solo algunos pacientes alcanzan los niveles normales de Hcy plasmática. La magnitud del efecto reductor del ácido fólico está relacionado negativamente con la concentración eritrocitaria de ácido fólico. No se ha demostrado que la eficacia del ácido folínico sea superior a la del ácido fólico. Tampoco se ha demostrado que el uso de altas dosis de fólico tenga una eficacia superior a la del uso de bajas dosis para el tratamiento de la hiperhomocisteinemia ni en pacientes IRC ni en pacientes HD. Boston et al. demostraron que el tratamiento era más eficaz si estaba combinado con vitamina B6 y B12 en pacientes transplantados y en pacientes HD (Chazot y Kopple, 2004).

2.2.2.10.5. La vitamina B12

Estructura y metabolismo

La vitamina B12 o cobalamina se ha identificado como el factor extrínseco (presente en los alimentos) que cuando se combina con el factor intrínseco (elaborado en el jugo gástrico), resulta la absorción del factor antianemia perniciosa. La cianocobalamina es la forma farmacéutica de la vitamina B12. El coenzima B12 y la metilcobalamina son las formas metabólicamente activas. La cobalamina es abundante en alimentos de origen animal y escasa en vegetales y frutas (Chazot y Kopple, 2004).

La absorción de cobalamina ocurre en tres pasos: 1. se combina con un péptido salivar, después se libera en el intestino delgado por acción de la tripsina y se combina esta vez al factor intrínseco, que es una glucoproteína de origen gástrico. La absorción

de este complejo ocurre por su unión al borde en cepillo de las células mucosas en el ileon. Sin embargo, las altas dosis de cobalamina pueden absorberse en el intestino delgado por mecanismos de difusión pasiva. Existen tres transcobalaminas que participan en el transporte de cobalamina en el plasma y en su almacenamiento. Varios miligramos de vitamina B12 pueden almacenarse en el organismo y prevenir la deficiencia por varios años. La vitamina B12 no es catabolizada y es excretada por orina y bilis en un eficiente ciclo enterohepático (Chazot y Kopple, 2004).

Función fisiológica

La vitamina B12 tiene una función clave en el metabolismo del ácido fólico. Su función esencial es la desmetilación del metiltetrahidrofolato y la metilación de la Hcy. Este paso es esencial para la regulación del THF, que está implicado en la síntesis de DNA. En ausencia de la desmetilación, ocurren signos de deficiencia de folato. Es más, la vitamina B12 es necesaria para la síntesis de mielina, como se demuestra por las alteraciones neuronales severas experimentadas en la anemia perniciosa (Chazot y Kopple, 2004).

La vitamina B12 en la IRC

Existen estudios contradictorios en lo referente al estado de vitamina B12 en pacientes IRC. Los valores plasmáticos de vitamina B12 normalmente se han encontrado dentro de los límites normales en pacientes IRC, pacientes hemodializados, pacientes CAPD ni pacientes transplantados. Es raro encontrar una deficiencia debido a que los requerimientos de esta vitamina son mínimos. Tampoco parece que la terapia con EPO afecte al estado de la Vitamina B12. Además, la vitamina B12 se transporta unida a proteínas de gran tamaño y el complejo es difícil de filtrar o dializar, por lo que sus pérdidas son mínimas. A esto se suma el hecho de que microbiota del intestino delgado fabrica pequeñas cantidades de vitamina B12, aumentando así la ingesta de la misma (Gilmour y col., 1998).

2.3. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DEL PACIENTE IRC

La evaluación y monitorización del estado nutricional es fundamental para el cuidado nutricional del paciente renal. Incluye métodos para detectar, diagnosticar, caracterizar, clasificar y predecir la malnutrición. Su importancia está cada vez mas documentada científicamente y existe una relación directa entre los índices nutricionales y la morbi-mortalidad en esta población.

Aun no se conoce un protocolo optimo predictivo, fiable y sensible debido a la variedad de alteraciones metabólicas, antropométricas y bioquímicas que acompañan al estado urémico. El procedimiento debería detectar malnutriciones subclínicas y deficiencias de macronutrientes, micronutrientes. Puesto que no hay un único método que englobe todas estas características, se lleva a cabo la medida independiente de varios índices, que evaluados en su conjunto proporcionan mayor información sobre el estado nutricional del paciente.

Podríamos englobar los parámetros nutricionales en 5 grupos:

1. Parámetros clínicos

En este grupo se engloban el examen físico, el examen físico nutritivo, la historia médica, la historia psico-social, datos demográficos, el grado de actividad física y el estado medico-quirúrgico actual.

2. Ingesta alimentaria.

En el cual se incluyen la historia dietética, la medida del apetito, la cuantificación y cualificación de la ingesta de alimentos, los hábitos alimentarios, la ingesta de líquidos.

3. Parámetros bioquímicos

Que engloba la determinación de las reservas proteicas viscerales (albúmina, prealbúmina, proteínas de unión al retinol, transferrina, proteínas totales...) la reserva estática de proteínas (creatinina sérica y urinaria...), otras estimaciones de la nutrición proteica (perfil plasmático de aminoácidos, balance nitrogenado...), la

inmunocompetencia (recuento de linfocitos, niveles de inmunoglobulina específicas...), la determinación de vitaminas (hidrosolubles y liposolubles), minerales y elementos traza, el equilibrio ácido-base (sodio, potasio, calcio, fósforo...), el estado lipídico (hiperlipidemia, índices indirectos de la función renal como la creatinina y la urea), parámetros indicativos de anemia (hemoglobina, hematocrito, hierro...) y de osteodistrofia renal (vitamina D, fosfatasa alcalina).

4. El peso corporal

El peso actual, la evolución del peso, la comparación con datos estándar, el índice de masa corporal, los cambios de peso con el tiempo y el peso ideal del paciente.

5. La composición corporal

Donde destaca la medida de los depósitos grasos y de la masa magra.

2.3.1. Parámetros clínicos

El examen físico

Consiste en revisar la presencia de alteraciones derivadas de una nutrición deficiente. Son pruebas para detectar cambios en la consistencia y color del pelo, la turgencia de la piel, el tamaño de órganos y glándulas, la salud oral, etc. Son pruebas inespecíficas, ya que no ofrecen información sobre macronutrientes o micronutrientes específicos.

El examen físico-nutritivo

Esta técnica posee la capacidad de diagnosticar, tratar, y documentar la abundancia de macronutrientes y micronutrientes específicos, así como detectar posibles deficiencias. Se basa en observaciones derivadas del examen físico integradas con datos de la historia médica, farmacológica y nutricional. Contribuye al mejor entendimiento del potencial del paciente para mejorar o conservar la salud o prevenir complicaciones.

Consiste en dividir al cuerpo en tres áreas mayoritarias: estructuras orales, periorales y cutáneas. Los signos físicos sugieren un déficit de nutrientes en cada área mencionada. Así, como ejemplo de signo del área oral se podría mencionar la observación en la lengua de una atrofia filiforme papilar, indicativa del déficit de hierro, fólico, B12 o

niacina. En el área de estructuras cutáneas se observan signos en la piel, ojos, pelo o uñas, de manera que la aparición de manchas blancas en las uñas indicaría déficit de cinc.

La historia médica

Debe incluir información acerca del apetito del paciente, la ingesta de alimentos y la capacidad para metabolizar nutrientes. También datos sobre el pasado médico, la historia quirúrgica, medicación, diagnósticos y problemas actuales. Por otra parte debe indicar la posible presencia alteraciones digestivas como el síndrome de malabsorción, náuseas, vómitos o diarreas; también otro tipo de disfunciones como la hiper/hipotensión, proteinuria o síntomas de la uremia que puedan afectar al apetito o la digestión.

Historia psico-social

Evalúa el estado mental del paciente así como factores económicos, nivel de educación, entorno físico de su hogar, capacidad para adquirir, preparar y almacenar los alimentos, etc. Este proceso ayuda a detectar pacientes que necesitan asistencia social.

Datos demográficos

La información sobre la edad, el estado civil, género, es necesaria ya que muchos de los valores de referencia están ajustados por edad y sexo.

Actividad física

Es la medida de las capacidades físicas del paciente necesarias para mantener actividades de la vida diaria y los niveles apropiados de ejercicio físico para el tratamiento fisiológico y psicológico.

2.3.2. Dieta e ingesta de alimentos

Historia dietética

Normalmente se realiza en la primera consulta con el paciente. Trata de recavar información acerca de los hábitos alimentarios del paciente como sus preferencias, aversiones, alergias, etc. Es útil obtener también información del pasado para contrastar

los hábitos presentes y diseñar intervenciones dirigidas a mejorar las alteraciones alimentarias o a poner en marcha una dieta terapéutica adecuada.

Registro de alimentos

Proporciona información preferiblemente prospectiva cualitativa y más o menos cuantitativa sobre la ingesta de alimentos. El tiempo recomendado es entre 3 y 5 días, que deben incluir al menos un día festivo. Es necesario que el paciente reciba instrucciones sobre cómo dar una medida aproximada de los tamaños y porciones de alimento para obtener un informe preciso, para ello resulta útil el uso de modelos de alimentos. También debe recoger información sobre la hora del día correspondiente a cada ingesta, el método de preparación y si es posible la marca comercial. Para calcular parámetros como la ingesta total de proteínas, la calidad de la proteína, los carbohidratos, las grasas, los tipos de ácidos grasos y otros nutrientes, resulta útil el uso de un programa informático de análisis de nutrientes.

Recordatorio de 24 horas

Es una herramienta interactiva en la que el clínico asiste al paciente para recordar la ingesta cualitativa y cuantitativa de alimentos en los días previos. Es útil el uso de modelos de alimentos o fotografía para que el paciente identifique el tamaño de la porción. Sin embargo, un recordatorio de 24 horas no ofrece la suficiente información sobre la ingesta total de alimentos. Hay una variante de esta técnica en la que se recaba información sobre varios días siendo uno de ellos festivo o fin de semana. Es útil en algunos casos contar con la ayuda de algún miembro de la familia del paciente para ayudarlo a recordar.

Frecuencia de consumo de alimentos.

Este cuestionario proporciona una idea aproximada sobre la ingesta de nutrientes identificando la periodicidad de consumo de alimentos específicos agrupados en distintas categorías de alimentos que son fuentes significativas de un nutriente particular. Para ello, en el cuestionario los alimentos están clasificados en función de su grupo, en vegetales, fruta, lácteos, etc.

Metodología para entrevistas en la consulta

Se realiza una encuesta de consumo de alimentos y un recordatorio de 24 o de 48 horas si es posible. Se cuestiona al paciente a cerca de las diferencias entre el consumo de alimentos en fin de semana y entre semana. Además pueden darse instrucciones para mantener registro de alimentos prospectivo de 3 ó 5 días, que posteriormente será enviado para su evaluación.

Medida del apetito.

La evaluación del apetito del paciente es un componente importante de la valoración del estado nutricional. En el paciente renal, los síntomas urémicos y el tratamiento médico contribuyen a la pérdida del apetito y esto juega un papel importante en el desarrollo de una malnutrición. Normalmente el paciente califica su apetito como muy pobre, pobre, bueno, muy bueno o excelente. El uso clínico de esta tabla es limitado.

2.3.3. Parámetros bioquímicos

Almacén proteico visceral.

Son marcadores bioquímicos usados para monitorizar la respuesta a intervenciones nutricionales y para identificar qué pacientes están a riesgo de desarrollar complicaciones o a responder escasamente a tratamientos médico-quirúrgicos. La sospecha (aún no probada) es que las concentraciones séricas representan indirectamente la masa proteica funcional de órganos internos.

Albúmina sérica.

La albúmina es la proteína plasmática más abundante, sus funciones son mantener la presión oncótica plasmática y servir como transportador mayoritario de fármacos, hormonas, enzimas y elementos traza. En diferentes tipos de malnutrición relativas a enfermedades reales ocurren hipoalbuminemias clínicamente significativas, tanto en niños como en adultos. En estas condiciones la hipoalbuminemia normalmente indica otros deterioros metabólicos y pronósticos pobres. Cuando la ingesta proteico-energética es deficiente, la velocidad de síntesis de albúmina cae rápidamente.

La utilidad de la albúmina para valorar el estado nutricional ha sido criticada debido a su larga vida media (entre 14 y 20 días) y su grandes depósitos corporales (entre 4 y 5

mg/kg) hacen a la albúmina lenta al responder a cambios en los almacenes proteicos viscerales. Por eso se considera un marcador tardío de malnutrición.

Prealbúmina.

Es una proteína transportadora la somatomedina C y de la tiroxina. Su corta vida media (2 o 3 días) y sus escasas reservas corporales la hacen más sensibles que la albúmina a los cambios en el estado proteico. Es la primera proteína visceral que disminuye en niños sanos que ingieren escasas cantidades de proteínas. El descenso en los niveles séricos ocurre independientemente del estado nutricional en casos de estrés metabólico agudo y en la inflamación. También disminuye en enfermedades hepáticas y en pacientes que ingieren suplementos de hierro.

El pequeño peso molecular de la prealbúmina hace que no sea un adecuado marcador del estado nutricional en pacientes con IRC, que presentan un descenso en la velocidad de filtración glomerular (GFR).

Retinol-binding protein.

Esta proteína circula en una relación equimolar con la prealbúmina y transporta la fracción alcohol de la vitamina A. Su corta vida media (10-12 horas) y sus reducidas reservas corporales le hacen un marcador de respuesta rápida y específica a cambios en el estado proteico. No es un marcador apropiado para el estado nutricional de pacientes IRC ya que es catabolizada en células renales del túbulo proximal. Además sus niveles descienden en casos de hipertiroidismo, deficiencia de vitamina A y en estados catabólicos agudos.

Transferrina.

Su principal función es transportar el hierro a la médula ósea. Su vida media es de 8 a 10 días y los depósitos corporales son pequeños, por tanto responden rápidamente a cambios agudos o a corto plazo en el estatus proteico. Existe una correlación entre la transferrina y la severidad y el pronóstico de una enfermedad. Suele haber una mejora en los niveles séricos de transferrina tras una intervención nutricional.

La utilidad de esta proteína en la valoración del estado nutricional de pacientes IRC es cuestionable ya que existen muchos factores que influyen en los niveles séricos de transferrina. Se observan concentraciones reducidas de transferrina en asociación con la uremia, nefropatías, estados catabólicos agudos, infecciones crónicas, etc. En la IRC la transferrina es un índice fiable para la evaluación del estatus de hierro.

Somatomedina.

Es una proteína sérica con propiedades mitógenas y actividades de tipo insulínico; Puede ser un indicador bioquímico sensible para el equilibrio nitrogenado. Su corta vida media (de 2 a 6 horas) le convierte en un marcador de respuesta de fase aguda.

Proteína C reactiva o de fase aguda.

Estas proteínas desempeñan una función importante como reguladoras de mecanismos de defensa como la respuesta inmune. En respuesta a un ataque agudo o a una inflamación, aumenta su síntesis hepática.

Reserva estática de proteínas.

La medida de la masa muscular se consideran un buen indicador de la reserva estática de proteínas ya que aproximadamente el 60% de la proteína total del cuerpo se encuentra en el músculo. El músculo esquelético es la fuente predominante de aminoácidos que se moviliza durante periodos de malnutrición. Tanto la antropometría como los marcadores bioquímicos se utilizan para medir la masa muscular.

Creatinina sérica y urinaria.

La creatinina se forma a una velocidad relativamente constante a partir de la creatina, un compuesto encontrado predominantemente en el músculo. La creatinina urinaria es proporcional al contenido de creatina muscular, y por lo tanto a la masa muscular total del cuerpo.

En pacientes con IRC o con deterioro de la función renal la creatinina urinaria no puede ser utilizada como marcador del estado nutricional.

Perfil de aminoácidos plasmáticos.

La concentración de aminoácidos específicos se ha utilizado para determinar la nutrición proteica en pacientes renales. En pacientes IRC el perfil sérico de aminoácidos está alterado de manera que se encuentra en descenso en la concentración plasmática de isoleucina, leucina, triptófano, valina y tirosina. Y por lo tanto es un buen indicador de malnutrición proteico-calórica en la IRC. Su uso es limitado ya que refleja sólo ingestas muy recientes de proteínas y por lo tanto no puede ser utilizado como reflejo del estado proteico corporal.

Análisis bioquímico del músculo esquelético.

Mediante una biopsia es posible el análisis bioquímico directo de tejidos corporales. Los cambios en la composición del músculo se atribuyen a cambios en el estado nutricional.

Estudio del balance nitrogenado.

El balance nitrogenado se define como la medida del cambio neto en la masa proteica total corporal. Esta definición asume que todo el nitrógeno corporal está incorporado en las proteínas. El 16% del peso proteico es relativo al nitrógeno. Así, un gramo de nitrógeno equivale a 6.25 gr. de proteínas. En pacientes no urémicos existe un método de estimación del balance nitrogenado muy simple basado en la medida del nitrógeno en la urea urinaria (UUN) y en la ingesta dietética de nitrógeno en 24 horas según la siguiente ecuación:

$$\text{Balance de nitrógeno} = \frac{\text{ingesta proteica dietética (g)}}{6.25} - (\text{UUN} + (0.031 \times \text{peso}))$$

donde 0.031 x peso es una constante usada para contabilizar las pérdidas de nitrógeno extraurinarias (heces, ácido úrico, aminoácidos, etc.). En adultos sanos el balance nitrogenado es neutro (balance nitrogenado = 0). Es positivo en estados anabólicos como el embarazo y el crecimiento y es negativo en estados catabólicos. El balance nitrogenado es una herramienta excelente para determinar la cantidad de proteínas necesaria para revertir la situación de un balance negativo a positivo o neutro dependiendo de los objetivos nutricionales.

Inmunocompetencia.

El recuento total de linfocitos y la respuesta retardada de hipersensibilidad cutánea son pruebas de inmunidad humoral y tienen un uso limitado en la valoración nutricional debido a los cambios en la respuesta inmune. El uso de compuestos séricos del sistema

del complemento y de inmunoglobulinas séricas para valorar la inmunidad humoral es complejo debido a las discrepancias en lo que concierne a qué proteínas están alteradas en la IRC o aumentan con una nutrición adecuada.

Vitaminas, minerales y elementos traza

No se suele hacer de manera rutinaria la evaluación de niveles séricos o urinarios de micronutrientes específicos para medir el estado nutricional, aunque sería útil ya que las alteraciones en muchos de estos nutrientes pueden dar lugar a una serie de síntomas específicos de malnutrición. Por otra parte, es frecuente que los pacientes con IRC reciban suplementos de vitamina B, C, E, D, hierro, calcio o cinc, hecho que dificulta aun mas el uso de éstos parámetros como indicadores del estado nutricional.

2.3.4. Peso corporal

Resulta útil la medida inicial del peso corporal y la monitorizaron de los cambios ocurridos a lo largo del tiempo. Las pérdidas superiores al 5-10% de peso inicial del paciente, dependiendo del estado nutricional, deberían considerarse como un factor de riesgo de malnutrición. El índice de masa corporal, peso actual, peso habitual y peso ideal son parámetros importantes relativos al peso corporal.

Composición corporal

Incluye la medida de las reservas grasas y la masa magra. Son técnicas baratas ya que solo requieren una inversión inicial en calibradores de pliegues y cintas métricas exactas. Las medidas obtenidas se comparan con parámetros estándar para clasificar al paciente en: normal, a riesgo de malnutrición, o con algún tipo o grado de malnutrición. En general, medidas inferiores al 35-40%, sugieren una ligera depleción; medidas inferiores al 25-35%, indican depleción moderada; y medidas inferiores al 25%, indica depleción severa.

2.3.5. Composición corporal

Reservas grasas

Aproximadamente la mitad de la grasa se encuentra en la capa subcutánea. Así, la medida de la grasa subcutánea proporciona un índice razonablemente preciso de la grasa

corporal total. La anchura del pliegue del tríceps y el pliegue subescapular se usan comúnmente para cuantificar el tejido adiposo en las extremidades y el tronco. También se suelen medir los pliegues del bíceps, del abdomen, suprailíaco, etc.

Músculo esquelético

Las medidas antropométricas de la masa muscular pueden servir como medida indirecta de las reservas proteicas ya que aproximadamente el 60% de la proteína total se localiza en el músculo esquelético. En respuesta a una nutrición deficiente, el músculo esquelético es la primera fuente de aminoácidos

La determinación de las reservas grasas y del músculo esquelético tienen varias limitaciones ya que presentan un error del 10% entre cada medida incluso si son llevadas a cabo por el mismo clínico y además se ha visto que hay una escasa correlación entre las reservas proteicas viscerales y las medidas de los músculos de los brazos. Es por ello que las medidas antropométricas por si solas no son fiables para evaluar las reservas grasas y la masa magra.

Métodos avanzados para el análisis de la composición corporal

Los métodos avanzados disponibles para determinar la masa magra son medidas del agua corporal, potasio, nitrógeno y calcio y técnicas eléctricas como la bioimpedancia y el escáner electromagnético. Son procedimientos mas costosos, requieren personal especializado y presentan algunos problemas de seguridad. Es por eso que no se usan como técnicas de rutina.

Es preciso tener en cuenta que la valoración nutritiva y el seguimiento medico están interrelacionados. Los valores bioquímicos que sirven como indicadores del estado nutricional pueden verse alterados por problemas médicos asociados a la IRC, la uremia o la diálisis. Por ejemplo, la anemia no debe atribuirse solo a un problema de malnutrición en pacientes con IRC, sino que además es un problema derivado de la escasa producción de EPO debido al deterioro de la función renal.

Todos los pacientes, desde el comienzo de la IRC, deben recibir un asesoramiento nutricional y una valoración del estado nutricional. En pacientes en prediálisis se

recomienda realizar dos veces al año una revisión de las proteínas séricas, peso, ingesta de alimentos y valores bioquímicos de rutina. Aquellos pacientes que experimenten pérdidas de peso y muestren una dieta pobre con o sin la presencia de niveles bioquímicos anormales, necesitan tener acceso a una consulta de nutrición formal e individual y una intervención nutricional adecuada (Goldstein, 1998).

2.4. LA DIETA HIPOPROTÉICA

2.4.1. Evolución de las dietas hipoproteicas en pacientes IRC.

Aunque la dieta hipoproteica se ha utilizado en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica desde hace al menos 150 años (Maddock y col. 1968, citan un escrito de 1844 que hace pensar que se ha utilizado desde hace al menos 150 años), hace menos de un decenio (Fouque, 1999; Fouque y col., 1992) que las deducciones se han “basado en la evidencia”.

La hipótesis que llevó al uso de la dieta hipoproteica se basó en que ésta combatía el incremento de los niveles de nitrógeno ureico plasmático que se produce durante la IRC, mejorando los *síntomas urémicos y complicaciones metabólicas* derivadas de la uremia (Maddock y col. 1968) (La mayoría de estos disturbios son resultado de la acumulación de productos de deshecho nitrogenados, hidrogeniones, fosfatos e iones inorgánicos, cuyo contenido es alto en alimentos que son ricos en proteínas). Esta hipótesis fue rápidamente corroborada, pero la verificación de una posible repercusión negativa sobre el estado nutricional generó dos interrogantes: “¿Es suficiente un efecto sobre la uremia para decretar la eficacia de la dieta hipoproteica en el tratamiento de la IRC?” y “¿Cuál es el nivel de absorción proteica que asegura un mejor estado nutricional?”.

Uno de los primeros grupos en utilizar la dieta hipoproteica, fue el Giovannetti y Maggiore (1964) a comienzos de los años sesenta, los cuales sostuvieron que durante la restricción proteica (20-40 g. proteína /día), el balance nitrogenado se podía mantener empleando proteínas animales de alto valor biológico. Inicialmente mejoraba la sintomatología urémica, pero el deterioro nutricional de los pacientes era evidente.

Desafortunadamente en esos años la diálisis estaba en sus orígenes y la supervivencia dependía en gran parte de las medidas dietéticas adoptadas.

A la documentación del efecto sobre la uremia, se añadió rápidamente aquella referida a otros efectos sobre la acidosis (Maddock y col. 1968) y sobre el hiperparatiroidismo secundario (Slatopolsky y Bricker, 1973). Incluso se trató de un posible efecto sobre la velocidad de filtración glomerular (Brenner y col., 1982) que, a pesar de los resultados un tanto controvertidos (Kasiske y col., 1998), sirvió para impulsar la noción de eficacia de la dieta hipoproteica. Esto aumentó las expectativas de los investigadores y de los clínicos con respecto a la dieta hipoproteica, pero no resolvió adecuadamente el problema de la eficacia.

Este problema podía resolverse únicamente estudiando el efecto de la dieta hipoproteica sobre unos resultados irrefutables como la morbilidad y la mortalidad (Sackett y col., 2000). Es precisamente este tipo de evidencia el que ha sido proporcionado en este último decenio: metanálisis de estudios randomizados controlados han demostrado que la dieta hipoproteica puede reducir la mortalidad y el recurso a la diálisis y al trasplante en pacientes con IRC (Fouque y col, 2001; Fouque y col., 1992; Pedrini y col., 1996; Aparicio y col., 2001).

En cuanto se refiere al efecto de la dieta hipoproteica sobre el estado nutricional, existe hoy un consenso general sobre el hecho de que una dieta controlada en proteína no induce a malnutrición cuando se realiza con la supervisión de un experto nutricionista (American Dietetic Association, 1996; K/DOQI, 2000).

Aunque no todas las dudas se han resuelto, y a pesar de haberse desatendido el tratamiento dietético con la llegada de la diálisis o trasplante renal, la eficacia de la dieta hipoproteica aparece finalmente acertada y la larga historia de este tratamiento representa una demostración óptima de la necesidad de integrar la “evidencia aportada por la investigación” con “la experiencia clínica” y “los valores del paciente”, siendo la base de la medicina basada en la evidencia (Sackett y col., 2000).

2.4.2. Tipos de dietas hipoproteicas en pacientes IRC.

Hasta la actualidad y durante muchas décadas se han venido empleando diferentes tipos de DHP, que pueden resumirse en dos tipos principales:

2.4.2.1. DHP Convencional en pacientes IRC.

Basada en una restricción moderada, propone una ingesta de 0,6-0,8 g. de Proteína/kg. de peso deseable /día (DHP clásica o DHP convencional).

La cantidad mínima de proteínas que deben ingerir los pacientes renales adultos, sin provocar balance nitrogenado negativo, está alrededor de 0,6g. /kg. de peso deseable/día, siempre que al menos el 50% de las proteínas sean de alto valor biológico y se asegure un aporte calórico mínimo de 35kcal/kg. de peso deseable/día, recomendándose en algunos casos suplementos vitamínicos (Match, 1991; Hirschberg y Kopple, 1988; Match y Walter, 1991; Kopple, 1990), aunque con este régimen puede haber balance nitrogenado negativo durante la primera semana (Goodship y col., 1990).

2.4.2.1.1. Modificaciones de la DHP Convencional en pacientes IRC.

Sorona y col., (1998) y Barsotti y col., (1996), compararon una DHP basada en *proteína predominantemente de origen vegetal*, con la *DHP convencional* basada en proteína animal, obteniendo mejor disminución de la progresión de la IRC con la DHP basada en proteína vegetal.

Sorona y col., (1998), comparó con DHP *basada en soja*, en 15 pacientes en prediálisis con FG 15-50 ml/min., dieta 0,75 g. proteína/kg./día y 32 kcal/kg./día, durante 6 meses; obteniendo disminución de la progresión con las dos dietas, si bien la que utiliza soja es bien tolerada y se asocia con un menor consumo de proteína y fósforo, y un mayor consumo calórico, pudiendo ser utilizada como una alternativa a la *DHP convencional* basada en proteína animal.

Barsotti y col., (1996), comparó una *DHP convencional* y *DHP severa* (0,3 g. proteína/kg./día, suplementada con aminoácidos esenciales y/o sus cetóanálogos) con *DHP basada en una mezcla de proteína de cereales y leguminosas*, en dos grupos de pacientes; un grupo con IRC moderada 20-40 ml./min. y otro con IRC severa >20 ml./min., obteniendo mejor disminución de la progresión de la IRC (con mejor aceptación en pacientes con IRC moderada), aunque se observaron aumentos de los niveles de potasio, y por tanto desaconsejada en casos de hiperkalemia.

Younes y col., (1999), recomiendan incluir en la *DHP convencional* aproximadamente de 35-40g./día de fibra, no sólo por las ventajas de la fibra (disminución del aporte de colesterol, aumento de la ingesta de antioxidantes, disminución de estreñimiento, etc.), sino porque puede estimular la ruta extrarrenal de excreción de nitrógeno hacia la ruta fecal, con lo cual disminuye la concentración de urea en plasma, disminuyendo la excreción de nitrógeno urinario y disminuyendo los síntomas urémicos, con lo cual retrasar la pérdida de función renal.

2.4.2.2. DHP Severa en pacientes IRC

Basada en una restricción muy severa de proteína (DHPS), propone una ingesta de 0,3 g. de proteínas/kg. de peso deseable/día, suplementada bien con una mezcla de aminoácidos esenciales (dieta 0,3 + AAEE); o bien, con una mezcla isomolar de aminoácidos esenciales y sus análogos libres de nitrógeno (cetóanálogos).

2.4.2.2.1. DHPS con aminoácidos esenciales (AAEE) en pacientes IRC.

También se puede mantener un balance nitrogenado neutro, restringiendo el aporte proteico a 0,3 g. de proteínas/kg. de peso deseable/día, suplementándolo con 0,3 g. de aminoácidos esenciales/kg. de peso deseable/día (DHPS + AAEE) (Alvestrand y col., 1982). Esta dieta permitía una mayor variedad en las proteínas de la dieta y corregía algunas de las alteraciones en los aminoácidos existentes en la IRC; aunque, por el contrario, encarecía considerablemente el tratamiento e introducía una limitación cuantitativa importante. No parece que aportase mejores resultados que la anterior.

Diversos trabajos han referido menor ritmo de progresión de la IRC con dieta DHPS+AAEE (Alvestrando y col., 1983; Alvestrand y BERgström, 1986; Bergström y col., 1986), mejorando la respuesta si se iniciaba con Crs menores de 6,25 mg./dl. (Bonet y col, 1990).

2.4.2.2.2. DHPS con una mezcla isomolar de aminoácidos esenciales (AAEE) y sus análogos libres de nitrógeno (Cetoanálogos), en pacientes IRC.

Otra alternativa para conseguir un balance nitrogenado neutro en la IRC es utilizar una dieta 0,3 g. de proteínas de origen diverso/kg. de peso deseable/día, suplementada con 0,3 g. de una mezcla de AAEE y ceto e hidroxianálogos/kg. de peso deseable/día. Los cetoanálogos (CeA) son compuestos de estructura idéntica a su aminoácido correspondiente, a excepción del grupo amino, del que carecen. El organismo es capaz de sintetizar a partir de estos precursores su aminoácido respectivo mediante la transaminación hepática. Los primeros preparados fueron las sales cálcicas (DHPS + CeACa). Consistían en sales cálcicas de CeA de valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, el hidroxianálogo de metionina, los aminoácidos histidina y triptófano (cuyos CeA so costosos de obtener) y los aminoácidos lisina y treonina 8porque sus CeA no se transaminan in vivo). Con esta fórmula el aporte de calcio es de 1.600 mg/día, aproximadamente, para una persona de 60 kg. Algunos pacientes presentaban intolerancias digestivas y, en ocasiones, se producían hipercalcemias. Posteriormente, el grupo de Walter y col. (1983), diseño la fórmula EE (DHPS + CeAEE), pobre en calcio, compuesta por sales formadas entre aminoácidos (lisina, histidina y ornitina) y cetoácidos. Con dieta DHPS+CeAEE y aporte de 33 kcal/kg peso/día se mantuvo un balance nitrogenado equilibrado y aumentó la concentración plasmática de tirosina y treonina, aunque permanecieron bajos los aminoácidos ramificados (Match y col., 1982 y 1984).

Con los trabajos de Walter y match se demostró que empleando estos análogos se podía asegurar una adecuada síntesis de aminoácidos y reducir la generación de urea en un 30%. Sin embargo, los efectos beneficiosos de los CeA se han descrito que desaparecen cuando la ingesta proteica es superior a los 20-30 g/día (Teshner y Heidland, 1991).

También se han comunicado resultados satisfactorios con DHPS+CeA (Gretz y col., 1989, 1986; Lucas y col., 1986; Combre y col., 1993), habiéndose comparado con éxito frente a la *DHP convencional* (Chauveau y col., 1986; Barsotti y col., 1981, 1982) o con la dieta DHPS+AAEE (Walser y Col., 1987).

Las DHPS+CeA, especialmente la DHPS+CeACa permitían reducir el aporte de nitrógeno con respecto a las anteriores. Esto haría a la dieta DHPS+CeACa especialmente útil, con los inconvenientes ya descritos, para usarla con FG inferiores a 25 ml/min.

Trabajos más recientes de (Walser y col., 1993; y Masud y col., 1994), comparando dos grupos de pacientes tratados uno con DHPS+CeA o DPHS+AAEE, concluyen que ambas pautas podrían retardar la progresión de la IRC, siendo sutilmente mejores los resultados con la DHPS+CeA.

Malvy y col. (1999), compara, en un estudio prospectivo, controlado y al azar, una dieta DHPS+CeA, hidroxianálogos de aminoácidos (0,17 g./kg./dia) y aminoácidos, con una DHP convencional, en dos grupos de pacientes (25 en cada grupo) con FG<20 ml/min; no obteniéndose diferencias significativas en la reducción de la FG, pero mejora los parámetros fosfo-cálcicos en plasma (calcemia, fosforemia, fosfatasa alcalina y parathormona).

Teplan y col. (2000), evalúa mediante un estudio prospectivo en un grupo de 28 pacientes con IRC (ClCr 18.6 +/- 12.2 ml./min.) el efecto de una DHP+CeA (dieta 0,6 + 0,1 CeA), sobre la función renal y la expresión urinaria de aminoácidos de cadena ramificada. Concluye que la suplementación no afecta la hemodinámica renal, pero es asociada -pese a un incremento en la concentración plasmática- con una disminución de la excreción renal de aminoácidos y proteínas, sugerido por inducción de alteraciones en los mecanismos de transporte tubular.

Aparicio y col (2001) considera, por los estudios realizados a lo largo de 15 años con 239 pacientes con IRC, sometidos a DHPS+AAEE y CeA, que éstas pueden ser

usadas en pacientes con IRC avanzada sin efectos adversos y pacientes cuidadosamente seleccionados y monitorizados.

Por otra parte, el coste (no subvencionado por los seguros de salud en la mayoría de los países) y el elevado número de comprimidos que deben ingerirse limitan de forma decisiva el empleo de estos suplementos en la práctica clínica.

Antes de evaluar los efectos de la DHP sobre los síntomas urémicos y posiblemente sobre la progresión del fallo renal, los cuales podrían ambos retrasar la llegada de diálisis, es necesario averiguar primero, el *grado de cumplimiento del paciente a la dieta DHP* y, *segundo, la seguridad nutricional de la prescripción dietética* (riesgo de malnutrición con DHP).

2.4.3. Cumplimiento de la DHP en el paciente IRC.

El cumplimiento de las DHP es difícil de conseguir, y sobre todo de mantener por periodos prolongados de tiempo. Por otra parte, estas dietas pueden resultar caras (aminoácidos, cetanólogos, etc.) lo que contribuye a su abandono. La fidelidad es difícil de alcanzar sin una adecuada supervisión, por lo que es conveniente la participación de especialistas en nutrición y dietética que puedan asesorar a los pacientes y combatir la monotonía de las mismas.

El cumplimiento del paciente a la dieta prescrita está relacionado con los consumos alimentarios de proteína y energía. En pacientes sin complicaciones, sin factores catabólicos impuestos, el consumo de proteínas puede ser fácilmente estimado:

$$N \text{ consumido} = N \text{ urinario excretado urea} + N \text{ excretado no-urea};$$
siendo el último sumando, no variable con el consumo de proteína y de valor prometido 0,031g./kg. peso corporal/día (Maroni y col., 1985).

Asimismo, tanto el consumo de proteínas como de energía puede ser evaluado por los alimentos diarios consumidos en la dieta, ayudado por la informática nutricional.

Los pacientes son considerados que cumplen con la prescripción dietética, cuando el consumo conseguido no defiere del prescrito en más del 20% (Combre y col., 1993).

Mientras que el *cumplimiento* de la dieta es un prerequisite para la potencial eficacia del tratamiento dietético, el consumo alimentario alcanzado es escasamente mencionado en los diferentes estudios, con la dificultad de obtención satisfactoria de adherencia en la prescripción dietética, lo que es subrayado por la mayoría de los autores.

De acuerdo con la definición de *cumplimiento*, Gretz y Col. (1989), consideran que el 51% de sus pacientes con DHP son cumplidores. En otro estudio, Barsotti y col., (1990), encuentran que el 42% de los pacientes tratados con DHPS fueron cumplidores.

En el estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (Klahr y col. 1994), el grupo A, con 585 pacientes con IRC y una FG de 39 ml/min. la media prescrita y alcanzada de consumo proteico fue respectivamente: 1,3 g./kg. día y 1,11+/- 0,14 g./kg. día para el grupo control y 0,58 g./kg./día, 0,77+/- 0,13 g./Kg. día para los pacientes asignados a DHP.

Similarmente, en el grupo B, con 255 pacientes y una IRC más avanzada, FG media de 19 ml/min., la media prescrita y alcanzada de consumo proteico fue respectivamente de 0,58 g/kg./día y de 0,72 +/- 0,11 g./kg/día para los pacientes asignados a una DHP y de 0,28 g./kg./día y de 0,48+/- 0,10 g/kg/día para los pacientes asignados a una DHPS.

GRUPO A	Media Prescrita Consumo proteico	Media Alcanzada Consumo proteico	Diferencias en el Consumo de proteína
Grupo control	1,3 g/Kg./día	1,11+/- 0,14 g/Kg./día	85,0% -14,6%
Grupo DHP	0,58g./Kg./día	0,77+/-0,13g/Kg./día	132,7% +32,7%
GRUPO B	Media Prescrita Consumo proteico	Media Alcanzada Consumo proteico	Diferencias en el Consumo de proteína
Grupo DHP	0,58g/Kg/día	0,72+/-0,11 g/Kg./día	124,1% +24,1%
Grupo DHPS	0,28g/Kg./día	0,48+/-0,10 g/Kg./día	171,1% +71,4%

En este sentido, a pesar de estar cuidadosamente monitorizado, el cumplimiento fue mediano, lo que es significativo de destacar; aunque la diferencia en el consumo de proteína entre los diferentes grupos fue reducida.

Giovannetti (1987) relató que la tasa de cumplimiento fue similar tanto en sus grupos con DHPS como en los grupos con DHP.

En el *Ensayo Multicéntrico del Norte de Italia* con 456 pacientes (Locatelli y col., 1991), observó que el cumplimiento del grupo con DHP no fue muy bueno, con una media de proteína que sobrepasaba en un 39,8% el prescrito.

Según la experiencia del grupo de Aparicio y col. (2001), debido a las sesiones de formación (educación nutricional) para los pacientes y sus familias, en las que se acostubran a la nueva dieta, y siendo renovada mensualmente la orientación y el consejo dietético por el mismo médico, encontró en dos sucesivos estudios que: en el primero el 70% y en el segundo el 67,5% de los pacientes con IRC avanzada, cumplieron la DHPS prescrita, a pesar del prolongado periodo de tiempo.

Esta alta tasa de cumplimiento observada en pacientes cuidadosamente seleccionados, altamente motivados y regularmente monitorizados, no fue descrita por Combre y col. (1993), en un gran número de pacientes con IRC.

Aún, cuando el consumo alto de energía juega un papel importante en el mantenimiento de un balance de nitrógeno neutro o positivo sobre pacientes con reducido consumo de proteínas, esta valoración es escasamente reportada en los estudios anteriores. Además, el gasto energético aumenta en pacientes con DHPS debido al aumento de la oxidación de carbohidratos y grasas (Rigalleau y col., 1997).

En el estudio MDRD, el consumo medio de energía está por debajo del normal, con una diferencia entre grupos de 3,1 a 4,3 kcl/Kg./día hacia unos valores medios oscilando desde 20,7 a 23,3 kcal./Kg./día, fuera de las ingestas recomendadas de 35

Kcal./Kg./día para pacientes de 60 años y menores, y 30 Kcal/Kg./día para pacientes mayores (Kopple y col., 1989; K-DOQI, 2000).

Según la experiencia de Aparicio y col. (2001), en sus pacientes, el consumo medio de energía estuvo ligeramente por encima de 30 Kcal./Kg./día.

Aún, en las mejores circunstancias, el cumplimiento satisfactorio de la dieta prescrita es observado en no más de las 2/3 (66%) de los pacientes.

2.4.4. Riesgo de malnutrición con la DHP en pacientes IRC.

La *seguridad nutricional* de las DHP y sus efectos, a largo plazo, sobre las reservas corporales de proteínas han sido frecuentemente estudiadas.

Los pacientes con IRC presentan una disminución espontánea del consumo proteico, lo cual empeora con la progresión del fallo renal, llegando a una malnutrición proteico-calórica en el 40-50% de ellos, lo que inicia la terapia de reemplazo.

La inicial malnutrición es pobremente mejorada con la diálisis y esto es un importante factor de morbilidad y mortalidad en pacientes dializados. A la inversa, el mantenimiento de un estado nutricional adecuado en estos pacientes, con dietas restrictivas en proteína, han sido reportadas en la mayor parte de las historias de los grupos de Coresh y col (1995), Aparicio y col. (2001) y más recientemente del grupo de Vendrely y col. (2003).

Varios factores pueden explicar esta estabilidad nutricional. Pacientes con IRC sin factores catabólicos superimpuestos, tales como enfermedad concomitante o acidosis metabólica, tienen un mínimo requerimiento proteico, similar a los sujetos sanos: 0,6 g./Kg./día (Tom y col., 1995). Ellos son capaces de activar la misma respuesta de adaptación hacia una DHP como lo hacen los sujetos sanos; a saber, notable reducción en oxidación de aminoácidos, lo cual ayuda a mantener la disponibilidad de aminoácidos, y post-prandial inhibición de toda la degradación de proteína corporal, mientras que la síntesis proteica no cambia significativamente.

Cuando los pacientes, así como los sujetos normales, son cambiados hacia una disminución del consumo proteico, la pérdida de nitrógeno (balance de nitrógeno negativo) es lentamente ajustada, requiriendo de aproximadamente noventa días para alcanzar el equilibrio completo. Así, aún en la ausencia de cambios de provisión de energía total y actividad física, una inicial y moderada disminución del peso corporal es observado, sobre todo a cuenta de una pérdida muscular.

En diferentes revisiones del estudio MDRD, ambos grupos de pacientes presentaron un brusco declive de peso (1,5 a 2 Kg.) y de excreción de creatinina urinaria (aprox. 15 a 20% de la línea base) seguida de una estabilización o un ligero incremento a partir de entonces.

Un seguimiento clínico frecuente, permite la monitorización regular de los pacientes y un equilibrio nutricional de su dieta, lo que explica la gran diferencia observada entre estos pacientes (pacientes estudio MDRD) y la mayoría de los pacientes en prediálisis que espontáneamente disminuyen el consumo de energía y proteína, y de quien la malnutrición muestra signo de pobre cuidado clínico.

Durante el seguimiento del estudio MDRD por un periodo de 2,2 años, los índices bioquímicos y antropométricos del estado nutricional, generalmente permanecieron dentro de los límites normales en los diferentes grupos y solo 2 de 840 pacientes alcanzaron un nivel importante de malnutrición.

Aparicio y col. (2001), reporta que en sus historias de 239 pacientes con DHPS para una media de duración de 30 meses (2,5 años), después de una pérdida inicial, el peso corporal se estabilizó desde el 3º mes, incrementado a partir de entonces hasta alcanzar los valores iniciales, al 12 mes, y permaneciendo estable. La concentración de albúmina en suero permaneció invariable durante el seguimiento. Además, confirmaron que el mantenimiento de un estado nutricional satisfactorio en 10 de estos pacientes seguidos por un año, mostró un incremento en la grasa corporal total asociada con una pérdida del 2,3% del tejido magro. Estos cambios ocurridos primeramente durante los 3

primeros meses, se estabilizan y mejoran a partir de entonces hasta convertirse en no significativos cuando los pacientes fueron reconocidos por 2 años.

El mantenimiento del estado nutricional satisfactorio fue observado en pacientes que fueron teóricamente de alto riesgo de malnutrición, tales como diabéticos tipo I quienes mejoran la resistencia a la insulina a pesar del alto contenido en carbohidratos de su dieta, pacientes nefróticos en los que la reducción en proteinuria contribuyó al aumento de albúmina en suero y beneficiarios de trasplante con rechazo crónico sobre reducido régimen inmunosupresivo (Kopple y col., 1997).

La seguridad nutricional de estas dietas es indirectamente confirmada por la baja tasa de mortalidad observada en los diferentes grupos de estudio MDRD (Kopple y col., 1997). La tasa de mortalidad reportada por Aparicio y col. (200), fue del 2,4% por año sobre un riesgo total de 588 paciente/año, similar a la tasa de mortalidad anual del 2,5% reportada por (Walser y Hill, 1999) en 76 pacientes en diálisis con DHPS seguidos hasta trasplante.

De interés son también los resultados mejorados de estos pacientes, una vez ha comenzado la diálisis. Durante los dos primeros años de tratamiento en hemodiálisis, Coresh y col. (1995), observaron una tasa acumulada de mortalidad del 7% sobre 44 pacientes tratados antes de diálisis durante 72 meses con una dieta DHP.

Según la experiencia de Aparicio y col. (2001), concerniente a 165 pacientes tratados por hemodiálisis después de 30 meses con una dieta DHP; sobre el tratamiento de diálisis, la mortalidad fue del 2,5%, 25% y 50% después de 1, 5 y 10 años respectivamente.

Por tanto, cuando los pacientes son motivados y monitorizados cuidadosamente, la DHP o tiene efectos deterioradores sobre el estado nutricional y, más que inducir a la malnutrición, puede prevenirla. Además, el resultado de estos pacientes sobre la terapia de rechazo renal no es afectado por el previo tratamiento dietético.

2.5. EFECTOS DE LA DHP SOBRE LOS SÍNTOMAS URNÉMICOS Y POSIBLEMENTE SOBRE LA PROGRESIÓN DEL FALLO RENAL EN PACIENTES IRC.

2.5.1. Efectos de la DHP sobre la corrección del Síndrome Urémico en pacientes IRC.

Los signos y síntomas urémicos están principalmente relacionados con la acumulación de productos de desecho del metabolismo proteico y también por la anormal respuesta hormonal y las anormalidades del transporte de iones. La mayoría de estos mecanismos fisiopatológicos son corregidos por una restricción proteica en la dieta; y el estudio MDRD ha mostrado que, en pacientes con menores consumos alcanzados de proteínas, los síntomas urémicos desarrollados disminuyen el descenso de la FG más que en pacientes con mayor consumo proteico (Levey y col., 1996).

Después de comenzar su tratamiento dietética, la mayoría de los pacientes agradecen la sensación de una clara mejoría de su estado general de salud con desaparición del cansancio. La actividad física permanecerá invariable o mejora en la mayoría de ellos. A pesar de los cambios dietéticos, el apetito, digestión y tolerancia del gusto usualmente permanecen buenos (Aparicio y col., 2001).

Como las proteínas animales son el principal suministro de ácidos, la DHP reduce el aporte de ácidos a la dieta. Ello tiende a mejorar la acidosis metabólica, un factor de catabolismo proteico, lo que baja la síntesis de albúmina y juega un importante papel en la pérdida de masa magra. Estas dietas tienen también un contenido bajo en fósforo, lo cual contrarrestan su retención y mejora la osteodistrofia renal y otras consecuencias de hiperparatiroidismo secundario (Combe y Aparicio, 1994; Lafage y col., 1992). En el hiperinsulinismo se ha demostrado que la DHP mejora la resistencia periférica a la insulina en pacientes urémicos lo cual es también beneficioso para el metabolismo proteico (Gin y col., 1987).

Los cambios en la actividad de la bomba de sodio observada en la uremia crónica, lo cual se produce en condiciones adversas del metabolismo celular, son también mejorados por un consumo reducido de proteína (Aparicio y col., 1991).

Por último, ha sido descrito que la neuropatía periférica y la peroxy-oxidación de los lípidos en células rojas mejora en pacientes con esta dieta (Bergstrom y col. 1975).

En comparación con las *Recomendaciones K-DOQI, 2000* (la diálisis podría comenzar cuando la FG < 10,5 ml/min. en no diabéticos, y < 15 ml./min. en diabéticos), Aparicio y col. (2001), observan en sus pacientes IRC tratados con DHP, que la supervivencia se alarga en 18,5+/- 13,2 meses, dado que la hemodiálisis fue iniciada con una media de FG de 5,8+/- 1,5 ml/min., si, como ya ha sido mencionado, ningún efecto adverso sobre los resultados de pacientes una vez el tratamiento dialítico ha comenzado.

En 76 pacientes con IRC avanzada bajo una DHPS, Walser y Hill (1999), observan en un intervalo medio de 353 días entre el tiempo en el cual la FG empieza a ser menor de 10ml/min y la fecha sobre la que el tratamiento de reemplazo fue comenzado, una FG media final de 5,6+/-1,9 ml/min./1,73m².

Es obvio que, por razones sintomáticas, el control de los niveles de urea en suero y otros desórdenes bioquímicos, y el retraso de aparición de síntomas urémicos contribuya a posponer la iniciación de la terapia de reemplazante renal.

2.5.2. Efectos de la DHP sobre la progresión del fallo renal en pacientes IRC.

Ciertamente, este es el punto más debatido. A pesar de haberse demostrado en una variedad de diferentes modelos animales, que el menor consumo de proteínas protege hemodinámicamente y metabólicamente contra el desarrollo de gloméruloesclerosis, la extrapolación de estos resultados a los humanos permanece improbadado.

Numerosos ensayos clínicos han sido realizados para evaluar la eficacia de estas dietas en la progresión del fallo renal, pero la interpretación de estos resultados tiene a veces dificultades. El problema más repetido concierne a la manera de evaluar la función renal, falta de un grupo control y aleatoriedad, el tratamiento de los datos no tiene en cuenta el cumplimiento del paciente con la dieta, el tipo de estudio a punto final

(momento de diálisis o doblando la línea base de creatinina en plasma) y, por último, la dificultad en separar el posible efecto beneficioso de la restrictiva dieta, de los resultados obtenidos del buen control de la presión arterial.

2.5.2.1. Efectos de la DHP sobre la progresión del fallo renal en pacientes no diabéticos con IRC.

Los primeros ensayos publicados sugerían que la DHP podía proteger contra la progresión de la IRC al menos en algunos desórdenes crónicos (El Nahas y col., 1984; Rosean y Ter Wee, 1989; e Ihle y col., 1989).

En contraste, los efectos beneficiosos de la DHP sobre el curso del fallo renal no fue observado por Williams y col. (1991).

En el prospectivo *Ensayo Multicéntrico del Norte de Italia* en 1991, 456 pacientes con un ClCr calculado, por debajo de 60 ml/min., fueron aleatoriamente asignados tanto a una dieta DHP, como a un grupo control suministrando 1 g. de proteínas /Kg. de peso ideal/día, y seguidos por dos años hasta el punto final (momento de diálisis o doblando la línea base de creatinina en plasma). La diferencia entre los dos grupos de dieta, en la supervivencia renal, fue de significación limitada ($P < 0,06$). Esto es digno de mención, que la tasa de progresión de fallo renal fue espontáneamente muy baja en el grupo control, complicando la interpretación de estos resultados. Además, el cumplimiento fue pobre en el grupo DHP, resultando una mínima diferencia en el consumo proteico entre los dos grupos (Locatelli y col., 1991).

Los potenciales beneficios de la DHP sobre la progresión de la IRC se comprobaron en un multicéntrico estudio, el más extenso y meticuloso, realizado por Klahr y col. (1994): *Modification of Diet in Renal Disease* (estudio MDRD), promovido por *The National Institutes of Health* en EE.UU. Su objetivo era valorar el efecto de tres niveles de ingesta de proteínas y fósforo, y dos esquemas de manejo de la tensión arterial sobre la progresión de la IR. Un total de 840 adultos con varios tipos de

enfermedad renal, excluida la neuropatía diabética, fueron divididos en dos grupos según su FG y con un tiempo de seguimiento medio de 2,2 años.

Se consideraron dos grupos:

Grupo A: Incluía 585 pacientes, con un FG de 25 a 55 ml/min. que fueron repartidos al azar en dos subgrupos: uno con una dieta usual de proteínas y fósforo (1,3g/Kg./día y 16-20 mg/Kg./día respectivamente) y otro con una dieta de restricción moderada (0,58 g/Kg./día y 5-10 mg/Kg./día, respectivamente). En cuanto al control de la tensión arterial fueron asignados según un control moderado (media 107 mmHg) o estricto (media 92 mmHg).

Grupo B: Incluía 255 pacientes, con un FG de 13 a 24 ml/min. que fueron repartidos al azar en dos subgrupos: uno con restricción moderada como en el grupo A y otro con una restricción severa (0,28 g/Kg./día y 4-9 mg/Kg./día de proteínas y fósforo respectivamente) con un suplemento de cetoácidos (0,28 g/Kg./día). En cuanto al control de la tensión arterial se hicieron los mismos subgrupos que en el grupo A.

En el grupo A no hubo diferencia en la progresión de la IRC en los dos subgrupos de dieta, aunque inicialmente había una mayor caída del FG en el grupo con restricción proteica, que puede reflejar la respuesta hemodinámica a la reducción en la ingesta proteica. Al final del estudio, el declive en FG fue significativamente no diferente entre los dos grupos.

En el grupo B, el grupo con reducción proteica severa tenía una progresión más lenta aunque no estadísticamente significativa. Al finalizar el estudio hubo una más lenta progresión de la IRC en ambos grupos A y B en los subgrupos con menor ingesta proteica (Klahr y col. 1994 y Milas y col., 1995).

La tensión arterial media también se correlacionaba directamente con el descenso del FG. En general, la dieta y el tratamiento de la tensión arterial fueron bien tolerados, seguros y aceptables para los pacientes, como describe Peterson y col. (1995).

Un análisis secundario del *estudio MDRD* (Levey y col., 1996), muestra los beneficios de la DHP sobre la progresión de la IRC, aunque son conclusiones que deben tomarse con cautela por estar basado en un análisis secundario.

Es posible que un periodo de seguimiento más largo pueda tener un relevado efecto beneficiosos de la DHP sobre el curso del fallo renal. Levey y col. (1996), estimaron que un seguimiento de 3 años o más podría haber sido necesario para detectar una diferencia entre los dos grupos.

En el grupo de estudio B, la tasa de declive en FG fue 19% menor en la DHPS comparada con la DHP, pero esto fue una tendencia hacia un menor declive en FG (P:0,066) y no fue observado un aparente retraso en el tiempo de fallo renal o muerte.

Diversos factores han sido avanzados para explicar estos inconclusos resultados, en el *Multicéntrico Ensayo Norte-Italia*, la tasa de progresión de fallo renal en el grupo control fue menor de lo esperado, quizás, como anteriormente fue observado por Bergstrom (1984), debido a una regular monitorización de los pacientes y mejor control de la presión sanguínea; el alto porcentaje de pacientes con enfermedad renal poliquística (24%) que no es beneficio, a priori, para una DHP, mientras que el estudio incluía solo un 3% de diabéticos, aún cuando la neuropatía diabética es la causa más común de IRC en Estados Unidos y puede ser más probable el beneficio; y por último, la intención de no tener en cuenta en el análisis del tratamiento, el objetivo del consumo proteico y solo el consumo prescrito, mientras, como se menciona anteriormente, el cumplimiento de pacientes con la prescripción dietética no mejoró suficientemente (Combre y col., 1993).

Actualmente, un segundo análisis de los datos del estudio del grupo B, examinando la relación entre el consumo proteico alcanzado y la progresión del fallo renal, ha modificado la interpretación de estos resultados. Una significativa relación inversa entre el declive FG y el consumo proteico fue observada. Por cada reducción en el consumo de proteínas de 0,2 g/Kg/día, significa una caída menor de FG en 1,15 ml/min/año, esto es un 29% de declive menor en FG. Esto se determinó calculando que

pacientes siguiendo una DHPS de 3 años podría ganar 15 meses cuando comparaba pacientes con convencional DHP (Teschan y col., 1998).

2.5.2.2. Efectos de la DHP sobre la progresión del fallo renal en pacientes diabéticos con IRC.

Aunque sólo unos pocos ensayos han evaluado el efecto de la DHP sobre la Progresión de la IRC y con no más de 200 pacientes con nefropatía diabética, parece haber sido estimado que los resultados de la mayor parte de las historias, sugieren un efecto beneficioso.

Barsotti y col. (1988), siguieron a 32 pacientes con neuropatía diabética durante 5,2 años. Durante un periodo inicial de 1,8 años de seguimiento, donde los pacientes tuvieron una libre o una incontrolada DHP, la tasa media de disminución de CICr fue $0,9 \pm 0,6$ ml/min/mes. En un segundo periodo, los pacientes fueron asignados, según su función renal, tanto a una DHP como a una DHPS. Durante el periodo DHP la tasa de declive fue bajada hacia $0,22 \pm 0,06$ ml/min/mes ($P < 0,001$). en el mismo tiempo los autores observaron mejor control glucémico y un menor requerimiento de insulina diario.

Walter y col. (1989) reportan que en un grupo de 19 pacientes diabéticos tipo I, seguidos durante 12-39 meses, con una tasa media de disminución en FG de $0,61$ ml/min./mes, cuando ellos fueron de una dieta proteica normal ($1,13$ g/Kg/día), a una DHP proporcionando $0,67$ g/Kg/día, la disminución de la FG fue de $0,14$ ml/min/mes. Este beneficioso efecto permanece significativo después de ajustar la presión sanguínea, consumo de energía y control de glucosa sanguínea.

En un estudio prospectivo, controlado, Zeller y col. (1991), siguieron durante al menos 12 meses a 35 pacientes con diabetes tipo I quienes fueron aleatoriamente asignados bien a un grupo con dieta DHP de $0,6$ g/Kg/día y a un grupo control con al menos 1 g/Kg/día. La tasa de disminución de FG fue reducida en un 75% para el grupo con DHP ($12,1$ vs. $3,1$ ml/min./año, respectivamente $P < 0,02$). La presión sanguínea y el control glucémico fue comparable en ambos grupos.

Raal y col (1994), siguieron 22 pacientes con diabetes tipo I quienes fueron repartidos aleatoriamente a un grupo con dieta DHP de 0,8 g/Kg/día y a un grupo control con al menos 1,6 g/Kg/día. Después de 6 meses, concluyeron que una moderada restricción proteica disminuye la progresión de la neuropatía diabética.

Hansen y col. (1995), siguieron 29 pacientes con diabetes tipo I quienes fueron aleatoriamente asignados tanto a una dieta DHP de 0,6 g/Kg/día y a un control sin restricción proteica; reportando que la restricción proteica disminuye la tasa de FG y la microalbuminuria, siendo la presión sanguínea inalterada.

Estos efectos beneficiosos de una DHP merece la pena compararlos con la observación hecha por Toeller y col. (1997), en pacientes diabéticos tipo II, en donde fue clara la asociación entre la tasa de excreción de albúmina en orina y el consumo proteico, particularmente debido a las individualidades de quien consume mas del 20% de su energía dietética como proteína, lo cual es observada en alrededor de uno de cada cuatro pacientes. Este efecto es reforzado por el control más o menos pobre de la hipertensión y/o glucosa.

Una evaluación cuantitativa de las diferentes historias parece confirmar que el consumo de una DHP tiene un efecto beneficioso sobre el curso del fallo renal; este efecto es pequeño, aunque probablemente más importante en diabéticos. Además, se mantiene el estado nutricional al mantenerse o mejorar los parámetros antropométricos y bioquímicos (Aparicio y col., 2001).

Estas conclusiones están de acuerdo con las expuestas en las dos revisiones sistemáticas realizadas por Waugh y col. (1999) y Zarazaga y col (2001).

2.5.2.3.Revisiones y Meta – Análisis de DHP en pacientes IRC, más recientes.

Match (1997), resume que en los últimos quince años se han llevado a cabo diversos estudios controlados, prospectivos y al azar, con un volumen importante de pacientes, diabéticos y no diabéticos. Algunos de éstos indican que las DHP, bajas en

fósforo o con restricción de fósforo severa y suplementadas con aminoácidos esenciales o CeA y suplementadas en calorías, retrasan la progresión de la IRC.

Waugh y col. (1999) y Zarazaga y col. (2001), tras dos revisiones sistemáticas recientes confirman que el consumo de una DHP tiene un efecto beneficioso sobre el curso del fallo renal; este efecto es pequeño, aunque probablemente más importante en diabéticos. Además, se mantiene el estado nutricional al mantenerse o mejorar los parámetros antropométricos y bioquímicos.

Los metaanálisis realizados combinando resultados de diversos estudios, han sido propuestos para intentar determinar si una dieta DHP retarda la llegada al tratamiento sustitutivo renal.

En el primer metaanálisis realizado por Fouque y col. (1992), se estudiaron 890 pacientes con variables niveles de IRC, seleccionados de 6 ensayos clínicos controlados aleatoriamente obtenidos de 46 ensayos publicados de entre 1975 y 1991. Los resultados obtenidos fueron de alguna tasa que determinaba la etapa final de fallo renal. Durante el seguimiento que duró entre 12 y 24 meses, fueron registradas 156 muertes renales, 61 en el grupo de dieta DHP y 95 en el grupo control, con una tasa de 0,54 en pacientes asignados al tratamiento dietético ($p < 0,002$), correspondiendo a una reducción del 46% en la probabilidad de muerte o fallo renal. Por tanto, se demostró menor número de fallecimientos o inicio de diálisis, en los pacientes con DHP.

Similares resultados fueron publicados por Pedrini y col. (1996). Estos autores evaluaron la eficacia de la DHP en 1413 pacientes con IRC no diabéticos obtenidos de 5 estudios, con un tiempo medio de seguimiento de entre 18 a más de 36 meses, y en 108 pacientes con IRC diabéticos tipo I obtenidos de 5 estudios con un tiempo medio de seguimiento de entre 9 y 33 meses. El riesgo de muerte o fallo renal fue reducido en los pacientes no diabéticos en un 38% ($p < 0,007$). En los pacientes diabéticos, la tasa de riesgo de disminución de la FG o incremento en la proteinuria fue reducida en 0,56 ($p < 0,001$). Este efecto positivo de la DHP no parece ser debido a la presión sanguínea o control glucémico.

En un tercer meta – análisis, Kasiste y col (1998), publica unos resultados que, a primera vista aparecen radicalmente diferentes. Después de aunar los resultados de 19 ensayos aleatorios controlados, con 1919 pacientes diabéticos y no diabéticos, y un tiempo medio de seguimiento de 21,8 meses (intervalo de 6 a 36 meses), los autores encuentran que la DHP reduce la tasa de declive de la función renal en sólo 0,53 ml/min/año. Los efectos beneficiosos aparecen relativamente mayores entre los pacientes diabéticos que en los no diabéticos ($p<0,05$).

Fouque y col. (2000), actualizan los dos primeros meta – análisis, contando para su estrategia investigadora con las revisiones en Medline y Embase desde enero de 1966 a junio de 1999, los abstracts de los últimos congresos europeos y americanos; así como contactos directos con investigadores. El criterio de selección incluía ensayos aleatorios, comparando dos diferentes niveles de consumo de proteína en pacientes adultos, no diabéticos, con moderada o aguda IR. De los 40 estudios realizados desde 1975, se seleccionaron sólo 7. Estos 7 estudios incluían a 1494 pacientes de los que 753 habían recibido una dieta baja en proteína y 741 una dieta normal en proteína, durante al menos 12 meses. El porcentaje de tipos de enfermedad renal fue similar en los dos grupos. En total fueron registradas 242 muertes renales (definida por la necesidad de comenzar diálisis, muerte del paciente o trasplante de riñón durante el estudio), de las que 101 fueron de los que seguían una dieta DHP y 141 de los de dieta normal; concluyendo que, a pesar de la heterogeneidad del consumo de proteína en los diferentes estudios, los pacientes con IRC que siguen una dieta DHP reducen la incidencia de muerte renal en un 39% ($p=0.006$) en comparación a los que siguen una dieta no restrictiva en el consumo de proteínas.

En niños, y dependiendo del aumento de sus requerimientos, la DHP es menos estricta (0,8 – 1,1 g/Kg/día), dado que no se debe comprometer el grado de crecimiento, siendo su eficacia baja o nula (Kst van Holthe tot Echten y col., 1993; Fouque y col., 1992; Pedrini y col., 1996).

En una revisión realizada por Aparicio y col (2001), de los tres primeros meta – análisis, explica que las aparentes diferencias entre estos tres meta – análisis puede ser explicada por el hecho de que sus objetivos no fueron los mismos. En los dos primeros

meta –análisis, la terapia de reemplazo o muerte renal fue usada como punto final sin tomar en consideración el riesgo de pérdida en la función renal, lo que inversamente, fue el objetivo del tercer meta – análisis. En esta consideración, los resultados de estos tres meta – análisis no son necesariamente contradictorios.

En este sentido, se puede contestar a los pacientes que quieran conocer cuanto tiempo pueden retrasar su llegada a diálisis sí cumplen con su prescripción dietética, que efectivamente la diálisis puede ser retrasada por un consumo bajo de proteína, al disminuir moderadamente el declive de la FG y también por un sustancioso retraso en la aparición de los síntomas urémicos.

2.5. UTILIZACIÓN DE PRODUCTOS DIETÉTICOS HIPOPROTEICOS (PDH) EN DIETAS DE RESTRICCIÓN PROTEICA EN PACIENTES IRC.

Ningún ensayo clínico, hasta el momento, ha incluido los PDH en una DHP prescrita a pacientes con IRC. Algunos autores han sugerido su pobre palatabilidad y bajo seguimiento de su consumo en casa; pero esto era hace 13 años, cuando solo existía pan y pasta, de muy baja calidad (Barsotti y col., 1990).

Otros autores han sugerido que su coste podría impedir un consumo más generalizado (Cupiste y col., 2002), pero en muchos países europeos se concede una prestación para su compra al tratarse de *alimentos dietéticos para uso médico especial* enmarcado dentro de la Directiva CE 1999/41.

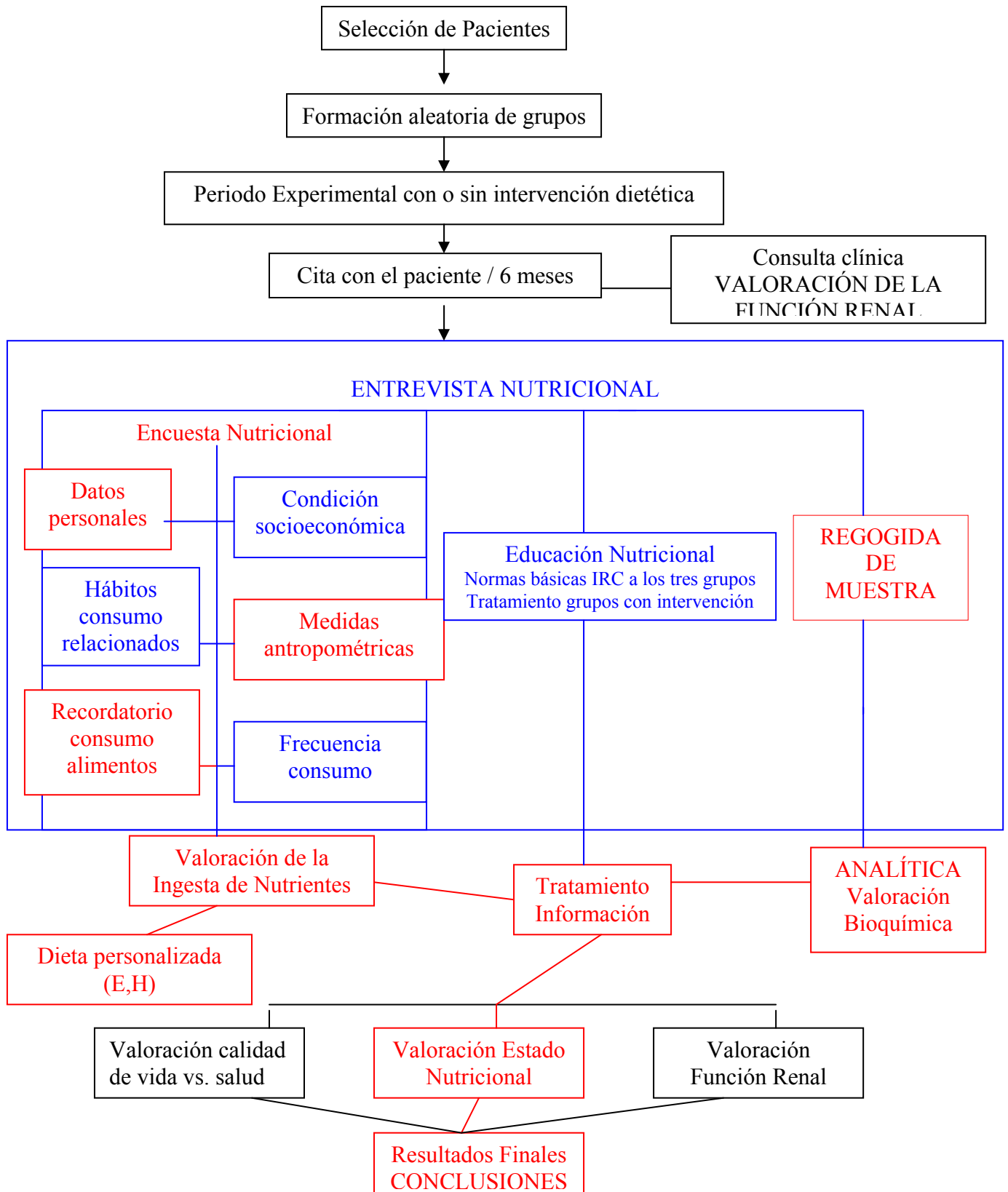
En el mercado existen actualmente unos suplementos líquidos hipoproteicos e hipercalóricos, con los que se ha realizado algunos estudios (Montes-Delgado y col., 1998) y revisiones sistemáticas (Zarazaga A. y col., 2001), en los que se ha puesto de manifiesto que su uso podría facilitar el cumplimiento de la dieta y ser beneficiosos para la situación metabólico – nutricional del paciente IRC, sin embargo existen algunos problemas de tolerancia con su uso (nauseas, vómitos y disminución del apetito).

Sin embargo, la necesidad de mantener una dieta suficientemente energética y baja en proteína, sin elevar los niveles grasos de la misma, apoya el consumo, a priori, de productos comerciales (similares en aspecto y textura a los de consumo habitual), ricos en carbohidratos y bajos en proteína y grasa, a la vez que fáciles de consumir y agradable palatabilidad (Fantuzzi y Bedogni, 2001; Mataix y García – Luna, 2002).

3. POBLACIÓN Y MÉTODOS

DISEÑO EXPERIMENTAL.

Se trata de un ensayo clínico – nutricional experimental, al azar, longitudinal y prospectivo, cuyo diseño se esquematiza en la siguiente figura 1, con sus diferentes etapas, las cuales serán analizadas en apartados posteriores.



3.2. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

3.2.1. Pacientes de Estudio.

La muestra de la población objeto de estudio estuvo formada por pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis, ambulatorios, del Área Sanitaria Norte de la provincia de Granada, con seguimiento clínico realizado en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves” de Granada.

3.2.2. Selección de Pacientes y Criterios de Inclusión en el Estudio.

Para seleccionar los pacientes de nuestro estudio se tuvieron en cuenta los siguientes *criterios de inclusión*:

- a) Grado de insuficiencia renal: Creatinina plasmática >2.5 mg/dL, aclaramiento plasmático de creatinina <20 mg/min/L.
- b) Situación clínica estable: Tensión arterial estable. Sin dieta especial. Ausencia de patología digestiva, enfermedades sistémicas, neoplasias y de tratamiento con esteroides e inmunosupresores. Corregidas las acidosis metabólicas y las alteraciones lipídicas.
- c) Edad entre 16 y 75 años.
- d) Nivel cultural: saber leer y escribir.
- e) Igual número aproximado de hombres y mujeres.
- f) Predisposición potencial a colaborar en el estudio.

3.2.3. Tipos de Muestreo.

Se ha utilizado un muestreo no probabilística consecutivo, dado que se han incluido todos los pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión, entraron en consulta ambulatoria, desde noviembre de 1999 a junio de 2004.

3.2.3.1. Tamaño Muestral y Descripción de la Muestra.

La muestra de pacientes seleccionados estuvo compuesta por 78 personas de 18 a 74 años, de ambos sexos. De ellos, el 42.3% eran mujeres y el 57.7% eran varones con una edad media (\pm EEM) de 54.31 ± 15.58 años.

Tabla IV. Etiologías de la IRC de los pacientes de estudio seleccionados, distribuidas por número y porcentaje sobre el total de pacientes.

3.2. Formación de Grupos.

Los pacientes seleccionados se dividieron aleatoriamente en tres grupos:

Grupo C. Grupo Control: Pacientes que mantuvieron durante el periodo experimental los mismos hábitos alimentarios y dieta que seguían antes de iniciar el estudio.

Grupo E. Grupo Dieta ajustada: Pacientes que tomaron una dieta hipoproteica, (DHP) convencional, equilibrada y ajustada a sus necesidades, basada en los alimentos que consumen habitualmente.

Grupo H. Grupo Dieta ajustada con PDH: Pacientes que tomaron una dieta hipoproteica, (DHP) convencional, equilibrada y ajustada a sus necesidades, elaborada mediante la combinación de sus alimentos habituales y productos dietéticos hipoproteicos (PDH).

El total de pacientes que integraron los grupos E y H, fueron sometidos a un periodo educativo – nutricional de adaptación a la DHP como se detalla en el apartado siguiente. Los pacientes incluidos en el grupo C recibieron normas básicas nutricionales indicadas en los pacientes IRC.

Tabla. Distribución final de los tres grupos de pacientes IRC según edad media y sexo.

Grupos	Hombres	Mujeres	Total	Edad media (\pm SD)
C	14	11	25	57,64 \pm 11,52
E	14	10	24	52,91 \pm 15,89
H	17	12	29	52,90 \pm 17,97
C+E+H	45	32	78	54.31 \pm 15.58

Tabla. Distribución porcentual de los tres grupos de pacientes IRC, según tasas de participación, abandono y causas de abandono.

	C (n=25)	E (n=24)	H (n=29)	Total (n=78)
Tasa de participación (n=número de pacientes que terminaron el estudio)	72% (18)	83.3% (20)	79.3% (23)	78.2% (61)
Tasa de abandono (n=número de pacientes que abandonaron el estudio)	28% (7)	16.7% (4)	20.7% (6)	21.8% (17)
Causas de abandono:				
-Entrada en diálisis	3	-	1	4
-No cumplir la dieta	3	4	5	12
-Fallecimientos	1	-	-	1

3.3. FASES DEL PERIODO EXPERIMENTAL.

El protocolo del ensayo incluyó las siguientes fases:

3.3.1. Primera Fase: Fase de selección y adaptación a la intervención dietética.

En esta fase 2/3 de los pacientes (n =53), escogidos aleatoriamente, fueron educados y formados para poder seguir una DHP convencional. La elaboración de las DHP se realizó de forma individual para cada paciente, teniendo en cuenta las recomendaciones nutricionales para la IRC, y las necesidades y gustos particulares de cada paciente. La duración de esta fase fue variable (1-2 semanas) dependiendo de cada paciente. Finalizada esta fase, de forma aleatoria, 1/3 (n =24) de los pacientes fueron asignados al grupo E y otro 1/3 (n =29) al grupo H.

El 1/3 (n =25) restante de pacientes formó parte del grupo control, C, que no realizó adaptación a la intervención dietética.

El primer control clínico – nutricional se realizó, en todos los pacientes, al inicio de esta fase (día 0), durante su estancia en las consultas externa y nutricional.

3.3.2. Segunda Fase: Fase experimental de estudio.

Durante esta segunda fase, de duración aproximada 6 meses, los grupos E y H continuaron con la dieta inicial DHP; sin embargo, el grupo H, desde el principio de esta fase, sustituyó los siguientes alimentos de consumo habitual: pan, leche, pastas tipo italiano, arroz, tostadas, harina para cocinar y diferentes tipos de galletas, por sus similares PDH.

Los PDH se suministraron mensualmente a los pacientes del grupo H, indicándoles de modo detallado, su forma de consumo, preparación y composición nutricional.

Cada 6 meses, coincidiendo con la cita clínica, se sometieron a un control del estado nutricional, mediante técnicas que detallaremos posteriormente.

Un desarrollo controlado del periodo experimental exige que todos los pacientes de los grupos E y H inicien escalonadamente el periodo experimental con el fin de poder ser atendidos correctamente en cada uno de los controles. Por ello, el número de pacientes que se fueron incorporando al estudio en un mismo día nunca fue superior a tres.

El seguimiento clínico y nutricional de todos los pacientes fue llevado a cabo por el mismo equipo de médicos y de nutricionistas, durante toda la duración del estudio.

Con antelación a la inclusión de los pacientes en el estudio, estos fueron informados en Consulta Externa de Nefrología sobre el desarrollo y objetivos del estudio, así como las aportaciones que supondría su inclusión, confirmando así su aceptación o no a la participación en el mismo.

El estudio obtuvo la Autorización del Comité de Ética del Hospital Virgen de las Nieves. Todos los pacientes seleccionados dieron libremente su consentimiento mediante la presentación de la Hoja de Consentimiento Informado a firmar por el paciente.

La medicación complementaria fue similar en todos los pacientes, variando según la situación clínica de cada uno de ellos: quelatos cálcicos del fósforo,

calcitriol, bicarbonato sódico oral, sulfato ferroso, hipotensores (principalmente IECAs), furosemida y eritropoyetina subcutánea.

3.3.3. Programa Nutrirrenal de Educación Nutricional en el paciente IRC.

Una vez seleccionados los pacientes, en la Unidad de Nefrología del Hospital, se procedió a citar y entrevistar a los pacientes de los tres grupos en la Unidad de Nutrición y Dietética del Hospital, aplicando una *intervención para la educación nutricional* en los grupos E y H, que comenzó al inicio de la primera fase.

La finalidad de esta intervención fue:

- a) Enseñar a los componentes del grupo E cómo elaborar DHP equilibradas y ajustadas a sus necesidades, con los alimentos que consumen habitualmente.
- b) Enseñar a los pacientes del grupo H a elaborar DHP equilibradas y ajustadas a sus necesidades, combinando los alimentos de uso habitual con los alimentos dietéticos especiales PDH.
- c) Explicar procesos culinarios especiales (por ejemplo, someter las verduras a remojo en agua fría durante unas horas, hirviendo a continuación con agua abundante y desechando el agua), utilizar tablas de composición de alimentos adaptadas a sus necesidades y proporcionar recetas de cocina que, adaptándose a sus gustos, ayuden a cumplir la DHP:

Para el cálculo del contenido proteico de la DHP ($0.6 / \text{Kg}$ Peso ideal /día) se tuvo en cuenta el hecho de que la masa proteica es típicamente mayor en el sujeto obeso que en el de peso normal; y, también, para el cálculo del contenido energético de la DHP ($35 \text{ Kcal./Kg. peso/día}$) se tuvo en cuenta el hecho de que la masa corporal, y por tanto el gasto energético basal, es típicamente mayor en el sujeto obeso que en el de peso normal (Fantuzzi y Bedogni, 2001). Por ello, se siguieron las recomendaciones de la American Dietetic Association (1996) la cual sugiere que se considere operativamente obeso a un paciente con peso superior al 125% del peso ideal y corregir el valor del peso ideal (PI) como sigue:

$$\text{Peso ideal corregido} = [(P-PI) \times 0.25] + PI$$

En la práctica, un cuarto de la diferencia entre peso y peso ideal se sumó al peso ideal para limitar la posibilidad de una contracción de la masa proteica y de un déficit energético. El valor del peso ideal corregido es el que se debe utilizar para el cálculo del contenido proteico y energético de la DHP.

Dado que al menos más de la mitad de las proteínas deben ser de alto valor biológico, se incluyó en la dieta dos/tres huevos por semana, según las preferencias del paciente.

Durante el periodo experimental se supervisó el cumplimiento de la dieta, resolviendo las dudas que se presentaban y sustituyendo cuando fueron necesarios algunos alimentos por otros equivalentes para mejorar su aceptación.

Mediante la realización de la *Encuesta Nutricional* al paciente intervenido (a los 6 y 12 meses del inicio del estudio), se examinó el grado de cumplimiento de la prescripción dietética aplicada. Igualmente se les realizó la encuesta a los pacientes del grupo C.

3.4. VALORACIÓN DEL ESTADO CLÍNICO Y NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES IRC SELECCIONADOS.

El estado clínico-nutricional de los pacientes seleccionados, en el periodo experimental, se evaluó mediante las siguientes técnicas:

- a) **Valoración de la ingesta actual de alimentos y nutrientes.** La técnica empleada fue el *Recordatorio de 24 horas* repetido tres veces (incluyendo un día festivo).

Estos análisis nos permitirán conocer la dieta del paciente, al inicio y final del estudio, así como la adherencia a la prescripción dietética durante el periodo experimental.

b) **Valoración antropométrica**, mediante la medida del *peso, talla y anchura de ecodo*; Además, estas medidas nos darán el índice de masa corporal (IMC) y el peso ideal del paciente.

c) **Estudio clínico** de la presencia en el paciente de síntomas debidos a deficiencias nutricionales.

d) **Valoración bioquímica**, mediante la realización de las siguientes determinaciones:

✓ En Sangre y derivados:

- Hematimetría: Recuento de hematíes, Hemoglobina, Hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), Hemoglobina corpuscular media (HCM), Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).

- Parámetros bioquímicos plasmáticos: creatinina, ClCr, urea, ácido úrico, parathormona, Proteínas totales, homocisteína.

- Parámetros bioquímicos en orina de 24 horas: Urea, Sodio, Potasio, Diuresis, Fósforo, Ácido úrico, Calcio y Proteínas.

- Minerales plasmáticos: Sodio, Potasio, cloro, Calcio, Fósforo, Hierro, Cinc, Cobre, Magnesio, Cromo, Cobalto, Arsénico, Vanadio, Silicio, Oro, Níquel, Manganeso, Escandio, Plomo y Estaño.

- Vitaminas: Tiamina, Riboflavina, Piridoxina, Cianocobalamina y ácido fólico

Con estas determinaciones pretendemos conocer el grado de insuficiencia renal, la situación clínica y la posible existencia de alguna deficiencia nutricional subclínica derivada de las pautas alimentarias incorrectas.

3.5. TECNICAS ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACION DE VITAMINAS Y MINERALES

Se llevó a cabo la extracción de la sangre, recogiendo parte de ella (la destinada al análisis de minerales) en tubos de polipropileno cristalino que contenían heparina de litio y otra parte de la sangre (la destinada al análisis de vitaminas) en tubos que contenían estabilizador ACD, ambos de la casa Vacutainer. Posteriormente, la sangre se sometió a un centrifugado a 3000 rpm para separar el plasma de los elementos formes en una centrifuga. El plasma y el concentrado de hematíes así obtenidos se transfirieron a tubos eppendorf de polipropileno cristalino con pipetas pasteur de plástico. Las muestras se almacenaron a -80°C hasta su posterior análisis.

3.5.1. DETERMINACION DE COBRE, CINCO Y MAGNESIO

3.5.1.1. Determinación de la concentración de cobre en plasma

Partiendo de una disolución patrón madre de cobre de 1000 mg/l de la casa Perkin Elmer, se preparó una recta de calibrado en un rango comprendido entre 0 y 0.4 mg/l.

Se hizo una dilución 1+4 de la muestra de plasma de los pacientes con agua de calidad milli Q. El método fue validado mediante el uso de un material de referencia de suero humano de la casa SeronormTM que se diluyó hasta obtener una concentración de cobre similar a la de las muestras problema.

Las muestras se analizaron por triplicado mediante Espectrofotometría de Absorción Atómica, utilizando un espectrorfotómetro de la marca Perkin Elmer modelo AAnalyst 300 provisto de una lámpara de cátodo hueco de cobre.

3.5.1.2. Determinación de la concentración de cinc en plasma

Partiendo de una disolución patrón madre de cinc de 1000 mg/l de la casa Perkin Elmer, se preparó una recta de calibrado en un rango comprendido entre 0 y 0.2 mg/l.

Se hizo una dilución 1+4 de la muestra de plasma de los pacientes con agua de calidad milli Q. El método fue validado mediante el uso de un material de referencia de suero humano de la casa SeronormTM que se diluyó hasta obtener una concentración de cinc similar a la de las muestras problema.

Las muestras se analizaron por triplicado mediante Espectrofotometría de Absorción Atómica, utilizando un espectrorfotómetro de la marca Perkin Elmer modelo AAnalyst 300 provisto de una lámpara de cátodo hueco de cinc.

Determinación de la concentración de magnesio en plasma

Partiendo de una disolución patrón madre de magnesio de 1000 mg/l de la casa Perkin Elmer, se preparó una recta de calibrado en un rango comprendido entre 0 y 0.3 mg/l.

Se hizo una dilución 1/100 de la muestra de plasma de los pacientes con agua de calidad milli Q. El método fue validado mediante el uso de un material de referencia de suero humano de la casa SeronormTM que se diluyó hasta obtener una concentración de magnesio similar a la de las muestras problema.

Las muestras se analizaron por triplicado mediante Espectrofotometría de Absorción Atómica, utilizando un espectrorfotómetro de la marca Perkin Elmer modelo AAnalyst 300 provisto de una lámpara de cátodo hueco de magnesio.

3.5.2. DETERMINACION DE ELEMENTOS ULTRATRAZA

Todo el material empleado para el analisis se limpio previamente con ácido nítrico de calidad suprapur y con agua ultrapura (18.2 Ω) obtenida en un sistema Milli Q.

Para validar el método de análisis se utilizó un material de referencia de suero humano de la casa Seronorm que contenía todos los elementos objeto del análisis.

Se prepararon las curvas de calibrado a partir de disoluciones madre de 1000 mg/l de cada elemento de la casa Merck específicas para ICP-MS.

Para la determinación de los elementos Cr, Co, As, Mo, Pb, Sn y V se eligió una curva de calibrado que contenía los siguientes patrones: 0, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 y 0.4 µg/l.

Para la determinación de los elementos Si y Au se eligió una curva de calibrado que contenía los siguientes patrones: 0, 25, 50, 100, 150 y 200 µg/l.

Para la determinación de los elementos Ni y Mn se eligió una curva de calibrado que contenía los siguientes patrones: 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1 y 1.25 µg/l.

Para la determinación Sc se eligió una curva de calibrado que contenía los siguientes patrones: 0, 0.0025, 0.005, 0.01, 0.025 y 0.05 µg/l.

A cada uno de los patrones de la curva y a cada una de las muestras se le añadió la misma cantidad del patrón interno elegido para la determinación de estos elementos: Ga e Y.

La preparación de la muestra se llevó a cabo mediante el ataque con ácido nítrico y peróxido de hidrógeno en un microondas digestor de la casa Milestone tanto las muestras como el material de referencia utilizado para validar el método de análisis se prepararon por el mismo procedimiento.

Una vez digerida la muestra se recogió el extracto y se llevó a un volumen final de 10 ml para su análisis posterior.

Las muestras fueron analizadas en un equipo de ICP-MS.

3.5.3. DETERMINACION DE VITAMINAS

Las vitaminas B₁, B₂ y B₆ sido determinadas mediante la técnica de estimulación coenzimática de enzimas dependientes de estas vitaminas en el eritrocito (Vuilleumier et

al., 1983). Una leve respuesta a la estimulación coenzimática indica la existencia de una alta saturación enzimática en dicho coenzima. Los resultados se expresan como:

$$\text{Coeficiente de activación enzimática } (\alpha) = \frac{\text{actividad después de la saturación}}{\text{Actividad sin saturación}}$$

Este coeficiente tendrá valores inversamente proporcionales a los niveles de vitamina en sangre y, dependiendo de la vitamina B de a que se trate, presenta unos márgenes determinados que nos indicaran si existe o no riesgo o establecimiento de una deficiencia.

Dado que no existen controles de estimulación enzimática disponibles que den consistencia y reproducibilidad al método, hemos realizado un control a partir de muestras de referencia preparadas a partir de pools de lavados de eritrocito separados en seis alícuotas y analizados conjuntamente al momento. Los resultados obtenidos se describen a continuación para las distintas vitaminas y se han realizado sobre muestras de 10 individuos sanos del estudio:

El coeficiente de variación de la actividad enzimática ha resultado:

- Para la tiamina, α -TKE = $\pm 2.3\%$ (valor medio 1.02 en 6 muestra por duplicado)
- Para la riboflavina, α -GRE = $\pm 3.2\%$ (valor medio 1.06 en 6 muestras por duplicado)
- Para la piridoxina, α -ASTE = $\pm 3.0\%$ (valor medio 1.8 en 6 muestra por duplicado)

3.5.3.1. Vitamina B₁

La determinación de la tiamina se realiza mediante la estimulación de la enzima transketolasa eritrocitaria (TKE) por parte del pirofosfato de tiamina (PPT), midiéndose la sedoheptulosa generada en la reacción enzimática, empleando ácido sulfúrico en la reacción de coloración.

En este análisis se han empleado muestras de sangre total extraídas en las 48 horas anteriores a su puesta en marcha. Para ello se emplearon tubos de vacío VT-070SACD, provistos de estabilizador de citrato para mantenimiento del eritrocito intacto, bajo condiciones estériles, de oscuridad y de temperatura de 4°C, hasta su analítica posterior.

Los reactivos empleados son de grado analítico de la casa Merck (Darmstadt, Alemania), y los enzimas y sustratos son de la casa Boehringer (Manheim, Alemania)

Los eritrocitos se lavaron 3 veces en solución salina isotónica y posteriormente se rompe el eritrocito con saponina. El hemolizado se trata, por un lado con tampón fosfato pH 7.4, y por otro con el mismo tampón adicionado de TPP, y se incuba durante 15 minutos a 37°C. Después de añadir una solución de sustrato e incubar durante 20 min., se precipitan y eliminan las proteínas, y se le añade ácido sulfúrico que al hervir da una coloración. Las absorbancias se midieron a 350 nm (mínimo de absorbancia) y a 405 nm (pico de absorbancia), empleándose cubetas de cuarzo de 10 mm y espectrofotómetro de ultravioleta-visible de la casa Kontron, modelo Uvikon 810. Todas las muestras se midieron por duplicado.

Las diferencias de absorbancia nos permiten conocer el coeficiente de estimación al dividir los resultados en exceso de coenzima por los obtenidos sin el coenzima.

Se establecen tres grupos de riesgo de deficiencia de tiamina, según el rango donde se encuentre el valor del coeficiente de activación enzimática:

- Alto riesgo: >1.2
- Riesgo moderado: 1.2-1.16
- Bajo riesgo: <1.16

3.5.3.2. Vitamina B₂

La determinación de la riboflavina se ha realizado mediante la medida de la estimulación de la enzima glutatión reductasa eritrocitaria (GRE) por el flavin-adenin dinucleótido (FAD).

Este método se ha realizado en muestras de sangre total recogidas durante las 48 horas anteriores a su puesta en marcha. Para ellos se emplearon tubos de vacío VT-070SACD, provistos de estabilizador de citrato para mantenimiento del eritrocito intacto, bajo condiciones estériles, de oscuridad y de temperatura de 4°C, hasta su análisis.

Los reactivos empleados son de grado analítico de la casa Merck (Darmsatad, Alemania), y los enzimas y sustratos son de la casa Boehringer (Manheim, Alemania)

Los eritrocitos se lavan 3 veces en solución salina isotónica y posteriormente se rompe el eritrocito al someter la muestra a 0°C (baño de hielo) durante 30 min. El hemolisado se trata, por un lado con tampón fosfato pH 7.4, y por otro lado con una solución de FAD, y se incuba junto con otros reactivos comunes (solución de NADH y EDTA) durante 5 minutos a 35°C. La reacción final comienza al añadirle una solución de oxoglutarato (GSSG), midiéndose la absorbancia (que irá en descenso) cada minuto durante 15 min. a 334 nm empleándose cubetas de cuarzo de 10mm y espectrofotómetros de UV-Vis de la casa UVIKON .Todas las muestras se midieron por duplicado.

Las rectas obtenidas a partir de los valores de absorbancia tendrán una pendiente que nos permitirá conocer el coeficiente de estimulación al dividir los resultados den exceso de coenzima por los obtenidos sin el coenzima.

Se establecen 3 grupos de riesgo de deficiencia de riboflavina, según el rango donde se encuentre el valor del coeficiente de activación enzimática:

- Alto riesgo: >1.4
- Riesgo moderado: 1.4-1.2
- Bajo riesgo: <1.2

3.5.3.3. Vitamina B₆

La piridoxina se determinó gracias a la estimulación de la enzima glutamato oxalacetato aminotransferasa eritrocitaria (GOTE) mediante el piridoxal-5-fosfato (PLP).

Para la realización de este método se han empleado muestras de sangre total recogidas en las 48 horas anteriores a su puesta en marcha. Para ello se emplearon tubos de vacío VT-070SACD, provistos de estabilizador de citrato para el mantenimiento del eritrocito intacto, bajo condiciones estériles, de oscuridad y de temperatura de 4°C, hasta su análisis.

Los reactivos empleados son de grado analítico de la casa Merck (Darmstadt, Alemania), y los enzimas y sustratos son de la casa Boehringer (Manheim, Alemania).

La suspensión de eritrocitos obtenida después de tres lavados con solución salina isotónica, se trata con saponina con la finalidad de romper la célula. Al hemolisado así obtenido se le adiciona, por un lado, tampón aspartato pH 7.5, solución de malato deshidrogenada (MDH) y solución de NADH, y por otro las mismas diluciones más el coenzima piridoxal-5-fosfato. Se incuban a 25°C durante 30 min. y la reacción comienza al añadir de forma común la solución de 2-oxoglutarato. Se mide el descenso de absorbancia cada minuto, durante 15 minutos a 334 nm, siempre bajo condiciones de oscuridad.

Las rectas obtenidas a partir de los valores de absorbancia tendrán una pendiente que nos permitirá conocer el coeficiente de estimulación al dividir los resultados en exceso del coenzima por los obtenidos sin el coenzima. Si los almacenes de la coenzima PLP son adecuados, la adición de un exceso de coenzima causará un incremento pequeño o nulo en la actividad del apoenzima, y el cociente será inferior. Si hay una deficiencia de PLP, el apoenzima estará más estimulado por la adición de PLP, y el cociente será mayor.

Se establecen tres grupos de riesgo de deficiencia de piridoxina, según el rango donde se encuentre el valor del coeficiente de activación enzimática:

- Alto riesgo: > 1.85
- Riesgo moderado: 1.85-1.70
- Bajo riesgo: < 1.70

3.5. RECOGIDA DE DATOS

El trabajo de recogida de datos comenzó en noviembre de 1999 y concluyó en diciembre de 2002, excluyéndose los meses estivales (julio, agosto y septiembre), Semana Santa y Navidad (desde el 15 de diciembre al 15 de enero), por ser periodos en donde los hábitos alimentarios se ven modificados.

3.5.1. Técnicas de evaluación.

En el presente estudio la recogida de datos para realizar la *valoración de la ingesta actual de alimentos y nutrientes* así como las *medidas antropométricas* de cada uno de los pacientes seleccionados, se ha realizado mediante entrevista personal en la Consulta Nutricional especialmente habilitada en la Unidad de Nutrición y Dietética del Hospital, para este estudio.

En dicha *entrevista personal* se cumplimentó la Encuesta Nutricional diseñada especialmente para el Proyecto Nutrirrenal, la cual se llevó a cabo mediante los siguientes métodos:

- Recordatorio de 24 h durante 3 días, al inicio del estudio; durante 1 día a los 6 y 12 meses.
- Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.
- Medidas Antropométricas.

5.5.1.1. Recordatorio de 48 horas.

A través de este Recordatorio de 24 horas se analizó la ingesta alimentaria de cada paciente seleccionado. En este recordatorio se recoge el tipo de alimentos y la cantidad consumida (de la manera más exacta posible), así como la forma de preparación y sus ingredientes, distribuyéndolos en las distintas comidas diarias.

Para ayudar al paciente encuestado a cumplimentar este cuestionario y recoger datos de la manera más fiel posible, se utiliza un manual fotográfico (Gómez Aracena y col., 1996) en el que se incluyen modelos de tamaños de alimentos, platos elaborados y medidas caseras.

3.5.1.2. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Conjuntamente con el Recordatorio de 24 horas, se ha empleado un cuestionario de frecuencia de consumo. Este cuestionario integra oportunamente las variaciones inter-semanales y estacionales, algo que el recordatorio de 24 horas no hace, además de permitir conocer los diferentes grados de aceptación (si gusta o no) de los diferentes alimentos por parte del paciente, facilitando así el diseño de dietas personalizadas que puedan ser mantenidas a largo plazo.

3.5.1.3. Medidas antropométricas: peso, altura, circunferencia de cadera y cintura, codo, muñeca, pliegues bicipital, tricipital, supralfaco y subescapular.

3.5.2. Material empleado en la evaluación.

3.5.2.1. Encuesta Nutricional Proyecto Nutrirrenal.

Para la recogida de los datos, se empleó una encuesta estandarizada por bloques funcionales, cuya validación y reproducibilidad fue contrastada en estudios precedentes, y que podríamos desglosarlos en los siguientes apartados:

- ✓ *Datos Personales* — preguntas iniciales: Código paciente, número de visita, fecha de entrevista, día de la semana, datos personales del paciente, si consideraba que su dieta era la habitual en los días anteriores,

si cenó o comió fuera de casa, si en la actualidad realizaba algún régimen, y/o consumo de suplementos de vitaminas en el último mes.

- ✓ *Recordatorio de 24 horas*, durante 3 días al inicio, 1 día a los 6 y 12 meses: Con el objeto de obtener información minuciosa sobre la ingesta de comidas y bebidas realizadas en las 24 y 48 horas anteriores al día de la entrevista, comenzando por la primera comida de la mañana, hasta la última antes de acostarse. Se ha determinado no sólo el tipo de alimentos y la cantidad consumida, sino también la forma de preparación y los ingredientes.
- ✓ *Frecuencia de consumo de alimentos*: Tomando como base una lista cerrada de 78 alimentos, se preguntó con qué frecuencia eran consumidos dichos alimentos durante el último año, en función de las siguientes variables (nunca, veces al día, semana, mes o año).
- ✓ *Recogida de datos sobre el consumo determinado (aceite y pan)*
- ✓ *Actividad física* que realiza
- ✓ *Condición socioeconómica* del paciente
- ✓ *Medidas Antropométricas*:

3.5.2.2. Material de nutricionista encargado de la entrevista.

Para la realización de la entrevista nutricional se ha utilizado el siguiente material:

- Manual del nutricionista: Este manual consistía en un resumen de los aspectos más importantes a tener en cuenta durante la realización de la consulta nutricional y que se adecuaban al protocolo del ensayo clínico-nutricional (Proyecto Nutrirrenal).
- Encuesta Nutricional Proyecto Nutrirrenal.
- Manual fotográfico
- Material utilizado en la recogida de valores antropométricos

- Un tallímetro (marca Kawe A) con una precisión de 1cm para la medición de la taita.
- Una balanza de contrapeso (marca Tanita) con una precisión de 0,1 Kg., para la medición del peso.
- Calibrador de pliegue cutáneo de presión constante (marca Harpenden, GB).
- Cinta métrica plástica con una precisión de 0,5 Mm. para la toma de las medidas de circunferencia del brazo, de cintura y de caderas.
- Calibre o vernier (marca Tricle Brand, China) para la medida del diámetro del codo y diámetro de muñeca.

Todos los aparatos eran calibrados antes de su uso por el personal técnico responsable de los mismos.

3.5.2.3. Manual Fotográfico.

Para la recogida de datos sobre el consumo y la ingesta de alimentos en peso y volumen (cuestionario de 48 horas), se utilizó como referencia un álbum fotográfico de elaboración propia (Gómez Aracena y col. 1996) de modelos alimentarios y preparaciones culinarias de consumo preferente y habitual en nuestro medio.

Cada modelo fotográfico hacía referencia a una ración alimentaria estándar en cantidades físicas y a un valor para el alimento crudo/preparado, así como a sus ingredientes. Este manual servía como valor de referencia ya que el nutricionista podía referirse no sólo a las cantidades de alimentos que aparecían en las fotografías, sino también a cantidades superiores o inferiores y a sus ingredientes.

Asimismo, se incluían los utensilios (vasos, copas, tazas, cucharas, cucharones, etc.) y los tamaños más frecuentemente usados con el objetivo de poder cuantificar las medidas caseras aportadas.

3.5.3. Realización de la entrevista.

La duración de la entrevista oscilaba entre 30 minutos y una hora, dependiendo del grupo a que perteneciera el paciente. En el caso de pacientes varones, se aconsejaban vinieran acompañados por su mujer o madre para aportar datos de interés a la entrevista. Se realizaron en la Consulta de la Unidad de Nutrición del Hospital, especialmente habilitada para el estudio, por personal especializado en el empleo de estas técnicas.

Durante la entrevista nutricional se cumplimentaban los cuestionarios (*Encuesta Nutricional Proyecto Nutrirrenal*) y se realizaba la educación nutricional (*Programa Nutrirrenal de Educación Nutricional* al paciente IRC). Para la estimación de la cantidad o ración de los alimentos consumidos, y cuando el paciente no supiera cuantificarla en medidas de volumen o peso, se utilizaron volúmenes o medidas caseras (vasos, platos, tazas, cucharas, etc.), teniendo como guía el álbum fotográfico de alimentos reales.

3.5.4. Recogida de muestras para la determinación de parámetros bioquímicas.

La extracción de sangre, tras 12 horas de ayuno, y recogida de orina de 24 horas, para la determinación de parámetros bioquímicos, se realizó en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital, procurando que coincidieran con el mismo día de la consulta clínica y entrevista nutricional.

3.6. TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.

3.6.1. Recordatorio de 48 horas.

Los datos recogidos en los recordatorios de 24 horas, que aparecen en los cuestionarios, han sido introducidos en el programa de nutrición *AYS44* (Mataix *et al*, 1994), diseñado en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INYTA) de la Universidad de Granada. Tiene la ventaja de utilizar las tablas de Composición de Alimentos Españoles, 3 Edición (Mataix y col., 1998) como base de datos de alimentos. Estas tablas son las más amplias en cuanto al contenido en alimentos de consumo habitual en España (más de mil alimentos). Además, al ser un programa abierto se han podido introducir las composiciones nutricionales de los alimentos dietéticos especiales PDH.

Por otro lado, la mayoría de los alimentos han sido analizados en centros reconocidos, entre los cuales se encuentran el propio INYTA y el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición del Instituto Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo.

3.6.1.1. Introducción de los datos personales.

Primeramente se introducen los datos personales del paciente (sexo y edad) mediante el código correspondiente, y a continuación datos de peso y altura, tipo de actividad profesional y de actividad física; datos a su vez necesarios para poder realizar el cálculo de las necesidades energéticas de cada individuo encuestado.

3.6.1.2. Introducción de los alimentos ingeridos y sus cantidades en gramos.

A continuación se introducen los alimentos y sus cantidades en gramos, especificando a qué comida del día pertenecen (desayuno, almuerzo, comida, merienda y cena).

3.6.1.3. Comparación con Ingestas Recomendadas y Objetivos Nutricionales.

Una vez introducidos los alimentos y sus cantidades, el programa permite transformar los alimentos en nutrientes. De esta forma el programa determina la cantidad de energía, macronutrientes y micronutrientes analizados y los contrasta de manera automática, con los valores introducidos de Ingestas Recomendadas (IR).

Se ha realizado por un lado una evaluación de los dos días de forma conjunta, de manera que las cantidades totales ingeridas de cada nutriente sean un promedio de los dos días evaluados y por otro lado se ha realizado la evaluación de ambos días por separado. Todo esto va a permitir determinar las posibles variaciones intraindividuales.

También se ha analizado mediante este programa, el aporte de cada alimento a la ingesta total del día en macro y micronutrientes, para así poder determinar que alimento aporta en mayor proporción un determinado nutriente.

3.6.1.4. Exportación de datos al programa estadístico.

El programa informático de nutrición AYS permite realizar de forma sencilla, ficheros de exportación, en formato ASCII, para su posterior incorporación a un programa de hoja de cálculo (Microsoft Excel 2000) en donde son unidos a los datos obtenidos de la frecuencia de consumo alimentario.

3.6.2. Frecuencia de consumo de alimentos.

Con el objetivo de facilitar la relación entre los datos obtenidos en el programa AYS44, así como el posterior tratamiento estadístico, se ha asignado a cada cuestionario un código numérico coincidente con el asignado en el recordatorio de 24 horas.

Todos estos datos reflejados en los cuestionarios han sido tratados empleando Microsoft Excel 2000, asignándoles variables numéricas en el caso de respuestas de tipo cualitativo.

Los datos de frecuencia de consumo de alimentos que se expresan en la hoja de cálculo, han sido referidos al consumo por día, semana, mes y año. En aquellos casos en el que un determinado alimento se consume rara vez o nunca, se ha asignado la variable 0. Posteriormente se unen a los procedentes de la valoración nutricional realizada con el programa AYS44.

3.6.3. Información adicional.

Este apartado del cuestionario incluye las medidas antropométricas y otros datos de interés que serán valorados en posteriores trabajos y publicaciones (consumo de aceite y pan, hábitos de salud como actividad física, y la condición socioeconómica). Los datos de las medidas antropométricas han sido tratados de la misma forma que los datos de frecuencia de consumo de alimentos (Microsoft Excel 2000).

3.8. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.

Los datos de frecuencia de consumo, las medidas antropométricas, los obtenidos con el programa AYS44, los parámetros bioquímicos y los recogidos del cuestionario Sf-36, unido mediante sus correspondientes códigos coincidentes, se han tratado estadísticamente mediante el programa estadístico Statgraphics V.4.0 Plus y el paquete estadístico SPSS versión 11.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, USA).

Se han analizado las medidas estadísticas (estudio descriptivo) de las muestras consideradas, que ha permitido ver, entre otras cosas, la forma y dispersión de las distribuciones de las muestras, sobre todo si se aproxima a una distribución normal. Además de lo anterior, nos ha facilitado la detección de posibles errores, localización de

valores atípicos para analizar su posible tratamiento (bien transformándolos, bien aplicando técnicas robustas).

Desde el punto de vista del análisis inferencial de los datos, se han realizado, para las distintas comparaciones de medias (entre grupos), tests de Student (se reflejan las medias y EEM). Para ello, se ha comprobado que las distribuciones poblacionales de las muestras, que van a ser comparadas, siguen una distribución normal y tengan una misma varianza, esto es, sea homocedásticas (test de comparación de dos varianzas F de Snedecor).

Para comprobar la homocedasticidad se ha empleado los tests de Cochran, Bartlett y Hartley. Dado que los p-value son todos mayores que 0,05, se cumple la hipótesis nula, esto es, que no hay diferencias significativas entre las varianzas, de cada uno de los grupos, a un nivel de confianza del 95%.

4. RESULTADOS

4.1. SOBRE LA INGESTA DE NUTRIENTES Y ENERGÍA

En la tabla 1 se muestran los valores medios y desviaciones estándar de ingesta de energía y nutrientes en los tres grupos, al inicio, 6 y 12 meses del periodo experimental.

En la tabla * se muestran los valores de ingestas recomendadas en energía y nutrientes en población adulta sana e IRC.

ENERGÍA:

Los resultados obtenidos en cuanto a ingesta de energía, muestran en los tres grupos estudiados, valores sin diferencias significativas entre ellos ni al inicio, ni a los 6 y 12 meses de estudio. Estos valores, cuando son transformados en porcentajes de ingestas recomendadas para estos pacientes IRC (30 Kcal/ kg peso ideal/día), indican que no se llegan a cubrir el 100 % de las recomendaciones en ninguno de los casos.

Al inicio de estudio se observa (Tabla 2) que el aporte energético que supone la ingesta proteica, presenta valores muy superiores a las recomendaciones para enfermos IRC (7-8 %), que se mantienen en el grupo C a lo largo del periodo experimental. Sin embargo, la energía aportada en hidratos de carbono está por debajo de las recomendaciones (55-60%), mientras que la procedente de la ingesta de grasas presenta valores porcentuales más próximos a los recomendados (30-35%).

Igualmente, al observar el porcentaje de energía aportado por los distintos nutrientes a los 6 y 12 meses de tratamiento nutricional (Tabla 2), comprobamos una disminución significativa en el aporte de energía procedente de la ingesta proteica menor que experimentan los grupos tratados con dieta (H y E), alcanzando valores ligeramente superiores a los recomendados en este tipo de pacientes (7-8%), con el consecuente ajuste energético a partir fundamentalmente de hidratos de carbono, alcanzando valores superiores, aunque no llegan a ser los recomendados para enfermos IRC (60-65%). Sin embargo, la energía procedente de la ingesta de grasa valorada se ve incrementada ligeramente a partir del tratamiento dietético, alcanzando valores superiores a los recomendados, similares a los de la población sana (30-35%).

PROTEÍNA:

En cuanto a la ingesta de proteína, al inicio del estudio los pacientes en los tres grupos ingieren cantidades similares, próximas al ()% de las IR en éste tipo de paciente (0.6 g /Kg peso/día).

A los 6 y 12 meses de estudio se observan diferencias significativas en la ingesta de proteína de los pacientes tratados (Grupos E y H), respecto a los del grupo control, lo que demuestra cumplimiento por parte del paciente de la dieta hipoprotéica planteada, siendo de destacar la tendencia al incremento de ingesta de proteína que muestran los pacientes de los grupos control y tratado con dieta equilibrada E al final del periodo de estudio.

HIDRATOS DE CARBONO:

La ingesta de glúcidos muestra valores similares en los tres grupos de estudio, tanto al inicio como a lo largo de los 12 meses de periodo experimental, no mostrándose diferencias significativas entre ellos y tampoco dentro del mismo grupo al inicio, 6 meses y 12 meses del estudio, salvo en el caso del grupo E, que a los 12 meses muestran incrementos significativos respecto al inicio del estudio.

Los resultados obtenidos de ingesta de fibra, muestran valores similares en los tres grupos al inicio del estudio, siendo de destacar el bajo aporte de éste nutriente respecto a las ingestas recomendadas actuales para la población sana e IRC (20-25 g/día). A los 6 y 12 meses de tratamiento, los pacientes del grupo H muestran diferencias significativas con el resto de grupos, observándose una ingesta inferior de éste nutriente en pacientes que consumen PDH.

INGESTA DE LÍPIDOS:

La ingesta de grasa total muestra aumentos significativos en el grupo H al inicio y 6 meses del tratamiento. A los 12 meses de estudio los valores de ingesta de grasa son superiores, aunque no significativos entre grupos ni respecto al resto de periodos, en los tres grupos de pacientes.

Estas variaciones en la ingesta de grasa se verá reflejada en los valores que presentan estos pacientes del grupo H en los niveles de ingesta de ácidos grasos mono- y poliinsaturados, mostrándose significativamente inferiores respecto al resto de grupos. Igual ocurre con los ácidos grasos saturados y el colesterol (aunque sin mostrar diferencias significativas) a los 12 meses de tratamiento en este grupo. Es de destacar la disminución significativa en la ingesta de colesterol en los grupos sometidos a tratamiento dietético durante 6 meses, respecto a las ingestas iniciales.

INGESTA DE VITAMINAS:

En general, la ingesta de todas las vitaminas analizadas muestran valores similares, sin diferencias significativas entre los grupos al inicio de la experiencia, salvo en el grupo E que se observa la ingesta de vitamina D disminuida respecto al resto de grupos (y significativa respecto al grupo C). Estos valores corresponden, para cada una de las vitaminas, los porcentajes de ingestas recomendadas siguientes: Vitamina A, Vitamina B1, Vitamina B2, Vitamina B6, Vitamina B12, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E, Niacina y Ácido fólico.

La ingesta de vitaminas A, B1, B6, C, D y Niacina, muestran diferencias significativas en el grupo E a los 6 meses de tratamiento, observándose una disminución respecto al inicio del estudio. En el grupo H se observan ingestas de vitamina B6 y Niacina significativamente superiores respecto al grupo E a los 6 meses de tratamiento. El grupo C no muestra variaciones significativas en la ingesta de vitaminas respecto al inicio ni respecto al resto de grupos.

A los 12 meses de estudio, sólo la ingesta de niacina presenta valores significativamente superiores respecto a los encontrados a los 6 meses. Igualmente, la vitamina D presenta ingestas muy superiores a las del grupo C en este mismo periodo.

INGESTA DE MINERALES:

En general, las ingestas de minerales estudiados muestran valores sin diferencias significativas entre grupos al inicio de la experiencia, observándose que cubren los % de IR siguientes:

A los 6 meses de estudio, el grupo E presenta valores significativamente menores (aprox.50%) en los niveles de ingesta de calcio respecto a los encontrados al inicio del estudio. (tener en cuenta los suplementos con que son tratados en nefrología y que los valores analíticos no indican deficiencia).

Igualmente, el hierro en éste periodo disminuye de manera significativa respecto al inicio del estudio.

Con respecto al grupo H, que todos los minerales presentan diferencias significativas respecto al inicio del periodo experimental, excepto el hierro. El sodio, calcio, fósforo y yodo disminuyen de manera significativa respecto al grupo control en este mismo periodo.

A los 12 meses de periodo experimental, en el grupo E se observan disminuciones significativas en la ingesta de calcio respecto al grupo control y en la de fósforo cuando se compara con los valores de ingesta obtenidos al inicio de la experiencia.

En cuanto al grupo H, el sodio, fósforo, magnesio y cinc muestran valores de ingesta significativamente menores a los encontrados al inicio del estudio. Tanto el sodio como el hierro muestran ingestas inferiores respecto a los 6 meses de periodo experimental. Al realizar la comparación frente a grupos, se observan disminuciones significativas de éste grupo H con respecto a los valores del grupo C en las ingestas de magnesio y yodo, mientras que similares diferencias respecto al grupo E se observan en los valores de ingesta de fósforo y cinc encontradas.

Tabla 1. Ingesta de nutrientes y energía.

	C	E	H	C	E	H	C	E	H
	Inicio			6 meses			12 meses		
Energía (Kcal)	1668±505	1764±484.7	1864±531	1503±594	1397±422	1676±277	2076±660	1885±440	1587±178
Proteínas (g)	74.5±23.3	77.5±17.4	74.0±27.5	68.3±40.8	46.0±16.4 ^g	37.1±12.5 ^{b,j}	114.1±66.2	63.2±20.1	38.8±12.0 ^{c,k}
Glúcidos (g)	202.9±71.1	205.3±54.3	220.5±68.2	171.2±44.6	182.3±70.6	209.0±62.9	212.2±50.0	238.4±62.2 ^h	204.4±37.1
Fibra (g)	19.3±8.9	16.5±4.5	16.1±6.5	16.1±9.4	15.4±6.5	14.7±5.2	19.4±7.6	18.9±4.4	14.4±6.7
Grasas (g)	62.9±15.6	73.6±32.6	79.1±23.2 ^b	54.2±25.8	56.2±24.0	77.7±19.9 ^{b,c}	84.6±21.7	81.2±23.3	70.6±13.6
AGM (g)	25.3±7.2	31.4±15.7	35.7±10.7 ^b	23.3±9.5	28.4±15.7	31.9±12.4	34.7±5.1	39.8±12.3 ^h	27.4±9.8 ^c
AGP (g)	7.9±2.3	8.8±3.1	10.1±3.8	7.4±4.4	6.9±3.1	8.4±4.2	10.1±3.9	11.2±3.6 ^h	6.6±2.6 ^c
AGS (g)	14.0±5.3	16.3±7.6	15.6±7.2	11.5±7.1	9.6±2.9	10.3±3.7	25.2±15.8	16.9±5.4	10.8±3.8 ^c
Colesterol (mg)	219.3±94.7	279.1±93.0	289.3±161.4	176.8±73.4	178.1±106.9 ^g	182.1±109.8 ^j	307.4±145.9	223.2±113.8	161.7±124.2
Vitamina B1 (mg)	1.2±0.3	1.3±0.6	1.2±0.5	1.1±0.6	0.7±0.2 ^g	0.9±0.4	2.1±1.1	1.1±0.6	0.9±0.4
Vitamina B2 (mg)	1.3±0.3	1.3±0.5	1.3±0.4	1.2±0.6	0.8±0.3	1.0±0.5	1.5±0.7	1.1±0.6	1.1±0.4
Vitamina B6 (mg)	1.8±0.9	1.5±0.4	1.6±0.4	1.2±0.4	1.0±0.3 ^g	1.5±0.6 ^c	2.3±1.0	1.7±0.9	1.7±0.7
Vitamina B12 (µg)	8.1±10.3	6.5±4.3	7.8±4.4	5.5±4.8	3.5±4.4	8.0±6.5	4.8±2.3	8.3±7.6	7.0±5.9
Vitamina C (mg)	106.7±50.9	124.0±96.2	78.9±38.1	63.4±29.8	60.2±25.5 ^g	70.1±55.0	120.6±52.8	94.5±66.0	70.5±70.3
Niacina (mgEq.Nia)	22.0±7.8	21.5±5.2	21.4±7.3	18.2±18.5	13.6±5.3 ^g	19.4±5.9 ^c	30.4±10.9	22.0±7.2 ⁱ	20.5±8.7
Ácido fólico (µg EDF)	190.6±86.8	183.3±72.7	202.7±202.9	156.7±123.0	129.1±79.1	169.8±79.4	217.5±81.8	155.5±55.7	171.4±98.6
Vitamina A (µgEq.Ret)	381.6±161.4	527.7±268.0	675.1±401.2	441.2±417.9	306.2±206.4 ^g	567±337.1	654.0±312.8	392.6±330.1	695.5±346.2
Vitamina D (µg)	4.4±5.0	1.6±1.4 ^a	2.6±3.3	1.0±0.9	0.9±0.6 ^g	2.4±2.0	0.5±0.2	3.0±4.2	4.0±3.9 ^b
Vitamina E (mg)	6.0±2.7	6.2±3.0	5.9±1.7	4.8±2.1	5.1±2.4	6.5±3.7	6.5±3.1	7.1±2.4	5.2±2.1
Sodio (g)	1.51±0.98	1.41±0.82	1.61±0.79	1.53±0.91	1.01±0.57	0.80±0.26 ^{b,j}	1.78±1.16	1.04±0.76	0.63±0.14 ^{k,l}
Potasio (g)	2.40±0.98	2.21±0.51	2.12±0.64	1.65±0.56	1.68±0.56	1.47±0.41 ^j	1.81±0.78	2.48±0.88	1.45±0.77 ^c
Calcio (mg)	723.7±196.3	650.4±322.4	616.1±255.1	620.1±400.4	373.2±173.1 ^g	264.5±66.1 ^{b,j}	953.2±853.2	479.6±257.9 ^a	337.4±214.4
Fósforo (mg)	1051.5±265.1	985.6±359.1	958±386.0	795.5±340.6	678.2±293.5	494.8±169.9 ^{b,j}	1068±495.4	723.1±213.8 ^h	493.2±197.3 ^{c,k}
Magnesio (mg)	239.4±70.0	228.7±64.3	222.8±68.7	202.8±105.6	168.0±55.6	123.9±27.0 ^j	270.1±57.7	211.3±64.5	127.2±43.3 ^{b,c,k}
Hierro (mg)	12.6±4.2	14.6±6.4	13.1±5.3	9.8±6.4	9.1±3.7 ^g	10.8±2.8	13.4±4.1	12.8±7.7	10.0±0.8 ^l
Cinc (mg)	6.5±2.2	7.3±2.6	8.1±4.0	6.4±3.6	5.0±2.1	4.6±1.2 ^j	9.9±5.6	7.0±2.0	4.8±1.4 ^{c,k}
Yodo (µg)	57.3±24.0	58.5±29.8	59.1±41.3	46.4±13.1	41.0±20.8	25.3±15.5 ^{b,j}	78.0±25.5	66.8±93.2	24.4±12.5 ^b

^aC vs E; ^bC vs H; ^cE vs H; ^dC_{inicio} vs C_{6 meses}; ^eC_{inicio} vs C_{12 meses}; ^fC_{6 meses} vs C_{12 meses}; ^gE_{inicio} vs E_{6 meses}; ^hE_{inicio} vs E_{12 meses}; ⁱE_{6 meses} vs E_{12 meses}; ^jH_{inicio} vs H_{6 meses}; ^kH_{inicio} vs H_{12 meses}; ^lH_{6 meses} vs H_{12 meses}. P<0.05 en todos los casos.

Tabla 2. Porcentaje de energía aportado por proteínas, hidratos de carbono y grasas.

	C	E	H
	Inicio		
Proteínas	17,4±2,4	17,6±2,3	15,4±2,4
Hidratos de carbono	48,3±5,9	47,9±8,0	47,1±2,6
Grasas	35,2±6,7	36,2±8,7	38,7±4,1
	6 meses		
Proteínas	18,3±4,3	13,3±4,3 ^g	9,2±3,8 ^{b, c, j}
Hidratos de carbono	47,0±6,8	54,0±13,3	49,4±8,7
Grasas	34,3±4,5	34,3±11,9	41,8±7,9 ^b
	12 meses		
Proteínas	20,7±6,7	13,5±3,0 ^h	10,0±3,4 ^{b, c}
Hidratos de carbono	41,9±5,4	50,6±8,0	51,3±5,8 ^b
Grasas	37,5±5,3	38,7±6,2	40,1±6,4

^aC vs E; ^bC vs H; ^cE vs H; ^dC_{inicio} vs C_{6 meses}; ^eC_{inicio} vs C_{12 meses}; ^fC_{6 meses} vs C_{12 meses}; ^gE_{inicio} vs E_{6 meses}; ^hE_{inicio} vs E_{12 meses}; ⁱE_{6 meses} vs E_{12 meses}; ^jH_{inicio} vs H_{6 meses}; ^kH_{inicio} vs H_{12 meses}; ^lH_{6 meses} vs H_{12 meses}. P<0.05 en todos los casos.

4.2. SOBRE EL PORCENTAJE DE INGESTAS RECOMENDADAS CUBIERTAS

En la tabla 3 se muestran los valores porcentuales de ingestas recomendadas (IR) de nutrientes en los pacientes IRC pertenecientes al estudio.

PORCENTAJE DE INGESTA RECOMENDADA DE ENERGÍA:

Los resultados obtenidos en cuanto a ingesta de energía, muestran en los tres grupos estudiados, valores sin diferencias significativas entre ellos ni al inicio, ni a los 6 y 12 meses de estudio. Estos valores, cuando son transformados en porcentajes de ingesta recomendada para estos pacientes IRC (30 Kcal/ kg peso ideal/día), muestran que no se llegan a cubrir el 100 % de las recomendaciones en ninguno de los casos (66.3%-96.7%), no presentándose en ningún caso diferencias significativas entre ellos (Tabla 3).

Al inicio de estudio se observa (Tabla 2) que el aporte energético procedente de la ingesta proteica, presenta valores muy superiores a las recomendaciones para enfermos IRC (7-8 %), que se mantienen en el grupo C a lo largo del periodo experimental. Sin embargo, la energía aportada en hidratos de carbono está por debajo de las recomendaciones (55-60%), mientras que la procedente de la ingesta de grasas presenta valores porcentuales más próximos a los recomendados (30-35%).

Igualmente, al observar el porcentaje de energía aportado por los distintos nutrientes a los 6 y 12 meses de tratamiento nutricional (Tabla 2), comprobamos una disminución significativa en el aporte de energía procedente de la menor ingesta proteica que experimentan los grupos tratados con dieta (H y E), alcanzando valores ligeramente superiores a los recomendados en este tipo de pacientes, con el consecuente ajuste energético a partir fundamentalmente de hidratos de carbono, alcanzando valores superiores, aunque no llegan a ser los recomendados para enfermos IRC (60-65%). Sin embargo, la energía procedente de la ingesta de grasa valorada se ve incrementada ligeramente a partir del tratamiento dietético, alcanzando valores superiores a los recomendados, similares a los de la población sana (30-35%).

PORCENTAJE DE INGESTA RECOMENDADA DE PROTEÍNA:

En cuanto a la ingesta de proteína, al inicio del estudio los pacientes en los tres grupos ingieren cantidades similares, próximas al 200 % de las IR en éste tipo de paciente. En los periodos siguientes se observa una reducción en dicho porcentaje hasta valores más cercanos al 100% de las IR en los grupos tratados con dieta hipoprotéica (105.5%-175.6%) (Tabla 3).

Así, al observar la tabla 1, los valores de ingesta de proteína a los 6 y 12 meses de estudio muestran diferencias significativas en los pacientes tratados (Grupos E y H), respecto al grupo control y respecto al inicio, lo que demuestra cumplimiento por parte del paciente de la dieta hipoprotéica planteada, siendo de destacar la tendencia al incremento de ingesta de proteína que muestran los pacientes del grupo control al final del periodo de estudio, alcanzando el 303.2% de las IR para enfermos IRC.

PORCENTAJE DE INGESTA RECOMENDADA DE HIDRATOS DE CARBONO:

La ingesta de glúcidos muestra valores similares en los tres grupos de estudio, tanto al inicio como a lo largo de los 12 meses de periodo experimental, no mostrándose diferencias significativas entre ellos y tampoco dentro del mismo grupo al inicio, 6 meses y 12 meses del estudio, salvo en el caso del grupo E, que a los 12 meses muestran incrementos significativos respecto al inicio del estudio.

Los resultados obtenidos de ingesta de fibra, muestran valores similares en los tres grupos al inicio del estudio, siendo de destacar el bajo aporte de éste nutriente respecto a las ingestas recomendadas actuales para la población sana e IRC (20-25 g/día). A los 6 y 12 meses de tratamiento, los pacientes del grupo H muestran diferencias significativas con el resto de grupos, observándose una ingesta inferior de éste nutriente en pacientes que consumen PDH.

Respecto al porcentaje de ingesta recomendada de fibra (tabla 3), los pacientes muestran valores próximos entre sí en los diferentes grupos, pero no alcanzan el 100% de ingestas recomendadas (63.4%- 86.4%), no presentando diferencias significativas entre los diferentes periodos ni entre los grupos de estudio, y observándose una

tendencia a disminuir respecto al resto de periodos y grupos en el grupo H al final del estudio.

PORCENTAJE DE INGESTA RECOMENDADA DE LÍPIDOS:

La ingesta de grasa total muestra aumentos significativos en el grupo H al inicio y 6 meses del tratamiento. A los 12 meses de estudio los valores de ingesta de grasa son superiores, aunque no significativos entre grupos ni respecto al resto de periodos, en los tres grupos de pacientes.

Estas variaciones en la ingesta de grasa se verá reflejada en los valores que presentan estos pacientes del grupo H en los niveles de ingesta de ácidos grasos mono- y poliinsaturados, mostrándose significativamente inferiores respecto al resto de grupos. Igual ocurre con los ácidos grasos saturados y el colesterol (aunque sin mostrar diferencias significativas) a los 12 meses de tratamiento en este grupo. Es de destacar la disminución significativa en la ingesta de colesterol en los grupos sometidos a tratamiento dietético durante 6 meses, respecto a las ingestas iniciales.

PORCENTAJE DE INGESTA RECOMENDADA DE VITAMINAS:

En general, la ingesta de todas las vitaminas analizadas (tabla 1) muestra valores similares, sin diferencias significativas entre los grupos al inicio de la experiencia, salvo en el grupo E que se observa la ingesta de vitamina D disminuida respecto al resto de grupos (y significativa respecto al grupo C).

Al inicio del estudio los valores correspondientes a porcentaje de ingesta recomendada en vitaminas hidrosolubles (tabla 3), son próximos al 100 % en general, excepto en las vitaminas B12 y C, que presentan valores muy superiores a los recomendados (277.4%-391.7% en la vitamina B12; 131.5%- 206.6% en la vitamina C) , y el ácido fólico que aparece próximo a la mitad de las ingestas recomendadas (37.9%-47.6%). Las vitaminas liposolubles en general son menores a la mitad de las recomendadas en todos los grupos al inicio del estudio , siendo de destacar el valor significativamente mayor que presenta el porcentaje de IR en vitamina A en el grupo H

respecto al valor control, así como los excesivamente bajos valores respecto a ingesta recomendada en la vitamina D en todos los grupos (16.16%- 44.1%).

La ingesta de vitaminas A, B1, B6, C, D y Niacina (tabla1), muestran diferencias significativas en el grupo E a los 6 meses de tratamiento, observándose una disminución respecto al inicio del estudio. En el grupo H se observan ingestas de vitamina B6 y Niacina significativamente superiores respecto al grupo E a los 6 meses de tratamiento. El grupo C no muestra variaciones significativas en la ingesta de vitaminas respecto al inicio ni respecto al resto de grupos.

A los 12 meses de estudio, sólo la ingesta de niacina presenta valores significativamente superiores respecto a los encontrados a los 6 meses. Igualmente, la vitamina D presenta ingestas muy superiores a las del grupo C en este mismo periodo.

Cuando observamos los valores de ingesta referidos a ingestas recomendadas de vitaminas hidrosolubles a los 6 meses de estudio (tabla 3), se observan variaciones respecto al inicio en la vitamina B2, B6, B12 (aunque ésta última sigue presentando valores muy superiores a los recomendados), Niacina y ácido fólico, que disminuyen, alcanzando valores significativos respecto a los iniciales en las vitaminas B6, C (valores próximos al 100% de ingestas recomendadas) y niacina en el grupo E, y en la vitamina B6 y niacina en el grupo H. Estos valores tienden a acercarse a las ingestas iniciales a los 12 meses del estudio. Las vitaminas liposolubles siguen mostrando valores inferiores a los recomendados en los tres grupos de estudio durante todo el periodo experimental, siendo nuevamente de destacar los valores extremadamente bajos de ingesta de vitamina D (8.8%-24.0%, a los 6 meses; 4.9%- 39.5%, a los 12 meses) mostrando una evolución positiva a los 12 meses en los grupos tratados. Al final del estudio, la vitamina E se mantiene en valores cercanos al 50% de las IR y la vitamina A alcanza valores de 72.7 y 77.3% en los grupos C y H, respectivamente.

PORCENTAJE DE INGESTA RECOMENDADA DE MINERALES:

En general, las ingestas de minerales estudiados muestran valores sin diferencias significativas entre grupos al inicio de la experiencia (tabla 1), observándose que superan en un 25-50% las IR (tabla 3) de sodio, de potasio y de hierro, mientras que el

calcio, cinc y yodo presentan valores inferiores cercanos al 50% de las IR, y el magnesio se acerca a los valores recomendados. Por otro lado, el fósforo se ingiere un 200% las IR para este tipo de paciente en el inicio del estudio, en donde aún no se ha intervenido con dieta equilibrada a los pacientes del grupo E y H. Tanto el cinc como el yodo presentan valores que rondan la mitad de las IR para todos los grupos.

A los 6 meses de estudio, el grupo E presenta valores significativamente menores en los niveles de ingesta de calcio respecto a los encontrados al inicio del estudio (tabla 1). Igualmente, el hierro en éste periodo disminuye de manera significativa respecto al inicio del estudio.

Con respecto al grupo H, que todos los minerales presentan diferencias significativas respecto al inicio del periodo experimental, excepto el hierro. El sodio, calcio, fósforo y yodo disminuyen de manera significativa respecto al grupo control en este mismo periodo.

Al observar los porcentajes de IR (tabla 3) a los 6 meses de estudio, tanto el sodio como el potasio alcanzan valores muy próximos a los recomendados en los tres grupos, alcanzando significación respecto a los datos iniciales en el grupo H. El calcio disminuye en general en los tres grupos, alcanzando valores muy inferiores en los grupos tratados (18.9% en el grupo H y 26.7% en el grupo E) a los 6 meses. Estas mismas disminuciones significativas son encontradas en los valores porcentuales de IR del fósforo en este periodo, acercándose a valores próximos a las ingestas recomendadas en el grupo H (108.8%). El hierro muestra valores inferiores aunque cercano a las ingestas recomendadas en este periodo, mientras que el cinc y el yodo muestran valores significativamente inferiores a los iniciales en el grupo H.

A los 12 meses de periodo experimental, en el grupo E se observan disminuciones significativas en la ingesta de calcio respecto al grupo control y en la de fósforo cuando se compara con los valores de ingesta obtenidos al inicio de la experiencia (tabla 1).

En cuanto al grupo H, el sodio, fósforo, magnesio y cinc muestran valores de ingesta significativamente menores a los encontrados al inicio del estudio. Tanto el

sodio como el hierro muestran ingestas inferiores respecto a los 6 meses de periodo experimental. Al realizar la comparación frente a grupos, se observan disminuciones significativas de éste grupo H con respecto a los valores del grupo C en las ingestas de magnesio y yodo, mientras que similares diferencias respecto al grupo E se observan en los valores de ingesta de fósforo y cinc encontrada (tabla 1).

Al referir estos valores a porcentaje de IR para paciente IRC (tabla 3), a los 12 meses encontramos variaciones en los porcentajes de ingesta recomendada de minerales próximas a las observadas a los 6 meses de estudio, mostrándose disminuciones significativas en todos los minerales excepto el calcio, en el grupo H y tan sólo en el fósforo en el grupo E respecto al inicio del estudio, que alcanza igualmente valores más cercanos a los recomendados. Son de destacar los valores de 63.9% IR que alcanzan la ingesta de sodio y 63.6% la de magnesio en el grupo H, así como los valores muy inferiores a la IR de calcio que presentan los grupos tratados (34.3% en el grupo E y 24.1% en el grupo H) en este periodo, y los valores inferiores que se mantienen tanto en el cinc como en el yodo.

Tabla 3. Porcentaje de ingestas recomendadas cubiertas.

	C	E	H	C	E	H	C	E	H
	Inicio			6 meses			12 meses		
Energía	78,3±20,5	82,1±21,6	88,2±26,8	71,7±21,4	66,3±19,1	81,9±16,8	96,7±23,7	89,2±15,7	77,8±10,8
Proteínas	204,3±57,1	210,6±44,8	203,2±76,7	188,7±91,9	126,9±40,9 ^g	105,5±35,6 ^{bj}	303,2±147,8	175,6±50,2	110,1±33,5 ^{c,k}
Fibra	85,7±39,4	73,2±19,9	71,5±28,9	71,5±41,8	68,4±28,9	63,4±22,6	86,4±33,9	83,9±19,6	65,7±29,9
Vitamina B1	121,7±36,3	135,1±61,4	128,3±48,5	120,2±79,7	78,3±22,3	90,8±42,6	220,4±120,2	116,8±67,1	97,6±43,8
Vitamina B2	93,9±22,0	92,0±37,9	91,7±29,9	82,6±44,3	56,6±24,3	69,4±34,3	107,1±49,6	80,2±39,0	77,6±31,3
Vitamina B6	105,8±50,6	91,3±22,7	91,9±23,4	72,6±25,4	56,7±18,1 ^g	88,8±32,6 ^c	136,7±60,6	102,0±53,4	99,8±39,1
Vitamina B12	277,4±167,6	327,3±217,2	391,7±218,2	277,1±242,1	175,9±217,2	401,4±325,6	238,0±116,0	416,0±382,0	349,6±292,8
Vitamina C	177,8±84,9	206,6±160,3	131,5±63,56	105,6±49,7	100,3±42,5 ^g	116,9±91,7	201,0±88,0	157,5±110,0	117,4±117,2
Niacina	137,5±49,1	134,1±32,8	134,0±45,7	113,7±53,0	85,0±33,1 ^g	121,2±36,7 ^c	189,8±67,8	137,5±44,7 ⁱ	127,8±54,4
Ácido fólico	47,6±21,7	45,8±18,2	37,9±17,4	39,2±30,7	32,3±19,8	42,4±19,9	54,4±20,5	38,9±13,9	42,8±24,7
Vitamina A	42,4±17,9	58,6±29,8	75,0±44,6 ^b	49,0±46,4	34,0±22,8 ^g	63,0±37,5	72,7±34,8	43,6±36,7	77,3±38,5
Vitamina D	44,1±49,8	16,16±13,8	26,2±33,3	9,5±8,6	8,8±6,2 ^g	24,0±20,1	4,9±1,7	30,1±41,9	39,5±38,6
Vitamina E	49,9±22,1	51,3±25,3	49,1±14,0	39,8±17,4	42,9±19,9	54,2±31,1	54,3±25,6	59,0±20,0	43,7±17,1
Sodio	151,2±98,3	141,7±83,0	161,1±79,3	153,7±91,8	101,5±57,9	80,4±26,0 ^b	178,5±116,3	104,2±76,0	63,9±14,3 ^{k,l}
Potasio	153,7±62,8	142,0±33,0	135,9±40,8	106,1±33,6	107,4±35,7	94,3±26,5 ^j	115,9±49,8	158,4±56,1	92,9±49,3 ^c
Calcio	51,7±14,0	46,5±23,0	44,0±18,2	44,3±28,6	26,7±12,4	18,9±4,7 ^{bj}	68,1±61	34,3±18,4	24,1±15,3
Fósforo	217,8±48,9	214,8±76,8	213,0±103,0	178,3±61,8	147,6±60,9	108,8±36,8 ^{bj}	171,7±130,9	159,8±40,9 ^h	114,9±43,9 ^{c,k}
Magnesio	119,7±35,0	114,3±32,2	111,4±34,3	101,4±52,8	84,0±27,8	62,0±13,5 ^j	135,1±28,8	105,6±32,3	63,6±21,6 ^{b,c,k}
Hierro	89,7±29,7	104,2±45,8	93,3±37,8	69,8±45,9	64,9±26,4 ^g	77,1±20,1	96,2±29,3	91,2±54,8	71,3±20,6 ^l
Cinc	43,6±14,4	48,5±17,1	53,9±26,6	42,6±24,4	33,2±14,2	30,4±8,2 ^j	65,7±37,1	46,9±13,3	31,9±9,2 ^{c,k}
Yodo	45,8±19,2	48,1±23,9	47,3±33,1	37,1±10,5	32,8±16,7	20,3±12,4 ^{bj}	62,4±20,4	25,5±10,5	19,5±10,0 ^b

^aC vs E; ^bC vs H; ^cE vs H; ^dC_{inicio} vs C_{6 meses}; ^eC_{inicio} vs C_{12 meses}; ^fC_{6 meses} vs C_{12 meses}; ^gE_{inicio} vs E_{6 meses}; ^hE_{inicio} vs E_{12 meses}; ⁱE_{6 meses} vs E_{12 meses}; ^jH_{inicio} vs H_{6 meses}; ^kH_{inicio} vs H_{12 meses}; ^lH_{6 meses} vs H_{12 meses}. P<0.05 en todos los casos.

4.3. SOBRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS PLASMÁTICOS

Al inicio del estudio se observa que los tres grupos son homogéneos en cuanto a los parámetros bioquímicos plasmáticos. Únicamente los valores de partida de ácido úrico del grupo H era significativamente superior que en el resto de grupos.

Tabla 4. Parámetros bioquímicos plasmáticos.

	C	E	H
Inicio			
Creatinina (mg/dl)	3.20±0.86	3.23±0.84	3.22±0.70
ClCr (ml/min)	27.5±6.7	28.6±10.0	24.5±8.6
Cockroft-Gault (ml/min)	24.80±7.79	27.74±9.68	27.11±9.76
Urea (mg/dl)	110.7±25.5	111.1±32.3	112.7±35.2
Úrico (mg/dl)	6.0±1.8	7.0±1.7	7.9±1.8 ^b
PTH (pg/ml)	202.4±130.0	154.4±73.0	178.0±124.9
Proteínas totales (g/dl)	7.2±0.7	7.2±0.5	7.0±0.7
6 meses			
Creatinina (mg/dl)	3.17±1.20	3.15±0.79	3.49±0.69 ^j
ClCr (ml/min)	26.6±7.5	31.7±17.5	23.5±9.5
Cockroft-Gault	24.41±7.39	27.35±11.67	24.03±8.07
Urea (mg/dl)	111.8±32.7	109.8±33.3 ^g	107.1±43.2
Úrico (mEq/l)	6.3±1.9	7.3±1.3	8.1±1.9
PTH (pg/ml)	249.5±126.0	158.7±72.1	167.8±90.5
Proteínas totales (g/dl)	7.0±0.4	7.2±0.7 ^g	7.0±0.7
12 meses			
Creatinina (mg/dl)	3,40±1,22	3,39±0,92	3.75±1,10 ^k
ClCr (ml/min)	27.3±8.5	30.1±19.9 ⁱ	21.2±9.1
Cockroft-Gault	23.47±7.50	27.14±10.25	22.32±7.43
Urea (mg/dl)	122,9±35,8 ^f	121,8±33,1	120.3±37.7 ^l
Úrico (mEq/l)	7,5±2,0	7,6±1,6	7,6±1,3
PTH (pg/ml)	204,1±73,0	143,9±82,7	168,4±105,3
Proteínas totales (g/dl)	7,3±0,2 ^f	7,0±0,5	6,9±0,7 ^b

^aC vs E; ^bC vs H; ^cE vs H; ^dC_{inicio} vs C_{6 meses}; ^eC_{inicio} vs C_{12 meses}; ^fC_{6 meses} vs C_{12 meses}; ^gE_{inicio} vs E_{6 meses}; ^hE_{inicio} vs E_{12 meses}; ⁱE_{6 meses} vs E_{12 meses}; ^jH_{inicio} vs H_{6 meses}; ^kH_{inicio} vs H_{12 meses}; ^lH_{6 meses} vs H_{12 meses}. P<0.05 en todos los casos.

CREATININA

No hay diferencias significativas en los valores de creatinina entre ninguno de los tres grupos ni a los 6 ni a los 12 meses. Sin embargo existe un incremento significativo de los niveles de creatinina plasmática en el grupo H tanto a los 6 meses

como a los 12 meses respecto al inicio del estudio. Existe una tendencia lógica al incremento de los niveles plasmáticos de creatinina en todos los grupos como consecuencia de la progresión de la IRC.

ACLARAMIENTO DE CREATININA

Solo se observan descensos significativos al comparar el aclaramiento plasmático de creatinina en el grupo E a los 6 y 12 meses de tratamiento, que es un hecho habitual de la IRC.

UREA

En ninguno de los tiempos del estudio ocurren diferencias significativas en los valores de urea entre ninguno de los tres grupos. No obstante se observa una disminución significativa de los niveles de urea en el grupo E a los 6 meses comparado con los valores iniciales. Así mismo existe un aumento significativo de los niveles de urea en el grupo C a los 12 meses comparado con los valores a los 6 meses, hecho que también ocurre en el grupo H.

ÁCIDO ÚRICO

Como ya se ha comentado, en el inicio del estudio, los niveles de ácido úrico del grupo H son significativamente superiores a los del grupo control. Sin embargo durante el desarrollo del estudio, no aparecieron diferencias significativas entre ninguno de los grupos ni a 6 ni a 12 meses. Tampoco se observaron diferencias significativas dentro de cada grupo durante la duración del tratamiento dietético.

PTH

En éste parámetros no se produce ningún cambio entre ninguno de los tres grupos a 0, 6 y 12 meses, ni dentro de cada grupo en el transcurso del estudio.

PROTEÍNAS TOTALES

A los 12 meses se detectan valores significativamente inferiores de proteínas totales en el grupo H con respecto al grupo C. Por otra parte también se pone de manifiesto un aumento significativo en los niveles de proteínas totales en el grupo control a los 12 meses comparado con los valores a los 6 meses.

HOMOCISTEÍNA

Tan solo se describen cambios en el caso del grupo H, que experimenta un aumento significativo a los 6 meses del inicio.

4.4. SOBRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN ORINA DE 24 HORAS

Los grupos al comienzo del estudio son homogéneos, tan solo en el caso del sodio, los valores eran significativamente inferiores en el grupo H comparado con el grupo C.

UREA

Solamente en el grupo H a los 12 meses existen diferencias significativas en este parámetro de forma que la excreción de urea ha descendido durante el estudio comparado con la excreción de la misma en los grupos C y E.

POTASIO

En el grupo H a los 12 meses ocurre una reducción de la excreción de potasio comparado con la encontrada en el grupo E.

FÓSFORO

También se observa una reducción significativa de la excreción de fósforo en el grupo H a los 12 meses comparado con el grupo E. Por otra parte el fósforo es el único parámetro urinario donde aparece un cambio significativo dentro del mismo grupo, ya

que en el grupo H a los 6 meses, su excreción aparece disminuida respecto al inicio del estudio y esta progresión tiende a mantenerse hasta el final del mismo.

Tabla 5. Parámetros bioquímicos en orina de 24 horas.

	C	E	H
Inicio			
Urea (g/l)	7.68±2.39	7.81±2.18	6.28±2.19
Na (mEq/L)	70.55±12.37	67.69±23.38	50.83±20.71 ^b
K (mEq/L)	27.69±8.39	29.58±11.66	22.01±7.05
Diuresis (ml)	2970.8±1080.3	2566.7±944.9	2827.5±1145.3
Fósforo (g/l)	0.24±0.08	0.25±0.08	0.25±0.08
Acido úrico (x10 ⁻² g/l)	0.07±0.04	0.10±0.07	0.10±0.06
Calcio (mg/dl)	2.76±1.32	1.83±0.87	2.38±2.02
Proteínas (mg/dl)	151.43±101.72	70.00±38.91	108.75±126.43
6 meses			
Urea (g/l)	7.26±2.16	6.71±2.23	5.71±1.57
Na (mEq/L)	66.64±17.81	66.25±18.80	56.61±21.56
K (mEq/L)	23.21±6.52	23.97±7.70	19.87±7.11
Diuresis (ml)	2721.4±1019.2	2987.5±1624.3	2694.1±883.0
Fósforo (g/l)	0.23±0.1	0.24±0.13	0.22±0.08 ^j
Acido úrico (x10 ⁻² g/l)	0.09±0.04	0.12±0.10	0.11±0.04
Calcio (mg/dl)	2.84±1.54	2.94±2.07	2.28±1.65
Proteínas (mg/dl)	103.75±122.12	53.33±28.75	93.56±113.45
12 meses			
Urea (g/l)	6.98±1.87	7.53±3.01	5.66±1.39 ^{b, c}
Na (mEq/L)	69.00±18.90	69.07±14.85	58.50±21.3
K (mEq/L)	24.91±10.01	26.99±8.71	19.29±7.04 ^c
Diuresis (ml)	2553.9±853.3	2570.0±931.3	2633.3±833.8
Fósforo (g/l)	0,24±0,08	0.29±0.15	0.19±0.07 ^c
Acido úrico (x10 ⁻² g/l)	0.08±0.04	0.11±0.07	0.11±0.04
Calcio (mg/dl)	2.83±1.59	2.69±1.59	2.27±1.97
Proteínas (mg/dl)	41.25±26.96	58.18±52.88	88.18±99.13

^aC vs E; ^bC vs H; ^cE vs H; ^dC_{inicio} vs C_{6 meses}; ^eC_{inicio} vs C_{12 meses}; ^fC_{6 meses} vs C_{12 meses}; ^gE_{inicio} vs E_{6 meses}; ^hE_{inicio} vs E_{12 meses}; ⁱE_{6 meses} vs E_{12 meses}; ^jH_{inicio} vs H_{6 meses}; ^kH_{inicio} vs H_{12 meses}; ^lH_{6 meses} vs H_{12 meses}. P<0.05 en todos los casos.

4.5. SOBRE LA HEMATIMETRÍA

No existe ninguna diferencia significativa en los parámetros hematológicos estudiados al inicio del estudio entre ninguno de los tres grupos experimentales, de donde se confirma que se ha partido de grupos homogéneos desde el punto de vista hematológico.

Así mismo, no se encuentran diferencias significativas entre ninguno de los tres grupos a los 6 o a los 12 meses ni en el grupo C, ni en el E ni en el H.

Tabla 6. Hematimetría

	C	E	H
Inicio			
Hematíes ($\times 10^6 / \text{mm}^3$)	4.2 \pm 0.5	4.2 \pm 0.4	4.3 \pm 0.3
Hemoglobina (g/dl)	12.8 \pm 2.0	12.7 \pm 1.7	12.7 \pm 1.3
Hematocrito %	39.1 \pm 6.1	38.2 \pm 4.8	38.2 \pm 3.6
VCM (fl)	91.4 \pm 5.5	90.7 \pm 5.5	88,3 \pm 5,5
HCM (pg)	30.1 \pm 2.3	29.5 \pm 2.9	29.4 \pm 2.2
CHCM (g/dl)	32.6 \pm 1.2	33.2 \pm 0.6	33.2 \pm 1.3
6 meses			
Hematíes ($\times 10^6 / \text{mm}^3$)	4.1 \pm 0.6 ^d	4.1 \pm 0.4	4.2 \pm 0.5
Hemoglobina (g/dl)	12.2 \pm 2.4 ^d	12.6 \pm 1.4	11.9 \pm 1.2 ^j
Hematocrito %	37.5 \pm 7.5 ^d	38.0 \pm 3.9	36.0 \pm 3.5 ^j
VCM (fl)	90.9 \pm 5.6	91.9 \pm 5.8	88.0 \pm 7.2
HCM (pg)	29.6 \pm 1.8	29.9 \pm 2.2	29.4 \pm 2.6
CHCM (g/dl)	31.9 \pm 3.0	33.1 \pm 1.0	33.3 \pm 0.9
12 meses			
Hematíes ($\times 10^6 / \text{mm}^3$)	4.2 \pm 0.7	4.1 \pm 0.5	4.2 \pm 0.6
Hemoglobina (g/dl)	12,0 \pm 2,6	12.3 \pm 1.6	11.8 \pm 1.3 ^k
Hematocrito %	37.8 \pm 7.7	37.6 \pm 4.6	36.0 \pm 4.0 ^k
VCM (fl)	90.8 \pm 6.4	91.7 \pm 4.5	88.9 \pm 6.2
HCM (pg)	29.5 \pm 2.3	30.2 \pm 2.2	29.2 \pm 2.1
CHCM (g/dl)	32.4 \pm 0.7	32.7 \pm 1.1 ^{h, i}	32.9 \pm 1.1

^aC vs E; ^bC vs H; ^cE vs H; ^dC_{inicio} vs C_{6 meses}; ^eC_{inicio} vs C_{12 meses}; ^fC_{6 meses} vs C_{12 meses}; ^gE_{inicio} vs E_{6 meses}; ^hE_{inicio} vs E_{12 meses}; ⁱE_{6 meses} vs E_{12 meses}; ^jH_{inicio} vs H_{6 meses}; ^kH_{inicio} vs H_{12 meses}; ^lH_{6 meses} vs H_{12 meses}. P<0.05 en todos los casos.

RECuento DE HEMATÍES

Hay que destacar la reducción del número de hematíes que ocurre en el grupo C desde el comienzo del estudio hasta los 6 meses.

HEMOGLOBINA

De la misma manera, hay una disminución significativa de los niveles de hemoglobina en el grupo control desde el inicio del estudio hasta los 6 meses, hecho que también ocurre en el grupo H. Éste grupo continúa con esta progresión descendente hasta los 12 meses, cuando se vuelven a encontrar diferencias significativas respecto al inicio del estudio dentro del mismo grupo.

HEMATOCRITO

En concordancia con los resultados obtenidos para el recuento de hematíes y para la concentración de hemoglobina, los valores de hematocrito en el grupo control a los 6 meses son significativamente inferiores que al comienzo del estudio. Éste hecho ocurre de la misma manera en el grupo H y se mantiene hasta los 12 meses, momento en el cual se sigue observando un hematocrito inferior al encontrado al inicio del estudio.

CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (CHCM)

Se puede observar en el grupo E a los 12 meses una disminución significativa de la CHCM con respecto a la encontrada al inicio y a los 6 meses del estudio.

4.6. SOBRE LA CONCENTRACION PLASMÁTICA DE MINERALES

Se confirma que desde el punto de vista de la concentración mineral plasmática, los grupos eran homogéneos al comienzo del estudio, ya que tan solo existen diferencias en la concentración de cromo entre el grupo E y el grupo H.

Tabla 7. Minerales plasmáticos.

	C	E	H	C	E	H	C	E	H
	Inicio			6 meses			12 meses		
Sodio (mEq/l)	140.2±2.7	140.5±3.0	139.3±2.5	141.0±2.4	140.9±2.8	139,3±2,5 ^{b, c}	140.5±3.7	141.5±2.4	139.2±3.1 ^c
Potasio (mEq/l)	4.9±0.3	5.0±0.5	5.1±0.5	5.0±0.5	4.9±0.5	5.1±0.5	5.0±0.4	4.8±0.4	5.2±0.6 ^c
Cloro (mEq/l)	101.8±3.8	102.5±3.4	102.3±3.1	104.4±3.8 ^d	104.6±4.3	104.1±6.1	105.5±3.2 ^e	106.7±4.3 ^h	104,3±4,39 ^k
Calcio (mg/dl)	9.7±0.7	9.6±0.4	9.6±0.5	9.4±0.4	9.5±0.5	9.3±0.8	9.6±0.7	9.3±1.4	9.5±0.5
Fósforo (mEq/l)	4.0±0.8	3.9±0.5	4.2±0.7	3.9±0.7	3.8±0.6	4.1±0.9	4.2±1.2	4.0±0.6	4.5±1.6
Hierro (µg/dl)	67.5±14.4	77.5±30.7	70.2±24.1	69.2±20.2	67.9±26.3	66.1±20.5	68.1±18.6	63.8±20.0	75.4±27.1
Cinc (mg/l)	0.76±0.05	0.75±0.11	0.77±0.11	0.78±0.15	0.73±0.09	0.76±0.09	0.82±0.10	0.77±0.06	0.74±0.08 ^b
Cobre (mg/l)	1.25±0.38	1.11±0.13	1.16±0.30	1.27±0.28	1.11±0.36	1.09±0.26	1.25±0.31	1.12±0.19 ⁱ	1.19±0.32
Magnesio(mg/dl)	2.28±0.30	2.21±0.24	2.22±0.47	2.36±0.37	2.18±0.22	2.23±0.4	2.10±0.38	2.29±0.29	2.22±0.25
Cromo (µg/l)	0.54±0.19	0.69±0.17	0.54±0.14 ^c	0.72±0.17	0.70±0.28	0.75±0.19	0.66±0.21	0.53±0.15	0.57±0.14
Cobalto (µg/l)	0.30±0.41	0.09±0.11	0.23±0.12	0.74±0.82	0.19±0.15	0.21±0.11	0.21±0.27	0.43±0.26	0.45±0.38
Arsénico (µg/l)	1.36±0.94	0.88±0.80	0.87±0.84	1.13±0.62	0.88±0.86	1.64±0.68 ^c	0.95±0.55	0.87±0.60	0.88±0.80 ^l
Vanadio (µg/l)	0.64±0.15	0.70±0.20	0.59±0.11	0.70±0.25	0.87±0.24	0.81±0.19	0.84±0.30	0.79±0.44	0.62±0.15 ^b
Silicio (mg/l)	1.20±0.24	1.29±0.33	1.33±0.29	1.31±0.32	1.28±0.41	1.41±0.32	1.23±0.28	1.23±0.20	1.34±0.44
Oro (µg/l)	77.16±38.56	80.08±35.48	52.09±21.62	58.63±33.51	43.51±25.97	49.93±31.10	39.82±35.37	56.86±33.65	57.68±23.64
Níquel (µg/l)	2.52±0.27	2.50±0.41	2.74±0.37	2.33±0.70	2.51±0.50	2.59±0.83	2.39±0.84	2.33±0.74	2.38±0.66 ^l
Manganeso(µg/l)	1.79±0.50	1.89±0.36	2.01±0.39	2.70±0.60	2.27±0.41	2.47±0.47	2.65±0.69	3.02±0.82	2.97±1.04
Escandio (ng/l)	25.0±7.1	22.0±4.5	30.0±7.0	55.0±21.2	50.0±31.6	45.0±7.0	77.00±14.83	75.80±18.00	52.10±29.13
Plomo (µg/l)	0.75±0.56	0.72±0.59	0.81±0.33	1.25±1.10	0.59±0.34	0.83±0.72	1.18±1.60	0.56±0.40	0.53±0.34 ^k
Estaño (µg/l)	1.05±0.63	1.52±1.79	2.71±2.53	2.70±2.90	1.99±1.17	1.26±0.57	1.79±0.68	1.66±0.93	1.83±0.96

^aC vs E; ^bC vs H; ^cE vs H; ^dC_{inicio} vs C_{6 meses}; ^eC_{inicio} vs C_{12 meses}; ^fC_{6 meses} vs C_{12 meses}; ^gE_{inicio} vs E_{6 meses}; ^hE_{inicio} vs E_{12 meses}; ⁱE_{6 meses} vs E_{12 meses}; ^jH_{inicio} vs H_{6 meses}; ^kH_{inicio} vs H_{12 meses}; ^lH_{6 meses} vs H_{12 meses}. P<0.05 en todos los casos.

SODIO

A los 6 meses de tratamiento dietético, se puede observar que las concentraciones plasmáticas de sodio son significativamente inferiores a las encontradas en los grupos C y E. A los 12 meses aún se mantiene esta diferencia entre el grupo E y el grupo H.

POTASIO

Se han encontrado concentraciones plasmáticas de potasio significativamente superiores en el grupo H comparado con el grupo E a 12 meses del inicio del estudio.

CLORO

Los tres grupos muestran una tendencia al aumento de los niveles de cloro. En los grupos E y H, el aumento no se hace significativo hasta los 12 meses de tratamiento dietético, sin embargo en el grupo C, este aumento se pone de manifiesto antes, a los 6 meses y continúa hasta los 12 meses del inicio del estudio.

CINC

A los 12 meses, se puede observar que los niveles de cinc en el grupo H son inferiores respecto al grupo control.

COBRE

En el grupo E ocurre un aumento de los niveles de cobre plasmáticos de los 6 a los 12 meses de tratamiento nutricional.

ARSÉNICO

A los 6 meses, en el grupo H los niveles plasmáticos de arsénico son significativamente superiores a los del grupo E, sin embargo a los 12 meses experimentan un descenso significativo desapareciendo las diferencias entre grupos.

NÍQUEL

Los valores plasmáticos de níquel en el grupo H tienden a disminuir durante el transcurso del periodo experimental, hasta que al final del estudio la disminución de sus niveles se hace significativa respecto a los niveles encontrados a los 6 meses.

PLOMO

En el grupo H, los niveles plasmáticos de plomo al final del estudio son significativamente inferiores comparados con los encontrados en ese mismo grupo al comienzo del estudio.

No existe ninguna diferencia significativa en los elementos fósforo, hierro, magnesio, cobalto, vanadio, silicio, oro, manganeso, escandio y estaño, a los 6 o a los 12 meses de tratamiento ni entre los distintos grupos ni dentro de cada grupo.

4.7. SOBRE LA CONCENTRACION DE VITAMINAS EN DERIVADOS DE LA SANGRE

También en este caso se puede afirmar que se ha partido de grupos homogéneos, ya que solo en el caso del ácido fólico en el grupo H, los valores al inicio son significativamente superiores comparado con el grupo control. Ésta es la única diferencia significativa que existe entre los distintos grupos durante toda la duración del estudio, ya que el resto de diferencias encontradas en las vitaminas se deben únicamente a la evolución dentro de cada grupo a lo largo del periodo experimental.

Tabla 8. Vitaminas

	C	E	H
Inicio			
Vitamina B1 (α -TKE)	1.14 \pm 0.17	1.17 \pm 0.17	1.10 \pm 0.15
Vitamina B2 (α -GRE)	0.98 \pm 0.04	0.98 \pm 0.07	1.00 \pm 0.05
Vitamina B6 (α -GOTE)	1.55 \pm 0.18	1.48 \pm 0.18	1.43 \pm 0.25
Vitamina B12 (μ g/l)	323.3 \pm 154.5	285.6 \pm 95.3	268.9 \pm 98.1
Ácido fólico (pg/l)	2.09 \pm 0.61	2.41 \pm 0.74	2.94 \pm 1.04 ^b
Homocisteína (μ mol/L)	14.55 \pm 6.30	17.18 \pm 5.43	15.60 \pm 5.89
6 meses			
Vitamina B1 (α -TKE)	1.14 \pm 0.08	1.10 \pm 0.10	1.10 \pm 0.08
Vitamina B2 (α -GRE)	0.95 \pm 0.04	0.97 \pm 0.05	0.96 \pm 0.06
Vitamina B6 (α -GOTE)	1.56 \pm 0.11	1.50 \pm 0.16	1.42 \pm 0.18
Vitamina B12 (μ g/l)	299.2 \pm 101.2	324.7 \pm 86.7	316.1 \pm 119.8 ^j
Ácido fólico (pg/l)	2.50 \pm 0.53 ^d	2.88 \pm 0.51	2.77 \pm 0.57
Homocisteína (μ mol/L)	14.71 \pm 3.48	17.47 \pm 7.83	20.02 \pm 5.78 ^b
12 meses			
Vitamina B1 (α -TKE)	1.10 \pm 0.13 ^f	1.12 \pm 0.09	1.11 \pm 0.16
Vitamina B2 (α -GRE)	1.00 \pm 0.05	0.96 \pm 0.04	0.95 \pm 0.06 ^l
Vitamina B6 (α -GOTE)	1.56 \pm 0.17	1.57 \pm 0.19	1.51 \pm 0.19

^aC vs E; ^bC vs H; ^cE vs H; ^dC_{inicio} vs C_{6 meses}; ^eC_{inicio} vs C_{12 meses}; ^fC_{6 meses} vs C_{12 meses}; ^gE_{inicio} vs E_{6 meses}; ^hE_{inicio} vs E_{12 meses}; ⁱE_{6 meses} vs E_{12 meses}; ^jH_{inicio} vs H_{6 meses}; ^kH_{inicio} vs H_{12 meses}; ^lH_{6 meses} vs H_{12 meses}. P<0.05 en todos los casos.

A los 6 meses existe un aumento significativo de los niveles de vitamina B12 y ácido fólico en el grupo H y en el grupo C respectivamente ambos comparados con el inicio del tratamiento.

Sin embargo a los 12 meses se observan descensos significativos de vitamina B1 y B2 en los grupos C y H respectivamente respecto a los niveles encontrados a los 6 meses de tratamiento.

DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN

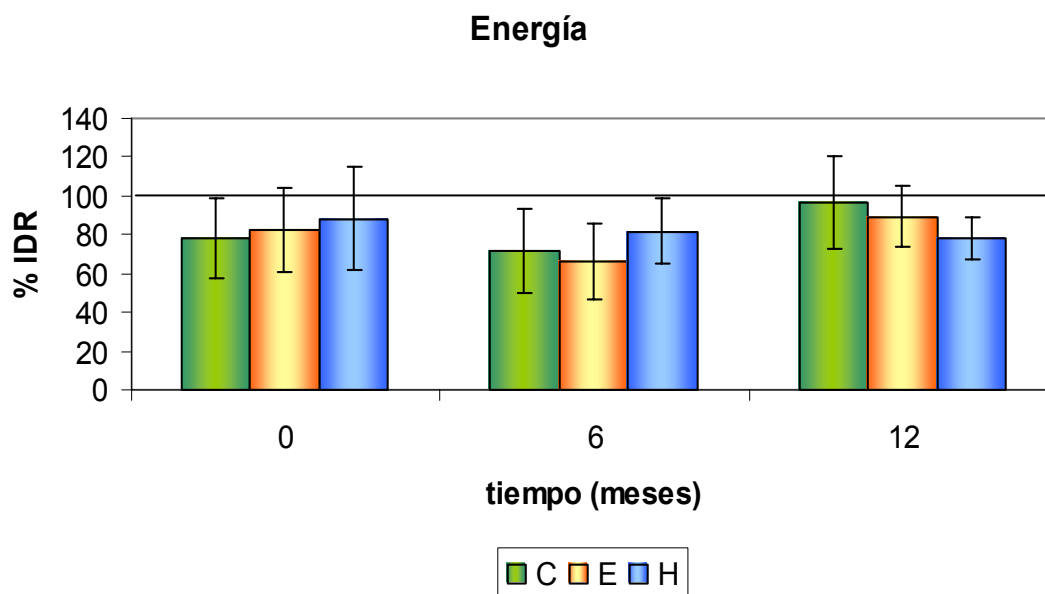
Es conocido que las alteraciones nutricionales y metabólicas, así como la elevada prevalencia de la malnutrición en los pacientes con IRC, hacen que la intervención dietética constituya un elemento clave en el tratamiento de esta enfermedad (match, 2002).

El tratamiento dietético en la IRC se encuentra dirigido a retrasar o detener la progresión del daño renal, mantener un buen estado nutricional y paliar el síndrome urémico, por lo que la evaluación periódica del estado nutricional tiene una gran trascendencia en el seguimiento de estos pacientes.

5.1.- Sobre la ingesta energía y nutrientes (Tablas 1, 2 y 3).

5.1.1. Energía

El hecho de que al inicio del periodo experimental, no se aprecien diferencias significativas en la ingesta de energía, entre los tres grupos experimentales, indica homogeneidad de los grupos, bajo un punto de vista nutricional y pone de manifiesto que la selección de pacientes y formación aleatoria de los grupos ha sido correcta. (Tabla 1).



Las ingestas de energía del grupo control no cambian significativamente a lo largo del periodo experimental. Este hecho nos indica que durante los doce meses de seguimiento los pacientes no modifican sus pautas alimentarias. Estos resultados son esperados ya que sobre el grupo control no se realizan ningún tipo de intervención dietética, siguiendo su dieta habitual.

En ninguno de los controles realizados (0, 6 y 12 meses), las ingestas energéticas medias alcanzan el 100% de las IR para este tipo de enfermos. Esta situación podría responder a la anorexia que se manifiesta en la IRC, lo que conduce a una menor ingesta energética (Kopple y col., 1989; Ratsch y col., 1992). Por otro lado se debe tener presente la dificultad para ajustar dietas hipoproteicas sin restringir las calorías (Gretz y col., 1988).

Diferentes autores han puesto de manifiesto la existencia de bajas ingestas energéticas en los enfermos con IRC (Kopple y col., 1989; Guarnieri y col., 1989; Ratsch y col., 1992), la cual justifica el estado de malnutrición calórica que con frecuencia se observa en este tipo de pacientes (Hakins y Lazarus, 1995). A esto debemos sumarle el que los pacientes con IRC parecen existir alteraciones en los mecanismos de ahorro energético ya que no se adaptan a los bajos consumos de energía, como ocurre en los sanos (Kopple y col., 1989). Como un aporte adecuado de calorías es necesario para la conservación del nitrógeno y síntesis proteica, la malnutrición calórica predispone para la malnutrición proteica (Maroni, 1993).

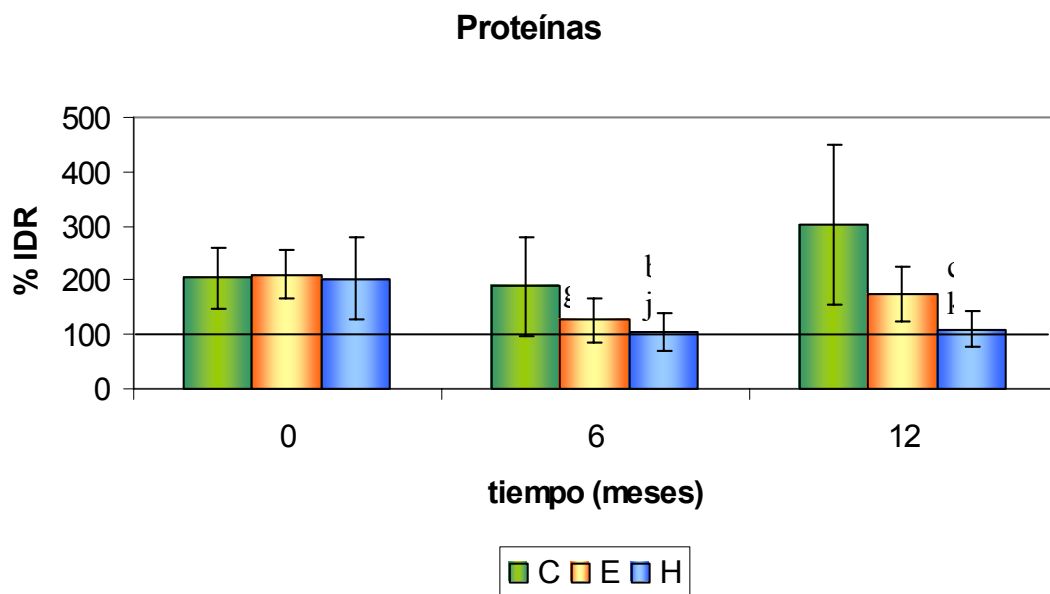
Dada la dificultad para mantener una ingesta calórica adecuada, la promoción de una educación nutricional que permita al paciente elaborar dietas ajustadas a sus requerimientos y/o el uso de productos dietéticos hipoproteicos calóricos bajos en fósforo, potasio y sodio, pueden proporcionar una ayuda importante para conseguir cumplir el objetivo de aporte energético apropiado en la dieta hipoproteica (DHP) (Fantuzzi y Bedogni, 2001; Mataix y García-Luna, 2002; Umeakunne, 2002).

Los resultados sobre ingesta energética obtenidos en los grupos E (dieta ajustada) y H (dieta ajustada con PDH), indican que los tratamientos a los que se han sometido a los pacientes no han logrado el objetivo de incrementar de modo significativo el aporte calórico y que la anorexia sigue limitando la ingesta energética.

Cuando abordamos el estudio de la ingesta energética en relación a las IR para este tipo de pacientes (35 kcal/kg peso ideal/día), lo que nos ayudaría a conocer el grado de cumplimiento de los consejos dietéticos, podemos comprobar que en ningún caso se alcanzan el 100% de las IR, encontrándose la mayor parte de valores entre el 70 y el 97% de las IR. Estos resultados coinciden con los obtenidos en un anterior estudio *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] [Kklahr y col., 1994] en el que también obtienen una ingesta energética inferior a las 35 kcal/kg peso ideal/día (Chazot y Kopple, 2004). Además, estos resultados confirman los anteriores comentarios sobre la anorexia presente en la IRC.

5.1.2. Proteína.

En el tratamiento dietético de los pacientes con IRC se recomienda el uso de dietas hipoproteicas con la finalidad de disminuir la sintomatología urémica y complicaciones metabólicas derivadas de la uremia, e incidir positivamente en la progresión de la enfermedad (Maddock y col. 1968). La acumulación de los productos de deshecho nitrogenados junto con hidrogeniones, fosfatos e iones inorgánicos, son la causa de la mayoría de las alteraciones mencionadas.



Nuestros resultados indican que las ingestas medias diarias al comienzo del periodo experimental, no presentan diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes, lo que confirma el comentario anterior sobre la homogeneidad de los grupos, bajo el punto de vista nutricional (Tabla 1). Como es de esperar, tampoco observamos al inicio diferencias en cuanto al porcentaje de energía aportado por las proteínas entre los tres grupos experimentales (Tabla 2)

Las ingestas medias de proteína del grupo control presentan cierta tendencia a incrementar al final del periodo experimental (12 meses), sin mostrar diferencias significativas con el inicio. Esta circunstancia también la observamos al estudiar la evolución del porcentaje de energía aportado por las proteínas. Como comentábamos anteriormente, estos resultados son el fruto de que este grupo de pacientes no ha sido sometido a intervención dietética y por tanto podemos considerarlos esperables.

Los resultados obtenidos de las ingestas de proteína de los pacientes de los grupos E y H, podemos deducir que la intervención dietética realizada disminuye la ingesta proteica de manera significativa en los dos grupos. No obstante, los resultados nos permiten comprobar que en los pacientes del grupo E, aunque mejora netamente el consumo de proteína su ingesta sigue siendo superior a la deseada, lo que sugiere de que dichos enfermos no atienden estrictamente las indicaciones nutricionales dadas. Sin embargo, se aprecia que el consumo de los productos hipoproteicos (grupo H) permite un mejor control de la ingesta proteica. Las ingestas medias de proteínas de los grupos E y H al finalizar el periodo experimental corresponden al 13,5% y 10% respectivamente, lo que apoya los comentarios anteriores sobre el grado de cumplimiento de los consejos dietéticos. Aunque estos resultados parecen alejarse de la recomendación de no superar el 7% de la ingesta energética, en realidad se debe no a una alta ingesta de proteína sino al bajo consumo de energía, como veremos a continuación.

Si tenemos en cuenta que las IR en proteína para pacientes IRC en prediálisis, se establecen entre 0.55 y 0.6 g/kg peso ideal/día, (Chazot y Kopple, 2004), resulta de gran interés conocer el grado de cumplimiento de los pacientes respecto a las ingestas proteicas prescritas, así como las posibles diferencias entre los grupos E y H. Los resultados (Tabla 3) nos confirman los comentarios anteriores. Los grupos E y H

presentan un grado de cumplimiento netamente mejor que en el grupo control, grupo en el que la ingesta de proteína alcanza al final del estudio el 300% de las IR lo que supone un factor de riesgo para la aparición de síntomas urémicos. Aunque el grado de cumplimiento de las prescripciones de los grupos E y H es mayor, tanto a los 6 como a los 12 meses encontramos que la ingesta proteica se ajusta mucho mejor a las IR en los pacientes que consumen los productos hipoproteicos.

Considerando que los pacientes cumplen con la prescripción dietética cuando el consumo proteico no difiere del prescrito en más de un 20% (Combe y col., 1993). En nuestro estudio el grupo E, llega a superar las recomendaciones en un 27% a los 6 meses y un 75% al finalizar el estudio, lo que nos indica una ligera tendencia a abandonar los consejos dietéticos a medida que avanza el periodo experimental. Estudios anteriores en los que un grupo de pacientes se le prescribe una determinada dieta hipoproteica, como el MDRD (Kkalahr y col., 1994) y el *Ensayo Multicéntrico del Norte de Italia* (Locatelli y col., 1991), en ambos casos observaron que el grado de cumplimiento de la prescripción no fue bueno, observándose variaciones que en algunos grupos superaban el 71% de la prescripción (Kkalahr y col., 1994).

Sin embargo, en nuestro caso podemos destacar el alto grado de cumplimiento de la prescripción en el caso de los enfermos que ingieren los productos dietéticos hipoproteicos (PDH), facilitando en este caso un balance nitrogenado neutro.

Estos resultados nos permiten pensar que el uso de los PDH pueden proporcionar una ayuda importante para conseguir un aporte de proteínas adecuado y a la vez facilitar el seguimiento de la dieta, evitando la rigidez y monotonía de las dietas hipoproteicas, lo que normalmente constituye la principal causa de abandono.

5.1.3. Glúcidos

Es conocido que en la IRC suele ir acompañada de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (Mack y DeFronzo, 1992). Por un lado se produce un menor aclaramiento renal y extrarrenal de la insulina y por otro, hay una resistencia periférica a la acción de la insulina (RPI). El páncreas responde a esta situación incrementando la secreción de insulina, lo que puede dar lugar a un descenso

de los receptores a la insulina (Rizza y col., 1985) empeorando la RPI. Además, en la IRC existe un aumento de la secreción de glucagón y una disminución de su degradación incrementando la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepática (Del Prato y col., 1987).

En las dietas hipoproteicas los hidratos de carbono deben aportar más del 50% de las calorías, ya que las proteínas no deben superar el 7% y la grasa el 35%. Esta situación podría favorecer el riesgo de hipertrigliceridemia. Con el fin de evitar esta situación los hidratos de carbono deben ser preferentemente complejos.

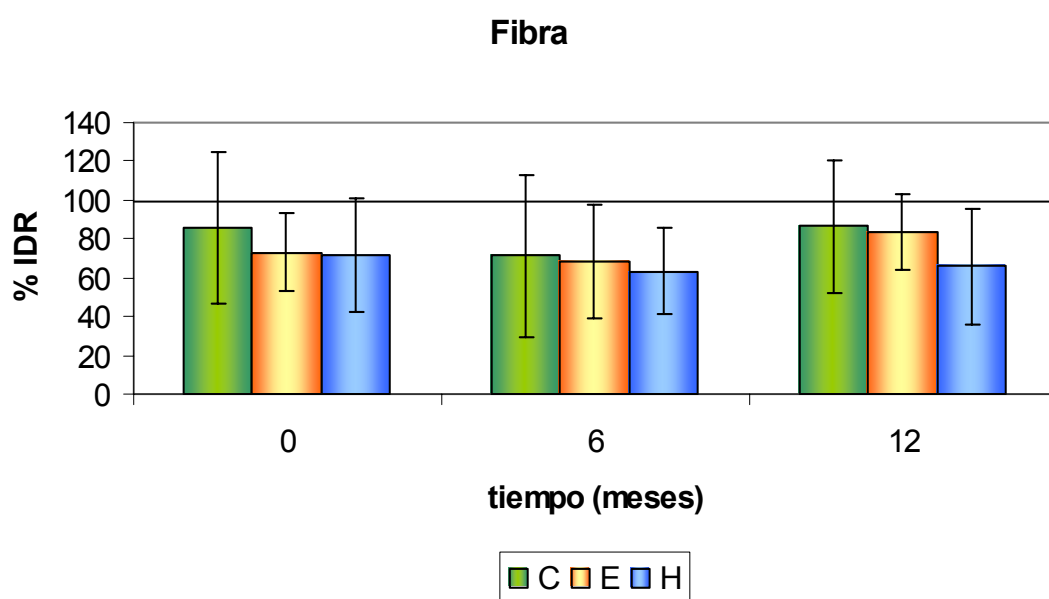
En nuestro estudio la ingesta cruda de hidratos de carbono es muy semejante en los tres grupos a lo largo de los doce meses de seguimiento (Tabla 1). Sin embargo, cuando analizamos el porcentaje de energía aportado por este nutriente, podemos comprobar que mientras en el grupo control se produce a los 12 meses un descenso aproximado del 7% (Tabla 2), en los grupos E y H al final del periodo de seguimiento se mantiene en valores ligeramente superiores al 50%.

De los resultados del estudio se puede deducir que la intervención dietética mejora la ingesta de hidratos de carbono sin incrementar la trigliceridemia que se mantiene en los valores normales (Larrubia, 2003). No obstante, los resultados obtenidos en el grupo E a los 6 y 12 meses (Tabla 2), manifiestan igual que en el caso de la proteína, una ligera tendencia a abandonar los consejos dietéticos a medida que avanza el periodo experimental.

Como anteriormente se ha comentado, el incremento del consumo de hidratos de carbono debe realizarse, preferentemente, a expensas de hidratos de carbono complejos ya que producen una menor elevación de los triglicéridos. En esta línea los PDH utilizados en el presente estudio pueden suponer una ayuda importante para lograr dicho objetivo por encontrarse elaborados principalmente a base de almidones de cereales y tubérculos y polisacáridos no almidón de leguminosas y frutas (Larrubia, 2003).

5.1.4. Fibra

Las IR para pacientes con IRC en prediálisis aconsejan ingerir entre 20 y 25 g de fibra/día (cita fotocopia libro) por los diferentes efectos beneficiosos que proporcionan ya que disminuyen el colesterol plasmático (Bliss y Settle, 1991), incrementa la motilidad intestinal y además, incrementa la excreción fecal de nitrógeno, lo que ayuda a disminuir los niveles plasmáticos de urea, disminuyendo los síntomas urémicos, lo que puede colaborar a retrasar la evolución de la IRC.



El estudio de la ingesta de fibra nos indica la no existencia de diferencias significativas entre los grupos experimentales tanto al comienzo del experimento como a lo largo del tiempo de estudio. Sin embargo, en los pacientes del grupo H aparece un ligero descenso de su consumo a los 12 meses, mientras que en los grupos C y E tiende a incrementar. Al comparar las ingestas de fibra obtenidas en el estudio con las IR, observamos que en ningún caso se llega a alcanzar las IR, y que los pacientes del grupo H no llegan a cubrir el 70% de dichas IR (Tabla 3). Estos cambios podrían estar relacionados con los ligeros cambios en el consumo de alimentos en la etapa final del estudio, circunstancia que podemos deducir de los cambios en la ingesta energética.

5.1.5. Grasa.

Habitualmente en la IRC se manifiestan alteraciones del metabolismo lipídico [hiperlipemia], lo que constituye un factor de riesgo en la aparición de enfermedades cardiovasculares que, a su vez, constituye una de las principales causas de mortalidad en la IRC (Attman y col., 1993). Esta hiperlipemia también se ha asociado con una mayor incidencia de alteraciones renales (Maschio y col., 1989) y se ha observado que su tratamiento mejora la evolución de la IRC (O'Donnell y col., 1993).

El estudio de la ingesta de grasa al inicio del periodo experimental pone de manifiesto que los pacientes seleccionados para formar el grupo H presentan una ingesta de lípidos superior a los del grupo control y que esta situación se explica por el mayor consumo medio de ácidos grasos monoinsaturados (Tabla 1). Sin embargo, el porcentaje de energía aportado por las grasas al comienzo del estudio no presenta diferencias significativas entre los tres grupos experimentales.

Aunque a los seis meses el grupo H sigue manteniendo un mayor consumo de grasa que los otros dos grupos, al final del periodo experimental la ingesta de lípidos entre los tres grupos se iguala debido fundamentalmente a ligeros incrementos en los grupos C y E ya que en el H tiende a disminuir.

Del estudio de la evolución del consumo de grasa en los grupos E y H, podemos deducir que en el grupo E inicialmente existe un cumplimiento de los consejos dietéticos que conduce a un ligero descenso del consumo de grasa, pero que con el tiempo esta ligera mejoría se perderá retornando a valores semejantes, incluso superiores, a los iniciales, lo que apoya los comentarios realizados en el apartado de proteínas con respecto a este grupo de pacientes. Estos hechos también quedan reflejados al estudiar los porcentajes de energía aportados por la grasa.

Con respecto al grupo que consume los PDH debemos indicar que aunque parte de una mayor ingesta, esta tiende a disminuir, como se ha comentado. Aunque estos cambios no son significativos, podemos suponer que la inclusión de estos alimentos en la dieta hipoproteica pueden ayudar a conseguir los objetivos de las ingestas de grasa prescritas. Sin embargo, el ligero descenso de la ingesta calórica en este grupo a lo largo

del periodo experimental ocasiona que el porcentaje de calorías aportado por la grasa se encuentre por encima de los valores recomendados en la IRC (30-35% de la ingesta energética).

5.1.6. Colesterol.

La presencia de hiperlipidemias en los pacientes con IRC hace que el control de la ingesta de colesterol se convierta en un factor de importancia. Se recomienda que su ingesta no supere los 300 mg/día, pudiendo limitarse a 200 mg/día en situaciones límite (Pererira y col., 1990; Donadio, 1991; Barcelli, 1991).

En nuestros resultados ponen de manifiesto que a excepción del grupo control a los doce meses, en todos los casos la ingesta de colesterol se mantiene por debajo de los 300 mg/día (Tabla 1), apreciándose una tendencia a disminuir en los grupos E y H. Pensamos que estos resultados son una consecuencia de la intervención dietética sobre ambos grupos y que el uso de los PDH no impide, incluso se puede decir que facilita, mantener las ingestas de colesterol dentro de los límites recomendados.

5.1.7. Vitaminas.

La IRC altera la bioquímica, el metabolismo y los requerimientos nutricionales de diversas vitaminas, afectando de este modo las funciones de las mismas.

Las causas de estas alteraciones pueden ser muy diversas como la reducción de la ingesta debido a la anorexia, el uso de dietas poco palatables que provoca su rechazo, prescripción de dietas con bajos contenidos en vitaminas, incremento en la degradación o aclaración endógeno, interferencia con algunos fármacos, etc.

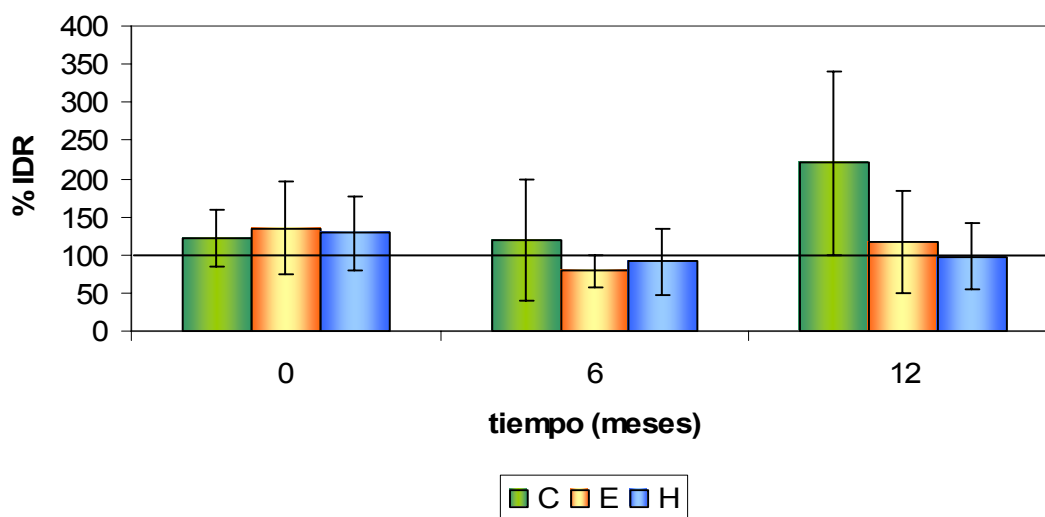
5.1.7.1. Vitaminas hidrosolubles.

5.1.7.1.1. Tiamina (vitamina B₁).

En términos generales la ingesta de esta vitamina se mantiene en valores semejantes durante los seis meses de seguimiento. En términos generales las ingestas

observadas no parecen desviarse en gran medida de las IR para este tipo de pacientes, oscilando entre el 78% y el 135%. Para este nutriente el uso de los PDH no parece presentar ninguna ventaja frente al seguimiento de una dieta equilibrada.

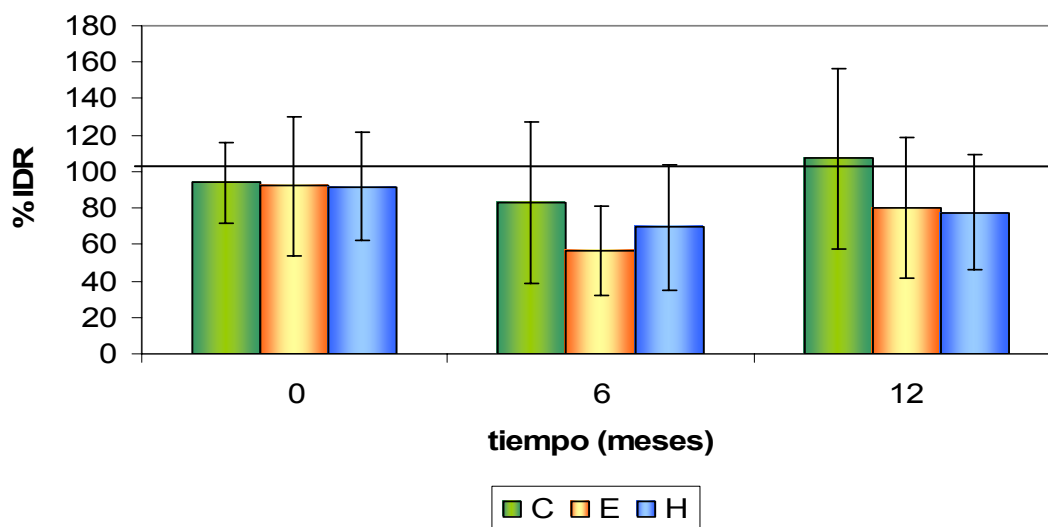
Vitamina B1



5.1.7.1.2. Riboflavina (vitamina B₂).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio indican que la ingesta media de esta vitamina se mantiene estable en los tres grupos de pacientes a lo largo de todo el periodo experimental. Al comparar las ingestas medias con las IR podemos comprobar que el seguimiento de las recomendaciones para lograr una dieta hipoproteica da lugar a un menor consumo de esta vitamina. Así a los 6 meses encontramos que los pacientes de los grupos E y H se alejan de un modo relevante de las IR, recuperando, en parte estos déficits a los 12 meses. La explicación a estos cambios, fundamentalmente en el grupo E, se debe a que esta vitamina se encuentra ligada a los alimentos proteicos y una dieta pobre en proteínas, normalmente conduce a aportes inadecuados de riboflavina (Chazot y Kopple, 2004). Sin embargo, hay que indicar que el grupo H a los 12 meses presenta ingestas netamente inferiores de proteínas a las del grupo E, sin que esto ocasione desviaciones importantes en la ingesta de vit. B₂. Estos resultados nos permiten pensar que el consumo de los PDH permite un mejor control del consumo de esta vitamina.

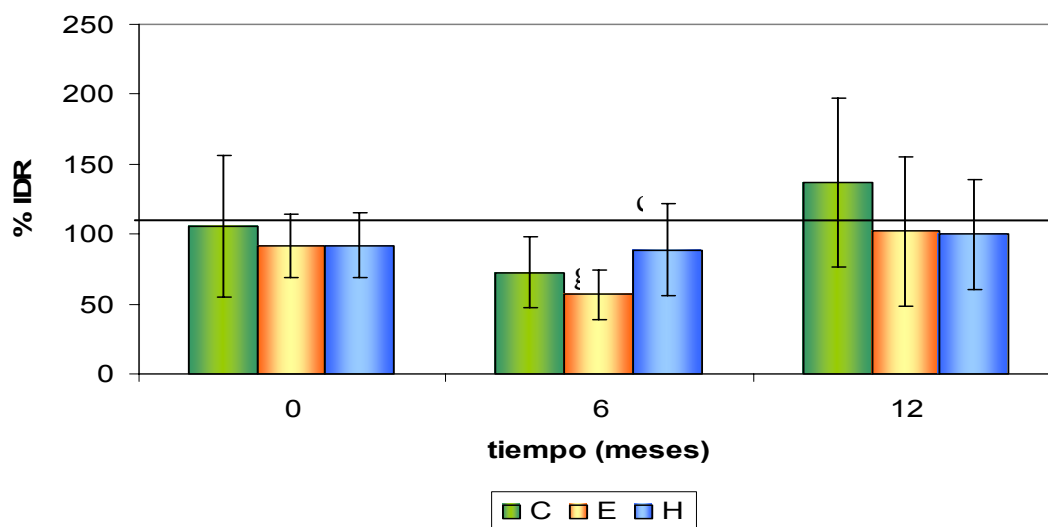
Vitamina B2



5.1.7.1.3. Piridoxina (vitamina B₆).

Es conocido que el seguimiento de dietas hipoproteicas puede ser causa de ingestas deficientes ya que dicha vitaminas es aportada en gran medida por las carnes y pescados en nuestra área de trabajo. Esta puede ser la explicación a que al inicio del periodo experimental la ingesta de los tres grupos se encuentre muy próxima a las IR, mientras que a los 6 meses de intervención dietética se observa un alejamiento de las IR, que afecta en mayor grado al grupo E, solo cubren el 56,7% de IR, recuperarse a los 12 meses.

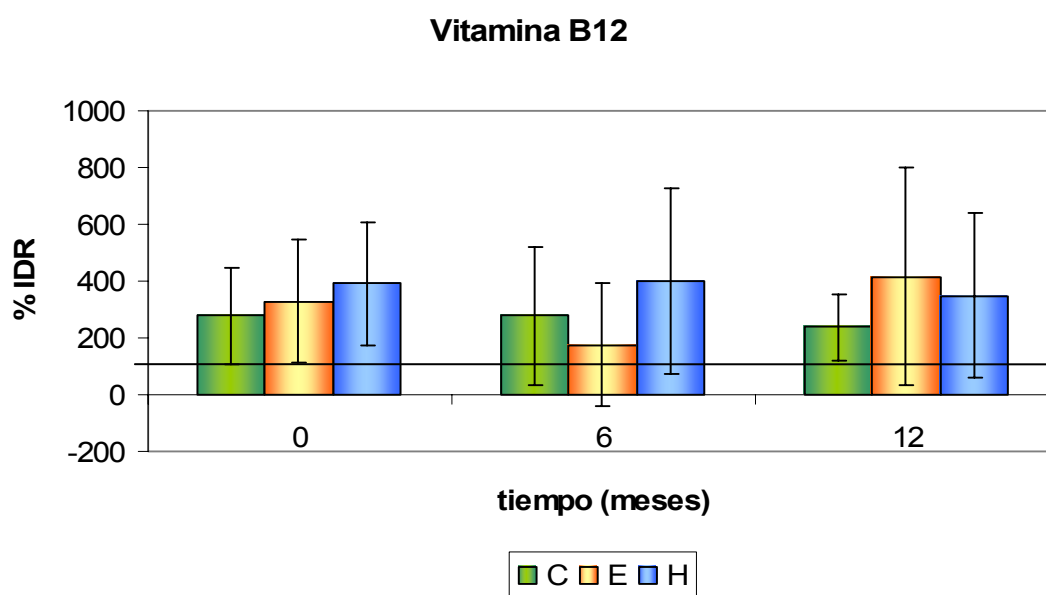
Vitamina B6



Esta evolución es muy semejante a la que anteriormente hemos descrito para la ingesta de proteína. No obstante, podemos comprobar, que los pacientes que ingieren los PDH mantienen siempre las ingestas de piridoxina en valores próximos a las IR, con menores ingestas proteicas. De nuevo debemos incidir en las ventajas del uso de los PDH para lograr un cumplimiento adecuado de los consejos dietéticos en la IRC.

5.1.7.1.4. Cobalamina (vitamina B₁₂).

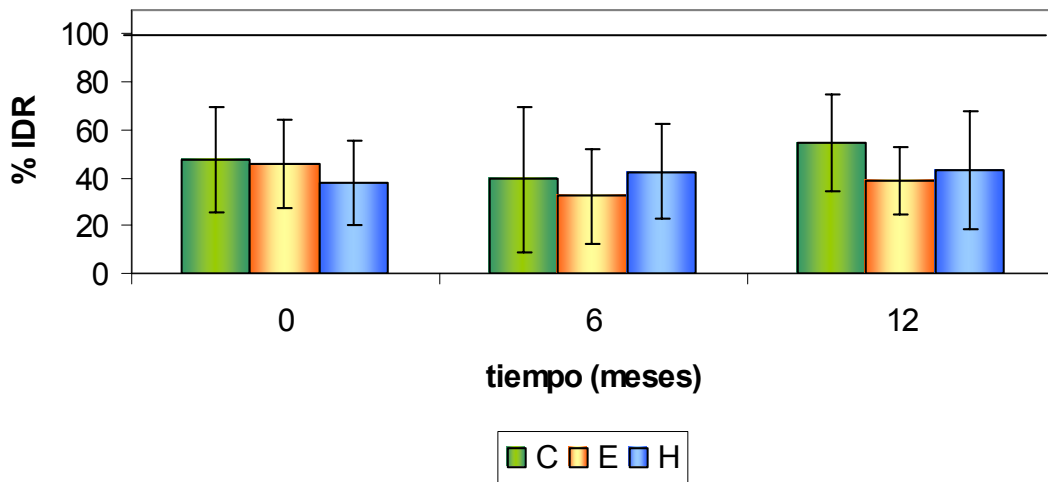
Aunque inicialmente se puede pensar que la ingesta de esta vitamina podría ser deficitaria, debido a la restricción proteica en estos enfermos, y que las fuentes de esta vitamina son básicamente las carnes y pescados, los resultados obtenidos indican la situación opuesta. Las ingestas medias en todos los casos superan en proporciones importantes las IR (Tabla 3). Esta situación se explica por su abundancia en los alimentos de origen animal y porque sus requerimientos son mínimos.



5.1.7.1.5. Folatos.

Los folatos constituyen uno de los nutrientes más problemáticos en la IRC. Es frecuente encontrar publicaciones en las que se indica una alta incidencia de deficiencia de folatos en estos pacientes, mientras que otros autores no observan esta situación e incluso recomiendan ingestas inferiores a las recomendadas (400 µg/día) (Chazot y Kopple, 2004).

Ácido fólico

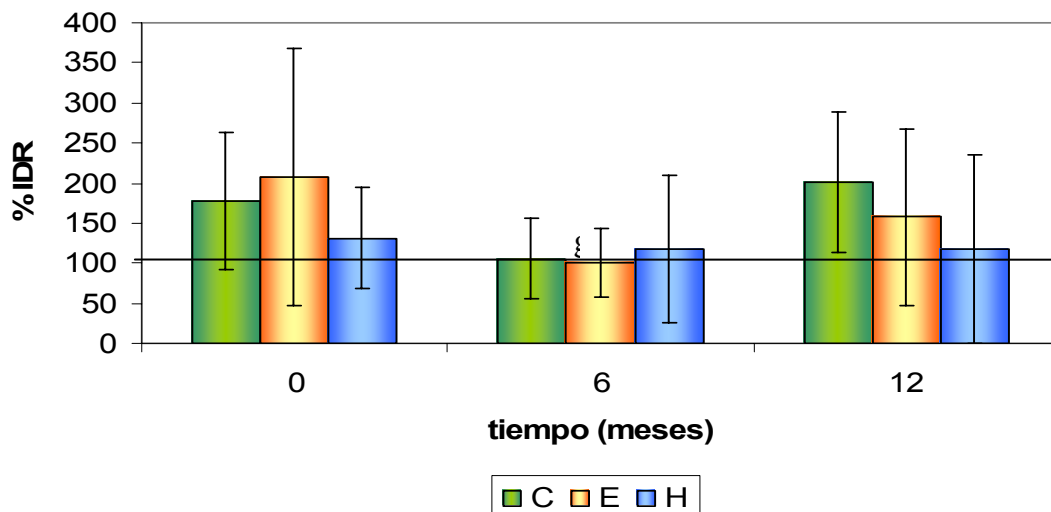


Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto una baja ingesta de folatos en todos los grupos a lo largo de todo el periodo experimental, no llegándose a cubrir el 50% de las IR en la mayor parte de los casos, esta circunstancia podría favorecer la presencia de anemias megaloblásticas en este tipo de enfermos (Chazot y Kopple, 2004).

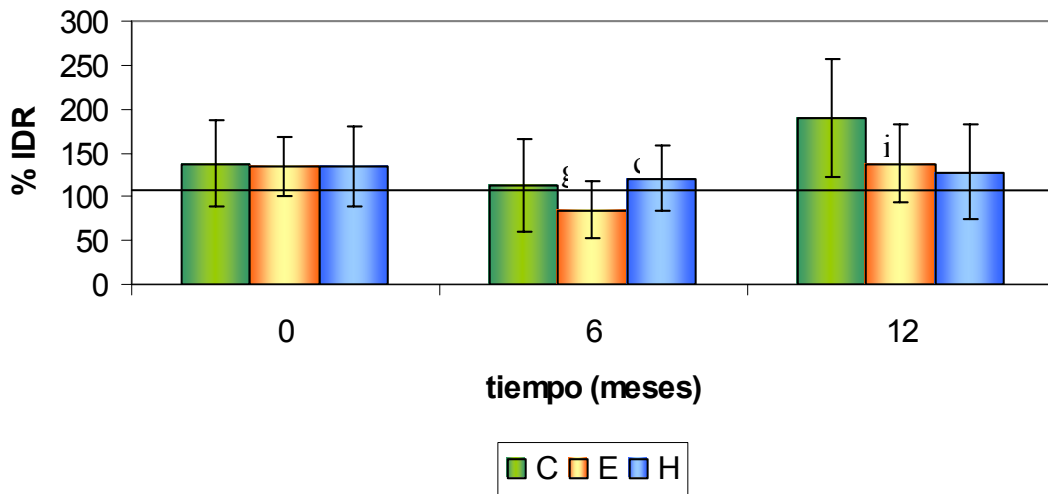
5.1.7.1.6. Ácido ascórbico (vitamina C) y Niacina.

Con respecto a estas vitaminas nos encontramos con que todos los grupos estudiados presentan ingestas medias a las recomendadas a lo largo de todo el periodo experimental, por lo que pensamos que ambas vitaminas en nuestro caso no deben constituir ningún problema para este tipo de pacientes.

Vitamina C



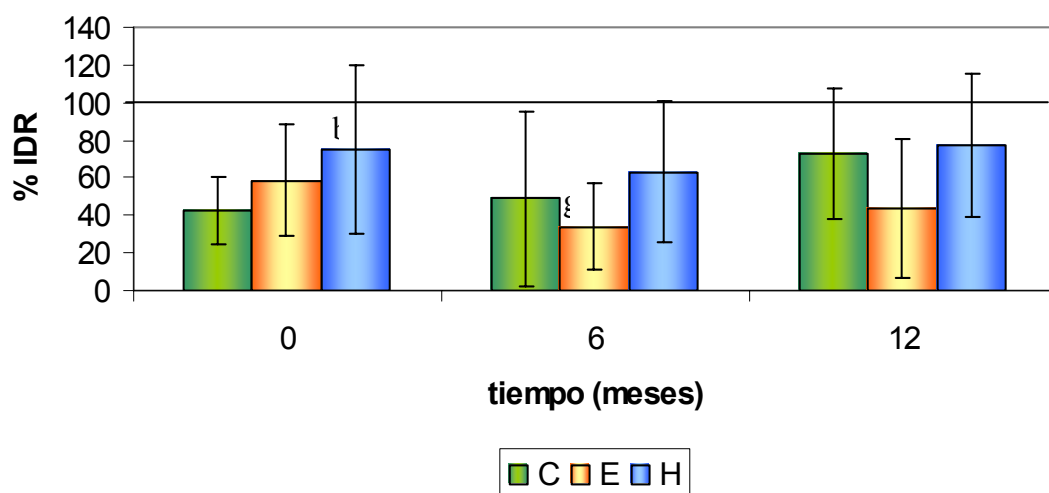
Niacina



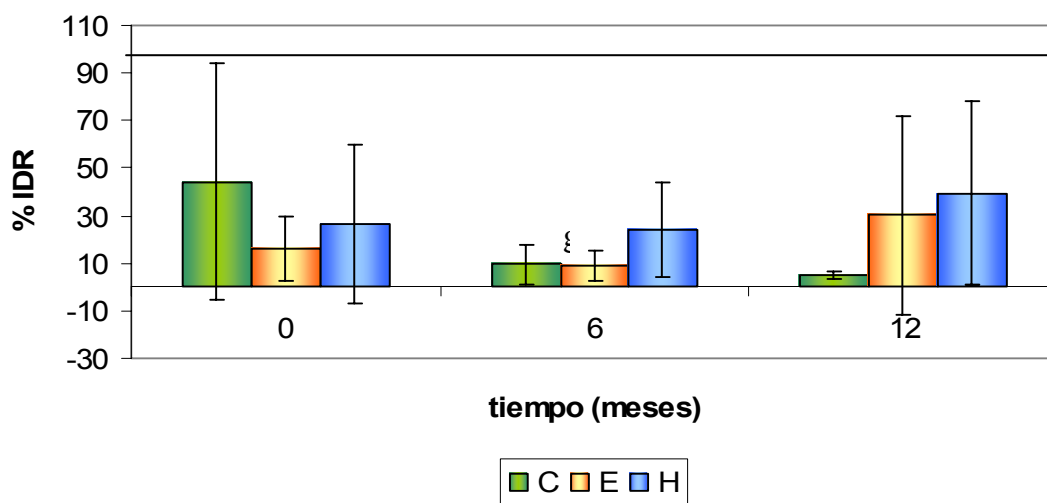
5.1.7.2. Vitaminas liposolubles.

Consideradas en conjunto, las tres vitaminas analizadas A, D y E, se caracterizan por presentar ingestas muy inferiores a las IR en los tres grupos experimentales, situación que parece asociada a la anorexia presente en nuestros pacientes como lo pone de manifiesto las ingestas de energía anteriormente comentadas. Podemos observar que la intervención dietética ocasiona un empeoramiento de las ingestas en el caso del grupo E a los 6 meses, produciéndose una recuperación a los 12 meses. Esta circunstancia no se observa en el grupo H, por lo que podemos deducir que el empleo de los PDH puede constituir una ayuda importante para lograr los objetivos nutricionales, fundamentalmente en el caso de las vitaminas A y D.

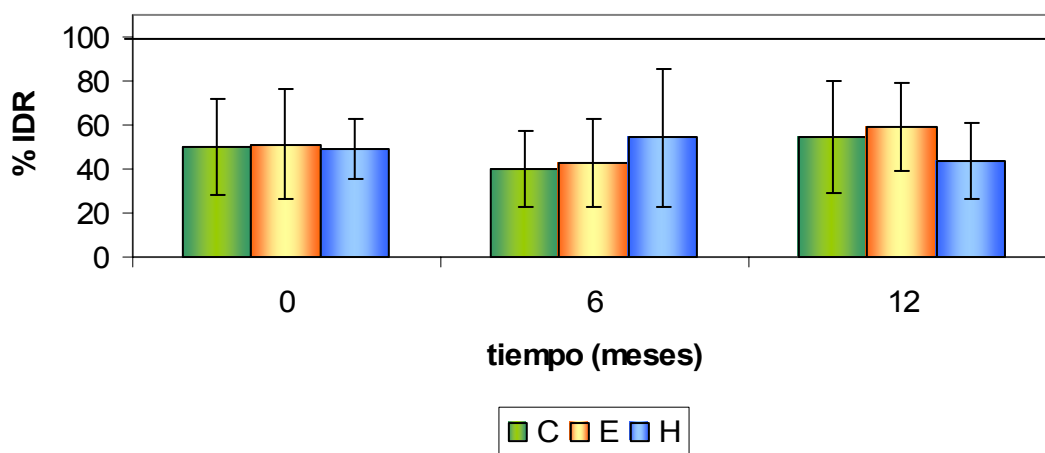
Vitamina A



Vitamina D



Vitamina E

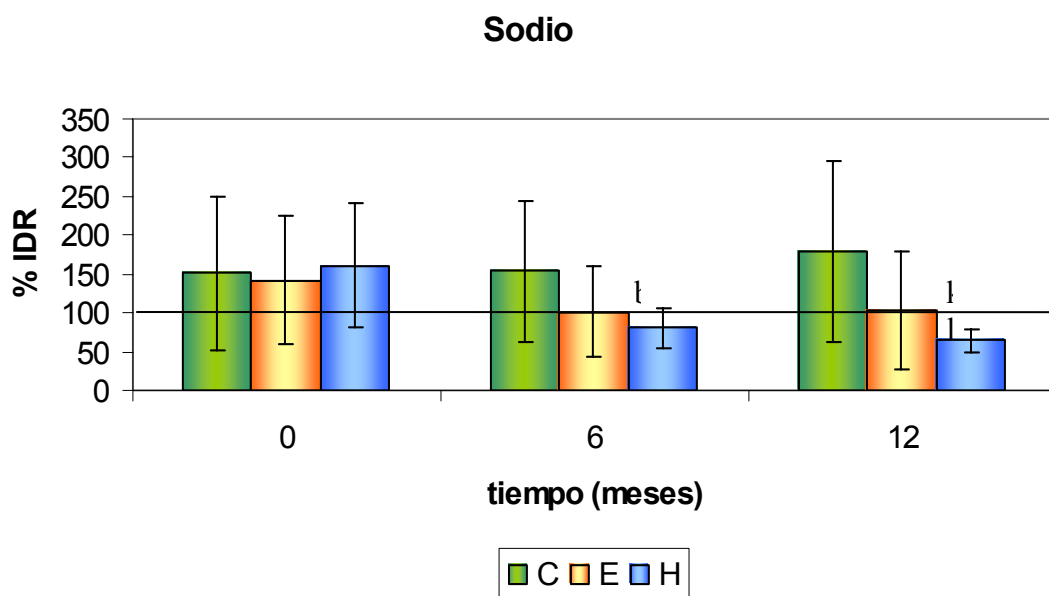


5.1.8. Minerales.

5.1.8.1. Sodio

Las ingestas de sodio al comienzo del periodo experimental, indica la no existencia de diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes, lo que reafirma que se parte de grupos homogéneos, como se indicó anteriormente.

A lo largo del estudio no observamos cambios significativos en el consumo de sodio por los pacientes del grupo control, siendo estos resultados los esperados, dado que no han sido sometidos a intervención y siguen con su dieta habitual.



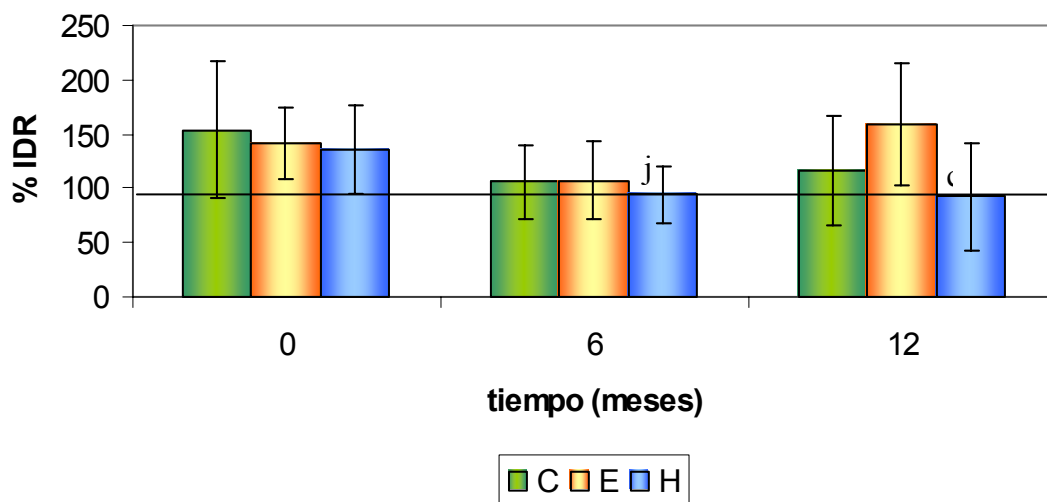
Los resultados obtenidos en los grupos E y H, se puede deducir que la intervención dietética no ha tenido efectos significativos en el grupo E, aunque se aprecia un ligero descenso en su ingesta, sin embargo, en el grupo H observamos un descenso significativo.

Los resultados obtenidos en el grupo H son una consecuencia del consumo de los PDH que poseen una cantidad muy baja en sodio en relación a los alimentos similares convencionales. Por tanto, podemos indicar que el uso de estos alimentos, puede ayudar a evitar la presencia del edema ocasionado por elevaciones importantes en la ingesta de sodio. No obstante, debemos indicar que la ingesta de sodio en el grupo H a los 12 meses se aleja de las recomendaciones, lo que podría favorecer una depleción del volumen de líquido corporal.

5.1.8.2. Potasio

El estudio de las ingestas medias al comienzo del periodo experimental pone de manifiesto que no existen diferencias entre los tres grupos y que se encuentran proximas a las IR para este ión.

Potasio



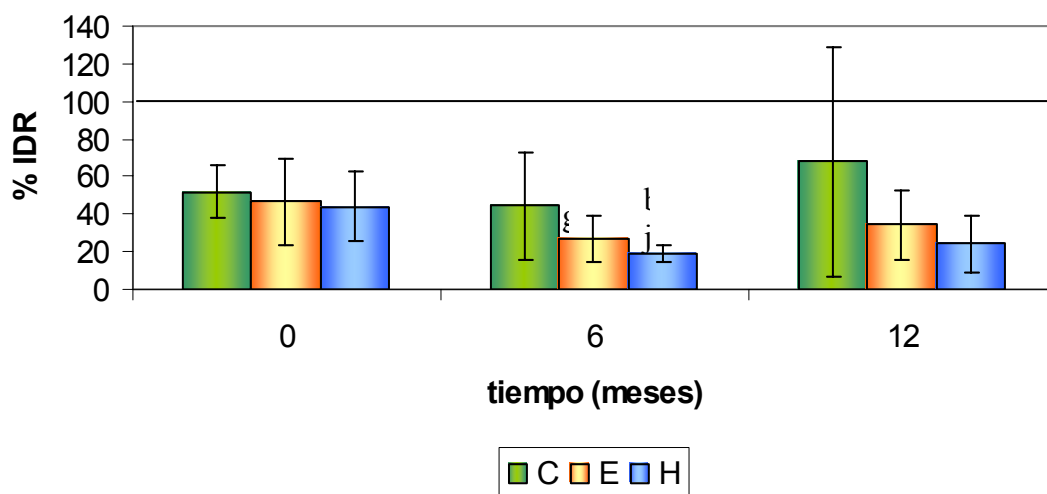
Los resultados obtenidos muestran que las ingestas de potasio en los pacientes de los tres grupos disminuyen a medida que avanza el periodo experimental, recuperándose los del grupo E a los 12 meses de intervención. En general, pensamos que los cambios observados en la ingesta de este catión se encuentran más ligados a los cambios en la ingesta energética que a la intervención dietética. No obstante el incremento descrito en el grupo E podría ser fruto de dicha intervención.

Debemos mencionar que las IR empleadas en el estudio (40-70 mEq/día) (Chazot y Kopple, 2004) deben reducirse en presencia de hiperkalemia o de un volumen urinario < 1L/día.

5.1.8.3. Calcio.

Las ingestas de calcio encontradas en nuestro estudio no alcanzan el 50% de las IR al inicio del periodo experimental, situación que se agrava inicialmente tras la intervención dietética. A los seis meses encontramos en los grupos E y H que las ingestas de calcio se han reducido significativamente. Sin embargo, esta situación mejorara a los 12 meses. A pesar de estas fluctuaciones a lo largo del periodo experimental, cuando comparamos las ingestas de calcio de los grupos E y H con las IR, podemos comprobar que los porcentajes de ingestas cubiertos se encuentran muy alejados de los deseados.

Calcio



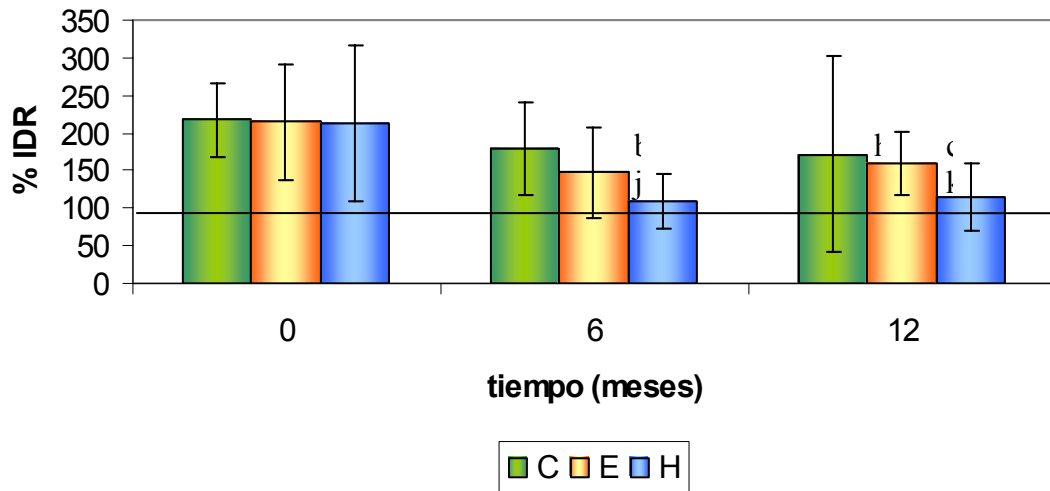
Una posible explicación a las bajas ingestas de calcio en los grupos sometidos a intervención, podría encontrarse en la selección de alimentos realizada para evitar las altas ingestas de proteína y fósforo, lo que obliga a reducir el consumo de alimentos ricos en calcio.

Estas bajas ingestas de calcio junto a la menor absorción intestinal del catión, como consecuencia de la reducción de la actividad de la 1- α - hidroxilasa, por la reducción de la masa de células en el túbulo proximal, podrían facilitar la hipocalcemia en estos pacientes (Chazot y Kopple, 2004). Para este nutriente el consumo de los PDH no parece ayudar a conseguir los objetivos nutricionales recomendados para estos pacientes.

5.1.8.4. Fósforo.

El control de la ingesta de fósforo es importante para luchar contra el hiperparatiroidismo secundario y evitar su influencia negativa sobre la IRC. Se ha demostrado que la disminución de la ingesta de fósforo, independientemente de la cantidad de proteínas de la dieta, incide favorablemente sobre la función renal y proteinuria (Sanai y col., 1991; Ibels y col. 1978).

Fósforo



Este objetivo se puede intentar conseguir mediante medidas dietéticas, reduciendo la ingesta de alimentos ricos en fósforo lo que podría afectar las ingestas de calcio, como se comento anteriormente.

Las ingestas del grupo control no sufre variaciones significativas a lo largo del periodo experimental, hecho esperable ya que este grupo no estuvo sometido a intervención dietética.

De los resultados obtenidos en los grupos E y H podemos deducir que la intervención dietética ha conducido a una disminución, con respecto al grupo control, que llega a ser significativa en el caso del grupo H. Además, al final del periodo experimental el consumo de fósforo por los pacientes del grupo H es también inferior a los del grupo E.

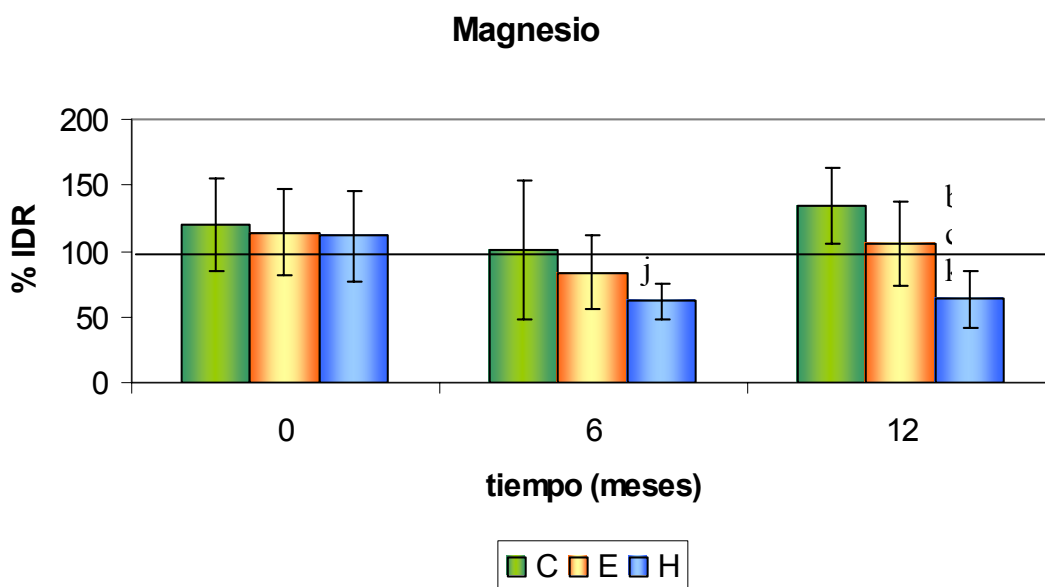
Cuando comparamos con las IR, podemos comprobar que la intervención dietética ha mejorado notablemente la ingesta de fósforo tanto en el grupo E como en el grupo H, fundamentalmente en este último grupo donde las ingestas se encuentran muy próximas a las recomendadas tanto a los seis como a los doce meses.

Al contrario del caso del calcio, los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el uso de los PDH puede constituir una gran ayuda para mantener la ingesta de fósforo dentro de las IR para estos pacientes.

Barsotti y co., (1984) y Maroni, (1988), han descrito una disminución significativa del ritmo de progresión de la ICR en enfermos renales tratados con dietas hipoproteicas más restricción severa de fósforo, en comparación con los que reciben la dieta hipoproteica sola, posiblemente por disminuir la deposición de fosfato cálcico en el riñón.

5.1.8.5. Magnesio.

La IRC se caracteriza por presentar balances de magnesio normales e incluso bajos. Esto se debe normalmente a una baja ingesta del catión combinada con una alteración de su absorción intestinal, relacionada con la deficiencia en la síntesis de metabolitos activos de la vitamina D por la disfunción renal (Mountokalakis, 1990).



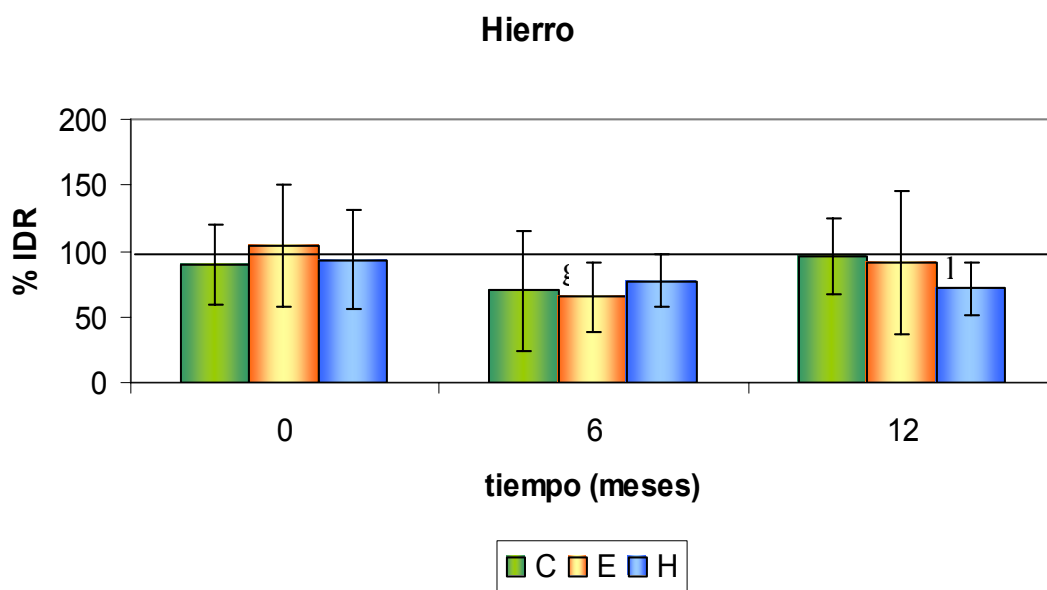
En nuestro estudio las ingestas de magnesio al comienzo del periodo experimental se encuentran próximas a las IR en los tres grupos experimentales. Sin embargo, tras la intervención nutricional, podemos comprobar que en los grupos E y H se produce un descenso de la ingesta que llega a ser significativo en el caso del grupo H.

En este último grupo el porcentaje medio de IR cubiertas apenas alcanza el 50%. De estos resultados podemos deducir que el uso de los PDH no contribuyen a mantener la ingesta de magnesio en el margen de las IR.

No obstante, hay que puntualizar que las ingestas de magnesio en los países occidentales, por término medio, se encuentran por debajo del 80% de las IR. Si tenemos en cuenta las bajas ingesta energéticas encontradas en nuestros pacientes, podemos pensar que en gran parte las desviaciones, con respecto a las IR, podrían ser una consecuencia de la anorexia que acompaña a la IRC.

5.1.8.6. Hierro.

Es conocido que en la IRC la anemia empieza aparecer cuando la función renal se ha deteriorado un 60%. Algunos estudios realizados en pacientes con IRC han demostrado una correlación significativa entre el grado de anemia y la disfunción renal.



Aunque la principal causa de la anemia es la disminución en la producción de eritropoyetina, se ha demostrado que es necesario regular los niveles de hierro y hemoglobina, prevenir el desarrollo de la astenia y otros deterioros consecuencia de la anemia (Jungers y col., 2003).

Por tanto, el control de la ingesta de hierro constituye un factor relativamente importante en la evolución de la IRC.

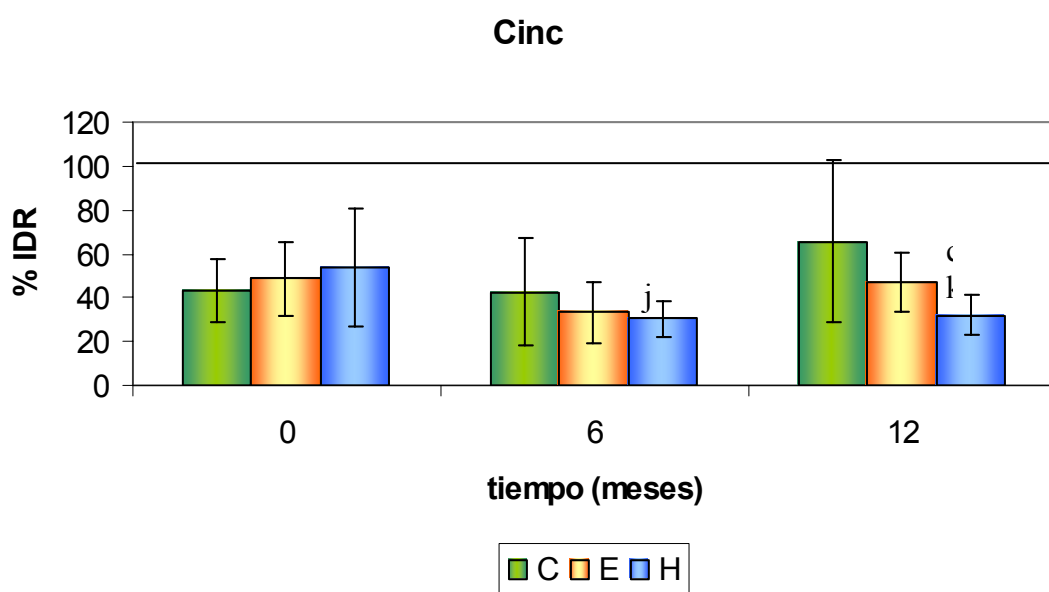
A pesar de que las dietas hipoproteicas normalmente son inadecuadas en hierro y que resulta complejo ajustar estas dietas a las IR, los resultados obtenidos indican que los cambios observados en las ingestas de hierro a lo largo del periodo experimental, como en casos anteriores, parecen más dependientes de la ingesta de energía que del uso de dietas hipoproteicas.

Así observamos que al inicio del periodo experimental las ingestas de hierro de los tres grupos se encuentran muy próximas a las IR (Tabla 3). A los seis meses se aprecia un descenso de las ingestas de hierro en los tres grupos experimentales, lo mismo que ocurre con la ingesta de energía, para recuperarse a los doce meses de un modo paralelo a como ocurre con la ingesta de energía (Tabla 1). Estos resultados nos hacen pensar que aproximar las ligeras desviaciones observadas en las ingestas de hierro a las IR, dependen fundamentalmente de evitar la astenia, como se ha comentado anteriormente, impidiendo el avance de todo el deterioro ligado a la presencia de la anemia.

5.1.8.7. Cinc.

En pacientes urémicos se han descrito bajos niveles circulantes de cinc, pero no se sabe si esto se debe a la uremia “per se” o a otros factores como la ingesta reducida del catión en dietas restringidas en proteínas. Las proteínas de la dieta son la mayor fuente de cinc. Se ha visto que en los pacientes dializados hay una normalización de los niveles de cinc que no ocurre en los pacientes no dializados, esto podría deberse a que los pacientes dializados no siguen dietas restrictivas y por tanto tienen una ingesta mayor de cinc (Gilmour y col., 1998).

Los resultados obtenidos confirman los anteriores comentarios ya que los porcentajes de IR cubiertos, en la mayor parte de los grupos y puntos estudiados no alcanzan el 50%. Esta situación ligada a el descenso en la absorción de cinc descrita por algunos autores (Chazot y Kopple, 2004) facilitarían la presencia de una caída de los niveles plasmáticos de cinc.



Esta situación sugiere la recomendación de suplementar con cinc las dietas para pacientes IRC que siguen dietas restringidas en proteínas. No obstante otros sugieren que solo se suplemente la dieta cuando aparezcan los síntomas o signos de la deficiencia de cinc (Hida y col., 1994).

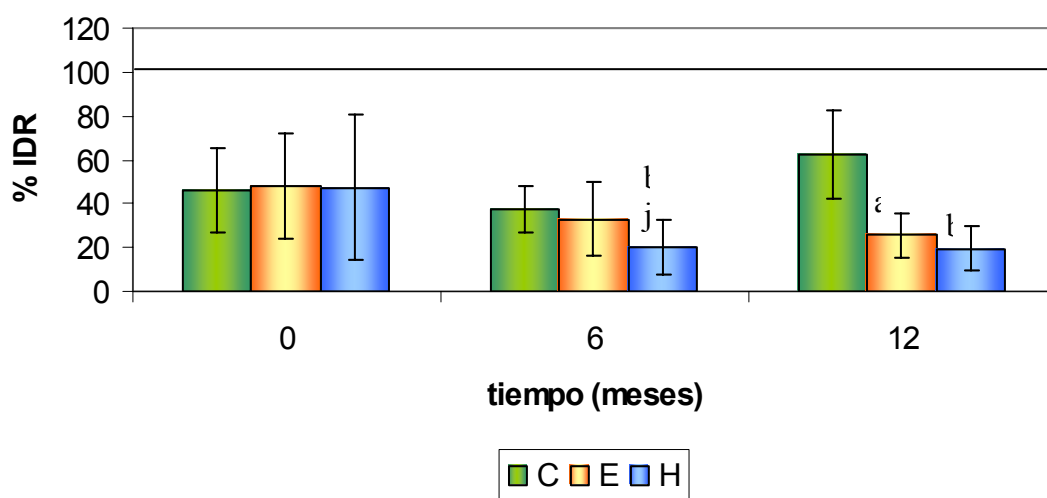
Los descensos significativos observados en el grupo H tanto a los 6 como a los 12 meses, ponen de manifiesto que los PDH no constituyen una ayuda para mejorar las deterioradas ingestas de cinc.

5.1.8.8. Yodo.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio pone de manifiesto una s ingestas deficitarias de yodo en todos los grupos y puntos estudiados. En este caso la ingesta de yodo también parece fluctuar principalmente en función de la ingesta de energía. No obstante, en el caso de los pacientes que ingieren los PDH la ingesta de yodo se reduce más de lo que se podría esperar en el caso de que los cambios solo se debieran a las fluctuaciones de la ingesta energética.

Pensamos que la explicación a estos resultados se encontraría en que el contenido en yodo de los PDH es más bajo que el de los alimentos empleados habitualmente por los pacientes.

Yodo



5.1.- Sobre los parámetros bioquímicos plasmáticos y urinarios indicativos de la función renal

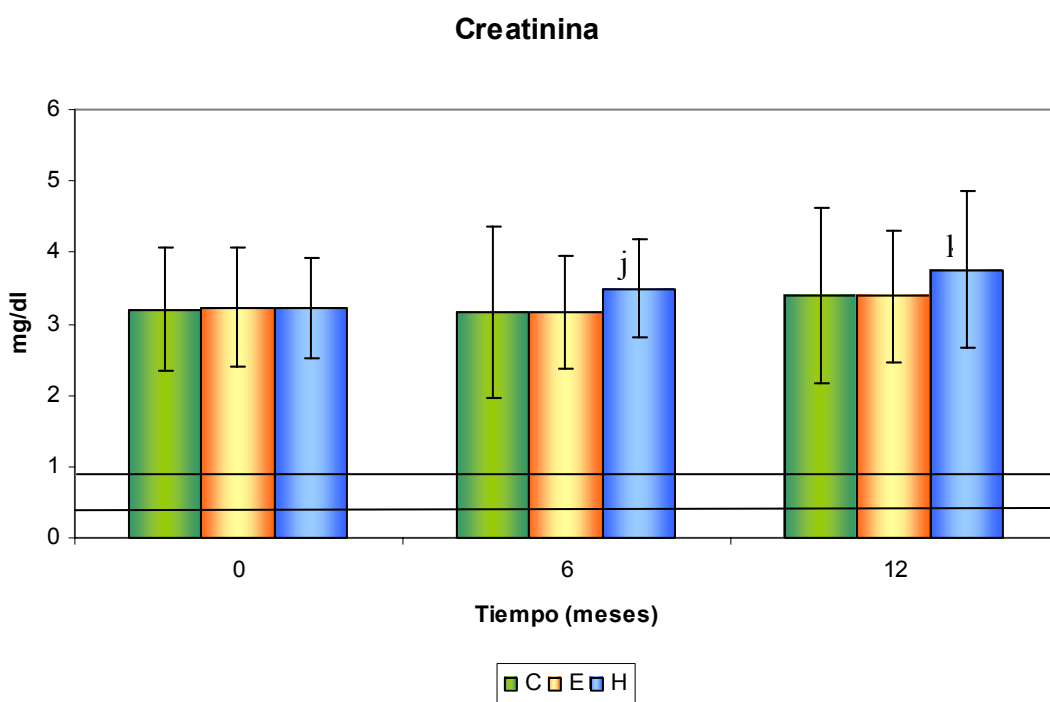
Uno de los fines con los que se usa los PDH en pacientes con IRC es conseguir retrasar la progresión del daño renal (Kopple, 1997).

En el presente estudio se han analizado una serie de parámetros bioquímicos, habitualmente utilizados en la práctica clínica, para conocer la evolución de la función renal. Entre estos parámetros destacan: la creatinina, el aclaramiento de la creatinina plasmática, y los productos derivados del catabolismo proteico como son las concentraciones de urea y ácido úrico en plasma y orina.

5.2.1. Creatinina (Crs).

La creatinina circulante es un indicador utilizado con mucha frecuencia para la determinación de la filtración glomerular (FG). Este es un parámetro impreciso ya que puede verse afectado por diferentes factores como la masa muscular, características metabólicas, absorción de creatinina procedente de la dieta, ejercicio físico, uso de medicamentos, etc. A pesar de sus limitaciones, en personas libres de enfermedades

agudas y que no han modificado recientemente su dieta o el ejercicio físico, se puede utilizar la Crs como un índice de la función renal (Kopple, 1997).



Los resultados encontrados en nuestro estudio indican que al final del estudio los niveles de creatinina han sufrido un ligero incremento en los tres grupos experimentales, este incremento solo es significativo en el grupo H. Sin embargo, al final del periodo experimental no se observan diferencias significativas entre el grupo H con el grupo control y el grupo E.

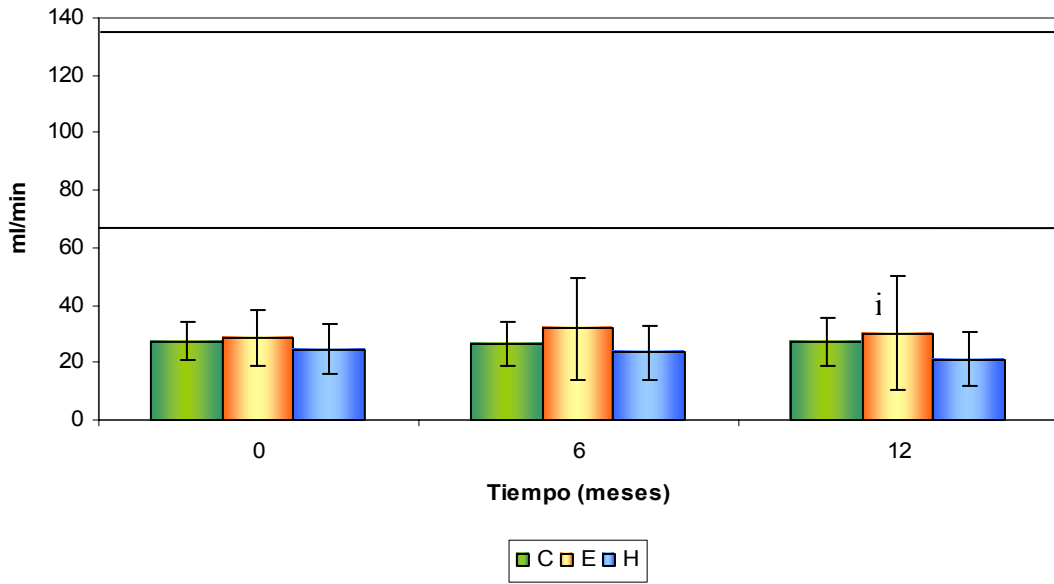
Podemos considerar que estos resultados son los esperados, dado que los pacientes con IRC, aunque en nuestro estudio han sido seleccionados con situación clínica estable, progresan con el tiempo hacia mayores niveles de creatinina circulante.

De los cambios descritos se deduce que la intervención dietética realizada no frena el incremento de los niveles de creatinina, ya que como acabamos de comentar a los 12 meses no existen diferencias significativas entre los tres grupos experimentales.

5.2.2. Aclaramiento de la creatinina plasmática (ClCr).

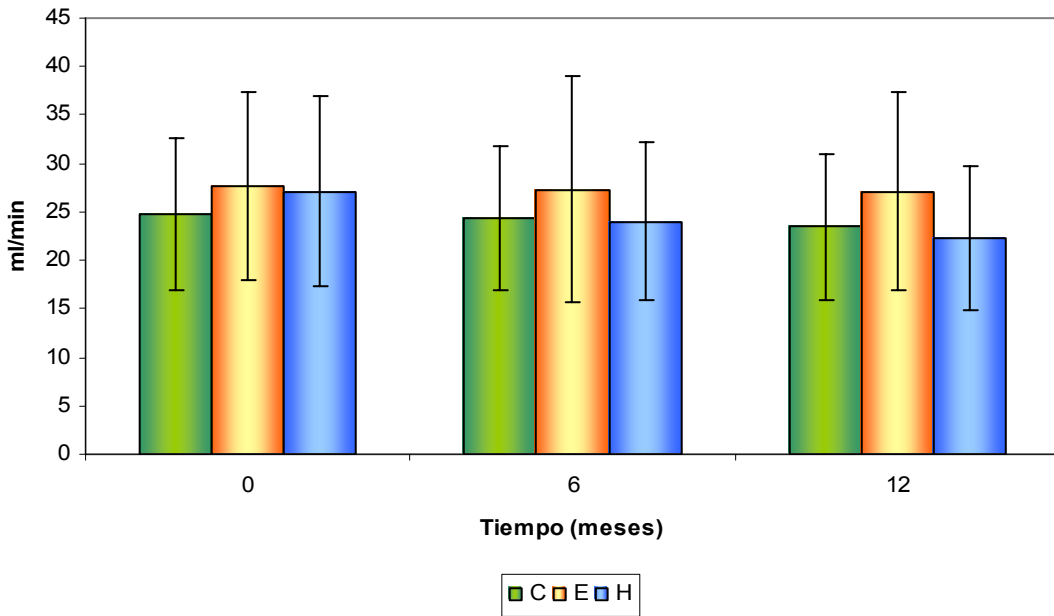
El aclaramiento de la creatinina plasmática constituye el método más sencillo empleado habitualmente para valorar el descenso de la función renal.

CICr



La ecuación de Cockcroft y de Gault es un método alternativo y razonablemente preciso de estimar la FG basándose en Crs, la edad y el peso (Cockcroft y Gault, 1976).

Cockcroft-Gault



Del análisis de los resultados se desprende que no existen en el ClCr cambios significativos a lo largo del periodo experimental en ninguno de los grupos estudiados. Sin embargo, mientras que en el grupo control encontramos un descenso del ClCr de 1.4 ml/min/año, en el grupo E no hay descenso y en el grupo H alcanza los de 3.3 ml/min/año. Kasiske y col., (1998) en su metanálisis calcula una reducción de la FG de 0,53 ml/min/año en pacientes tratados con dieta hipoproteica respecto a aquellos no tratados.

La estimación de la FG mediante la ecuación de Cockcroft y de Gault nos proporciona resultados semejantes a los obtenidos con los valores de ClCr. Esta estimación es más simple que el procedimiento anterior pero, como toda aproximación indirecta, comporta mayor riesgo de error.

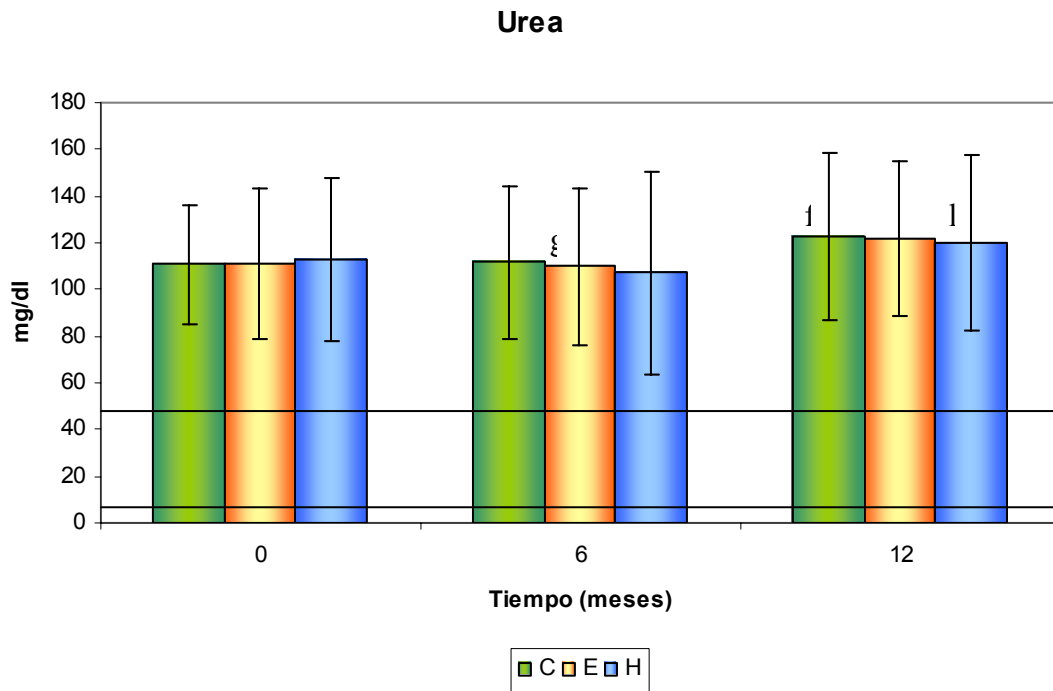
Esta ausencia de cambios significativos entre el grupo control y los experimentales indica que la intervención dietética, en términos generales, no ha mejorado la evolución de la IRC, al menos en lo que respecta a la FG.

5.2.3. Valoración de la urea.

El incremento de las concentraciones de urea circulante es uno de los síntomas capitales de la IRC, existiendo una relación inversa entre la urea circulante y la FG, aunque debe ser considerada con cautela ya que los niveles de urea dependen también de otros factores como la actividad del ciclo de la urea, reabsorción tubular, dieta, fármacos, situación hipercatabólica, etc. (Rose y Post, 2001).

El análisis de los niveles circulantes de urea, indica que tras seis meses de tratamiento en los grupos sometidos a intervención se aprecia una tendencia a disminuir los niveles de urea. Sin embargo, tras doce meses de tratamiento la concentración plasmática de urea incrementa en los tres grupos experimentales, sin apreciarse diferencias significativas entre ellos. Estos resultados, podrían ser los esperados para el grupo control, al no seguir una dieta hipoproteica (Tabla 1); pero en cambio, en principio no parece concordar con la restricción proteica a la que son sometidos los pacientes de los grupos E y H, en los que sería esperable un descenso o al menos que no incrementara. No obstante, en el grupo H (grupo que mejor controla la ingesta proteica)

(Tablas 1 y 3), encontramos que es en el grupo donde el incremento ha sido el menor, aunque las diferencias con los grupos C y E no son significativas, como hemos comentado. Mientras que en el grupo control, los niveles de urea incrementan 12 mg/dl/año y en el grupo E, 10.7 mg/dl/año, en el grupo H solo incrementan 7.6 mg/dl/año.

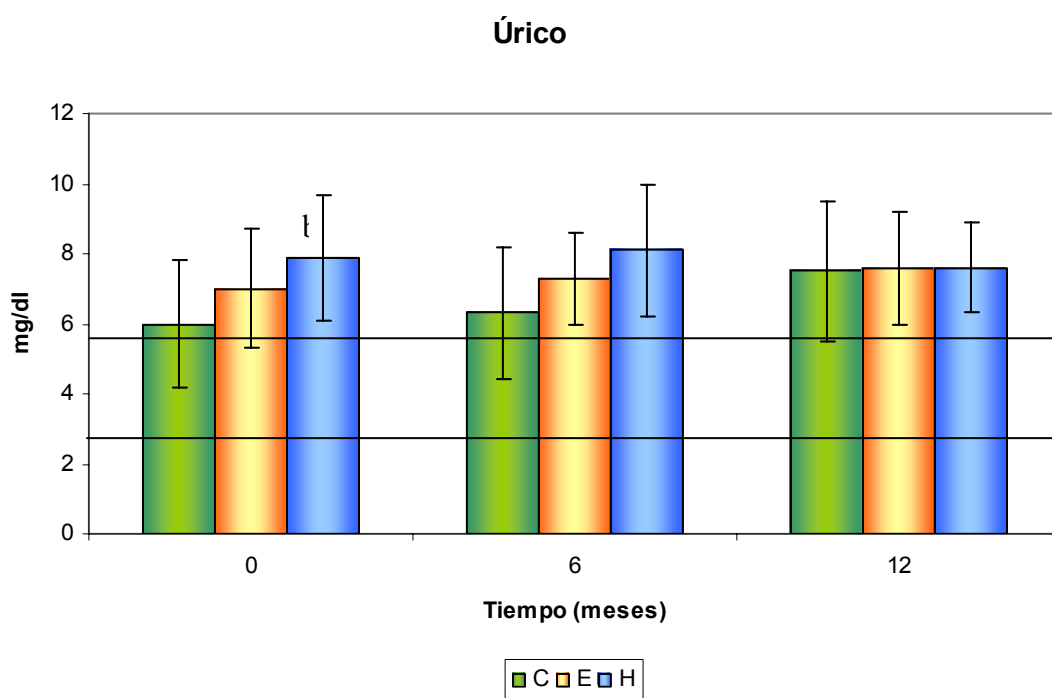


De lo expuesto podemos pensar que la intervención dietética aunque no ha permitido frenar el incremento de la urea circulante, parece que podría disminuir la velocidad con que se producen dichos incrementos.

Los resultados obtenidos de las concentraciones de urea en orina (Tabla 5) concuerdan con los resultados de urea plasmática, de manera que se obtienen menores valores en el grupo H, significativos con respecto a los grupos C y E al final del estudio.

5.2.4. Valoración del ácido úrico.

En la IRC el ácido úrico en sangre se eleva al no poder ser filtrado adecuadamente (Mataix y García Luna, 2002).



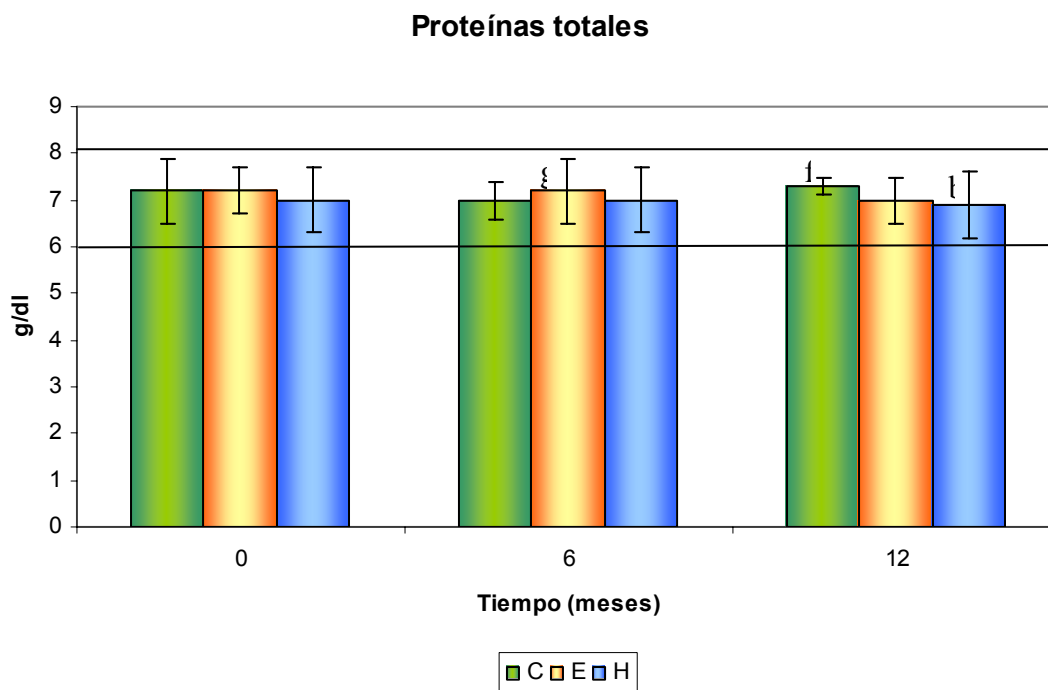
El análisis de las concentraciones circulantes de ácido úrico realizado al comienzo del periodo experimental, muestra la no existencia de diferencias entre grupos y que los valores se encuentran próximos al límite superior de normalidad.

Tras doce meses de estudio, no se observan cambios significativos en ninguno de los grupos estudiados a lo largo del periodo experimental. Solo podemos apreciar tendencias. Mientras que en el grupo control se encuentra un incremento de 1.5 mg/dl/año, en el grupo E es de 0.6 mg/dl/año y en el H de -0.3 mg/dl/año, por lo que deducimos que la intervención dietética tiende a frenar el aumento de ácido úrico en sangre, manteniéndolos en valores próximos a la normalidad, siendo este efecto mayor en el grupo que consume los PDH, posiblemente debido a que el uso de estos productos permite aportar a la dieta menos contenido de alimentos vegetales o animales ricos en ácidos nucleicos.

El estudio de las concentraciones medias de ácido úrico en orina (Tabla 5), tampoco muestran cambios entre los grupos ni a lo largo del periodo experimental, por lo que la intervención nutricional no parece ejercer ningún tipo de efecto sobre estos parámetros ya que los ligeros cambios observados en plasma no llegan a modificar la concentración urinaria de ácido úrico.

5.2.5. Proteínas totales.

Las proteínas totales plasmáticas no presentan cambios significativos y se encuentran en todos los casos dentro de los valores normales.

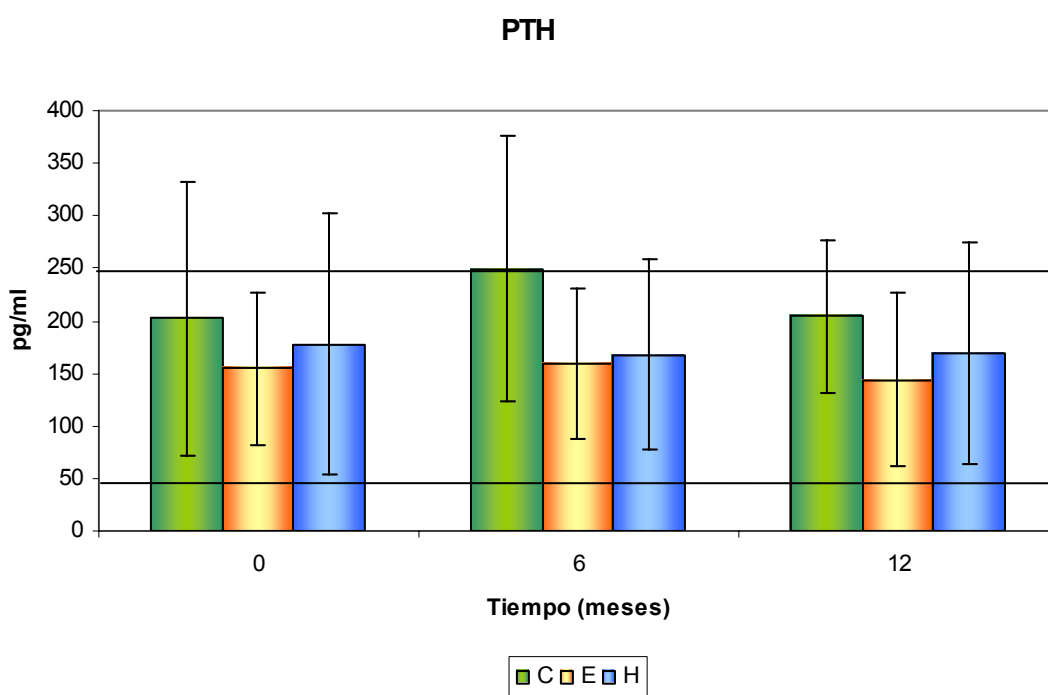


La excreción normal de proteínas en orina de 24 horas en los adultos sanos oscila entre 0,03 y 0,13 g/día. En pacientes con IRC, dependiendo del grado de afectación la proteinuria glomerular se puede clasificar en no nefrótica (menos de 3,5 g/día) o nefrótica (más de 3,5 g/día). Una proteinuria intensa se asocia con alto riesgo de una insuficiencia renal progresiva.

La presencia de proteinuria en los resultados obtenidos en nuestros pacientes confirma la presencia de la patología renal. Con la intervención dietética no se aprecian cambios significativos en la proteinuria, aunque se aprecia una tendencia a disminuir en todos los grupos experimentales. Algunos autores han sugerido que el uso de dietas hipoproteicas en pacientes nefróticos puede reducir la preproteinuria (Aparicio y col., 2001).

5.2.6. Paratohormona (PTH).

Los resultados obtenidos nos confirman la existencia de hiperparatiroidismo secundario, ya que la PTH muestra en todos los grupos valores superiores a los considerados normales (20-70 pg/ml), debido al desequilibrio existente en el metabolismo fosfocálcico en estos enfermos (Tabla 4).



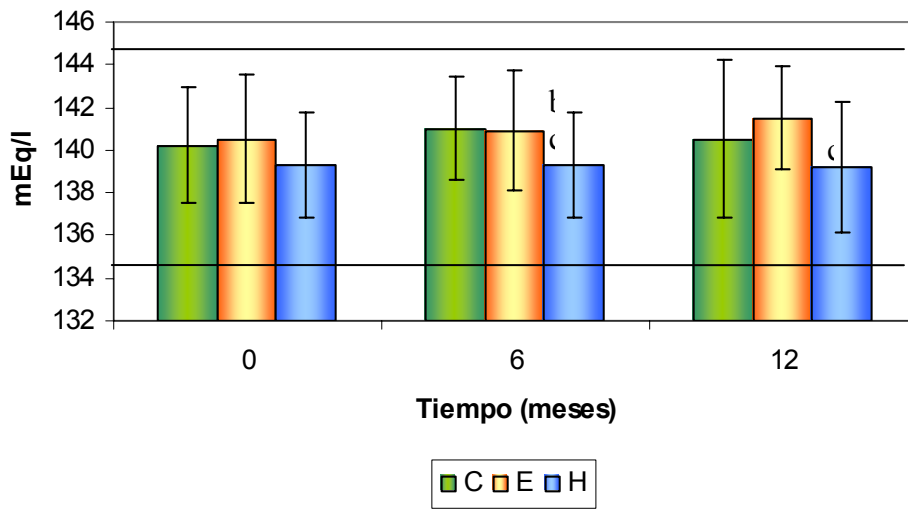
5.3.- Sobre los niveles plasmáticos de minerales (Tabla 7).

5.3.1. Electrolitos (Sodio, Potasio y Cloro).

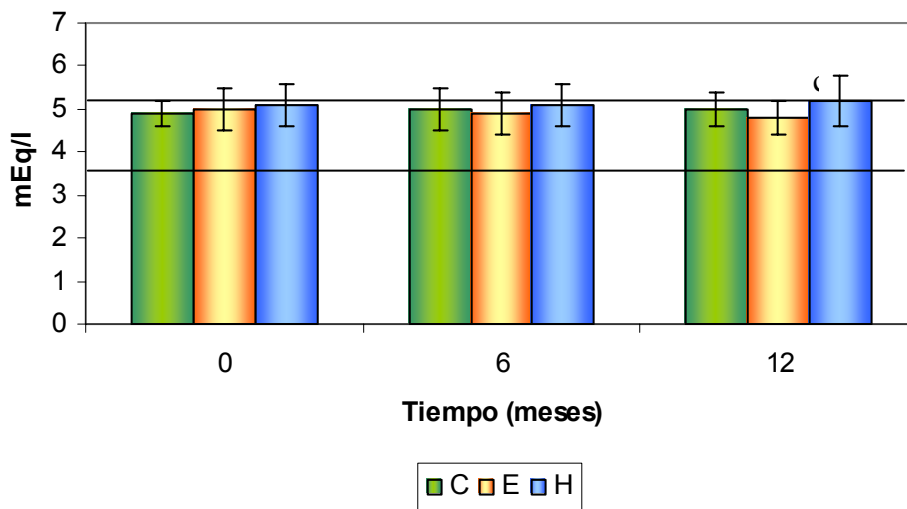
Los valores medios obtenidos al inicio de los experimentos para los electrolitos en los tres grupos, no presentan diferencias significativas entre ellos y se encuentran dentro margen de los valores normales, aunque el potasio en los tres grupos se encontraría en el límite superior de dicho rango. Este hecho obliga a mantener bajo control a los pacientes, ya que la hiperkalemia puede ser fatal. El potasio se eleva solo en las fases terminales de la IRC, cuando la FG es menor de 5-10 ml/min o cuando se presenta anuria. Esto se debe a la alteración de la bomba Na-K ATPasa por las toxinas

urémicas y a la insuficiente excreción del ión por los sistemas extrarrenales como el colon (Chazot y Kopple, 2004).

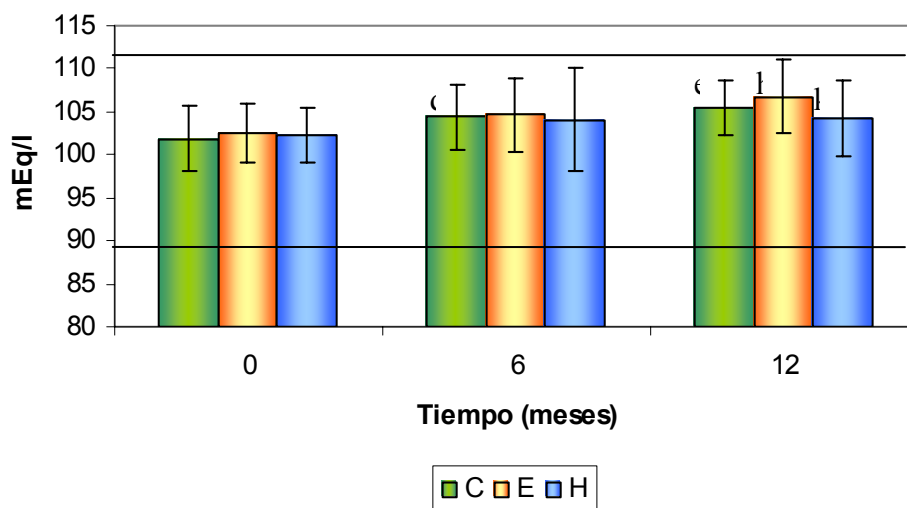
Sodio



Potasio



Cloro

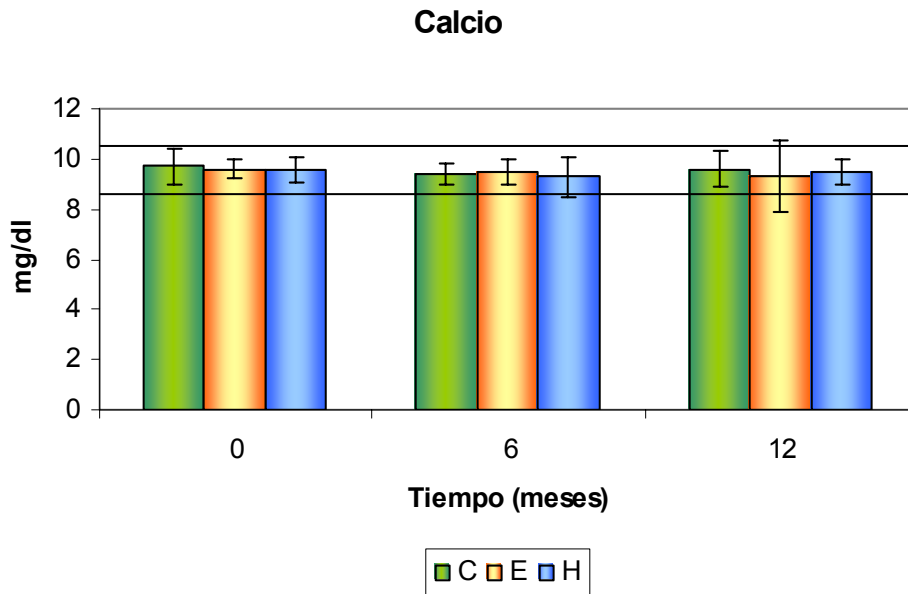


Los cambios descritos anteriormente con ligeras fluctuaciones tiende a mantenerse a lo largo del periodo experimental. Por tanto, podemos decir que el seguimiento de la dieta hipoproteica o el consumo de PDH con bajos niveles de sodio parece no influir sobre los niveles plasmáticos de estos elementos.

5.3.2. Macrominerales (Calcio, Fósforo y Magnesio).

5.3.2.1. Calcio

Los niveles plasmáticos de calcio se encuentran dentro de los valores normales en todos los grupos a lo largo del periodo experimental. En principio estos resultados no son los esperables teniendo en cuenta las bajas ingestas (Tabla 1 y 3) de este catión, fundamentalmente en los grupos E y H, y la menor absorción intestinal del catión, como consecuencia de la reducción de la actividad de la 1- α - hidroxilasa, por la reducción de la masa de células en el túbulo proximal, podrían facilitar la hipocalcemia en estos pacientes (Chazot y Kopple, 2004). Luego en estas circunstancias podría esperarse la presencia de una hipocalcemia en los pacientes.



Pensamos que la explicación a la presencia de la normocalcemia en todos los grupos experimentales puede deberse a dos hechos:

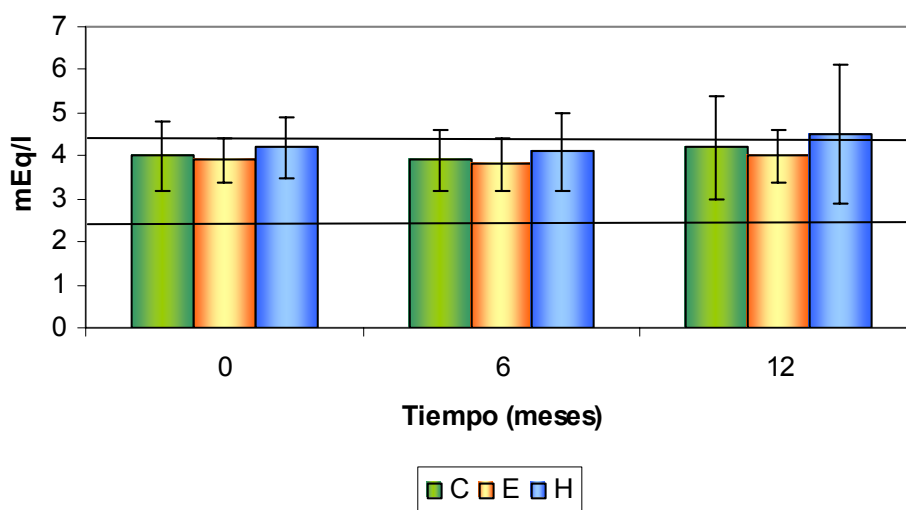
- a) por un lado que normalmente estos pacientes son tratados con suplementos de calcio. En teoría estos suplementos deberían haberse sumado a las ingestas, pero la dificultad para conocer el tipo y dosis ingerida por cada uno de los pacientes no nos ha permitido incorporarlo a las ingestas y desconocemos cuanto representan

- b) posiblemente en el estadio en que se encuentran nuestros pacientes la destrucción de masa celular no es lo suficientemente alta para producir la reducción de la 1- α - hidroxilasa , además la fosfatemia se encuentra dentro de los valores normales, por tanto el incremento de los niveles de PTH podrían favorecer el mantenimiento de la calcemia.

5.3.2.2. Fósforo

En el caso del fósforo también encontramos que los niveles plasmáticos se encuentran dentro de los valores normales en todos los grupos y periodos estudiados. Sin embargo, se aprecia una ligera tendencia a incrementar al final del periodo experimental aproximándose al límite superior del rango de normalidad.

Fósforo



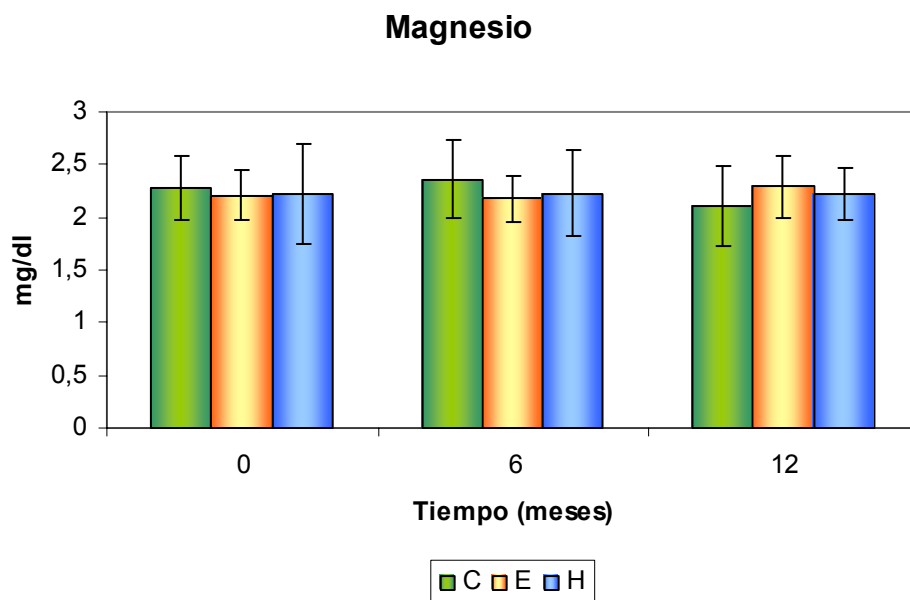
Estos resultados podemos considerarlos esperables ya que, por un lado, las ingestas son ligeramente superiores a las recomendadas y, por otro, como anteriormente se ha comentado, a medida que avanza la insuficiencia renal, la reducción de la masa renal hace cada vez más difícil la excreción normal del fósforo ingerido en la dieta (González y Martín, 1998), lo que da lugar a una elevación de la PTH que ocasiona un descenso compensatorio en el índice de reabsorción renal tubular de fósforo, manteniendo de este modo el nivel normal de fósforo. Cuando la FG desciende la PTH no puede incrementar la excreción de fósforo más aún y se produce la hiperfosfatemia.

5.3.2.3. Magnesio.

Es conocido que en la IRC avanzada (FG menores a 15 ml/min), la limitada capacidad del riñón para excretar una sobrecarga de magnesio tiene como consecuencia una concentración tóxica del ión en el plasma. Esta situación es aún más marcada si la dieta se suplementa con antiácidos que contienen magnesio. Las concentraciones de magnesio superiores a 4 mEq/l pueden dar lugar a pérdidas de reflejos, parálisis respiratorias y paro cardíaco (Falkenhain y col., 2004)

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, la situación es semejante a la del calcio, los valores para los tres grupos experimentales se encuentran dentro del rango de normalidad en los tres puntos estudiados. En principio esta situación podríamos

considerarla como esperable ya que las ingestas son ligeramente superiores a las IR o se encuentran próximas a ellas.



Como anteriormente hemos comentado en el caso del calcio estos resultados pueden deberse a que posiblemente en nuestros pacientes la destrucción de masa celular renal no es lo suficientemente alta para producir los efectos comentados anteriormente y el riñón es capaz de mantener un balance normal de magnesio.

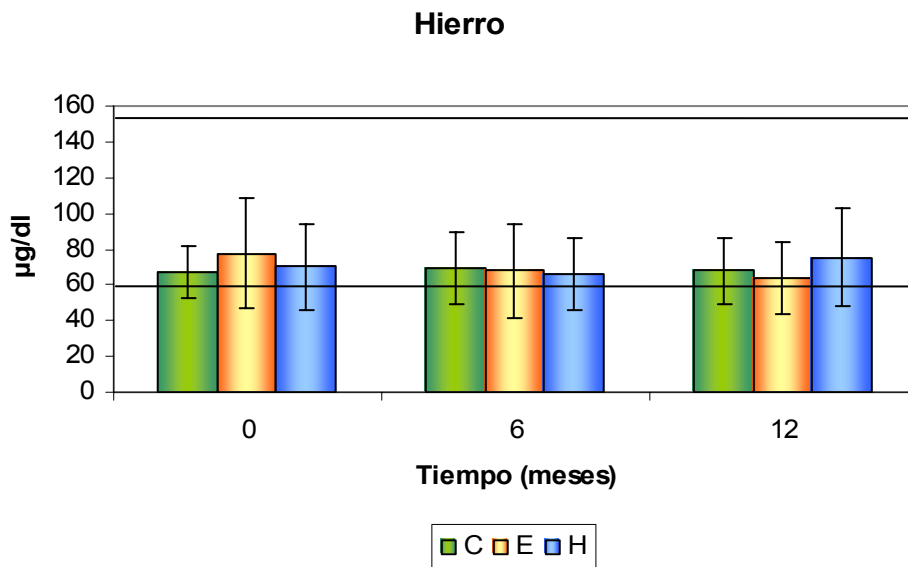
5.3.3. Elementos traza (*Hierro, Cinc, Cobre, Cromo y Manganeso*).

5.3.3.1. Hierro.

Los resultados obtenidos en el estudio ponen de manifiesto que los niveles plasmáticos medios de hierro se encuentran en todos los casos por encima de los 60 $\mu\text{g/dl}$ y por tanto podemos considerarlos como valores dentro del rango de normalidad.

Además, los valores medios procedentes del estudio del hemograma (Tabla 6) también se encuentran dentro de los márgenes de la normalidad. Por tanto podemos decir que, basándonos en los valores que disponemos, el estatus en hierro de los pacientes que han participado en el estudio podemos considerarlo bueno.

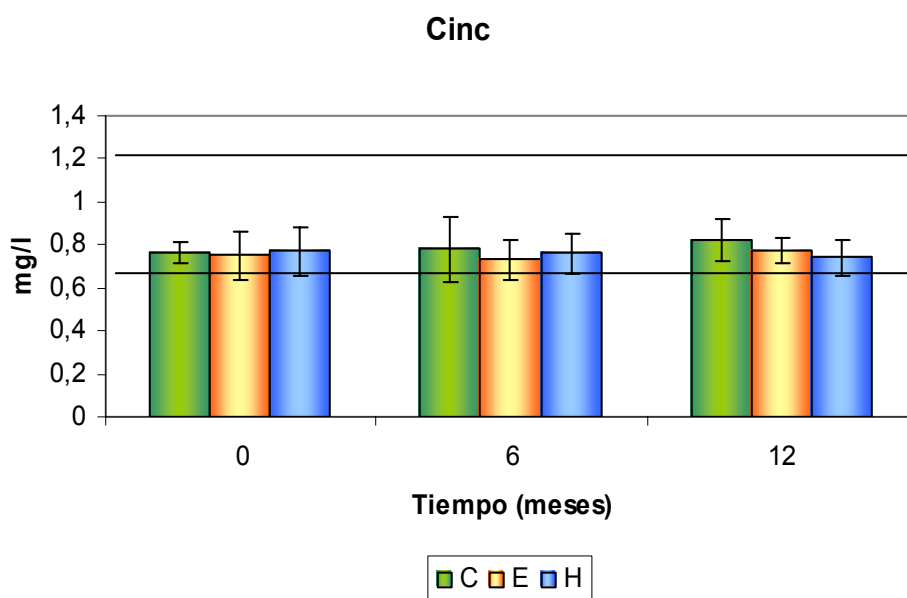
Aunque la anemia es frecuente en la IRC cuando la función renal se ha deteriorado un 60%, la principal causa de la anemia es la disminución de la producción de la eritropoyetina, hormona sintetizada en un 90% en los riñones. La deficiencia de la eritropoyetina es un marcador de la progresión de la insuficiencia renal. Por lo general, la anemia, es de tipo normocítico y normocrómica, con eritrocitos irregulares. Otras causas pueden ser la deficiencia de hierro, la retención de metabolitos tóxicos que inhiben la hematopoyesis, la pérdida sanguínea por disminución del factor III plaquetario secundarios a la uremia, el hiperparatiroidismo, aumento de los niveles de prostaciclina, disminución del factor VIII y el de Von Willebrand, etc(Chazot y Kopple, 2004).



Como anteriormente hemos comentado en el caso del calcio y magnesio los resultados obtenidos pueden deberse a que posiblemente, en nuestros pacientes la destrucción de masa renal no es lo suficientemente alta para producir la anemia. Además, hay que indicar que igual que en el caso del calcio los pacientes reciben un suplemento de hierro. En teoría estos suplementos deberían haberse sumado a las ingestas, pero la dificultad para conocer el tipo y dosis ingerida por cada uno de los pacientes no nos lo ha permitido. No obstante, las ingestas medias de hierro (Tabla 3) se encuentran próximas a las recomendadas en este tipo de pacientes.

5.3.3.2. Cinc.

Como se ha comentado en el apartado relativo a las ingestas, en los pacientes urémicos se han descritos bajos niveles circulantes de cinc. La deficiencia de cinc se ha relacionado con muchos síntomas de la enfermedad renal, como la falta de apetito unido al uso de dietas bajas en proteínas (Glimuour y col., 1998) y reducción de la absorción intestinal (Chen y col., 2004).



La medida de la concentración de cinc sérico o plasmático, constituye la forma más frecuente de evaluar el estado de cinc. Como la mayoría del cinc plasmático viaja unido a la albúmina, los cambios en los niveles de cinc plasmático deben interpretarse en relación con esta (Glimuour y col., 1998).

Nuestros resultados indican que los niveles plasmáticos medios de cinc en los pacientes de los tres grupos al inicio del tratamiento se encuentran dentro de los valores de referencia (> 0.70 mg/l) y estos valores con pequeñas fluctuaciones se mantienen a lo largo de los doce meses del periodo experimental. Además, los valores de albúmina también se encuentran dentro de la normalidad (Larrubia, 2003).

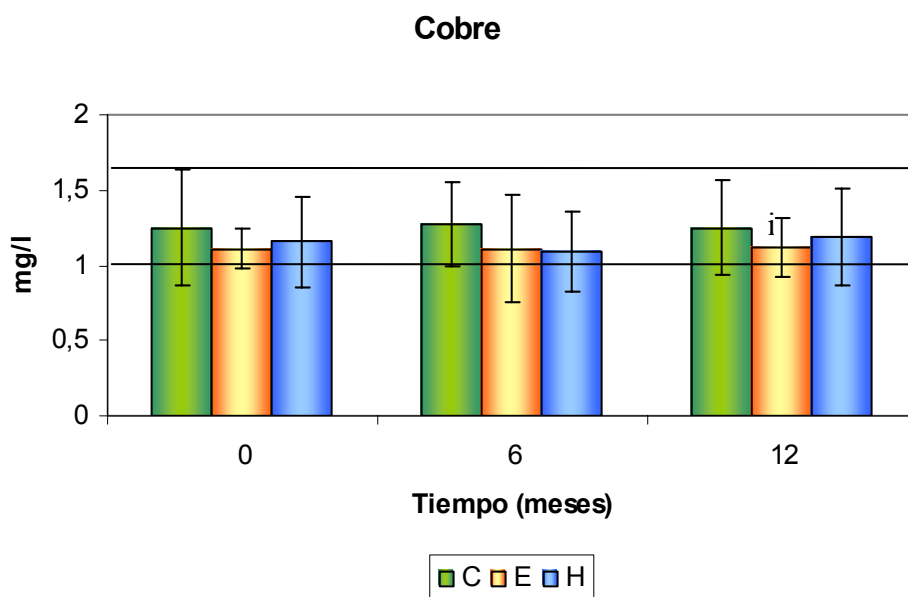
Estos datos contradicen los resultados esperados por las bajas ingestas encontradas (Tablas 1 y 3). Sin embargo, es conocido que en nuestra área de trabajo,

las ingestas de cinc suelen estar siempre muy por debajo de las recomendaciones, sin embargo son raras las deficiencias de cinc. Posiblemente la causa de estas contradicciones la debamos buscar en defectos en la elaboración de las Tablas de Composición de Alimentos empleadas habitualmente.

Además, en nuestro caso debemos insistir en que el daño renal presente en los pacientes que han participado en el estudio, sea insuficiente para que se manifiesten los síntomas anteriormente comentados.

5.3.3.3. Cobre.

En la IRC los valores de cobre pueden mantenerse dentro de los valores normales o tender a acumularse. No obstante, la hipercupremia es una alteración frecuente en pacientes IRC en prediálisis o en hemodiálisis (Sondheimer y col., 1988) y las causas de estas alteraciones son: el deterioro de la función renal; la proteinuria que lleva consigo la pérdida de elementos unidos a proteínas; las alteraciones en la absorción intestinal de diversos elementos y el propio proceso de la diálisis (Gilmour y col., 1998).



Todos los valores medios de cobre plasmático encontrados en nuestro estudio se encuentran por encima de los límites de referencia (0.75 mg/l), en los tres grupos y a lo largo de todo el periodo experimental.

Por otro lado, se ha sugerido que una de las causas del acortamiento de la vida de los eritrocitos en la IRC, pasa por una disminución de la actividad de la Cu-Zn SOD. En nuestro estudio no hemos observado alteraciones ni en el hemograma (Tabla 6) ni en los niveles de Zn, como acabamos de comentar, lo que nos conduce a pensar que en el momento de nuestro estudio la actividad de la SOD no parece haber disminuido.

Estos resultados nos conducen a la misma conclusión que en los casos anteriores; en nuestros pacientes el deterioro de la función renal no ha alcanzado niveles suficientes para alterar el estatus de Cobre.

5.3.3.4. Cromo.

Se ha descrito que en la IRC el cromo tiende a acumularse (Vanholder y col., 2002) y que este elemento afecta la viabilidad de las células renales y hepáticas.

Nuestros resultados ponen de manifiesto que los niveles plasmáticos de cromo presentes en los pacientes superan en gran medida (entre 2 y 4 veces) los valores considerados de referencia ($0.19 \mu\text{g/l}$), sin que aparezcan diferencias significativas entre los diferentes grupos y puntos estudiados. La falta de información bibliográfica nos impide conocer si estos altos valores los podríamos considerar dentro del rango de normalidad o por el contrario una consecuencia de la evolución de la IRC. Se ha sugerido que actualmente no existen datos disponibles que nos permitan determinar con seguridad el estado nutricional en cromo. Aunque habitualmente se ha empleado los niveles plasmáticos los resultados son difíciles de interpretar como consecuencia de los problemas de contaminación (Sauberlich, 1999).

5.3.3.5. Manganeso.

Actualmente no hay certeza de la utilidad de los valores plasmáticos de manganeso para evaluar el estado nutricional. Además, los valores medios encontrados en la literatura para personas normales oscilan entre los 0.55 y $1.30 \mu\text{g/l}$ (Sauberlich, 1999), lo que proporciona un amplio margen.

En nuestro estudio los valores obtenidos superan ligeramente el margen superior anteriormente indicado al inicio, observándose una tendencia a incrementar a medida que avanza el periodo experimental. Aunque no existen diferencias significativas entre los periodos, se puede apreciar la tendencia a acumularse en los tres grupos pero en mayor medida en los grupos sometidos a intervención (E y H). El déficit de información existente con respecto a este elemento nos impide conocer si este hecho podemos considerarlo normal o puede ser un indicador de la evolución de la IRC.

5.3.4. Elementos ultratraza (Arsénico, Cadmio, Cobalto, Escandio, Estaño, Níquel, Oro, Plomo, Silicio, Vanadio).

En el presente estudio se ha abordado la determinación de los niveles plasmáticos de una serie de elementos denominados ultratraza. Diversos trabajos científicos han puesto de manifiesto la esencialidad e importancia fisiológica de una parte importante de estos elementos. Sin embargo, actualmente se requiere mucha más información para establecer definitivamente su esencialidad, funciones y nivel de requerimientos. Indudablemente algunos de estos elementos ultratraza probablemente tengan un papel importante en la nutrición humana. Pero hasta ese momento no existirá la necesidad de valorar su estado nutricional en el hombre (Sauberlich, 1999).

Durante la última década se han desarrollado métodos analíticos más precisos, entre los que encontramos el incremento de la aplicación de ICP-MS ya que garantiza datos analíticos con muy pocas interferencias. Sin embargo, la mayor dificultad radica en la recolección de las muestras y su manipulación, ya que a concentraciones tan bajas, la contaminación es un problema importante.

El hecho de que el número de técnicas disponibles específicas y sensibles para determinar estos elementos presentes en concentraciones muy bajas es pequeño, contribuye al escaso conocimiento que se tiene de la importancia de los elementos ultratraza en muchas enfermedades incluyendo la enfermedad renal. Como consecuencia muchos de los datos cuantitativos de los que se disponen son imprecisos y los requerimientos de estos elementos en la enfermedad renal aún no han sido establecidos.

Las alteraciones en el metabolismo de los elementos ultratraza en la IRC son frecuentes, pero los mecanismos responsables de estos cambios aún no se conocen y la contribución de la toxicidad o deficiencia de estos elementos a los síntomas de la enfermedad renal son inciertos (Gilmour y col., 1998).

La falta de uniformidad de los resultados es una fuente de incompreensión y discrepancia. Los resultados de concentración obtenidos durante los años 70 y 80 son diferentes a los obtenidos más recientemente debido por una parte al aumento de la sensibilidad y precisión de las técnicas analíticas de las que hoy se disponen y por otra de las intervenciones terapéuticas (Vanholder y col., 2004).

Se ha descrito que en la IRC aumentan el arsénico, cobalto y silicio (Vanholder y col., 2004) estaño, plomo y vanadio y reducidos de níquel.

La esencialidad del arsénico se ha demostrado en algunas especies animales y algunas evidencias sugieren que el arsénico puede participar en el metabolismo de algunos aminoácidos y del Zn. También se ha demostrado en diferentes especies la esencialidad del estaño, níquel, silicio y vanadio (Saubertlich, 1999).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio os cambios significativos observados son fluctuaciones para las que disponemos de una explicación biológica.

Mientras que Arsénico, Silicio y Vanadio no se ven afectados en ninguno de los grupos estudiados a lo largo del periodo experimental, el cobalto muestra una tendencia a depositarse coincidiendo con el trabajo anteriormente mencionado. También muestra esta tendencia a depositarse el Escandio y el Cadmio. El oro en los grupos C y E tiende a disminuir. El níquel, coincidiendo con la bibliografía, tiende a disminuir fundamentalmente entre los pacientes que consumen los PDH y los niveles plasmáticos de plomo también disminuyen en contra de lo encontrado por este mismo autor. Por último el estaño tiende a incrementar en el grupo control y a disminuir en el grupo que toma PDH.

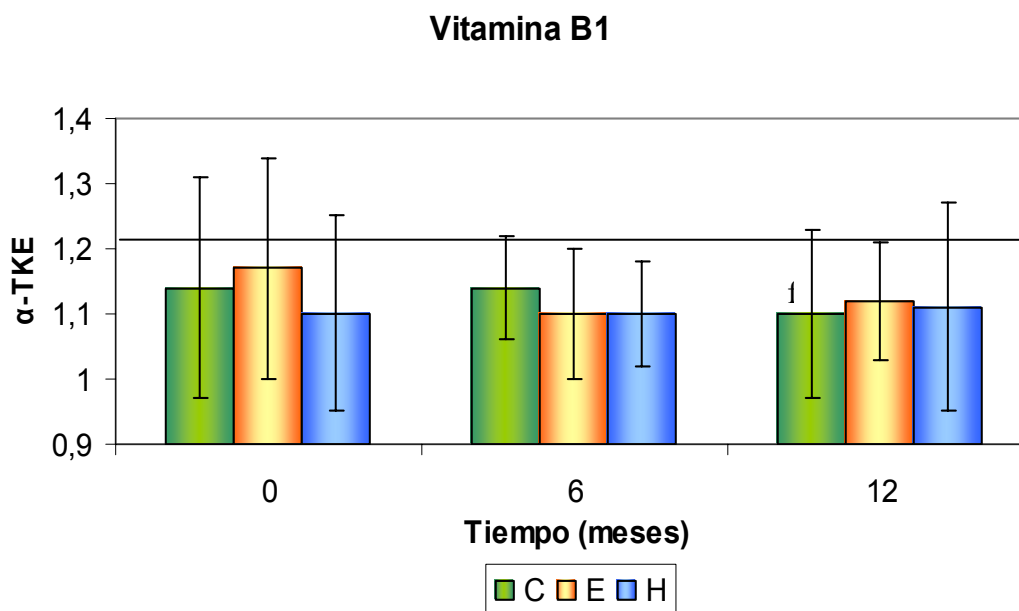
Si tenemos presente que por un lado, desconocemos el grado de fiabilidad de algunas determinaciones, por no existir en el mercado patrones certificados para todos

los elementos, y por otro la dificultad para interpretar los cambios por ausencia de datos previos y confusión existente en la bibliografía. Por tanto, la finalidad que nos ha movido a presentar los resultados de los elementos ultratraza, en el presente trabajo, es que estos datos puedan ayudar en un futuro próximo a establecer definitivamente su esencialidad, funciones y nivel de requerimientos en la nutrición humana, así como las alteraciones de su metabolismo y requerimientos en la IRC.

5.4.- Sobre el estatus bioquímico de algunas vitaminas hidrosolubles (Tabla 8).

5.4.1. Tiamina (Vitamina B₁).

Se ha sugerido que los pacientes IRC que siguen una dieta con un contenido en proteína de 0.6g/ kg /día pueden presentar deficiencia en tiamina (Gilmour y col., 1998; Chazot y Kopple, 2004), aunque raramente se han descrito manifestaciones clínicas de la deficiencia de tiamina en estos pacientes (Chazot y Kopple, 2004).

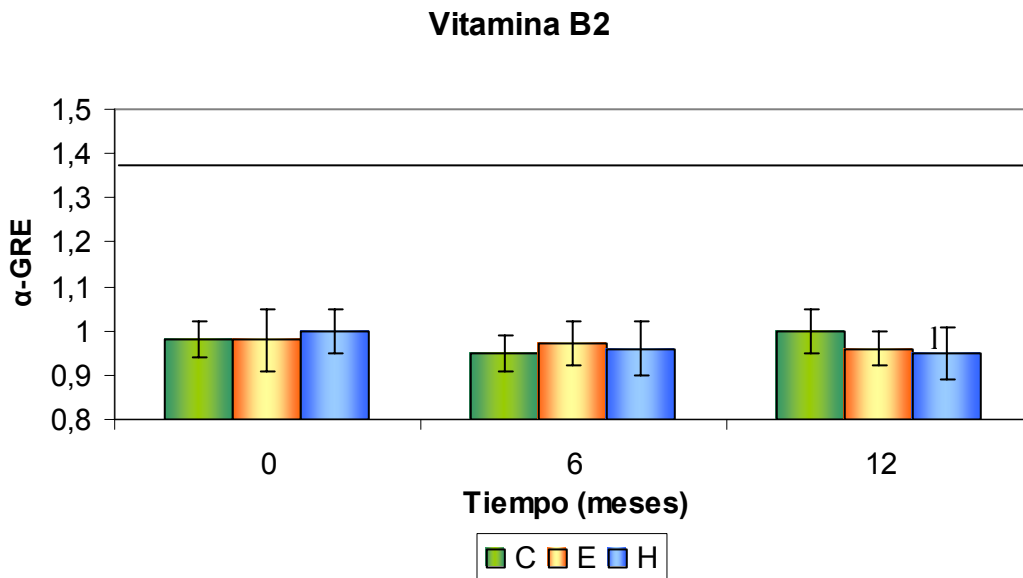


Los resultados obtenidos en nuestro estudio ponen de manifiesto la ausencia de cambios significativos, entre grupos y a lo largo de todo el periodo experimental en el estatus bioquímico de la vit. B₁ medido por el coeficiente activación de la transcetolasa eritrocitaria (α-TKE).

En todos los grupos y puntos estudiados, los valores medios obtenidos indican la ausencia de riesgo de deficiencia. Los valores medios hallados al finalizar el estudio podemos considerarlos francamente buenos ya que los tres grupos se encuentran por debajo de 1.16, limite de referencia entre el bajo riesgo y el riesgo moderado de deficiencia (Vuilleumier y col., 1983), aunque el grupo que consume los PDH ajusta bastante bien su ingesta a los 0.6g/ kg /día. Los valores encontrados entre nuestra población son ligeramente inferiores a los observados en estudios anteriores en pacientes con IRC en prediálisis (1.18 ± 0.19) (Chazot y Kopple, 2004).

5.4.2. Riboflavina (Vitamina B₂).

Aunque se ha sugerido que una dieta pobre en proteínas puede tener un contenido inadecuado en riboflavina, en pacientes IRC en prediálisis, aún siguiendo dietas bajas en proteínas, no se han identificado bajos niveles en riboflavina. Sin embargo si se encontraron deficiencias en pacientes con IRC. (Gilmour y col., 1998; Chazot y Kopple, 2004)

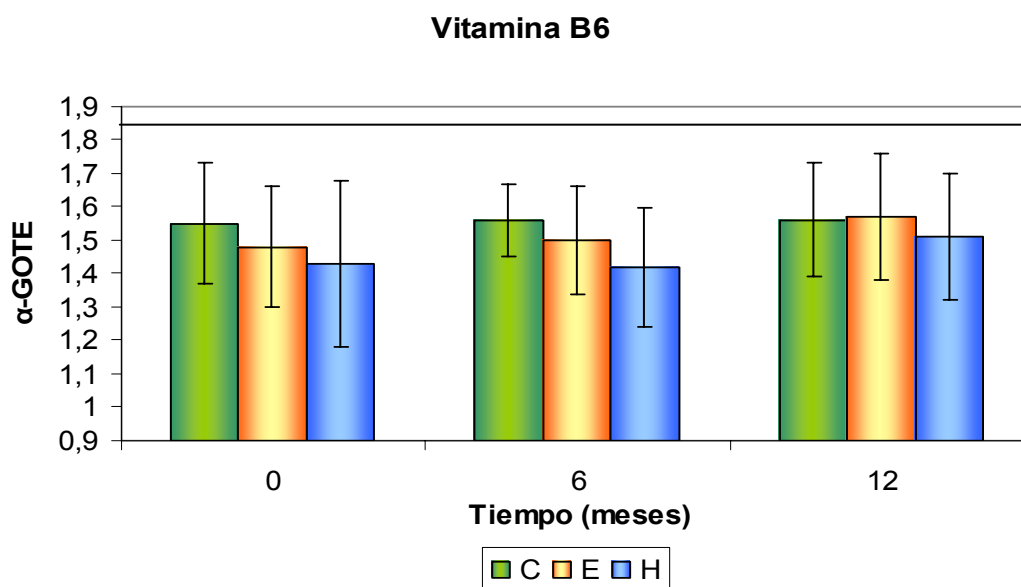


Los resultados obtenidos en nuestro estudio son muy semejantes a los descritos anteriormente para la tiamina, los valores medios del coeficiente de activación de la glutatión reductasa eritrocitaria (α -GRE), en todos los casos se encuentran muy alejados del valor de referencia indicando un alto riesgo de deficiencia (> 1.4) (Vuilleumier y

col., 1983). En este caso tampoco observamos diferencias significativas entre los grupos en los diferentes puntos estudiados ni a lo largo del periodo experimental

5.4.3. Piridoxina (Vitamina B₆).

Se ha argumentado que la deficiencia en piridoxina podría contribuir a algunas de las alteraciones en los aminoácidos descritas en la uremia (Chazot y Kopple, 2004). La causa principal de deficiencia de piridoxina en la IRC es el seguimiento de las dietas hipoproteicas. Por otro lado, la presencia de inhibidores de piridoxina en pacientes IRC podrían conducir también a detectar una actividad biológica inferior a la real (Chazot y Kopple, 2004).



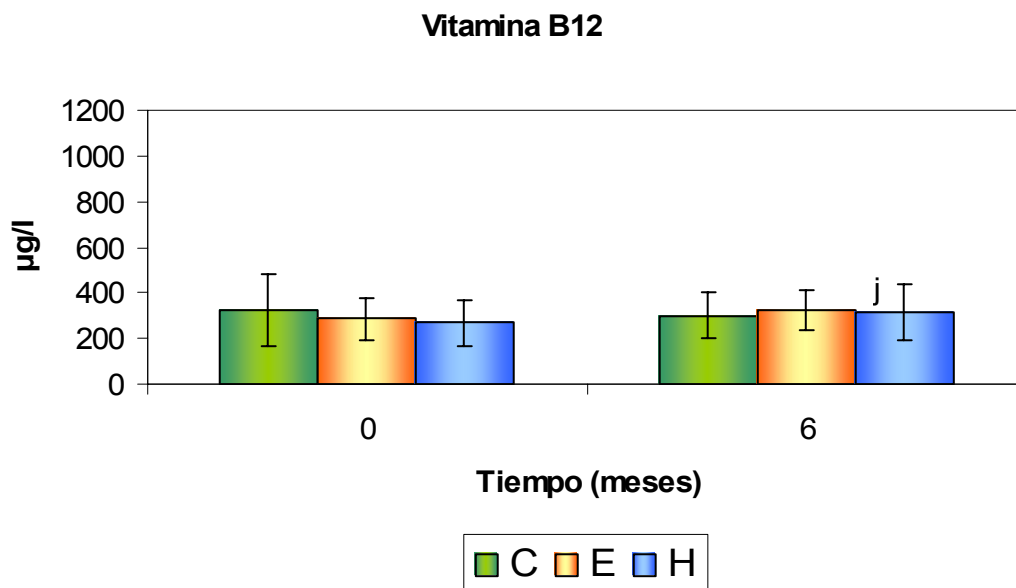
En algunos estudios se ha descrito un aumento de la α -GOTE como criterio de deficiencia, aunque esta técnica, la empleada en nuestro estudio, ha sido criticada debido a la corta vida media eritrocitaria en la IRC y la elevada actividad de algunos enzimas en los eritrocitos más jóvenes (Chazot y Kopple, 2004).

Los valores medios obtenidos en nuestro estudio muestran la no existencia de situaciones de deficiencia entre los diferentes grupos de pacientes. De acuerdo con estos valores medios tampoco se observan problemas de deficiencia a lo largo de todo el periodo experimental ya que en todos los casos los valores medios son inferiores al 1.70 considerado como valor de referencia aceptable para definir el estatus en piridoxina.

Como se ha comentado en diferentes ocasiones, posiblemente el deterioro de la función renal no ha alcanzado niveles suficientes para alterar el estatus en esta vitamina.

5.4.4. Cobalamina (Vitamina B₁₂).

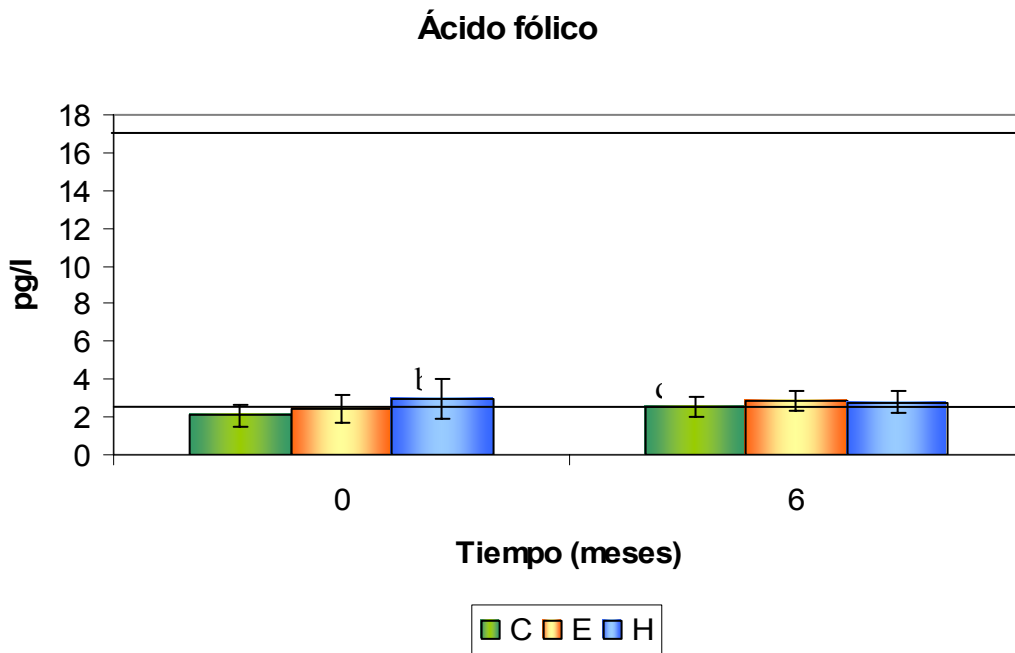
Los valores plasmáticos de vit. B₁₂ normalmente se encuentran dentro de los valores normales en los pacientes con IRC. Es raro encontrar una deficiencia debido a que los requerimientos de esta vitamina son mínimos. Además esta vitamina se transporta unida a proteínas de gran tamaño y el complejo es difícil de filtrar, por lo que sus pérdidas son mínimas. A esto debemos sumar el hecho de que la microbiota del intestino fabrica pequeñas cantidades de esta vitamina (Gilmour y col., 1998).



Los resultados obtenidos durante los primeros seis meses de intervención, confirman los comentarios anteriores, ya que los valores medios siempre superan los valores de referencia de los 200 µg/l. Además, estos resultados podemos considerarlos esperables dadas las altas ingestas de esta vitamina.

5.4.5. Folatos.

Tradicionalmente se describe en la bibliografía una alta incidencia de deficiencia de fólico en pacientes con IRC no dializados. También se ha observado que en pacientes con IRC que no recibían suplementos de folato, los niveles de ácido fólico sérico eran normales en casos de IRC moderada (Chazot y Kopple, 2004).



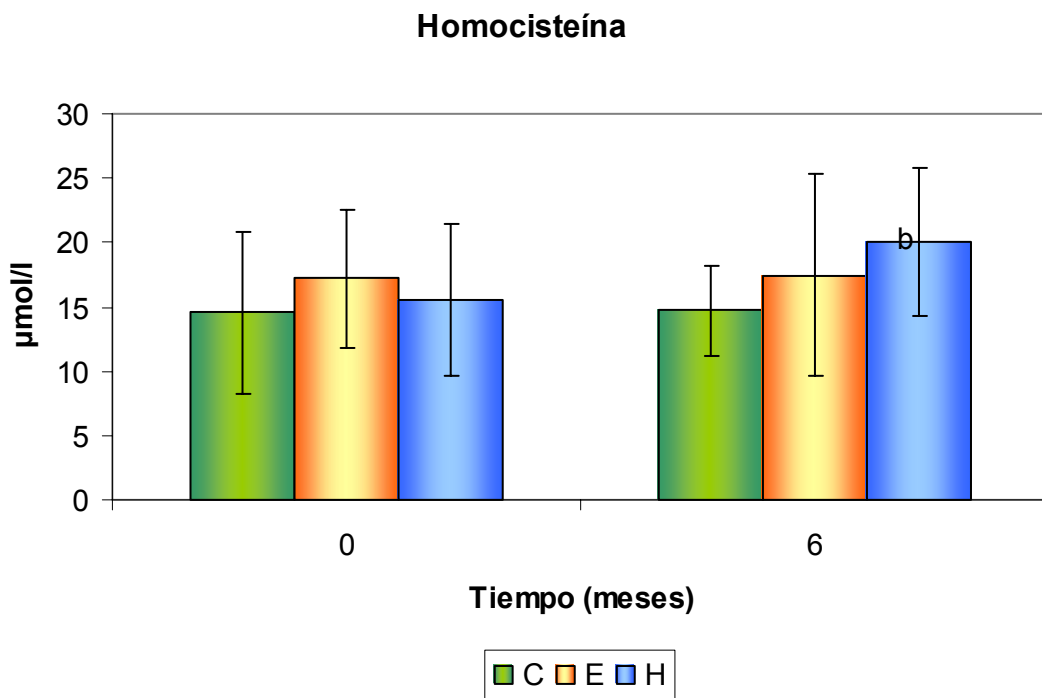
Los valores de ácido fólico encontrados en nuestro estudio tanto al inicio como tras seis meses de intervención, se encuentran tanto al inicio como a los seis meses ligeramente por debajo de los valores de referencia (3 pg/l), observándose una tendencia a disminuir en los grupos C y E, pero no en el consumo de los PDH.

Se ha sugerido que el metabolismo de los folatos podrían estar desequilibrados en la uremia. La IRC podría disminuir su absorción intestinal y también se ha observado que los aniones retenidos en la uremia podrían inhibir su transporte a través celulares de las membranas. También se ha descrito que un aumento en el plasma de proteínas de unión al ácido fólico en pacientes con IRC en prediálisis, podría falsear, en el sentido de reducir la concentración sérica de ácido fólico, cuando esta deficiencia no es real (Chazot y Kopple, 2004).

Además, las bajas ingestas, comentadas anteriormente, podrían haber contribuido a la situación de deficiencia presente en estos pacientes.

5.4.6. Homocisteína.

Los resultados obtenidos para los niveles circulantes de este aminoácido durante los primeros seis meses de intervención, indican la presencia de una hiperhomocisteinemia moderada al comienzo de los experimentos, apreciándose una clara tendencia a incrementar en el grupo de pacientes que ingieren los PDH.



Estos resultados coinciden con trabajos anteriores en los que se han descrito niveles elevados de homocisteína en pacientes con IRC. Los niveles plasmáticos de homocisteína se han correlacionado positivamente con los niveles de creatinina y negativamente con la FG y con la excreción renal de proteínas, hecho que puede

explicarse porque parte de la homocisteína en plasma se encuentra unida a proteínas y podría perderse en mayores cantidades en orina (Chazot y Kopple, 2004).

La elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína se recose como un factor de riesgo independiente para la enfermedad vascular en pacientes no urémicos y en pacientes con IRC.

Normalmente ocurre un descenso del 30 al 50% en los niveles plasmáticos de homocisteína como consecuencia de la administración de ácido fólico, pero solo algunos pacientes alcanzan los niveles normales de homocisteína plasmática. Se ha demostrado que el tratamiento es más eficaz cuando se combina con vitamina B₆ y B₁₂ (Chazot y Kopple, 2004).

CONCLUSIONES

Conclusión primera: *Sobre la ingesta de energía y nutrientes.*

En ninguno de los controles realizados (inicio, 6 y 12 meses), las ingestas energéticas medias alcanzan el 100% de las IR para este tipo de enfermos, situación que podría responder a la dificultad de ajustar dietas hipoproteicas y/o a la anorexia que se manifiesta en la IRC. Esta circunstancia constituye la principal causa de los desequilibrios observados en la ingestas de micronutrientes.

A excepción de la tiamina, cobalamina vitamina C, niacina, sodio, potasio y fósforo las ingestas del resto de minerales y vitaminas son deficitarias en todos los grupos experimentales.

El cumplimiento de los consejos dietéticos en los pacientes a los que se les enseña a elaborar una dieta equilibrada es mayor a los seis meses, mostrando una tendencia a abandonar dicha dieta a medida que avanza el periodo experimental.

El uso de los productos dietéticos bajos en proteínas, en la elaboración de una dieta equilibrada, facilita alcanzar las ingestas recomendadas de macronutrientes (proteínas, glúcidos, grasa y colesterol) y parte de los micronutrientes (riboflavina, piridoxina, sodio, potasio, fósforo,). En este grupo de pacientes, las ingestas del resto de micronutrientes parecen estar, fundamentalmente, ligadas a la de energía.

Conclusión segunda: *Sobre la evaluación de la progresión de la IRC.*

Los parámetros bioquímicos empleados para evaluar la evolución de la IRC durante el periodo de estudio, en general no muestran cambios significativos a lo largo del periodo experimental

Conclusión tercera: *Sobre los niveles plasmáticos de macrominerales y elementos traza.*

A pesar de las ingestas medias deficientes de gran parte de estos elementos y de la evolución de la enfermedad, los valores plasmáticos medios de los elementos estudiados se mantienen, en todos los casos, por encima de los valores de referencia empleados para definir un estado de deficiencia. Estos resultados pueden ser la consecuencia de la capacidad del organismo para regular las concentraciones óptimas de los elementos, independientemente de las ingestas dietéticas dentro de ciertos márgenes y de que durante el periodo de estudio la evolución natural de la enfermedad no ha alcanzado niveles suficientes para alterar el estatus de estos elementos.

Conclusión cuarta: *Sobre los niveles plasmáticos de elementos ultratraza.*

La ausencia de datos bibliográficos sobre la mayor parte de estos elementos nos impide conocer si el estatus en estos elementos es el adecuado para este tipo de pacientes. Esperamos que los datos que presentamos en este estudio puedan ayudar en un futuro próximo a establecer definitivamente su esencialidad, funciones y nivel de requerimientos en la nutrición humana, así como las alteraciones de su metabolismo y requerimientos en la IRC.

Conclusión quinta: *Sobre la valoración bioquímica de las vitaminas hidrosolubles.*

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto, a pesar de la presencia de la IRC el riesgo de deficiencia en tiamina, riboflavina, piridoxina y cobalamina de los pacientes que han participado en nuestro estudio es muy bajo. Sin embargo, hemos observado un moderado riesgo de deficiencia para el ácido fólico y homocisteína.

Conclusión sexta

Teniendo en cuenta que en un estudio anterior de nuestro equipo se demostró, mediante el uso del cuestionario de salud SF-36, que el disponer de alimentos elaborados bajos en proteína que ayuden a elaborar la dieta de los pacientes, permitía una mejora significativa de su calidad de vida. En nuestra opinión un mejor ajuste en minerales y

vitaminas de estos productos aseguraría unas ingestas correctas en micronutrientes y podría evitar posibles deficiencias de estos nutrientes derivadas de su uso a largo plazo.

Adrogué HJ. Glucose homeostasis and the kidney. *Kidney Int* 1992;42:1.266-1.282

Aggarwal HK, Nand N, Singh S, Singh M, Hemant, Kaushik G. Comparison of oral versus intravenous iron therapy in prediayis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *J Assoc Physicians India*. 2003 Feb;51:170-4.

Allegra Y, Mengozzi G, Martimbianco L, Vasile A. Glucose-induced insulin secretion in uremia: effects of aminophylline infusion and glucosa loads. *Kidney Int* 1990; 38: 1. 146-1. 150.

American Dietetic Association. Nutrition management of chronic renal insufficiency. In: Chicago Dietetic Association and South Urban Dietetic Association, eds. *Manual of Clinical Dietetics* Chicago, 1996:521-534

Annuk M, Fellstrom B, Akerblom O, Zilmer K, Vihalemm T and Zilmer M. Oxidative stress markers in pre-uremic patients. *Clin Nephrol* 2001; 56(4):308-314.

Aparicio M, Chauveau P, Combe C. Low protein diets and outcome of renal patients. *J Nephrol* 2001; Vol.14 n°6:433-439

Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991 ;3 9:169-83

Arnadottir M. Pathogenesis of dyslipoproteinemia in renal insufficiency: The role of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57(1): 1-11.

Attman P-O, Samuelson O, Alaupovic P. Lipoprotein Metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 573-592.

Avasthi G, Singh HP, Katyal JC, Avasthi R, Aggarwal SP. Copper, zinc, calcium and magnesium in chronic renal failure. *J Assoc Physicians India*. 1991 Jul; 39(7): 53-4.

Bankir L, Bouby N, Trinh-Trang-Tan M-M. Possible involvement of vasopressin and urine concentrating process in the progression of chronic renal failure. *Kidney Int* 1989; 36(suppl 27):32-37.

Barcelli UO. Effect of dietary prostaglandin precursors on the progression of renal disease in animals. *Kidney Int* 1991; 39 (suppl 31):57-64

Barsotti G, Giannoni A, Morelli M, Lazzeri M, Viarnis I, Baldi R, Giovanetti S. The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. *Clin Nephrol* 1984; 21:54-69.

Barsotti G, Oldrizzi L, Gentile MG, Del Vecchio L. *Linee guida per la terapia conservativa dell'insufficienza renale crónica. Giornale Italiano di Nefrología* 1999; 16:5-13.

Bastani B, Jain A, Pandurangan G. Incidence of side-effects associated with high-dose ferric gluconate in patients with severe chronic renal failure. *Nephrology*. 2003 Vol 8 Issue 1 Page 8.

Bichara M, Mercier O, Borensztein P, Paillard M. Acute metabolic acidosis enhances circulating parathyroid hormone, which contributes to the renal response against acidosis in the rat. *J Clin Invest* 1990; 86:430-443.

Bliss ZD, Settle RG. Potential therapeutic benefits of dietary fiber for renal patients. En: *Kopple J, Mitch W, ed. Renal nutrition, report of the eleventh Ross roundtable on medical issues*. Columbus, Ohio: Ross Laboratories, 1991; 94-99.

Bogolepova AE, Kuznetsova AA, Lukichev BG, Natochkin IuV, Parshukova OIu, Prutskova NP, Shakhmatova EI. Mechanism of kidney participation in maintaining osmotic and ion homeostasis in chronic renal failure. *Urologiia*. 2000; (3):5-8.

Campese VM, Mozayeni P, YE S, Gumbard M. High salt intake inhibits nitric oxide synthase expression and aggravates hypertension in rats with chronic renal failure. *J Nephrol*. 2002 ; 15 (4): 407-13

Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL, Levey AS, Kehayias JJ, Dwyer JT et al. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 ;135:956-76

Caticha O, Norato DY, Tambascia MA, Santana A, Stephanou A, Sarlis NJ. Total body zinc depletion and its relationship to the development of hyperprolactinemia in chronic renal insufficiency. *J Endocrinol Invest.* 1996 Jul-Aug;19(7):441-8.

Chazot C, Kopple JD. Vitamin Metabolism and Requirements in Renal Disease and Renal Failure. En Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease.* Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 315-356.

Chen SM, Liao JF, Kuo CD, Ho LT. Intestinal absorption and biliary secretion of zinc in rats with chronic renal failure. *Nephron Physiol.* 2004;96(4):113-20.

Cokroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 15:31-41

Combe C, Deforges-Lasseur C, Caix J, Pommereau A, Marot D, Aparicio M. Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:412-418

Conte G, Bellizzi V, Cianciaruso B, Minutolo R, Fuiano G, De Nicola L. Physiologic role and diuretic efficacy of atrial natriuretic peptide in health and chronic renal disease. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S28-32.

D'Amico G, Gentile MG. Influence of diet on lipid abnormalities in human renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:151-157

Davis TA, Klahr S. Exercise and nutrition in patients with renal disease. En: *Mitch WE; Klahr S, eds. Nutrition and the kidney.* Boston:Little,Brown and company, 1 988;277-298.

Davis TA, Klhar S. Exercise and nutrition in patients with renal disease. En: *Mitch WE; Klahr S, eds. Nutrition and the Kidney*. Boston: Little, Brown and company, 1988;277-298.

De Fronzo RA, Smith D, Alvestrand A. Insulin action in uremia. *Kidney Int* 1983; 24(suppl 16):102-114

Del Prato S, Castellino P, Simonson DC, De Fronzo RA. Hyperglucagonemia and insulin-mediated glucose metabolism. *J Clin Invest* 1987;79:547-556

D'Haese PC, Couttenye MM, Lamberts LV, Elseviers MM, Goodman WG, Schrooten I, Cabrera WE, De Broe ME. Aluminum, iron, lead, cadmium, copper, zinc, chromium, magnesium, strontium, and calcium content in bone of end-stage renal failure patients. *Clin Chem*. 1999 Sep;45(9):1548-56.

Donadio JV, Jr. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in renal disease. En: Kopple J, Mitch W, eds. *Renal nutrition, report of the eleventh Ross roudtable on medical issues*. Columbus, Ohio: Ross Laboratories, 1991; 7681

Falkenhain ME, Hartman JA, Hebert L. Nutritional Management of Water, Sodium, Potassium, Chloride, and Magnesium in Renal Disease and Renal Failure. En Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 287-298.

Fantuzzi AL, Bedogni G. *Dieta ipoproteica e insufficienza renale crónica*. Utet S.p.A, divisione periodici scientifici; Bianca & Volta, Truccazzano (MI), 2001.

Fernández E. Papel cardiovascular del fósforo. Server de Nefrologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida, Spain

Frank T, Bitsch R, Maiwald J, Stein G. : *Int J Clin Pharmacol Ther*. Alteration of thiamine pharmacokinetics by end-stage renal disease (ESRD). 1999 Sep;37(9):449-55.

Frank T, Czeche K, Bitsch R, Stein G. Assessment of thiamin status in chronic renal failure patients, transplant recipients and hemodialysis patients receiving a multivitamin supplementation. *Int J Vitam Nutr Res*. 2000 Jul;70(4):159-66.

Gil A, Gil F. Oligoelementos: Yodo, Cinc, Cobre, Selenio, Manganeso, Molibdeno, Cromo y Cobalto. En: Tojo R, eds. *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Barcelona. Doyma.2001: 199-242.

Gil F, Gil A. Nuevos Oligoelementos con Valor Nutricional. En: Tojo R, eds. *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Barcelona. Doyma. 2001: 245-254.

Gilmour ER, Hartley GH, Goodship THJ. Trace Elements and Vitamins in Renal Disease. En Mitch WE, Klahr S, eds. *Handbook of Nutrition and the Kidney*. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1998: 107-122.

Goldstein DJ. Assessment of Nutritional Status in Renal Diseases. En Mitch WE, Klahr S, eds. *Handbook of Nutrition and the Kidney*. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1998: 45-86.

Gómez Aracena J, Montellano MA, García Mulero L, Mataix J, Llopis J. Manual fotográfico para encuestas alimentarias. 2ª ed. Aumentada. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INCYTA). Universidad de Granada. 1996

Gómez Campderá FJ, Valderrábano Quintana F. Dieta e insuficiencia renal. *Revista clínica española*, vol 198, núm 9, sep 1998 . 561-563

González EA, Martin KJ. Calcium, Phosphorus, and Vitamin D. En Mitch WE, Klahr S, eds. *Handbook of Nutrition and the Kidney*. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1998: 87-106.

Goodman A, Lemann J, Lennon E, Ralman AS. Production, excretion and net balance of fixed acid in patients with renal acidosis. *J Clin Invest* 1965; 44:495-506.

Gretz N, Lasserre J, Strauch M. Caloric supplements for patients on low-protein diets? *Nephron* 1988; 50:129-132.

Guarnieri GF, Toigo G, Situlin R, Carraro M, Tamaro G, Lucchesli A, et al. Nutritional state in patients on long-term low-protein diet or with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1989; 36(suppl 27):195-200.

HakinRM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1.319-1328

Hara Y, May RC, Kelly RA, Mitch WE. Acidosis, not azotemic, stimulates branched-chain, amino acid catabolism in uremic rats. *Kidney Int* 1987;32:808-814.

Hatch M, Freel RW, Vaziri ND. Local upregulation of colonic angiotensin II receptors enhances potassium excretion in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 274: F275-F282.

Hida M, Fujii H, Satoh T. Vitamin and mineral status in chronic renal failure-the effect of protein restriction. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1994 Jun;36(6):740-5.

Hsu C, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency.

Ibels LS, Alfrey AC, Haut L, Huffer WE. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med* 1978; 298:122-126

Irish AB, Thompson CH, Kemp GJ, Taylor DJ, Radda GK. Intracellular free magnesium concentrations in skeletal muscle in chronic uraemia. *Nephron*. 1997;76(1):20-5.

Jackson H, James G. European guidelines for the nutritional care of renal patients, 4th European Forum of the European Federation of the Associations of Dietitians, Assisi, 2001 (abstract)

Jungers PY, Nguyen-Khoa T, Joly D, Choukroun G, Massy ZA, Jungers P. Frequency of anemia and indications for treatment with epoetin in chronic renal failure at the pre-dialysis stage. *Presse Med*. 2003;32(5):212-6.

Kasiske BL, Lakatua ID, Ma JZ, Louis IA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Diseases* 1998; 31(6): 954-961.

Kiernan MC, Walters RJ, Andersen KV, Taube D, Murray NM, Bostock H. Nerve excitability changes in chronic renal failure indicate membrane depolarization due to hyperkalaemia. *Brain*. 2002;125:1366-78.

Kimmel PL, Langman CB, Bognar B, Faugere MC, Chawla LS, Watkins DW, Malluche HH. Zinc nutritional status modifies renal osteodystrophy in uremic rats. *Clin Nephrol*. 2001 Dec;56(6):445-58.

Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Gaggiola AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *N Engl J Med* 1994; 330:877-884

Klahr S. Effects of renal insufficiency on nutrient metabolism and endocrine function. En: *Mitch WE, Klahr S, eds. Handbook of Nutrition and the kidney*. 4^a Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 24-41.

Kopple ID, Monteon FJ, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986; 29:734-742.

Kopple JD, Berg R, Houser H, Steinman TI, Teschan P. Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1989; 36 (suppl 27): S184-94.

Kopple JD. Nutritional management of nondialyzed patients with chronic renal failure. En: *Kopple JD, Masriy SG, eds. Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997; 479-561.

Larrubia M. Evaluacion del estado nutricional en enfermos con insuficiencia renal cronica ante una intervencion dietetica con dieta hipoproteica. Tesis doctoral. Universidad de Granada

Lim CS, Vaziri ND. The effects of iron dextran on the oxidative stress in cardiovascular tissues of rats with chronic renal failure. *Kidney International*. May 2004. Vol 65 Issue 5 Page 1802.

Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciante G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet* 1991 ;337:1299- 304.

Mack RMK, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 377-382.

Maddock RK, Bloomer HA, De St. Jeor SW. Low protein diets in the management of renal failure. *Ann Int med* 1968; 69:1003-1008.

Mafra D, Cuppari L, Cozzolino SM. Iron and zinc status of patients with chronic renal failure who are not on dialysis. *J Ren Nutr*. 2002 Jan;12(1):38-41.

Mak RH. Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1992; 41:1.049-1.054.

Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:2178-2183.

Maroni BJ. Requirements for protein, calories and fat in the predialysis patient. En: Mitch WF, Klahr S. eds. *Nutrition and the kidney* (2nd ed). Boston: Little, Brown and Company, 1993:185-212

Maroni BJ. Requirements for protein, calories and fat in the predialysis patient. En: Mitch WE, Klahr S eds. *Handbook of nutrition and the kidney* (3rd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:144-165.

Maschio G, Oldrizzi L, Rugiu C, Losehiavo C. Serum lipids in patients with chronic renal failure on long-term, protein-restricted diets. *Am J Med* 1989: 87:51-54.

Mataix FJ y Garcia-Luna PP. Nutrición en situaciones patológicas: Enfermedades renales. En : *Nutrición y alimentación humana II*. Ed. Ergón 2002. (58): 1339-1358

Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez de Victoria E, Sánchez J y Obregón A. Tablas de composición de alimentos españoles. 3ª Edición. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada, 1998.

Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(2):125-30.

May RC, Masud T, Logue B, Beyley J, England B. Chronic metabolic acidosis accelerates whole body proteolysis and oxidation in awake rats. *Kidney Int* 1992; 41: 1.535-1.542.

McGregor DO, Dellow WJ, Lever M, George PM, Robson RA, Chambers ST. Dimethylglycine accumulates in uremia and predicts elevated plasma homocysteine concentrations. *Kidney Int*. 2001 Jun;59(6):2267-72.

Mehrotra R, Kopple JD. Nutrition and Anemia in End-Stage Renal Disease. En Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 369-378.

Michimata M, Kazama I, Mizukami K, Araki T, Nakamura Y, Suzuki M, Wang W, Fujimori K, Satomi S, Ito S, Imai Y, Matsubara M. Urinary concentration defect and limited expression of sodium cotransporter, rBSC1, in a rat model of chronic renal failure. *Nephron Physiol*. 2003; 93(2): p34-41.

Mitch WE. Dietary requirements for protein and calories in the predialysis patient. En: *Mitch WE, Klahr S. Handbook of Nutrition and the Kidney*. 4 Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 24-41.

Moe SM, Drúke TB. Management of Secondary Hiperparathyroidism: The Importance and the Challenge of Controlling Parathyroid Hormone Levels Without Elevating Calcium, Phosphorus, and Calcium-Phosphorus Product. *American Journal of Nephrology*. 2003; 23:369-379.

Moe SM. Calcium, Phosphorus, and Vitamin D Metabolism in Renal Diseases and Chronic Renal Failure. En Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 261-286.

Mountokalakis TD. Magnesium metabolism in chronic renal failure. *Magnes Res*. 1990;3(2):121-7.

Murase T, Cattran DC, Rubenstein B, Steiner G. Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma, a possible cause of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1975; 24:1.279- 1.286.

Mydlik M, Derzsiova K. Vitamin levels in the serum and erythrocytes during erythropoietin therapy in hemodialyzed patients. *Bratisl Lek Listy*. 1999 Aug;100(8):426-31.

Natochkin IuV, Bogolepova AE. Possible mechanisms of polyuria in progressive chronic renal failure. *Ter Arkh*. 2000;72(6):15-20.

Natochkin YV, Bogolepova AE, Kuznetsova AA, Shakhmatova EI. Study of the role of prostaglandin E2 in urine flow regulation in chronic renal failure. *Scand J Urol Nephrol*. 2000; 34(5): 327-30.

Nielsen FH. Ultratrace Minerals. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 1999: 283-303.

Ongajooth L, Ongajyooth S, Likidlilid A, Chantachum Y, Shayakul C, Nilwarangkur. Role of lipid peroxidation, trace elements and anti-oxidant enzymes in chronic renal disease patients. *J Med Assoc Thai*. 1996 Dec;79(12):791-800 S.

Painter PL. Exercise considerations for predialysis in patients with chronic renal failure. En: Kopple J, Mitch W, eds. Renal nutrition, report of the eleventh Ross roudtable on medical issues. Columbus, Ohio: Ross Laboratories, 1991; 39-45.

Park TJ, Cho JT, Yung SC, Kwon HJ. The clinical significance of serum zinc and copper concentration in chronic renal failure. *Abstract of the 19th Scientific Meeting of the Korean Society of Neurology*. 1999; May, Seoul.

Pavlov SB. Copper and zinc metabolic derangement in patients with chronic pyelonephritis developing nephrosclerosis and renal insufficiency. *Urol Nefrol (Mosk)*. 1998 Jan-Feb;(1):7-9.

Pereira Cunill JL, Pumar López A, García Luna PP. Dieta y ácidos grasos omega-3. En: García Luna PP, eds. *Introducción a la nutrición clínica y dietética*. Sevilla: Junta de Andalucía, 1990; 71-77.

Podracka L, Sasinka M, Racz O, Sipulova A, Gayova E, Horska M, Boor A. Relation between metabolism of trace elements and the antioxidant defense system in chronic nephropathies. *Cas Lek Cesk*. 1999 May 24;138(11):337-9.

Ratsch IM, Catassi C, Venina E et al. Energy and nutrient intake of patients with mild-to-moderate chronic renal failure compared with healthy children: an Italian multicentre study. *Eur J Pediatr* 1992;151:701-705.

Rizza RA, Mandarino LA, Genest J, Barker BA, Gerich TE. Production of insulin resistance by hyperinsulinemia in man. *Diabetologia* 1985; 28:70-75.

Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. NY:McGraw-Hill 2001:578-646.

Sanai T, Okuda S, Onoyama K, Motomura K, Osato O, Hori K, Iseki K, Fujishirna M. Effect of different doses of aluminum hydroxide on renal deterioration and nutritional state in experimental chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17:160-165.

Sauberlich HE. *Laboratory test for the assessment of nutritional status*. London. CRC Press.1999

Sharma SK, Singh R, Patney NL, Singh JB, Sharma AP. Serum magnesium levels in chronic renal failure. Clinical significance and correlation with sodium potassium and calcium. *J Assoc Physicians India*. 1990 ;38(8):569-71.

Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakawa M, Morii H. Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int* 1992; 41:1.653-1.661

Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z, Deutsch V, Irony M, Schwartz D, Baruch R, Yachnin T, Steinbruch S, Iaina A. The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period. *Clin Nephrol.* 2001 Mar; 55(3): 212-9.

Slomovitz LA, Monteon FJ, Grosvenor M, Laidlaw SA, Kopple ID. Energy expenditure in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1989; 35:704-711.

Sondheimer JH, Mahajan SS, Rye DL, Abu-Hamdan DK, Migdal SD, Prasad AS, Mc Donald FD. Elevated plasma copper in chronic renal failure. *American journal of clinical nutrition.* 1988; Vol 47: 896-899.

Stoecker BJ. Chromium. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 277-282.

Ter Wee PM, Donker AJM. Clinical strategies for arresting progression of renal disease. *Kidney Int* 1992; 42 (suppl 38): 114-120.

Tilkian EF, Tzekov VD, Pandeva SM, Kumchev EP, Nikolov DG, Dimitrakov JD, Dimitrakov DD. Epoetin-beta (Recormon-Roche) in the treatment of renal anemia in patients with chronic renal failure. *Folia Med (Plovdiv).* 2000;42(3):11-5.

Triolo G. Guidelines for the treatment of anemia in chronic renal failure. *G Ital Nefrol.* 2003 Sep-Oct; 20 Suppl 24: S61-82.

Umeakunne K. Approaches successful nutrition intervention in renal disease. En: *Mitch WE, Klahr S, eds. Handbook of Nutrition and the kidney.* 4^a Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002; (15):293-325

Vanholder R, Cornelis R, Dhondt A, Lameire N. The role of trace elements in uraemic toxicity. *Nephrol dial transplant*. 2002; 17 Suppl 2:2-8.

Vanholder R, Cornelis R, Dhondt A, Lameire N. Trace Elements Metabolism in Renal Disease. En Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 299-314.

Vaziri ND, Dicus M, Ho ND, Boroujerdi-Rad L, Sindhu RK. Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency. *Kidney Int*. 2003 Jan; 63(1):179-85.

Vaziri ND, Liang K. Down-regulation of tissue lipoprotein lipase expression in experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 1996;50(6): 1928-35.

Wolfson M. Causes, manifestations and assessment of malnutrition in chronic renal failure. En; Kopple ID, Massry SG, eds *Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Williams & Wilkins 1997; 245-256

Zhou X-J, Fadda GZ, Perna AF, Massry SG. Phosphate depletion impairs insulin secretion by pancreatic islets. *Kidney Int* 1991; 39:120-128.

Zwettler U, Fliser D, Nowicki M, Ritz E. OACE inhibition does not interfere with acute extrarenal or renal potassium disposal in chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46(3):185-9.

Zwolińska D, Grzeszczak W, Kilińska-Pstrusińska K, Szprynger K, Szczepańska M. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology Journal of the International Pediatric Nephrology Association*. 2004 Faltan las paginas.