



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA

APORTACIÓN DE LA BIOIMPEDANCIA ESPECTROSCÓPICA EN
LA VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL Y DE
HIDRATACIÓN DEL PACIENTE EN HEMODIÁLISIS:
IMPACTO EN LA MORBI-MORTALIDAD

M^a VICTORIA MORENO MUÑOZ

2015



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: María Victoria Moreno Muñoz

 <http://orcid.org/0000-0003-3966-5942>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina y Dermatología

D. DOMINGO HERNÁNDEZ MARRERO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA Y JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MALAGA

CERTIFICA:

Que **D^a María Victoria Moreno Muñoz**, ha obtenido y estudiado personalmente el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada: **“Aportación de la bioimpedancia espectroscópica en la valoración del estado nutricional y de hidratación del paciente en hemodiálisis: impacto en la morbimortalidad”**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo el que suscribe revisado la presente Tesis y estando conforme para ser juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en Málaga, a 29 de Septiembre de 2015.



Fdo: Domingo Hernández Marrero.

Boulevard Louis Pasteur, 32. 29071 MÁLAGA. Tfno: 952 13 16 15. Fax: 952 13 15 11

D^a. BLANCA RAMOS FREUDO, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y MÉDICA
ADJUNTA DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL
UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada **“Aportación de la bioimpedancia espectroscópica en la valoración del estado nutricional y de hidratación del paciente en hemodiálisis: impacto en la morbimortalidad”** ha sido realizada bajo mi dirección por **D^a M^a Victoria Moreno Muñoz** .

Una vez redactada, la presente Tesis ha sido revisada por mí y doy conformidad para que pueda ser presentada y aspirar al Grado de Doctor en Medicina ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes extiendo el presente en Málaga, a 29 de Septiembre de 2015.

Fdo: Blanca Ramos Freudo



A Luís, que me animó y acompañó en esta aventura.

A Beatriz, por el tiempo que le robé.

A Lidia, Carmelo , Jose María; siempre en mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero mostrar mi agradecimiento al Dr. Hernández, director de esta tesis, por el interés e ilusión que manifestó desde el primer momento en que le presenté el proyecto. Su guía, sugerencias y correcciones han sido fundamentales para que este trabajo vea la luz.

A la Dra. Ramos, codirectora de la tesis, por la generosidad con la que me transmitió siempre sus conocimientos y experiencia, los cuales me han servido tanto en el ejercicio diario de mi profesión, como en la realización de este estudio.

Gracias a mi amigo Pedro García Fortea, por sus consejos y su ayuda desde el inicio, cuando la tesis era solo una idea, y no sabía ni por dónde empezar.

A Fresenius Medical Care España, en especial a su director médico, Dr. Jose Ignacio Merello, quien posibilitó la financiación del proyecto; y a todo el equipo médico y de enfermería de las clínicas de Fresenius en Málaga y Antequera, por su colaboración desinteresada en las diferentes fases del mismo.

A Pedro Ruiz Esteban, que dedicó parte de su tiempo en ayudarme en los aspectos técnicos e informáticos, y a la Dra. Martina Álvarez que me orientó en los trámites previos a la lectura.

Por último, quiero dar las gracias a mi esposo e hija, a mi hermana Conchita, y a mi amiga Isabel, quienes me han escuchado y animado, y sin cuyo apoyo este trabajo no habría sido posible.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

JUSTIFICACIÓN	1
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	3
Hipótesis de trabajo.....	3
Objetivo principal.....	3
Objetivos secundarios.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
1.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	5
2.- MORBIMORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	6
3.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA ERC	7
4.- EL FENÓMENO DE EPIDEMIOLOGÍA INVERSA	7
5.- ANALISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL.....	10
5.1- Niveles y compartimentos corporales	10
5.1.1.- Modelo de dos compartimentos	10
5.1.2.- Modelo de tres compartimentos.....	11
5.1.3.- Modelo de cuatro compartimentos.....	11
5.1.4.- Modelo multicompartmental	12
5.2.-Modelos matemáticos de composición corporal	13
5.3.-Relación entre compartimentos corporales	13
5.4.- Modelo general de análisis de la composición corporal	14
5.5.-Técnicas de análisis de la composición corporal	15
5.5.1.- Análisis de activación de neutrones	15
5.5.2.- Densitometría hidrostática	15
5.5.3.- Dilución isotópica.....	15
5.5.4.- Potasio corporal total	16
5.5.5.- Absorciometría	16
5.5.6.- Resonancia magnética	16
5.5.7.- Tomografía computarizada.....	17
5.5.8.- Pletismografía por desplazamiento de aire (PDA).....	17

5.5.9.- Ecografía	17
5.5.10.- Antropometría	18
5.5.11.- Análisis por bioimpedancia (BIA).....	18
6.- BIOIMPEDANCIA ELECTRICA.....	19
6.1- Bases físicas de la bioimpedancia eléctrica.....	19
6.2.- Cálculo de volúmenes mediante BIA.....	22
6.3- Clasificación de los métodos de bioimpedancia eléctrica.....	24
6.3.1.- Según la posición de los electrodos	24
6.3.2.- Según la interpretación del valor de la impedancia.....	26
6.3.3.- Según la frecuencia de la corriente alterna aplicada	28
6.4.- Principios de la bioimpedancia espectroscópica.....	30
6.4.1.- Descripción del modelo de composición corporal.....	31
6.4.2.- Parámetros de hidratación tisular del modelo.....	33
6.4.3.- Validación del modelo y de los resultados.....	33
7.- SÍNDROME DE DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO.....	35
7.1.- Prevalencia del síndrome de desgaste proteico-energético.....	35
7.2.-Etiopatogenia del síndrome de DPE.....	36
7.3.- Criterios diagnósticos de DPE propuestos por la Sociedad Renal Internacional de Nutrición y metabolismo (ISRNM).....	37
7.4.- El score MIS en la valoración del síndrome de DPE	38
7.5.- Implicaciones clínicas del síndrome de DPE.....	39
7.6.- Aportación de la bioimpedancia espectroscópica en la valoración nutricional.....	41
8.- INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	43
9.- VALORACIÓN DEL ESTADO DE HIDRATACIÓN	45
9.1- Concepto de peso seco	46
9.2.- Métodos de valoración del estado de hidratación	48
9.2.1.- Criterios clínicos	48
9.2.2.- Ecografía de la vena cava inferior	48
9.2.3.- Monitorización del volumen sanguíneo.....	49
9.2.4.- Marcadores bioquímicos.....	50
9.2.5.-Ecografía pulmonar	50
9.2.6.-Bioimpedancia.....	51

9.3.- Aportación de la bioimpedancia espectroscópica en la valoración del estado de hidratación	52
MATERIAL Y MÉTODOS	57
1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	57
2.- MARCO DEL ESTUDIO	57
3.- DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	57
4.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	58
4.1.- Criterios de inclusión y exclusión.....	58
4.2.- Comorbilidad	59
4.3.- Etiología de la enfermedad renal crónica y función residual	59
4.4.- Parámetros relacionados con el tratamiento sustitutivo	60
4.5.- Tratamiento farmacológico	61
4.6.- Diagrama de flujo del estudio.....	62
5.- TECNICAS EMPLEADAS Y EXPLORACIONES	62
5.1.- Medidas antropométricas	62
5.2.- <i>Score</i> de desnutrición-inflamación (MIS).....	64
5.3.- Medidas de bioimpedancia.....	66
5.3.1.- Equipo necesario.....	66
5.3.2.- Protocolo de medición.....	67
5.3.3.- Periodicidad de las mediciones	68
5.3.4.- Calidad de las mediciones.....	68
5.3.5.- Parámetros medidos o derivados de la medición con BCM [®]	69
5.3.6.- Parámetros semanales de sobrehidratación	71
6.- DETERMINACIONES DE LABORATORIO.....	73
7.- CRONOGRAMA DEL ESTUDIO	74
8.- VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL	75
8.1.- Valoración de DPE (desgaste proteico energético) según criterios ISRNM.....	75
8.2.- Estado nutricional según score MIS.....	76
8.3.-Valoración del estado nutricional según los parámetros de bioimpedancia	76
9.- VALORACIÓN DEL ESTADO DE HIDRATACIÓN	77
10.- ANALISIS DE LA MORBI- MORTALIDAD.....	77

11.- EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS	78
11.1.- Análisis descriptivo de cada variable.....	78
11.2.- Análisis bivalente	78
11.3.- Análisis de la evolución en el tiempo	79
11.4.- Curvas ROC.....	79
11.5.- Supervivencia	80
11.6.- Análisis multivariante	80
RESULTADOS.....	81
1.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN	81
1.1.- Datos demográficos.....	81
1.2.- Parámetros analíticos basales	81
1.3.- Características antropométricas de la población.....	82
1.4.- Medidas basales de bioimpedancia	84
1.4.1.- Medidas basales de bioimpedancia en el global de la muestra.....	84
1.4.2.- Medidas basales de bioimpedancia. Diferencias por sexo.....	85
1.4.3.- Medidas basales de bioimpedancia. Diferencias por terciles de edad	86
1.4.4.- Medidas basales de bioimpedancia. Diferencias por terciles de IMC.....	87
2.- VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL.....	88
2.1.- Prevalencia de malnutrición según criterios ISRNM	88
2.2.- Valoración del estado nutricional según el <i>Score MIS</i>	93
2.3.- Valoración del estado nutricional según los parámetros de bioimpedancia	95
2.4.- Prevalencia de DPE según las distintas herramientas.....	96
3.- VALORACIÓN DE LA SOBRESHIDRATACIÓN	96
3.1- Prevalencia de sobrehidratación.....	96
3.2.- Características clínicas de los pacientes sobrehidratados	97
4.- CORRELACIÓN DE LA BIOIMPEDANCIA CON LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS.....	100
4.1.- Correlación entre los parámetros de bioimpedancia.....	100
4.2- Correlación bioimpedancia-parámetros antropométricos	100
4.3 - Correlación bioimpedancia-parámetros bioquímicos nutricionales	101
4.4.- Correlación bioimpedancia-parámetros inflamatorios.....	102

5.- EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO	103
5.1.- Cambios en la composición corporal y en los datos analíticos entre el inicio y el final del periodo . Global de la muestra	103
5.2.- Cambios en la composición corporal y en los datos analíticos durante el seguimiento en el global de la muestra.....	104
5.3.- Evolución en el tiempo por grupos.....	107
6.- ANALISIS DE LA MORBIMORTALIDAD	113
6.1-Ingresos hospitalarios.....	113
6.1.1.- Causas de ingreso hospitalario	113
6.1.2. Características clínicas y demográficas de los pacientes ingresados.....	114
6.1.3. Parámetros analíticos basales de los pacientes ingresados	114
6.1.4.- Tratamientos farmacológicos de los pacientes ingresados.....	115
6.1.5.- Valores basales de bioimpedancia en los pacientes ingresados	116
6.1.6.- Evolución de los parámetros analíticos de los pacientes ingresados.....	117
6.1.7.- Evolución de los parámetros de bioimpedancia en los pacientes ingresados	117
6.2.- Éxitus.....	118
6.2.1.- Supervivencia global	118
6.2.2.- Causas de mortalidad	119
6.2.3.- Características clínicas y demográficas de los pacientes fallecidos.....	120
6.2.4.- Parámetros analíticos basales de los pacientes fallecidos	121
6.2.5.- Tratamientos farmacológicos basales de los pacientes fallecidos	122
6.2.6.- Valores basales de bioimpedancia en los pacientes fallecidos	123
6.2.7.- Evolución de los parámetros analíticos en los pacientes fallecidos	123
6.2.8.- Evolución de los parámetros de bioimpedancia en los pacientes fallecidos.....	124
6.3.- Evento compuesto muerte-hospitalización.....	125
6.3.1.- Características demográficas basales de los pacientes	126
6.3.2.- Parámetros analíticos basales	126
6.3.3.- Tratamientos farmacológicos basales	127
6.3.4.- Valores basales de bioimpedancia.....	128
6.3.5.- Evolución de los parámetros analíticos	129
6.3.6.- Evolución de los parámetros de bioimpedancia.....	130

6.4.-Modelos predictivos para el evento compuesto.....	131
6.4.1.- Regresión de Cox univariante. Parámetros demográficos y analíticos	131
6.4.2.- Regresión de Cox con los parámetros de bioimpedancia ajustada por edad, sexo e IMC.....	133
6.4.3.- Análisis multivariante	137
DISCUSIÓN	143
1.-COMPOSICIÓN CORPORAL Y MORBIMORTALIDAD.....	144
2.-MARCADORES BIOQUÍMICOS NUTRICIONALES Y MORBIMORTALIDAD	149
3.- DPE SEGÚN CRITERIOS DEL ISRNM Y MORBIMORTALIDAD.....	154
4.- SCORE MIS Y MORBIMORTALIDAD.....	155
5.- INFLAMACIÓN Y MORBIMORTALIDAD	156
6.- CAUSAS DE MORTALIDAD E INGRESO HOSPITALARIO	158
7.- PREVALENCIA DE DPE	159
8.- CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DE BIOIMPEDANCIA Y MARCADORES BIOQUÍMICOS NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS.....	162
9.- EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO.....	165
9.1.-Cambios en la composición corporal y en los datos analíticos entre el inicio y el final del periodo (M0-M12). Global de la muestra.....	165
9.2.-Cambios en la composición corporal y en los datos analíticos durante el seguimiento en el global de la muestra	167
9.3.- Evolución en el tiempo por grupos	170
10.-LIMITACIONES DEL ESTUDIO	172
11.- FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN	173
CONCLUSIONES	175
BIBLIOGRAFÍA	177
ANEXO.....	193

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en la ERC.	7
Tabla 2. Modelos matemáticos de composición corporal.	13
Tabla 3. Parámetros de hidratación tisular en el modelo.	33
Tabla 4. Revisión de los estudios publicados sobre validación de los diferentes compartimentos analizados mediante BIS.	34
Tabla 5. Causas de Desgaste Proteico Energético.	37
Tabla 6. Criterios diagnósticos de DPE según ISRNM 2008.	38
Tabla 7. Repercusiones clínicas del síndrome de Desgaste Proteico Energético.	40
Tabla 8. Procedencia de la población de estudio.	58
Tabla 9. Etiología de la ERC.	59
Tabla 10. Dosis de diálisis.	61
Tabla 11. Tratamientos farmacológicos de la población de estudio.	61
Tabla 12. Score de Malnutrición-Inflamación.	65
Tabla 13. Parámetros medidos por bioimpedancia (I).	69
Tabla 14. Parámetros medidos por bioimpedancia (II).	70
Tabla 15. Parámetros de laboratorio. Métodos de determinación.	73
Tabla 16. Cronograma del estudio.	74
Tabla 17. Valoración nutricional según score MIS.	76
Tabla 18. Datos generales de la población.	81
Tabla 19. Parámetros analíticos basales.	82
Tabla 20. IMC según clasificación de la OMS 2004.	83
Tabla 21. Datos antropométricos basales.	83
Tabla 22. Medidas basales de bioimpedancia.	84
Tabla 23. Composición corporal en el momento basal. Diferencias por sexo.	85
Tabla 24. Composición corporal en el momento basal. Diferencias por terciles de edad.	86
Tabla 25. Composición corporal basal. Diferencias por terciles de IMC.	87
Tabla 26. Prevalencia de DPE según criterios ISRNM en el momento basal y final.	89
Tabla 27. Categorías DPE.	91
Tabla 28. Datos clínicos según presencia de DPE en el momento basal.	91
Tabla 29. Datos analíticos según presencia de DPE en el momento basal.	92
Tabla 30. Datos antropométricos y de bioimpedancia según presencia de DPE en el momento basal.	93
Tabla 31. Estado de nutrición según score MIS.	94
Tabla 32. Relación DPE según ISRNM y Score MIS.	95
Tabla 33. Valoración nutricional según bioimpedancia.	95
Tabla 34. Prevalencia de sobrehidratación.	97
Tabla 35. Características clínicas basales de los pacientes sobrehidratados.	98
Tabla 36. PCR y sobrehidratación durante el seguimiento.	99

Tabla 37. Correlaciones bivariadas entre parámetros de bioimpedancia.....	100
Tabla 38. Correlación bioimpedancia y parámetros antropométricos.	101
Tabla 39. Correlaciones bivariadas entre bioimpedancia y parámetros bioquímicos nutricionales.....	102
Tabla 40. Correlación bioimpedancia, parámetros inflamatorios y score MIS.	102
Tabla 41. Diferencia de medias en los parámetros de bioimpedancia M0-M12.	103
Tabla 42. Diferencia de medias en los parámetros bioquímicos M0-M12.....	103
Tabla 43. Medidas de los parámetros según la procedencia de los pacientes.	104
Tabla 44. Evolución de los parámetros de BIS a lo largo de 12 meses	104
Tabla 45. Evolución de los parámetros bioquímicos a lo largo de 12 meses	106
Tabla 46. Correlaciones bivariadas entre sobrehidratación y parámetros bioquímicos.....	107
Tabla 47. Curvas ROC para la PCR	108
Tabla 48. Cambios en parámetros de bioimpedancia M12-M0. Diabetes y Sexo.....	108
Tabla 49. Cambios en los parámetros de bioimpedancia M12-M0 según grado de inflamación.	109
Tabla 50. Cambios en los parámetros bioquímicos M12-M0. Diabetes y Sexo.	109
Tabla 51. Cambios en los parámetros bioquímicos M12-M0 según grado de inflamación.	110
Tabla 52. Características clínicas basales de los pacientes ingresados.	114
Tabla 53. parámetros analíticos basales de los pacientes ingresados.	115
Tabla 54. Tratamientos farmacológicos basales de los pacientes ingresados.	116
Tabla 55. Medidas basales de bioimpedancia de los pacientes ingresados.....	116
Tabla 56. Evolución de la albúmina y PCR en los pacientes ingresados.....	117
Tabla 57. Evolución de los parámetros de bioimpedancia en los pacientes ingresados.	118
Tabla 58. Características clínicas basales de los éxitus.	120
Tabla 59. Parámetros analíticos basales de los éxitus.....	121
Tabla 60. Tratamientos farmacológicos basales de los éxitus.	122
Tabla 61. Medidas basales de bioimpedancia de los pacientes fallecidos.....	123
Tabla 62. Evolución de los parámetros bioquímicos en los éxitus.	124
Tabla 63. Evolución de los parámetros de bioimpedancia en los éxitus.....	125
Tabla 64. Características clínicas basales de los pacientes que presentaron el evento compuesto.....	126
Tabla 65. parámetros analíticos basales. Pacientes que presentaron el evento compuesto	127
Tabla 66. Tratamientos farmacológicos basales. Pacientes que presentaron evento comp.	128
Tabla 67. Medidas basales de bioimpedancia en los pacientes que presentaron el evento compuesto.....	129
Tabla 68. Evolución de la albúmina y PCR en los pacientes con evento compuesto.	129
Tabla 69. Evolución de los parámetros de bioimpedancia en los pacientes con evento compuesto.....	130
Tabla 70. Regresión de Cox univariante para el evento compuesto.....	132
Tabla 71. Regresión de Cox (ajustada por edad, sexo e IMC) con los parámetros de bioimpedancia para el evento compuesto.....	133

Tabla 72. Curva ROC para el evento compuesto. parámetros de sobrehidratación.	135
Tabla 73. Parámetros de bioimpedancia según TAFO mínimo.....	136
Tabla 74. Análisis multivariante para el evento compuesto con AF50, AEC/ACT y AEC/AIC....	138
Tabla 75. Modelo 1. Parámetros bioquímicos individuales y TAFO mínimo.	138
Tabla 76. Modelo 2. Tafo mínimo, score MIS y PCR mediana.	139
Tabla 77. Modelo mínimo, DPE según criterios ISRNM y PCR mediana.	140

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de ERC en tratamiento sustitutivo en España.	6
Figura 2. Composición corporal. Niveles y compartimentos corporales.	12
Figura 3. Modelo de estimación de la composición corporal mediante análisis por impedancia eléctrica (BIA).....	14
Figura 4. Recorrido de la corriente alterna a diferentes frecuencias.	20
Figura 5. Representación de las ondas de intensidad (I) y voltaje (V).	21
Figura 6. Relación entre Resistencia (R), Reactancia (Xc), Impedancia (Z), y AF 50(ϕ).	22
Figura 7. Circulación de corriente a través de un cilindro conductor	22
Figura 8. Circulación de corriente a través del cuerpo humano considerado como la suma de varios cilindros.	23
Figura 9. Posición de los electrodos y dirección de la corriente en la BIA distal.	24
Figura 10. BIA del arco inferior.	25
Figura 11. Gráfico utilizado para la interpretación de la bioimpedancia vectorial.....	27
Figura 12. Representación gráfica del modelo de Cole y Cole.....	30
Figura 13. Representación gráfica del agua intracelular (ICW), agua extracelular (ECW) y OH.	32
Figura 14. Contenido de agua de los compartimentos corporales.....	32
Figura 15. Causas de inflamación en la ERC.....	43
Figura 16. Modelo de tres compartimentos comparando paciente en HD y control sano.	52
Figura 17. Ejemplo demostrativo de los diferentes términos para describir el peso de un paciente.	54
Figura 18. Acceso vascular.	60
Figura 19. Diagrama de flujo del estudio.	62
Figura 20. Monitor de composición	66
Figura 21. Soporte necesario para la realización de las mediciones.	66
Figura 22. Colocación de los electrodos.....	67
Figura 23. Pantalla de optimización.....	68
Figura 24. Diferencias entre AWOH y TAFO.....	72
Figura 25. Rangos de referencia en función de edad y sexo para el índice de tejido magro. ...	77
Figura 26. Sobrehidratación relativa (AvROH) por terciles de IMC.	88
Figura 27. Distribución del score MIS.	94
Figura 28. Porcentaje de pacientes con DPE según	96
Figura 29. Medias de TA sistólica y diastólica durante el seguimiento según grado de hidratación.....	99
Figura 30. Evolución de los índices de tejido magro (ITM), graso (ITG) y sobrehidratación (AvROH) durante 1 año.....	105
Figura 31. Evolución del ITM,ITG y peso seco durante 1 año.	105
Figura 32. Evolución del p. seco, peso normohidratado (PNH) y sobrehidratación (AvROH).	106
Figura 33. Curvas ROC de las distintas medidas de PCR para el éxito.....	108
Figura 34. Evolución del índice de tejido graso.....	111

Indice de figuras

Figura 35. Evolución del ángulo de fase según sexo y grado de inflamación.....	112
Figura 36. Sobrehidratación (TAFO) según sexo y diabetes.	112
Figura 37. Causas de ingreso hospitalario.	113
Figura 38. Curva de supervivencia de Kaplan Meier de la población de estudio.....	119
Figura 39. Causas de éxitus.....	119
Figura 40. Curva ROC con los parámetros de sobrehidratación para el evento compuesto. .	134
Figura 41. Curvas de Kaplan Meier para el evento compuesto y el éxitus.....	135
Figura 42. Sobrehidratación durante el seguimiento según nivel de TAFO mínimo.....	137

ÍNDICE DE FÓRMULAS

F fórmula 1. Componentes eléctricos de la impedancia (Z).	19
Fórmula 2. Relación entre resistencia (R), reactancia (Xc) y ángulo de fase (φ).	22
Fórmula 3. Ley de Ohm.....	22
Fórmula 4. Volumen del conductor cilíndrico.....	23
Fórmula 5. Cálculo de la resistencia correspondiente al AIC (RI).	31
Fórmula 6. Índice de masa corporal	62
Fórmula 7. Circunferencia muscular del brazo.	63
Fórmula 8. Área muscular del brazo.	63
Fórmula 9. Averaged Weekly Overhydration.	71
Fórmula 10. Cálculo del TAFO a partir del OH.	71
Fórmula 11. Cálculo del TAFO a partir del peso seco y peso normohidratado.	72
Fórmula 12. Averaged Relative Overhydration.	72

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AAN.- Análisis de Activación de Neutrones.
- AEC.- Agua Extracelular.
- AF50.- Angulo de Fase a 50 KHz.
- AIC.- Agua Intracelular.
- ACT.- Agua Corporal Total.
- AMB.- Área Muscular del Brazo.
- AvROH.- Averaged Relative Overhydration.
- AWOH.- Averaged Weekly Overhydration.
- BCM®.- Body Composition Monitor.
- BIA.- Análisis por Bioimpedancia.
- BIE.- Bioimpedancia Eléctrica.
- BIS.- Bioimpedancia Espectroscópica.
- BIVA.- Bioimpedancia Vectorial
- CB.- Circunferencia del Brazo
- CMB.- Circunferencia Muscular del Brazo
- CSE.- Compuestos Sólidos Extracelulares.
- DEXA.- Absorciometría de rayos X de Doble Energía
- DH.- Densitometría Hidrostática.
- DPE.- Desgaste Proteico Energético.
- DVCI.- Diámetro de Vena Cava Inferior.
- EPIRCE .- Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España.
- ERC.- Enfermedad Renal Crónica.
- GNRI.- Geriatric Nutritional Risk Index.
- HD.- Hemodiálisis.
- HDF online:- Hemodiafiltración online

Listado de abreviaturas

HTA.- Hipertensión Arterial

IMC.- Índice de Masa Corporal

ISRNM.- International Society of Renal Nutrition and Metabolism.

ITG.- Índice de Tejido Graso.

ITM.- Índice de Tejido Magro

K/DOQI.- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

LEC.- Líquido Extracelular

MCC.- Masa Celular Corporal

MIS.- Malnutrition Inflammation Score.

MLG.- Masa Libre de Grasa.

MTA.- Masa de Tejido Adiposo.

MTM.- Masa de Tejido Magro.

OCM.- Online Clearance Monitoring.

OH.- Overhydration.

PDA.- Pletismografía por Desplazamiento de Aire.

PNH.- Peso Normohidratado.

PT.- Pliegue Tricipital

SICATA.- Sistema de Información de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía.

TAFO.- Time Averaged Fluid Overload..

TIBC.- Capacidad Total de fijación de hierro

TRS.- Tratamiento Renal Sustitutivo.

USRDS.- United States Renal Data System

V.- Volumen de distribución de Urea.

VEC.- Volumen Extracelular.

VIC.- Volumen Intracelular.

VGS.- Valoración Global Subjetiva

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen una mortalidad muy superior a la población general, siendo la principal causa la cardiovascular. Los factores de riesgo clásicos de Framingham, si bien son altamente prevalentes en esta población, no son suficientes para explicarla; estableciéndose que existen además otros factores de riesgo, entre los cuales se encuentran el desgaste proteico energético (DPE) y la sobrecarga de volumen, que contribuyen, de una forma muy importante a la alta morbi-mortalidad de estos pacientes.(K/DOQI 2005).

Como consecuencia del gran impacto que tienen el estado nutricional y la sobrehidratación en la mortalidad de los pacientes con ERC, en los últimos años han ido adquiriendo importancia distintos métodos de análisis de la composición corporal, entre los cuales se encuentra la Bioimpedancia Espectroscópica (BIS). Esta herramienta permite cuantificar los diversos compartimentos del cuerpo (masa magra, masa grasa y agua corporal) proporcionando al clínico información útil para la toma de decisiones, fundamentalmente en lo que respecta a la sobrecarga de volumen, aspecto prioritario en el manejo del paciente en hemodiálisis.

La **justificación** de esta investigación se basa en existen pocos estudios longitudinales que analicen la evolución en el tiempo de marcadores nutricionales bioquímicos clásicos así como parámetros de bioimpedancia y su asociación con la morbimortalidad; no existiendo aún consenso sobre si los distintos marcadores pronósticos son más predictivos con medidas basales o con medidas de seguimiento en el tiempo, por lo que nuestro trabajo puede contribuir a clarificar este aspecto. Además, existe un desconocimiento sobre el estado inflamatorio, la prevalencia de DPE y de sobrehidratación en la población en hemodiálisis de nuestro entorno por lo que consideramos importante analizarla para saber dónde estamos y en qué podemos mejorar.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo

La hipótesis de trabajo que planteamos es que el seguimiento del paciente en hemodiálisis utilizando la bioimpedancia espectroscópica como herramienta, permite una monitorización más precisa de su estado de nutrición e hidratación, identificando los pacientes con mayor riesgo; lo que repercutirá en una menor morbi-mortalidad.

Objetivo principal

Analizar el impacto de la composición corporal así como de marcadores nutricionales bioquímicos e inflamatorios, seguidos en el tiempo, sobre la morbi-mortalidad (evento compuesto muerte-hospitalización).

Objetivos secundarios

- 1.-** Conocer la prevalencia del Síndrome de Desgaste Proteico Energético en función de distintas herramientas utilizadas para su valoración (criterios ISRNM, score MIS, y bioimpedancia).
- 2.-** Establecer la correlación entre los parámetros de bioimpedancia y parámetros bioquímicos nutricionales e inflamatorios.
- 3.-** Analizar la evolución en el tiempo de los parámetros bioquímicos, antropométricos y de bioimpedancia en el global de la muestra y en distintos grupos atendiendo al sexo, presencia de diabetes y grado de inflamación.

INTRODUCCIÓN

1.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los estudios epidemiológicos han mostrado un aumento de la incidencia y la prevalencia de la ERC en los últimos años. Esto, unido a su importante morbi-mortalidad cardiovascular y los costes sociales y económicos que ello implica han llevado a considerarla como un verdadero problema de salud pública.

Según los datos del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), el 9.24% de la población adulta española sufre algún grado de ERC; de la cual, la mayor parte está en estadios 3-5 (Otero y cols, 2010).

La prevalencia de ERC va en continuo aumento debido a varios factores: el diagnóstico precoz, el envejecimiento de la población y el incremento de patologías implicadas en su desarrollo, como son la enfermedad cardiovascular, la Diabetes Mellitus, la HTA o la obesidad.

Los resultados publicados en el Congreso Nacional de Nefrología (Valencia, 2015) correspondientes al Registro Español de Enfermos Renales de 2014, informan de una incidencia global de pacientes en tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal) de 133.6 pmp, siendo la prevalencia de 1179.3 pmp.

En Andalucía, según el mismo registro, tanto la incidencia como la prevalencia fueron ligeramente mas bajas, situándose en 123.1 pmp y 1123 pmp, respectivamente.

En la siguiente figura (figura 1) se refleja la prevalencia según modo de tratamiento:

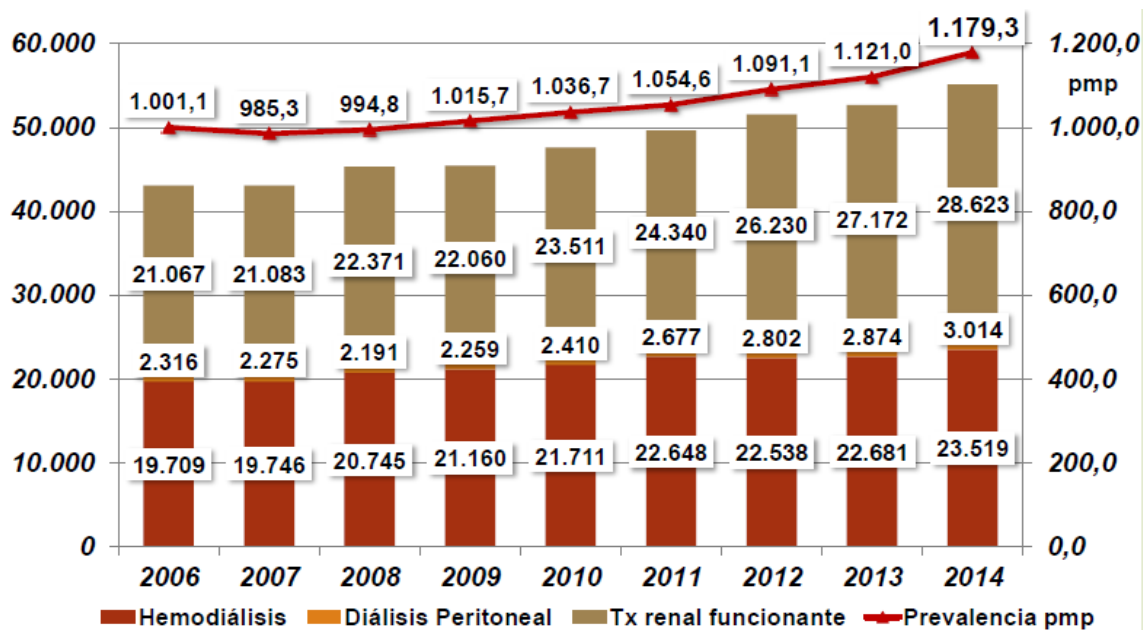


Figura 1. Prevalencia de ERC en tratamiento sustitutivo en España.

2.- MORBIMORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC, seguida en segundo lugar por las infecciones; siendo la mortalidad cardiovascular ajustada por edad aproximadamente 30 veces mayor en esta población (Schiffrin E et al, 2007;Oliva Dámaso E, 2012). En hemodiálisis se estima que aproximadamente el 40-50% de los fallecimientos se deben a causa cardiovascular (USRDS Annual report 2012.).

Son numerosos los estudios que demuestran la asociación entre enfermedad renal, desde sus primeras etapas, y eventos cardiovasculares. Ya en el estudio de Framingham se vio que aproximadamente el 8-9% de la población estudiada presentaba una insuficiencia renal ligera (considerada como una creatinina entre 1.4 y 3 mg/dl en mujeres y 1.5-3 mg/dl en varones), asociándose este hallazgo de manera significativa con un aumento de mortalidad en los varones, si bien no se logró demostrar un aumento de la enfermedad cardiovascular (Culleton et al., 1999). Go demostró, que a medida

que progresa la ERC, aumenta el riesgo de ingresos y muerte por causa cardiovascular, manteniéndose el efecto cuando se corrige por factores de riesgo tradicionales, comorbilidad y edad (Go et al, 2004).

Posteriormente son numerosos los estudios que han llegado a similares conclusiones; incluso en estadios precoces, la ERC conlleva un elevadísimo riesgo de evento cardiovascular, de tal modo que la probabilidad de morir es superior a la de precisar tratamiento sustitutivo (Keith et al , 2004).

3.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA ERC

En la enfermedad renal, además de los factores de riesgo clásicos, se han descrito una serie de factores de riesgo no tradicionales, específicos de la uremia y del tratamiento sustitutivo que tienen una estrecha relación con la alta morbi-mortalidad observada, por lo que su adecuado manejo repercute en la supervivencia de estos pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en la ERC.

Factores de riesgo clásicos	Edad avanzada, sexo masculino, hipertensión, hipetrofia de ventrículo, diabetes, dislipemias, historia previa de cardiopatía, tabaco, inactividad física, obesidad
Factores específicos de la uremia	Anemia, alteraciones metabolismo Ca-P, hiperhomocisteinemia, inflamación crónica, estrés oxidativo, menopausia precoz, desnutrición, alteraciones del sueño
Factores relacionados con la diálisis	Líquido de diálisis, bioincompatibilidad, diálisis inadecuada, mala tolerancia, sobrecarga de volumen, acceso vascular

4.- EL FENÓMENO DE EPIDEMIOLOGÍA INVERSA

En la evaluación de los factores de riesgo respecto a la morbimortalidad en los pacientes con ERC con frecuencia se observan tendencias paradójicamente opuestas a las observadas en la población general, fenómeno denominado **epidemiología inversa**; el cual se observa también en otras patologías, como

EPOC, insuficiencia cardíaca, neoplasias, población institucionalizada, etc. Este fenómeno es particularmente llamativo con dos factores de riesgo clásicos: la obesidad y la hipercolesterolemia, pero también se ha observado con otros factores de riesgo, como la hipertensión arterial, la hiperhomocisteinemia o la elevación de los niveles de creatinina (Kamyar Kalantar-Zadeh et al, 2003).

En el caso de la obesidad y la hipercolesterolemia la causa del fenómeno de la epidemiología inversa se debe al efecto devastador que tiene la malnutrición o síndrome de Desgaste Proteico Energético (DPE) sobre la supervivencia a corto plazo, no dejando tiempo suficiente a otros factores de riesgo tradicionales a actuar en la mortalidad a largo plazo (Chmielewski et al., 2009).

La **obesidad** es un factor clásico de enfermedad cardiovascular en la población general. La relación entre IMC y mortalidad en esta población tiene una forma de U, donde ambos extremos, malnutrición y obesidad, presentan un aumento de mortalidad. En pacientes en hemodiálisis la obesidad sin embargo se comporta como un factor protector de mortalidad, observándose una relación inversa entre IMC y mortalidad; posiblemente porque la obesidad, a corto plazo, supone un estado de exceso energético que ayuda a que el paciente resista el síndrome DPE; sin embargo, a largo plazo, la obesidad supone un factor de riesgo relacionado con inflamación, aterosclerosis y calcificación, propiciado por la grasa abdominal, endocrinológicamente activa. (Postorino et al, 2009). Por ello, la cantidad de grasa total (reflejo de las reservas energéticas) y la grasa abdominal (participante del riesgo asociado a la obesidad) pueden tener efectos opuestos a nivel de riesgo cardiovascular.

Otra explicación a la epidemiología inversa del IMC en la uremia es que este parámetro no diferencia masa muscular, distribución corporal de la grasa (abdominal frente a periférica) e hipervolemia. Además, estudios observacionales basados en la cinética de la creatinina sugieren que el efecto protector del IMC en los pacientes en hemodiálisis es debido a que es reflejo

de una mayor masa muscular (Kalantar-Zadeh et al, 2010; Gracia-Iguacel y cols, 2014).

A diferencia de lo que ocurre en la población general, en pacientes con ERC los **niveles de colesterol** no presentan una relación lineal con los eventos cardiovasculares; de hecho, se ha descrito una relación inversa en los pacientes en diálisis, en los cuales niveles más bajos de colesterol total o LDL colesterol se asocian a un peor pronóstico, probablemente porque se presentan en pacientes con malnutrición (Weiner et al, 2007). Cuando se separan grupos de pacientes en función de si presentan o no síndrome DPE, se observa que; en presencia de DPE la hipercolesterolemia es un factor protector, mientras que en ausencia de DPE es un factor de riesgo. Posiblemente, el colesterol en este caso se convierte temporalmente en un marcador de las reservas grasas del organismo, y le permite al paciente resistir más tiempo el desgaste energético que conlleva el DPE.

La **hipertensión arterial** (HTA) es un clásico factor de riesgo cardiovascular en la población general. La relación entre las cifras de TA y riesgo cardiovascular son directas, incluso dentro del rango considerado normal (Chobanian et al, 2003). Sin embargo, grandes estudios observacionales realizados en la población en hemodiálisis han encontrado una débil o nula relación entre hipertensión y riesgo cardiovascular (Duranti et al, 1996). Asimismo, numerosos autores han encontrado una fuerte asociación entre las cifras bajas de presión arterial y mortalidad en los pacientes en diálisis (Zager et al, 1998) y un aumento de la mortalidad precoz observada con presiones arteriales bajas, asociadas con insuficiencia cardíaca grave, u otras comorbilidades, como cardiopatía isquémica, mostrando una curva con morfología en U o J invertida (Li et al, 2006).

5.- ANALISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

El estudio de la composición corporal humana es el campo de la biología que se ocupa de la medición *in vivo* de los diferentes componentes y compartimentos del organismo y de las relaciones cuantitativas entre ellos, tanto en el organismo sano en sus diferentes etapas (crecimiento, maduración y envejecimiento) como en diferentes estados patológicos. La composición corporal también puede medirse *in vitro* estudiando los tejidos procedentes de biopsias o autopsias.

Desde el inicio de los estudios de composición corporal, en los años 40, hasta la actualidad, se han ido desarrollando y perfeccionando técnicas que, bien mediante el análisis directo, o de forma indirecta mediante estimaciones, han permitido la evolución desde el modelo más simple, que divide al cuerpo en dos compartimentos, graso y libre de grasa, hasta los modelos multicompartimentales que intentan determinar lo más exactamente posible la composición del cuerpo humano.

5.1- Niveles y compartimentos corporales

Según el objetivo de medición de las técnicas utilizadas en composición corporal, el cuerpo humano se puede dividir en una serie de modelos y compartimentos, que además permiten clasificar los diferentes métodos de estudio, desde el nivel más básico (atómico) hasta el nivel superior (nivel corporal total) (Bellido y cols, 2010).

5.1.1.- Modelo de dos compartimentos

Considera al cuerpo dividido en dos compartimentos: masa grasa (MG) y masa libre de grasa (MLG). Este modelo ha sido el más usado durante muchos años; en él la masa grasa se calcula restándole al peso corporal la MLG. El principal inconveniente de este modelo es que si bien el compartimento graso es relativamente homogéneo en su composición; el compartimento libre de grasa

es una mezcla heterogénea en su contenido proteico-mineral y acuoso, presentando mucha variabilidad interindividual y en diferentes estados patológicos. Dentro de las técnicas que parten de este modelo están: la densitometría hidrostática (DH), el análisis con K 40, las técnicas de dilución para medir el agua corporal total y la pletismografía por desplazamiento de aire (PDA).

5.1.2.- Modelo de tres compartimentos

Este modelo divide el compartimento de la MLG en otros dos: el agua y el resto de componentes, que son fundamentalmente minerales y proteínas. Aunque presenta algunas ventajas respecto al anterior, sigue teniendo limitaciones, como ocurre en situaciones de desnutrición con disminución del contenido proteico o cuando hay una disminución del contenido mineral óseo como la osteoporosis; las estimaciones de la MG y MLG pueden no ser válidas por variaciones en las densidades de estos compartimentos. Al existir un tercer compartimento hay que recurrir a una técnica adicional para su medición, por ejemplo, si se utiliza la DH en un modelo de 3 compartimentos, se puede medir el ACT con técnicas de dilución.

5.1.3.- Modelo de cuatro compartimentos

El siguiente paso es dividir, dentro de la MLG, además del contenido acuoso, el contenido proteico y el mineral. Las mediciones de estos compartimentos requieren la utilización de técnicas como el DEXA (absorciometría de rayos X de doble energía) para medir el contenido mineral óseo y el AAN (análisis de activación de neutrones) para medir el contenido proteico del organismo; a su vez asume una relación proporcional y estable entre los contenidos óseo-mineral y proteico del organismo. Existe otro modelo de cuatro compartimentos que se basa en subdividir la MLG en masa celular corporal (MCC), líquido extracelular (LEC) y los restantes compuestos sólidos extracelulares (CSE). En este modelo, la MCC se mediría por el método del K40, el LEC mediante técnicas de dilución y los CSE por técnicas de DEXA, obteniéndose la masa

grasa mediante la diferencia entre el peso corporal y la suma de estos tres compartimentos.

5.1.4.- Modelo multicompartimental

Actualmente podemos enfocar el estudio de la composición corporal desde los diferentes componentes que constituyen los compartimentos corporales, los cuales se corresponden con los niveles de composición corporal descritos en el clásico artículo de Wang (atómico, molecular, celular y tisular), en los que determinados componentes, que no se pueden medir *in vivo*, serán estimados a través de fórmulas matemáticas a partir de los valores de otros componentes medidos con las diferentes técnicas empleadas (Wang et al, 1992). En los últimos años los estudios se han centrado en los modelos multicompartimentales del nivel molecular para estimar la masa grasa. En la Figura 2 se esquematizan los niveles de composición corporal y sus correspondientes compartimentos:

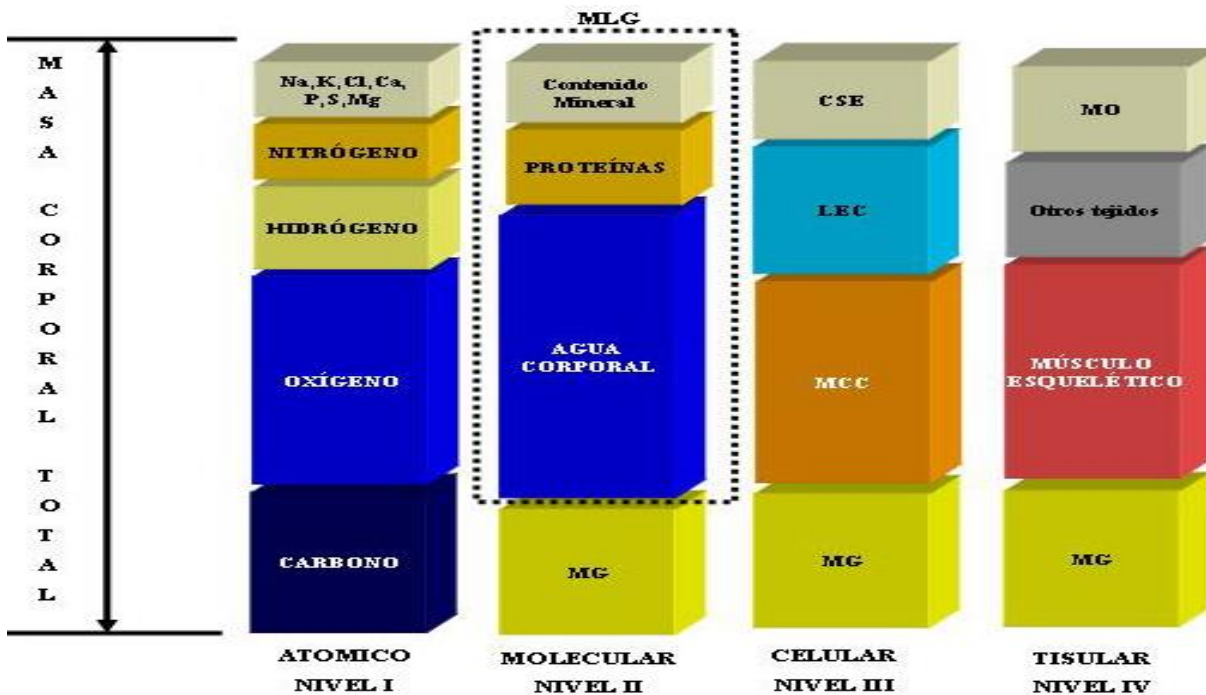


Figura 2. Composición corporal. Niveles y compartimentos corporales. CSE: compuestos sólidos extracelulares. LEC: líquido extracelular. MCC: masa celular corporal. MG: masa grasa. MLG: masa libre de grasa. MO: masa ósea.

5.2.-Modelos matemáticos de composición corporal

Los diferentes compartimentos corporales estimados por las técnicas de composición corporal son los elementos de las expresiones matemáticas que dan como resultado el valor del peso corporal total. Estas expresiones varían según el modelo y el nivel que se está considerando en el análisis de composición corporal. En la Tabla 2 se muestran los modelos matemáticos de composición corporal agrupados según niveles:

Tabla 2. Modelos matemáticos de composición corporal.

Nivel	Modelo matemático
I.-Atómico	$PC = O + H + C + N + Ca + P + Na + K + S + Cl + Mg$
II.-Molecular	$PC = MG + MLG$ $PC = MG + ACT + MP + MM$ $PC = MG + ACT + MP + MMO + MTB + G$
III.-Celular	$PC = MG + MCC + LEC + CSE$
IV.-Tisular	$PC = MME + MG + MO + \text{otros tejidos}$

ACT: agua corporal total. **C:** carbono. **Ca:** calcio. **CL:** cloro. **CSE:** compuestos sólidos extracelulares. **G:** glucógeno. **H:** hidrógeno. **K:** potasio. **LEC:** líquido extracelular. **MCC:** masa celular corporal. **Mg:** magnesio. **MG:** masa grasa. **MLG:** masa libre de grasa. **MM:** masa mineral. **MME:** masa muscular esquelética. **MMO:** masa mineral ósea. **MO:** masa ósea. **MP:** masa proteica. **MTB:** masa tisular blanda. **N:** nitrógeno. **Na:** sodio. **O:** oxígeno. **P:** fósforo. **PC:** peso corporal. **S:** azufre.

5.3.-Relación entre compartimentos corporales

Con las técnicas disponibles en la actualidad no se pueden medir directamente todos los compartimentos corporales; pero los compartimentos desconocidos se pueden estimar a partir de relaciones matemáticas entre los diversos compartimentos y componentes corporales conocidos. Para ello es necesario recurrir a un concepto importante en composición corporal: organismo en equilibrio u homeostasis dinámica. Este concepto se refiere al estado en el cuál el peso corporal y la masa de los distintos compartimentos, así como las relaciones entre los elementos químicos y la estructura molecular de los tejidos, se mantienen constantes.

5.4.- Modelo general de análisis de la composición corporal

La fórmula que representa la medida de un componente o compartimento corporal se expresa como: $C = f(Q)$; donde C es el componente desconocido; Q es la cantidad medible de un componente químico o una propiedad del organismo, y f es la función matemática que los relaciona. Por tanto C puede determinarse de tres formas :

- midiendo una propiedad del organismo; por ejemplo mediante BIA (análisis por bioimpedancia) se mide la resistencia corporal al paso de una corriente eléctrica; a partir de esta resistencia se mide el contenido de ACT mediante modelos matemáticos basados en métodos de referencia.
- midiendo un componente del organismo y calculando el componente desconocido mediante una relación matemática establecida previamente. Por ej. con métodos isotópicos se puede conocer la cantidad de ACT, y a partir de esta se estima la MLG, conociendo la fórmula que relaciona el ACT como una proporción constante del 73% de la MLG.
- el tercer método sería una suma de los dos anteriores, midiendo componente y propiedad. Un ejemplo es la estimación de la masa grasa por BIA (Figura 3): midiendo el ACT puede estimarse el compartimento de MLG, y a partir de una segunda propiedad física del organismo (el peso) se puede calcular la masa grasa ($MG = PC - MLG$)

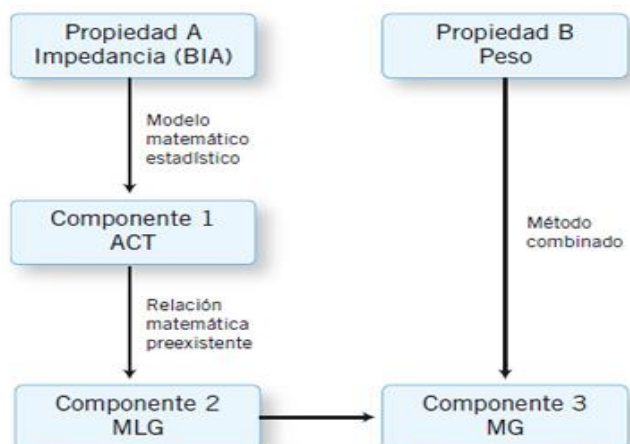


Figura 3. Modelo de estimación de la composición corporal mediante análisis por impedancia eléctrica (BIA).

5.5.-Técnicas de análisis de la composición corporal

5.5.1.- Análisis de activación de neutrones

Es una técnica basada en reacciones nucleares. Los neutrones de una fuente externa interaccionan con determinados elementos del organismo creándose isótopos inestables, como el calcio-49 o el nitrógeno-15, los cuales, al pasar a estables, emiten unos característicos rayos gamma que se analizan mediante un espectrógrafo. Esta técnica permite determinar el contenido absoluto de los distintos elementos. Una de sus aplicaciones es valorar el nitrógeno corporal total como expresión de la proteína total, asumiendo que todo el nitrógeno del organismo está únicamente en forma de proteínas. La principal limitación de su uso es la complejidad técnica necesaria para su realización.

5.5.2.- Densitometría hidrostática

Es una de las técnicas más complejas; considera al organismo como un modelo bicompartimental, formado por masa grasa (MG) y masa libre de grasa (MLG), pudiéndose calcular la proporción de cada compartimento en función de su densidad. Se basa en el principio de Arquímedes, según el cual el volumen de un objeto sumergido en agua es igual al volumen de agua que dicho objeto desplaza. Esta técnica supone la inmersión del individuo en un tanque de agua a 37º, lo que dificulta su realización en distintos grupos de edad, como ancianos y niños y en diversas patologías.

5.5.3.- Dilución isotópica

La dilución isotópica permite medir, tras la administración de isótopos, el agua corporal total y el líquido extracelular; mediante fórmulas apropiadas es posible además calcular la grasa corporal total y la masa libre de grasa. El agua corporal total se puede determinar a partir de la administración de un isótopo en una cantidad conocida y la posterior medición de su concentración en una muestra de fluido corporal después de un tiempo de equilibrio. Los isótopos más usados son el deuterio, el tritio y el oxígeno-18.

5.5.4.- Potasio corporal total

El potasio-40 es un isótopo radiactivo natural que emite de forma espontánea radiación gamma, cuantificable mediante contadores de gran sensibilidad. Este isótopo representa una fracción fija del potasio total del organismo (0.0118 % del potasio total es K40). Partiendo de que el potasio es el principal catión intracelular y que se encuentra casi exclusivamente en la masa libre de grasa; a partir de la medición del potasio corporal total se puede determinar la MLG. Este método se considera de referencia en la determinación de la masa celular, no obstante es una técnica reservada al campo de la investigación, debido a la infraestructura requerida, el personal especializado que requiere y el tiempo necesario para cada exploración, lo que hace no viable para grandes grupos de pacientes.

5.5.5.- Absorciometría

Este método divide al organismo en tres compartimentos: mineral óseo, tejido graso y tejido blando no graso. Se basa en un algoritmo que diferencia los tres compartimentos en función de la absorción de rayos X de dos niveles de energía. Puede emplearse una fuente monoenergética o un generador estable de rayos X (DEXA: dual-energy X ray absorptiometry o absorciometría de rayos x de doble energía). El uso inicial y fundamental del DEXA ha sido para la estimación y seguimiento de la masa ósea; en los últimos años su uso se ha expandido para incluir valoración del estado nutricional, seguimiento de tratamientos en alteraciones nutricionales y valoración de la distribución regional de la grasa y su relación con el riesgo cardiovascular.

5.5.6.- Resonancia magnética

Se basa en la capacidad que tienen algunos núcleos atómicos (neutrones y protones) para absorber energía de radiofrecuencia cuando son sometidos a los efectos de un campo magnético. Permite medir cambios a nivel de

metabolitos celulares sin necesidad de realizar biopsias musculares. Es una técnica segura y no invasiva para medir la composición corporal.

5.5.7.- Tomografía computarizada

Método radiográfico que permite determinar la composición corporal a nivel tisular. Proporciona diferentes imágenes en función de la densidad física de los tejidos. Los tejidos de baja densidad aparecen de color negro, mientras que los que presentan mayor densidad aparecen de color blanco. El TAC localizado en la vértebra L4 se utiliza para estimar el área grasa (subcutánea, perivisceral, visceral, retroperitoneal).

5.5.8.- Pletismografía por desplazamiento de aire (PDA)

La PDA se basa en principios físicos similares a la densitometría hidrostática, pero utiliza aire, en vez de agua. Mediante la introducción del individuo en una cámara con un volumen de aire conocido, se mide el cambio de volumen intracameral al entrar el individuo, a través de dispositivos que detectan los cambios de presión; mediante la relación inversa que mantienen la presión y el volumen a una temperatura determinada. Una vez obtenido el volumen del organismo, se calcula la densidad corporal, y a través de ecuaciones validadas, se estiman los valores de los distintos compartimentos. La PDA, al igual que la DH, está condicionada por los errores que se cometen al estimar la grasa a partir de la densidad corporal.

5.5.9.- Ecografía

Se usa para valorar la grasa subcutánea, aunque por su coste no sustituye a técnicas sencillas, como el lipocalibrador. Se basa en la aplicación de ondas ultrasónicas perpendiculares a la superficie de la piel; las ondas atraviesan el organismo y, en función de las propiedades acústicas de los distintos tejidos, reflejan energía, cuyo eco es captado por una pantalla.

5.5.10.- Antropometría

Consiste en la realización de una serie de medidas de peso, talla, diferentes pliegues cutáneos y perímetros, que deben formar parte de toda valoración nutricional, así como de su seguimiento. A partir de estos datos se pueden establecer índices como el índice de masa corporal (IMC) o el índice cintura/cadera, los cuales son utilizados de forma generalizada para estratificar a las poblaciones de estudio y su relación con la morbimortalidad. Es importante comparar cada grupo poblacional con sus propias tablas de referencia por sexo y edad, e incluso tablas de referencia en diferentes patologías; estas tablas deberían actualizarse cada 10 años. Se considera que los límites de normalidad se encuentran entre los percentiles 5 y 95 de la población. Las condiciones de medida de los parámetros antropométricos deben estar claramente estandarizadas, para evitar errores al aplicar las fórmulas que se basan en estas variables para calcular la composición corporal.

5.5.11.- Análisis por bioimpedancia (BIA)

La impedancia bioeléctrica se basa en la resistencia que ofrecen el agua y los tejidos corporales al paso de una corriente eléctrica. Esta resistencia está determinada por el contenido de agua y electrolitos. A bajas frecuencias la corriente pasa principalmente a través de fluidos extracelulares, mientras que a altas frecuencias penetra también en los fluidos intracelulares. Las medidas obtenidas con frecuencias bajas reflejarían el volumen de líquido extracelular, mientras que las obtenidas con frecuencias altas reflejarían el agua corporal total. El agua corporal total guarda relación directa con la masa libre de grasa, por lo que conociendo la primera se puede estimar la segunda; además restando del peso corporal la MLG se calcula la masa grasa. Es una técnica que no requiere un equipo complejo, pudiéndose realizar en cualquier lugar.

6.- BIOIMPEDANCIA ELECTRICA

6.1- Bases físicas de la bioimpedancia eléctrica

El método de análisis de la composición corporal por BIA se centra en el nivel II o molecular, midiendo una propiedad física del cuerpo humano (su capacidad para conducir la corriente eléctrica) en función de su contenido en agua (Bellido y cols, 2010).

El uso de la bioimpedancia eléctrica (BIE) en el análisis de la composición corporal se basa en la oposición que ofrece el cuerpo humano, considerado como un conductor eléctrico, al paso de una corriente alterna de una intensidad lo suficientemente pequeña para no ser percibida por el sujeto. Esta oposición, al igual que en un circuito de corriente alterna, se denomina **Impedancia (Z)**, y está constituida por dos componentes: **Resistencia (R)** y **Reactancia (Xc)**, los cuales se relacionan mediante la Fórmula 1:

$$Z = \sqrt{R^2 + Xc^2}$$

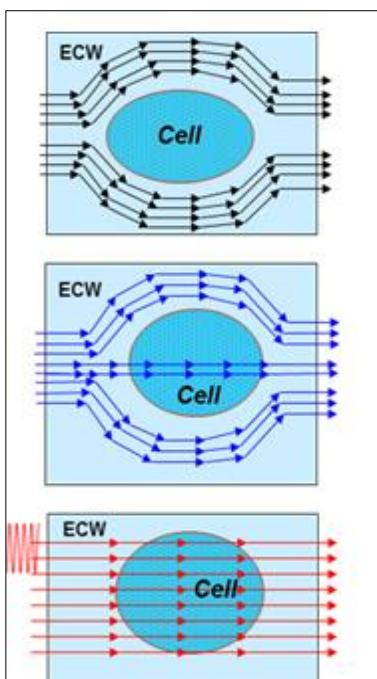
F fórmula 1. Componentes eléctricos de la impedancia (Z). Resistencia (R). Reactancia (Xc)

La resistencia depende de las características intrínsecas del material conductor (resistividad) así como de la longitud y sección transversal del mismo, mientras que la reactancia depende de la existencia de componentes instalados en el circuito (condensadores y bobinas). Las membranas celulares se comportan como un condensador debido a las propiedades dieléctricas de su bicapa lipídica, funcionando como acumulador temporal de cargas eléctricas. En el cuerpo humano la **resistencia** viene dada fundamentalmente por el contenido de agua, que es un excelente conductor, de tal modo que cuanto mayor es el contenido de agua de un tejido menor es la resistencia, y a la inversa, por lo que nos da una idea del estado de hidratación del paciente. El segundo componente de la impedancia, la **reactancia**, mide el comportamiento

de la membrana celular como condensador y es representativo de la masa celular corporal o estado de nutrición del paciente (López-Gómez, 2011) .

Los diferentes tejidos biológicos del organismo presentan distintas propiedades eléctricas, según la cantidad de agua y electrolitos de los mismos, así como la disposición y número de células que contengan, así los tejidos ricos en agua, como el líquido cefalorraquídeo, la sangre y el músculo, son buenos conductores; mientras que otros tejidos, como la grasa o el hueso, son malos conductores por presentar una alta resistencia al paso de la corriente.

Mientras que la resistencia depende sólo de las características del conductor, la reactancia depende de la frecuencia de la corriente alterna, así, a bajas frecuencias la corriente no puede atravesar las membranas celulares, circulando sólo por el líquido extracelular; al ir aumentando la frecuencia la corriente es capaz de vencer la propiedad de condensador eléctrico de la membrana celular, teniendo un recorrido intra y extracelular (Figura 4) .



Recorrido de la corriente alterna a diferentes frecuencias. A bajas frecuencias (1-5 KHz) la corriente pasa sólo por el agua extracelular, ya que no es capaz de vencer la propiedad de condensador eléctrico de la membrana celular. A frecuencias intermedias (50-100) KHz puede atravesar parcialmente la membrana celular. A Altas frecuencias la corriente es capaz de vencer la propiedad de condensador de la membrana celular, circulando tanto por el líquido extracelular (ECW) como por el interior de la célula.

Figura 4. Recorrido de la corriente alterna a diferentes frecuencias.

Con frecuencia los términos de impedancia y resistencia se usan de forma equivalente, ya que la reactancia es aproximadamente el 10% del valor total de la impedancia y a medida que la frecuencia de la corriente aumenta, su penetración es casi idéntica en todos los tejidos, de tal forma que a frecuencias mayores a 100 KHz el componente de la impedancia debido a la reactancia es mínimo.

Un término importante en los circuitos de corriente alterna es el **ángulo de fase**. En la representación de estos circuitos se definen dos ondas, de amplitud diferente pero con la misma frecuencia: la onda de intensidad y la onda de voltaje. Cuando coinciden los picos de ambas ondas se dice que la intensidad está **en fase** con el voltaje. Cuando en el circuito hay condensadores, la carga y descarga de estos provoca un retraso de la onda de voltaje respecto a la onda de intensidad, por lo que se dice que la corriente está **desfasada** (Figura 5). Este desfase se expresa en fórmula de ángulo y se denomina **Ángulo de fase (Φ)**. (Sánchez-Iglesias y cols , 2012)

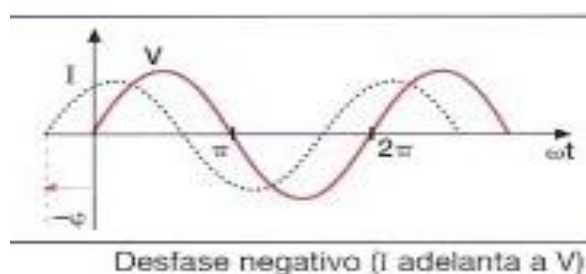


Figura 5. Representación de las ondas de intensidad (I) y voltaje (V).

En el cuerpo humano el ángulo de fase (AF) evalúa la integridad de las membranas celulares y la relación entre el espacio intra y extracelular; de igual modo, nos da una idea indirecta de la masa celular. En general, el valor máximo del ángulo de fase y de la reactancia se da con una longitud de onda de 50 KHz, aunque esto puede variar, sobre todo en valores extremos de la composición corporal. El AF50 se considera un buen marcador de estado nutricional y es pronóstico de supervivencia en diferentes patologías como

enfermedad cardíaca, cáncer y enfermedad renal crónica. (López-Gómez, 2011; (Cigarrán Guldrís, 2011). Por definición, el AF tiene una relación positiva con la reactancia y negativa con la resistencia. Las relaciones vectoriales entre impedancia, resistencia, reactancia y el ángulo de fase se representan gráficamente en la Figura 6 y se pueden expresar mediante la siguiente fórmula (Fórmula 2):

$$\text{Tg } \varphi = X_c/R$$

Fórmula 2. Relación entre resistencia (R), reactancia (Xc) y ángulo de fase (φ).

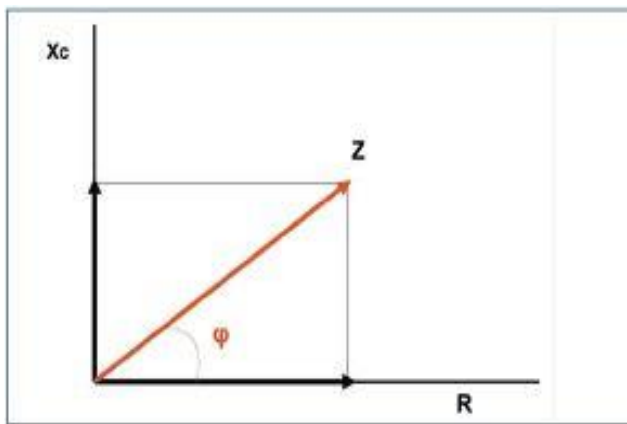
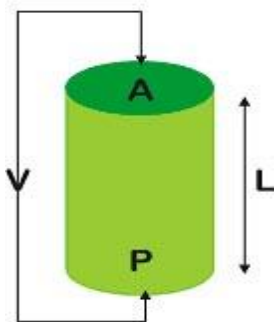


Figura 6. Relación entre Resistencia (R), Reactancia (Xc), Impedancia (Z), y Angulo de fase (φ).

6.2.- Cálculo de volúmenes mediante BIA



Si consideramos un conductor cilíndrico; según la Ley de Ohm la impedancia es directamente proporcional a la longitud (L) y a las características intrínsecas del mismo (ρ o resistividad), e inversamente proporcional a la superficie de sección (A) de dicho conductor Figura 7; Fórmula 3).

$$Z = \rho L / A$$

Fórmula 3. Ley de Ohm.

Figura 7. Circulación de corriente a través de un cilindro conductor

Si multiplicamos el numerador y denominador de la anterior ecuación por L obtenemos

$$Z = \rho L^2 / AL.$$

Siendo AL el volumen del conductor cilíndrico ($V = AL$). Sustituyendo y despejando de la anterior fórmula, se obtiene el volumen (Fórmula 4):

$$V = \rho \frac{L^2}{Z}$$

Fórmula 4. Volumen del conductor cilíndrico.

Desde el punto de vista eléctrico, el organismo se puede considerar como la suma de varios cilindros conductores, con una longitud (L) fácilmente medible, y un área en su sección transversal (A) más difícil de determinar. En términos clínicos se asume que L es la talla del individuo, y V correspondería al agua corporal total (ACT). Así pues, partiendo de los datos de la impedancia, podemos conocer los volúmenes de un conductor eléctrico que, en este caso, es el cuerpo humano.

Así pues la fórmula anterior se podría sustituir, de una forma muy general por:

$$ACT = \text{Altura}^2 / \text{Impedancia}.$$

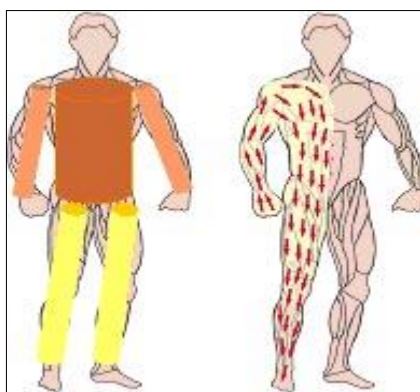


Figura 8. Circulación de corriente a través del cuerpo humano considerado como la suma de varios cilindros.

6.3- Clasificación de los métodos de bioimpedancia eléctrica

Los métodos actuales de BIA pueden clasificarse atendiendo a tres criterios: según la colocación de los electrodos en la superficie cutánea, según los métodos de medida de la impedancia, y según la frecuencia de la corriente alterna aplicada (Bellido D y cols, 2010).

6.3.1.- Según la posición de los electrodos

6.3.1.1.- Análisis de bioimpedancia eléctrica distal

El sistema de bioimpedancia más común es el de cuerpo entero con cuatro electrodos: dos colocados en la extremidad inferior (dorso del pie y tobillo) y los otros dos en la extremidad superior (dorso de mano y muñeca). Entre los electrodos distales circula la corriente alterna, de intensidad muy baja (decenas o centenas de microamperios), realizándose la lectura del voltaje entre los electrodos proximales. En un individuo con una hidratación normal, la impedancia total está compuesta en un 50% por la impedancia de los miembros inferiores; 40% por la de los miembros superiores, y sólo el 10% por la impedancia del tronco.

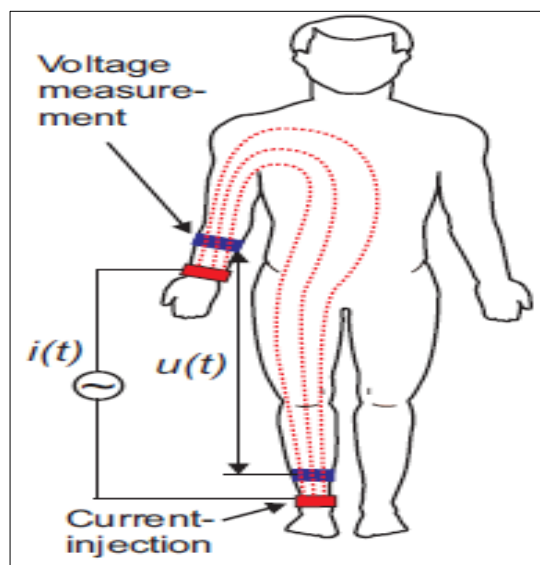


Figura 9. Posición de los electrodos y dirección de la corriente en la BIA distal.

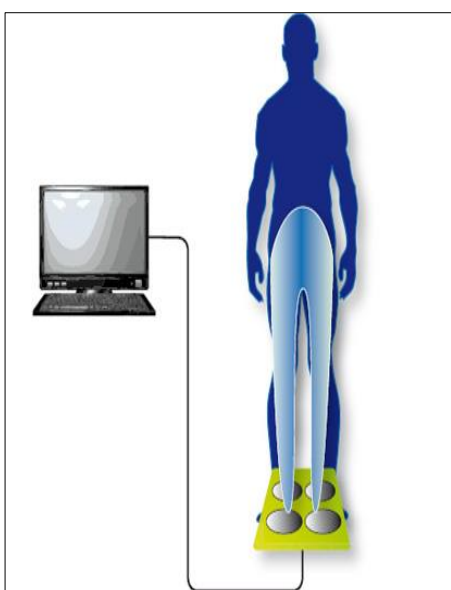
6.3.1.2.-Análisis de impedancia bioeléctrica proximal

Esta modalidad de BIA se basa en el hecho de que los diferentes segmentos corporales no contribuyen por igual al valor de la impedancia, como se ha reflejado anteriormente. Así, mientras que los MMII y SS contribuyen respectivamente al 50% y 40% del valor de la impedancia, sin embargo sólo suponen el 17% y el 7% del peso corporal y de la MLG, mientras que el tronco es el 53% del peso corporal. Los electrodos sensores (radiocubital y tibioperoneo) los desplazan a la fosa antecubital y poplítea, con ello se pretende detectar mejor cambios en los volúmenes de líquidos corporales y valores más estables de la MLG.

6.3.1.3.- Análisis de impedancia eléctrica del arco superior

Mide la impedancia a lo largo de los brazos y en el arco escapular. Se realiza mediante pequeños equipos portátiles, no precisa colocar electrodos al paciente, ya que estos están incluidos en los asideros del equipo. Estos equipos no miden impedancia a nivel corporal total, precisando validaciones.

6.3.1.4.- Análisis de impedancia bioeléctrica del arco inferior



Es el denominado pierna-pierna; uno de los más conocidos es el equipo de Tanita. Son equipos monofrecuencia a 50 KHz combinados con una báscula digital. Los electrodos son cuatro placas de acero inoxidable sobre las que se apoya el individuo, obteniendo contacto por presión. El equipo va provisto de una consola en la que se introducen los datos antropométricos del paciente, obteniéndose los datos relativos a composición corporal de masa grasa, MLG, porcentaje de masa grasa y ACT. Los datos

Figura 10. BIA del arco inferior.

son extrapolables a los del BIA distal; aunque su manejo es relativamente más fácil (Figura 10).

6.3.1.5.- Análisis de impedancia bioeléctrica segmentario

Consiste en colocar los electrodos en distintos segmentos del cuerpo que se quieren analizar; aunque se haya en proceso de validación con técnicas de referencia. Se está utilizando para medir la grasa visceral abdominal (dos electrodos próximos a ombligo y los otros dos en los flancos), así como en la valoración de la distribución regional de la grasa en la obesidad, seguimiento de tratamientos reductores de peso, y en enfermedades que confieren una alteración de la distribución de los líquidos corporales, como enfermedad hepática o renal. Este método se ha utilizado en diálisis, aplicando los electrodos en la pantorrilla; con la idea de tener una aproximación del peso seco durante la sesión, cuando la resistencia alcanza un *plateau*, (Levin et al. 2005).

6.3.2.- Según la interpretación del valor de la impedancia

6.3.2.1.- Análisis de impedancia bioeléctrica convencional

Mediante este método el organismo se considera como un conductor cilíndrico de área de sección constante y longitud variable, siendo la longitud la talla del individuo. Mediante ecuaciones de regresión validadas con técnicas de referencia se estima el volumen del ACT, y mediante relaciones matemáticas preestablecidas se deduce la MLG; al restar ésta al peso corporal se obtiene la MG. En esta modalidad de BIA el valor de la reactancia se omite, equiparando la resistencia a la impedancia.

6.3.2.2.- Análisis de impedancia bioeléctrica vectorial

Piccoli, en 1994, introdujo un sistema de bioimpedancia monofrecuencia denominado **bioimpedancia vectorial** (BIVA), el cual está basado en la representación en un normograma del vector de impedancia y del ángulo de

fase del mismo, medidos a una frecuencia de 50 KHz (Piccoli et al, 1994). La longitud del vector establece el grado de hidratación; así, cuanto mayor es el vector, indica mayor resistencia, y por tanto menos agua; y por otro lado, cuanto mayor es el ángulo de fase, mejor es el estado de nutrición. Los valores de referencia vienen dados por elipses que representan distintos percentiles de la población de referencia, pero igual que los modelos basados en fórmulas, las elipses de referencia están calculadas en una población de sujetos sanos. Este modelo permite conocer la evolución del estado de hidratación de un paciente en la medida en la que se acerca o se aleja al centro de la elipse, pero impide la comparación cuantitativa entre pacientes o grupos de pacientes.

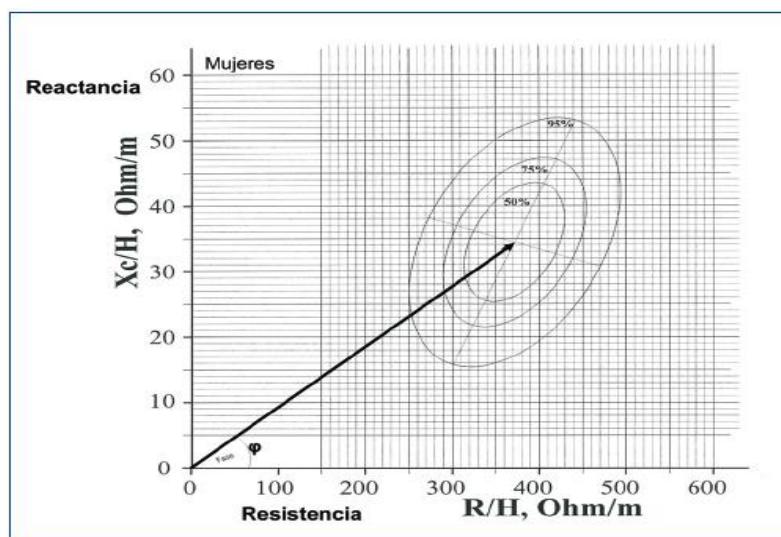


Figura 11. Gráfico utilizado para la interpretación de la bioimpedancia vectorial.

En esta modalidad de BIA, a diferencia del BIA convencional, no se parte de presupuestos sobre los compartimentos corporales. El BIA vectorial se puede realizar sin conocer el peso corporal, ya que sólo se valoran parámetros eléctricos. Las variaciones en la hidratación tisular y las variaciones en la masa y la estructura de los tejidos, como ocurre en la obesidad o en la desnutrición, producirán un desplazamiento del vector de impedancia y variaciones en el ángulo de fase (Cigarrán Guldrís, 2011).

6.3.3.- Según la frecuencia de la corriente alterna aplicada

En función de la frecuencia de la corriente alterna aplicada se pueden diferenciar dos tipos de bioimpedancia: BIE monofrecuencia y BIE multifrecuencia.

6.3.3.1.-Análisis de impedancia bioeléctrica monofrecuencia

Este modelo está basado en la medida de la R, Xc y ángulo de fase a una frecuencia fija de 50 KHz, por considerar que a esta longitud de onda el ángulo de fase y la reactancia son máximos (López-Gómez, 2011). A partir de estas mediciones , y mediante fórmulas empíricas de regresión se estima el agua corporal total (ACT), agua intracelular (AIC) y agua extracelular (AEC), así como el contenido de masa magra o masa libre de grasa. Es importante señalar que las diferentes ecuaciones descritas en la literatura sólo sirven para el analizador de bioimpedancia con el que fueron desarrolladas y que toman como referencia la población sana, existiendo grandes diferencias en el estado de hidratación entre la población sana y la población en hemodiálisis.

Según cómo se considere la relación entre el AIC y el AEC se distinguen dos tipos de bioimpedancia monofrecuencia: en serie y en paralelo. En la primera ambos compartimentos se consideran como dos circuitos conectados en serie y separados por la membrana celular. En la segunda ambos compartimentos se consideran como dos circuitos paralelos, por lo que este modelo ofrece más parecido con la configuración real del organismo, pero con estas frecuencias (50 kHz) la penetración de la corriente en el espacio intracelular es incompleta. La mayoría de los aparatos comerciales de monofrecuencia suministran los datos basados en modelos en serie, y necesitan ser transformados mediante ecuaciones matemáticas para calcular sus equivalentes a un modelo en paralelo (Buchholz et al, 2004).

6.3.3.2.- Análisis de impedancia bioeléctrica multifrecuencia

El desarrollo de los equipos de multifrecuencia partió con el conocimiento de que a frecuencias bajas (1-5 KHz) la corriente pasa sólo por el espacio extracelular (VEC); mientras que a frecuencias más altas (de 200 kHz a 1 MHz) pasa también por el espacio intracelular, obviando el efecto de condensador de la membrana celular. La mayoría de estos equipos disponen un abanico de 4-5 frecuencias de hasta 500 KHz, siendo los valores de resistencia obtenidos a frecuencias bajas atribuidos a la resistencia extracelular (VEC) y los obtenidos a frecuencias altas atribuidos a la resistencia intra y extracelular ($ACT = VEC + VIC$). En sujetos sanos la medida del ACT es la que mejor se correlaciona con la MLG. La principal ventaja de la bioimpedancia multifrecuencia respecto a la monofrecuencia es que en estados patológicos (malnutrición, estados edematosos, enfermos críticos...), permite monitorizar los cambios en el VIC y VEC por separado. Al igual que los equipos monofrecuencia el cálculo de los diferentes volúmenes se establece mediante fórmulas de regresión.

6.3.3.3.- Análisis de impedancia bioeléctrica espectroscópico

La bioimpedancia espectroscópica (BIS) es un tipo de bioimpedancia multifrecuencia en la que se miden la impedancia en un espectro de 50 frecuencias que van desde 5 KHz a 1 MHz, aplicando el modelo de Cole y Cole para la determinación del AEC, AIC y ACT. Se distingue de otros modelos de BIA multifrecuencia en que está basado en el concepto de normohidratación tisular, asumiendo el contenido fisiológico de agua que contiene el tejido magro y el tejido adiposo. El exceso de agua viene dado por la diferencia entre el agua corporal total y el agua de los tejidos magro y adiposo normohidratados. Entre los equipos basados en la BIS están el *Body Composition Monitor*® (Fresenius), el *ImpTMSFB7*® (ImpediMed Limited), y el *4000B*® (Xitron Technologies).

6.4.- Principios de la bioimpedancia espectroscópica

La bioimpedancia espectroscópica surge como un intento de mejorar las deficiencias de los diferentes modelos de BIA tanto monofrecuencia como multifrecuencia, partiendo de misma base que la bioimpedancia multifrecuencia, es decir, que a bajas frecuencias la corriente no puede atravesar las membranas celulares, transitando solo por el espacio extracelular, mientras que a altas frecuencias la corriente puede circular tanto por el espacio extra como el intracelular (Chamney et al, 2007).

La BIS se basa en el **modelo de Cole y Cole**, surgido en los años 30-40 para medir el comportamiento de la corriente eléctrica a través de una suspensión de huevos de erizos de mar, considerados como un buen patrón para el estudio de células humanas. Mediante funciones matemáticas se estima la resistencia en el rango de frecuencias desde 0 hasta infinito. Este modelo nos permite asumir que la membrana celular se comporta como un condensador eléctrico, y que la impedancia es frecuencia-dependiente.

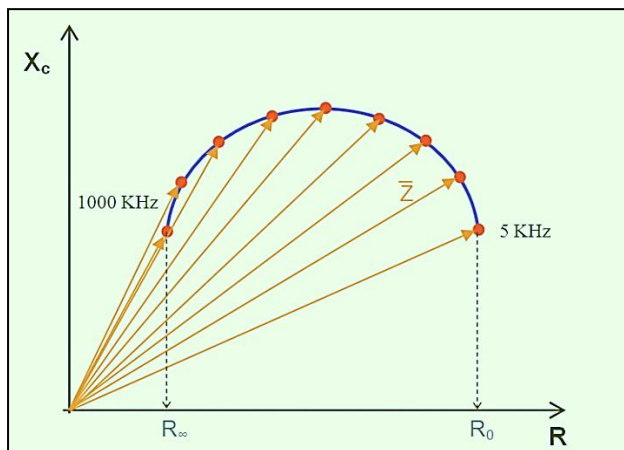


Figura 12. Representación gráfica del modelo de Cole y Cole.

Los valores de Z para frecuencias altas quedan representados a la izda de la curva y los de frecuencias bajas a la derecha, configurándose un gráfico en

forma de curva cuyo corte con el eje de abscisas correspondería a la resistencia del AEC (R_0) y del ACT (R_∞). (Figura 12)

El cálculo de la resistencia correspondiente al AIC (R_i), una vez conocidos R_0 y R_∞ , vendrá dado por la diferencia de resistencias, de acuerdo con la Fórmula 5:

$$1/R_i = 1/R_\infty - 1/R_0 \quad \text{Donde } R_i = \frac{R_0 R_\infty}{R_0 - R_\infty}$$

Fórmula 5. Cálculo de la resistencia correspondiente al AIC (RI).

A partir de los datos de resistencia, y según la ley de Ohm reflejada anteriormente, se calcularían los volúmenes correspondientes al ACT, AIC y AEC. Para conseguir una mayor precisión y validez la BIS incorpora la teoría de Hanai para el cálculo del AEC y AIC, la cual tiene en cuenta los cambios en la resistividad según la cantidad de células en el AEC (Hanai, 1960). Posteriormente Reijven y más tarde Moissl incorporan el IMC a las ecuaciones, permitiendo una mejor estimación de los volúmenes teniendo en cuenta las diferencias en la composición corporal, lo que permite su validación en una mayor variedad de individuos, tanto sanos como pacientes con desequilibrio hídrico (Moissl et al., 2006).

6.4.1.- Descripción del modelo de composición corporal

En los inicios de los estudios de composición corporal el cuerpo humano se asumía dividido en dos compartimentos, uno constituido por la masa grasa, y los restantes componentes del organismo agrupados en el compartimento de masa libre de grasa (MLG). La descripción de un tercer compartimento, el OH (sobrehidratación) ha sido el pilar sobre el que se ha desarrollado el modelo de composición corporal de la BIS (Chamney et al., 2007). Según este modelo el organismo se divide en tres compartimentos (tejido magro, tejido graso y OH). El contenido de agua es diferente en los distintos compartimentos, así en el tejido magro el 70% de su contenido es agua, siendo el resto proteínas y

minerales. En el tejido adiposo sin embargo sólo tiene un 20% de agua. El OH es casi 100% agua, con una cantidad inapreciable de proteínas y minerales; se acepta además que este exceso de fluido es a expensas del VEC mientras que el VIC permanece invariable (Manning and Guyton, 1980).

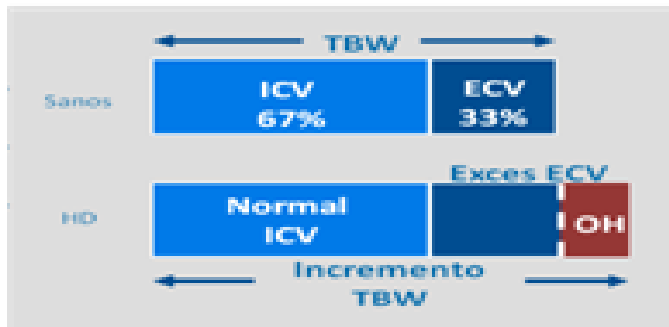


Figura 13. Representación gráfica del agua intracelular (ICW), agua extracelular (ECW) y OH.

Además en el tejido magro su agua es principalmente intracelular, mientras que en el tejido adiposo es fundamentalmente extracelular.

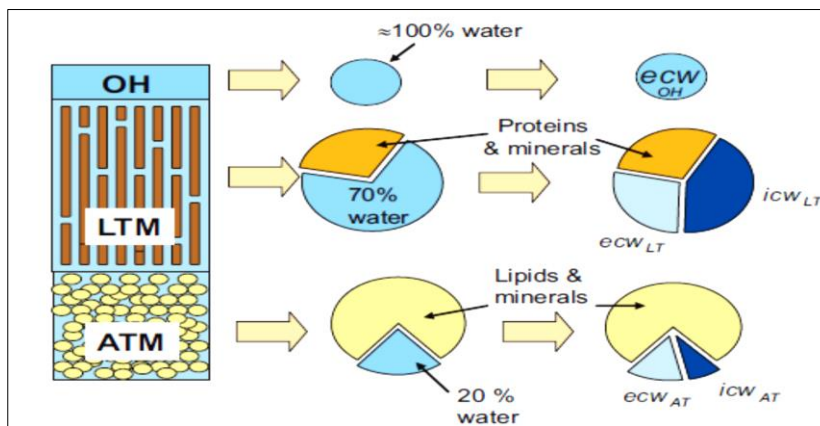


Figura 14. Contenido de agua de los compartimentos corporales.

ATM (adipose tissue mass); LTM (Lean tissue mass); OH (overhydration); ECW (extracellular water); ICW (intracellular water); LT (lean tissue); AT (adipose tissue). El contenido del OH es fundamentalmente agua extracelular (ecw); en el LTM es principalmente agua intracelular (ICW), y en el tejido adiposo su mayor componente son lípidos.

6.4.2.- Parámetros de hidratación tisular del modelo

Los parámetros de hidratación tisular considerados en el modelo derivan de individuos control sanos con un amplio espectro de composición corporal (delgados, obesos, musculosos, no musculosos...) y se exponen en la Tabla 3. En los sujetos sanos el OH está alrededor de cero, oscilando entre + 1 litro y – 1 litro (U. M. Moissl et al., 2006).

Tabla 3. Parámetros de hidratación tisular en el modelo.

Tejido adiposo normohidratado	Contenido total de agua	19.7 %
	Agua extracelular	12.7 %
	Agua intracelular	7 %
Tejido magro normohidratado	Contenido total de agua	70.2 %
	Agua extracelular	26.6 %
	Agua intracelular	43.6 %
Compartimento OH	Agua extracelular	98%

Por tanto, el peso de una persona es la suma de tres factores: sobrecarga de volumen (OH de AEC) , masa magra tisular “normohidratada” (LTM) y masa adiposa tisular “normohidratada” (ATM).

6.4.3.- Validación del modelo y de los resultados

Esta técnica ha sido validada frente a los diferentes métodos considerados “gold standard” para la determinación de volúmenes: dilución por Bromo para la determinación del AEC, potasio corporal total para la determinación del AIC , y dilución por Deuterio y Tritio para la determinación del ACT (Moissl et al., 2006), concluyendo que la BIS es un método apropiado para la determinación de volúmenes de líquido en diferentes estados de composición corporal, así como en diferentes patologías. La validación de la composición corporal se ha realizado en más de 500 voluntarios sanos así como en pacientes frente al DEXA, la pletismografía con aire y modelo de 4 compartimentos, encontrándose buena correlación entre los diferentes métodos (Wabel et al, 2009). La BIS se ha comparado también frente a otros métodos para valorar el

estado de sobrehidratación (medida del diámetro de la vena cava; índice de colapsabilidad de la vena cava; caída del volumen sanguíneo durante la UF), siendo esta técnica la que mejor correlación obtiene en la práctica (Kraemer et al, 2006). La determinación del volumen de distribución de urea mediante BIS ha sido también validado frente a métodos de referencia, demostrando una mayor precisión que las fórmulas antropométricas. En la Tabla 4 se reflejan los diferentes estudios:

Tabla 4. Revisión de los estudios publicados sobre validación de los diferentes compartimentos analizados mediante BIS. (Wabel et al., 2009).

	Método Gold estándar	Población	R ²	Media±SD	Referencia
VEC	Bromo	120 sanos 32 HD	0,76	-0,1 ±1,8 L	Moissl UM, 2006
VIC	Potasio corporal total		0,78	0,2±2,3 L	
ACT	Deuterio		0,88	-0,2±2,3 L	
	Tritio	42 sujetos sanos	0,94	-1,06±1,9 L	
Grasa	Absortimetria de rayos X con energía dual	41 HD 19 Hepatópatas 130 oncológicos 321 sanos	0,82	-1,1±4,2 Kg	Moissl UM, 2006
	Pletismografía de aire	25 HD 19 Hepatópatas 141 sanos	0,84	1,0±4,1 Kg	
MLG	Modelo de los 4 compartimentos	25 HD 141 sanos	0,9	ES = 3,4% -0,2±3,5 Kg	Moissl U, 2008
	Absortimetria de rayos X con energía dual	22 HD 222 sanos	0,89	-0,9±3,7 Kg	
Volumen de sobrehidratación	Clínica	370 HD	n.a.	-0,23±1,51 L	Jens Passauer, 2010
	Volumen de ultrafiltración	55 HD	R=0,76	0,015±0,8 L	Wabel P, 2007

HD= hemodiálisis, VEC= volumen extracelular, VIC= volumen intracelular, ACT= volumen corporal total, MLG= masa libre de grasa, ES= error estandar

7.- SÍNDROME DE DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO

La malnutrición y la pérdida progresiva de masa proteica y de reservas energéticas es una de las complicaciones asociadas a la enfermedad renal crónica (ERC) y uno de los predictores independientes de mortalidad en estos pacientes. Este proceso está presente ya desde estadíos iniciales de la enfermedad renal, agravándose conforme va disminuyendo el filtrado glomerular. Debido a la complejidad de su fisiopatología, las alteraciones nutricionales del paciente urémico han sido reflejadas bajo diferentes términos (malnutrición, sarcopenia, síndrome MIA (malnutrición – inflamación - arterioesclerosis) los cuales reflejan sólo parcialmente su etiopatogenia.

En 2008, la Sociedad Internacional de Nutrición renal y Metabolismo (ISRNM) adoptó el término **Protein-energy wasting (PEW)** o **Desgaste proteico-energético (DPE)** como término conciliador para este síndrome, el cual se define como un estado patológico donde hay un descenso o desgaste continuado de los depósitos proteicos (músculo) y de las reservas energéticas (grasa) (Fouque et al., 2008) en el cual confluyen alteraciones puramente de desnutrición y alteraciones derivadas de una situación de hipermetabolismo.

7.1.- Prevalencia del síndrome de desgaste proteico-energético

En la población en diálisis las cifras tradicionales de prevalencia del DPE oscilan en un amplio margen del 18-75%; esta imprecisión en los datos deriva de las distintas herramientas utilizadas para su valoración y de los distintos puntos de corte y la técnica utilizada para medir algunos parámetros, como por ejemplo la albúmina (Gracia-Iguacel y cols, 2014).

En España, el primer estudio de prevalencia de malnutrición se realizó en 1994, con 29 pacientes, valorando medidas antropométricas, la albúmina, el nPCR y la ingesta proteica. Observaron que en un 65% de los pacientes la reducción de reservas de grasas y proteínas era más importante que lo que indicaba el

peso corporal relativo (deficiente sólo en el 38% de los pacientes) (Lorenzo y cols,1994). En ese mismo año se publicaron las únicas tablas de parámetros antropométricos de una población española en hemodiálisis; en la muestra estudiada (761 pacientes) la prevalencia de malnutrición definida según parámetros antropométricos y marcadores bioquímicos (albúmina, transferrina, recuento de linfocitos) fue del 52% en varones y del 46% en mujeres (Marcén R, 1994).

En el estudio DOPPS, (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study), realizado en varios países europeos, mostró importantes diferencias en la monitorización de los parámetros nutricionales, siendo España uno de los países más deficitarios en la recogida de estos parámetros (la nPCR se realizaba sólo en el 20% de las unidades de diálisis en España); sin embargo no hubo diferencias significativas en los resultados de las cifras de albúmina sérica (3.98 g/dl), creatinina (9.1 mg/dl) e IMC (23.9 Kg/m²) con el resto de los países europeos. La prevalencia de malnutrición moderada según la escala SGA fue menor en España (11%) que en países de nuestro entorno (Francia, 18%).(Hecking et al., 2004).

El estudio más reciente realizado en España (Gracia-Iguacel y cols, 2013), realizado según los criterios del ISRNM, ha observado una prevalencia de DPE del 37%, incrementándose al 41% cuando los pacientes se siguieron a los 2 años.

7.2.-Etiopatogenia del síndrome de DPE

El origen de la desnutrición del paciente urémico es multifactorial, por un lado existe una disminución de la ingesta de nutrientes, existiendo además una serie de factores que producen un aumento del catabolismo y un aumento del consumo de las reservas proteicas y energéticas. La compleja interrelación entre los factores etiológicos y el DPE obligan a un abordaje terapéutico integral, ya que la mera replección nutricional no será suficiente para revertirlo.

En la Tabla 5 se exponen los principales factores implicados en su etiopatogenia:

Tabla 5. Causas de Desgaste Proteico Energético.

Disminución de la ingesta	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anorexia ▪ Dietas restrictivas ▪ Trastornos del gusto ▪ Trastornos digestivos ▪ Situación psicosocial ▪ Anemia ▪ Hospitalización
Aumento del catabolismo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Activación de sistemas proteolíticos (ubiquitina-proteasoma, caspasas) ▪ Estado inflamatorio crónico ▪ Acidosis metabólica ▪ Estrés oxidativo
Disminución del estado anabólico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resistencia a la Insulina y factores de crecimiento ▪ Desequilibrio hormonal: niveles bajos de vit.D y cortisol ▪ Reducción de la actividad física
Efectos secundarios de la técnica dialítica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calidad de diálisis insuficiente ▪ Mala tolerancia a la diálisis ▪ Pérdida de nutrientes y vitaminas ▪ Inflamación ▪ Biocompatibilidad de las membranas dialíticas

7.3.- Criterios diagnósticos de DPE propuestos por la Sociedad Renal Internacional de Nutrición y metabolismo (ISRNM)

Los criterios para el diagnóstico de DPE propuestos por la ISRNM refuerzan la consideración del síndrome DPE como una entidad en la que convergen la desnutrición y el hipercatabolismo (Fouque et al., 2008). Estos criterios aún no han demostrado que presenten superioridad diagnóstica frente a otras posibles combinaciones, deben adecuarse a las distintas zonas geográficas y pueden

ser difíciles de aplicar en la práctica diaria. Se requiere cumplir al menos un criterio en 3 de las 4 categorías propuestas (criterios bioquímicos, masa corporal, masa muscular e ingesta).(Tabla 6).

Tabla 6. Criterios diagnósticos de DPE según ISRNM 2008.

Criterios bioquímicos

- Albúmina sérica < 3.8 g/dl (bromocresol verde)
 - Prealbúmina < 30 mg/dl (pacientes en HD)
 - Colesterol total < 100 mg/dl
-

Masa corporal

- IMC < 23 kg/m²
 - Pérdida de peso no intencionada ≥ 5% en 3 meses o ≥ 10% en 6 meses.
 - Grasa corporal < 10% de la masa corporal
-

Masa muscular

- Pérdida de masa muscular ≥ 5% en 3 meses o ≥ 10% en 6 meses
 - Disminución del área muscular del brazo >10% respecto al percentil 50 de la población de referencia.
 - Generación / aparición de creatinina*
-

Ingesta dietética

- Ingesta proteica medida por la tasa de catabolismo proteico (nPCR) < 0.8 g/Kg/día (en hemodiálisis)
 - Gasto energético calculado < 25 kcal/kg/día durante al menos 2 meses.
-

Para determinar la “generación de creatinina” es necesario realizar estudios isotópicos para cuantificar la síntesis y degradación de creatinina, ésta última a nivel intestinal. La “aparición de creatinina” precisa la medida de la creatinina en orina de 24 horas así como la recogida de la creatinina en el dializado.

7.4.- El score MIS en la valoración del síndrome de DPE

El score MIS fue creado por Kalantar Zadeh y cols. Este grupo propuso una primera modificación semicuantitativa de la VGS en 1999, a la que llamó “Dialysis Malnutrition Score”, la cual incluía siete componentes: pérdida de peso, cambios en la ingesta dietética, síntomas gastrointestinales, capacidad funcional, comorbilidades, análisis de la grasa subcutánea y pérdida muscular (Kalantar-Zadeh et al, 1999). Posteriormente, con el reconocimiento del papel de la inflamación en la fisiopatología del sd.DPE, se añadieron tres nuevos

componentes: IMC, albúmina sérica y capacidad total de fijación de hierro (TIBC), pasando entonces a denominarse “Malnutrition Inflammation Score” (MIS). Cada uno de los diez componentes del MIS tiene cuatro niveles de gravedad, que van desde 0 (normal) a 3 (muy grave); la puntuación máxima de mayor gravedad es 30 (Kalantar-Zadeh et al, 2001).

En 2008, el ISRNM propuso el término PEW o DPE para referirse al cuadro de malnutrición del paciente urémico, reconociendo que posiblemente eran necesarios una combinación de métodos para minimizar errores en el diagnóstico nutricional, entre estos métodos estaban los distintos scores (VGS;MIS, GNRI...), así como distintas herramientas entre las que se encuentra la bioimpedancia (Fouque et al., 2008).

La utilidad del MIS como predictor de mortalidad ha sido contrastada en múltiples estudios, habiéndose descrito que su poder predictivo igual al de la IL-6, siendo algo mayor que el de la PCR, estableciéndose un punto de corte entre 5 y 6 (Kalantar-Zadeh et al, 2004; Ho et al., 2008; Rambod et al., 2009).

Con respecto al diagnóstico nutricional, la falta de un punto de corte establecido dificulta la capacidad del MIS para establecer el grado de DPE (Bigogno et al, 2014). Algunos autores han considerado malnutrición leve a partir de un score de 6 y moderada severa a partir de 11 (Yamada et al., 2008). En otros estudios sin embargo consideran entre 0-5: estado nutricional normal o desnutrición leve, 6-8: desnutrición moderada, y ≥ 9 : desnutrición severa (González Ortiz AJ y cols, 2015). Adicionalmente, en un estudio realizado con pacientes en HD los autores observaron que los marcadores objetivos del estado nutricional diferían sólo entre el 1er y 4ª cuartil (Kalantar-Zadeh et al., 2004).

7.5.- Implicaciones clínicas del síndrome de DPE

La desnutrición en hemodiálisis es uno de los predictores más potentes de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica, existiendo gran

cantidad de artículos que demuestran de forma consistente la relación de marcadores de DPE como la hipoalbuminemia, bajo IMC, colesterol y baja ingesta proteica con la mortalidad; siendo la causa de muerte principalmente cardiovascular. Las implicaciones clínicas del síndrome DPE se dan a varios niveles; su presencia conlleva la activación de mecanismos compensatorios y la desregulación de otros, lo que altera distintos órganos y sistemas, entre ellos el sistema inmune, endocrino, musculo-esquelético, tejido adiposo, hematopoyético, gastrointestinal y una mala adaptación a la activación de la cascada inflamatoria; asociándose a un aumento en el riesgo cardiovascular, de infección, de hospitalización y de mortalidad, así como a una peor calidad de vida (Gracia-Iguacel y cols , 2014). En la Tabla 7 se resumen las principales repercusiones a nivel de los distintos sistemas fisiológicos del organismo.

Tabla 7. Repercusiones clínicas del síndrome de Desgaste Proteico Energético.

Nivel afectado	Mecanismo fisiopatológico	Implicaciones clínicas
Nutricional	Déficit de micronutrientes, vitaminas (A,D,K), selenio, magnesio. Aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial, aumento de la calcificación vascular.	Mortalidad cardiovascular
Inmunológico	Alteración en la respuesta inmune, aumento de susceptibilidad a las infecciones, retraso en la curación de las heridas.	Inflamación e infección
Endocrino	Hipotiroidismo, resistencia a la insulina. Disminución de producción de citoquinas antiinflamatorias y adiponectinas. Aumento de productos avanzados de glicosilación.	Inflamación e infección
Vascular	Activación de citoquinas proinflamatorias:PCR,IL-6,IL-1. Disfunción endotelial y aceleración del proceso aterogénico	Mortalidad-epidemiología inversa
Muscular (Sarcopenia)	Aumento de niveles de actina. Debilidad muscular, alteración del sistema musculoesquelético	Disminución de la calidad de vida. Aumento de la hospitalización

7.6.- Aportación de la bioimpedancia espectroscópica en la valoración del estado nutricional

La bioimpedancia nos da información sobre el estado nutricional del paciente, mediante la estimación de la masa magra y grasa; de forma adicional, sus cambios en el tiempo son marcadores de morbimortalidad que pueden ayudar a detectar precozmente cambios potencialmente reversibles en la situación del paciente (Chertow et al, 2000); de hecho los criterios del ISRNM incluyen por primera vez la pérdida de masa muscular >5% en 3 meses o del 10% en 6 meses como un criterio de DPE, considerándolo como uno de los más potentes predictores de malnutrición (Fouque et al., 2008), y de mortalidad (Gracia-Iguacely cols., 2014).

Adicionalmente, la tasa de catabolismo proteico (nPCR) es un importante marcador de nutrición, que puede calcularse a partir de ecuaciones basadas en el Kt/v sp. o a través de la tasa de generación de urea (G) determinada a partir del modelo cinético de la urea. La utilización de muestras sanguíneas para su determinación conlleva errores sobre todo en la determinación de la muestra postdiálisis y en el procesamiento en el laboratorio; lo que se puede obviar utilizando el V obtenido por BIS para la estimación de la nPCR.

Distintos parámetros medidos por bioimpedancia, como el ángulo de fase se han correlacionado con un valor pronóstico, si bien el punto de corte es diferente en los distintos estudios. Un mayor ángulo de fase se asocia con mayor contenido de AIC y ACT, así como mayor contenido de masa libre de grasa, en relación con un mayor contenido de tejido muscular, rico en AIC. Para Segall un $AF < 6$ tiene un riesgo relativo de mortalidad al año de 4,1 frente a los pacientes con un AF mayor (Segall et al., 2009). Para otros autores el ángulo de fase < 8 es un factor independiente de mortalidad, manteniéndose el efecto predictor después de 6 años de seguimiento (Abad S y cols, 2011).

En los últimos años además existe un aumento en la prevalencia de obesidad

sarcopénica (pacientes obesos con enfermedades crónicas que presentan pérdida de MLG), la cual también se ha relacionado con una menor supervivencia en algunas enfermedades, como el cáncer (Stenholm et al., 2008). Algunos estudios en hemodiálisis han reflejado la alta prevalencia de sobrepeso en esta población, observándose una correlación inversa entre IMC y masa magra, y directa con la masa grasa y el AEC (Gallar Ruiz y cols, 2012).

El análisis de la composición corporal puede detectar más precozmente la pérdida de MLG y permitir un mejor soporte nutricional en este tipo de pacientes; de igual modo medidas repetidas a lo largo del tiempo permiten conocer si una variación de peso es a expensas de MG o de MLG, lo que puede condicionar la decisión de continuar o no con soporte nutricional.

En la actualidad, un porcentaje no despreciable de pacientes se excluyen de la lista por su alto IMC. Si bien la mayoría de los estudios encuentran más complicaciones (infecciones de la herida quirúrgica, retraso en la función del injerto, fallo del injerto y aumento de la estancia hospitalaria) en los pacientes receptores de injertos con IMC >30; cuando se dividen a los pacientes con alto IMC en función de las cifras de creatinina plasmática (indicador de masa muscular), los pacientes con niveles más elevados de creatinina tienen mayor supervivencia, así como mayor supervivencia del injerto (Streja et al., 2011). Por tanto, cualquier método de análisis de la composición corporal que valore la masa muscular, como la BIS, puede contribuir a una mejor estratificación del riesgo en los pacientes obesos en la valoración para su inclusión o no en lista de espera de trasplante (Lentine et al., 2012).

Finalmente la evaluación de la composición corporal, sobre todo de la MLG se puede utilizar para calcular las necesidades energéticas (expresadas como Kcal/Kg de MLG), con el fin de optimizar el aporte nutricional de acuerdo con las necesidades individuales; esto es de gran interés en situaciones específicas, como enfermedades neurológicas, sobrepeso y obesidad (Thibault and Pichard, 2012).

8.- INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La inflamación es un mecanismo de defensa del organismo ante un agente o estímulo pernicioso cuyo objetivo es eliminarlo e iniciar el proceso curativo. Si bien en un primer momento la inflamación aguda es beneficiosa, si el proceso se cronifica y perpetúa se producen efectos perjudiciales en el organismo (Carrero y cols, 2013).

La ERC se asocia a un estado de inflamación crónica, ya presente desde fases anteriores a la entrada en diálisis. Las causas de este estado inflamatorio crónico se deben, tanto a la retención de citoquinas debido a la disminución del aclaramiento renal, como a un aumento en la producción de las mismas por diversas causas, reflejadas en la Figura 15:

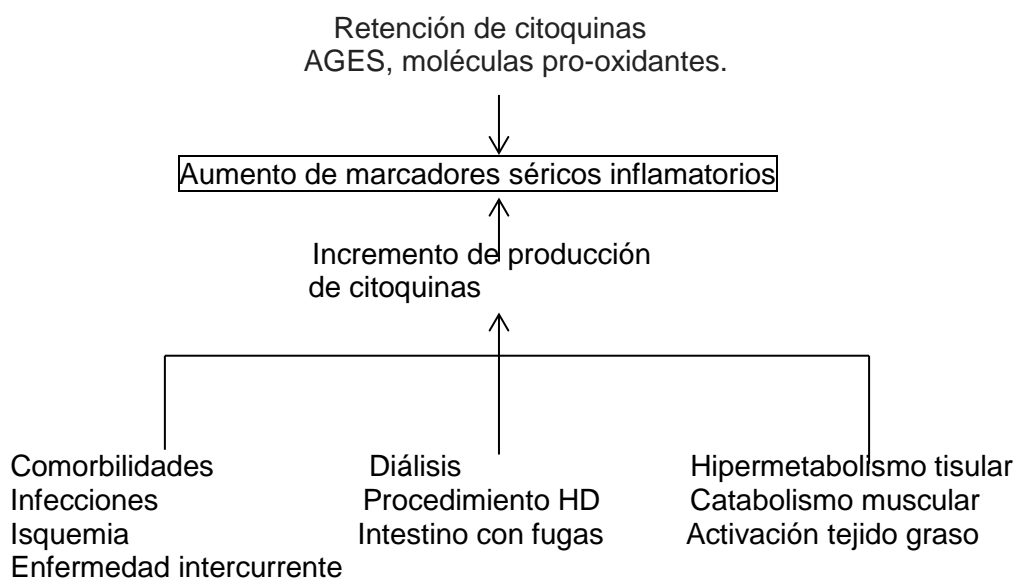


Figura 15. Causas de inflamación en la ERC.

Además de en la fisiopatología del DPE, la inflamación participa de forma activa en el proceso de calcificación vascular, de hecho, el TNF alfa induce la mineralización de las células vasculares; asimismo, mediadores de la calcificación ósea y vascular como la osteoprotegerina y la fetuina A predicen el

riesgo de mortalidad en hemodiálisis únicamente en presencia de inflamación sistémica de base. A su vez, el depósito de cristales de fosfato cálcico en la íntima arterial (proceso básico de la calcificación vascular) interactúa con los macrófagos activados, induciendo un estado proinflamatorio mediante la vía de la protein quinasa c y la MAP-quinasa, produciéndose un círculo vicioso entre calcificación e inflamación. La inflamación persistente, como la que se observa en el medio urémico, parece ser que actúa convirtiendo el endotelio en una superficie procoagulante y proinflamatoria que hace al vaso más vulnerable al efecto de otros factores de riesgo, exacerbando su efecto (Carrero & Stenvinkel, 2009).

La inflamación también produce alteraciones a nivel hormonal; se ha demostrado que la resistencia a dosis farmacológicas de GH en pacientes en HD se debe a la inflamación más que a la uremia en sí. Posiblemente el hipotiroidismo subclínico y el síndrome de la triyodotironina baja también sean consecuencia de la inflamación, así como el déficit de testosterona que se ve en los varones.

Estudios observacionales y prospectivos han demostrado que una simple medición de marcadores inflamatorios es capaz de predecir, de manera independiente la mortalidad de los pacientes, si bien diversos estudios longitudinales han demostrado que la mediana (y media) de los niveles de PCR en pacientes en HD es mejor marcador pronóstico que un valor de PCR puntual (Snaedal et al., 2009). Dada la alta variabilidad intra e intersujeto en los valores de PCR, el marcador inflamatorio más accesible en la clínica, es aconsejable hacer un seguimiento periódico e investigar causas potencialmente reversibles en pacientes con PCR persistentemente elevadas.

9.- VALORACIÓN DEL ESTADO DE HIDRATACIÓN

La sobrecarga de volumen es un hallazgo muy prevalente en estadios avanzados de la enfermedad renal. En hemodiálisis, la naturaleza intermitente de la técnica implica fluctuaciones importantes en la volemia que se asimilan a episodios descompensados de insuficiencia cardíaca, así como fluctuación en los mecanismos compensatorios como son aumento de la actividad simpática, cambios en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y en la hormona antidiurética, los cuales en conjunto pueden incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares (Kalantar-Zadeh et al., 2009).

Distintos estudios observacionales han demostrado que la excesiva ganancia de peso interdiálisis es un factor independiente de mortalidad cardiovascular. Kalantar-Zadeh, en un estudio realizado con 34.000 pacientes observó que una ganancia de peso interdiálisis mayor a 1,5 Kg se asoció a una mayor mortalidad cardiovascular (Kalantar-Zadeh et al., 2009) a pesar de que tenían mejor estado nutricional que los pacientes con menor ganancia de peso. Otros estudios, como el estudio DOPPS han documentado que tasas de ultrafiltración mayores a 10 ml/h/kg implicaban un mayor riesgo de mortalidad (Saran et al., 2006), posiblemente porque tasas mayores de ultrafiltración implica más hipotensiones y mayor riesgo de daño isquémico a órganos vitales.

El control del exceso de volumen tiene por tanto un interés prioritario en estos pacientes. Una vez en tratamiento sustitutivo, el alcanzar el peso seco y el evitar excesiva ganancia de peso mediante dietas bajas en sodio o mediante la disminución del sodio en el líquido de diálisis son estrategias que pueden ayudar a disminuir la mortalidad debida a esta causa.

Las consecuencias clínicas de la sobrecarga de volumen son conocidas: hipertensión arterial, hipertrofia de ventrículo izquierdo, fallo cardíaco, edema pulmonar y periférico. De igual modo la congestión visceral puede llevar a saciedad precoz con el consiguiente empeoramiento del estado nutricional. El

edema intestinal provocado por la sobrecarga de volumen favorece la translocación bacteriana favoreciendo la perpetuación y empeoramiento del estado inflamatorio crónico. Finalmente, la hipertrofia y dilatación de VI se asocian a un incremento en la tasa de muerte súbita y otras causas de morbimortalidad cardiovascular (Huang et al, 2015).

La expansión del volumen extracelular es además, junto a la retención de sodio, la causa principal de HTA en los pacientes en tratamiento sustitutivo. Pero no siempre la sobrecarga de volumen está asociada a hipertensión; Wabel, en un estudio realizado con 500 pacientes que agrupó en función de la TA sistólica y la sobrehidratación medida por BIS (OH > 2,5 L), objetivó que aproximadamente el 40% de los pacientes de este grupo no estaban hipertensos (Wabel et al., 2008); de hecho, parte de los pacientes hipotensos pueden estarlo por fallo cardíaco, mejorando la tensión arterial y la fracción de eyección ventricular una vez se ha conseguido ultrafiltrar el exceso de volumen (Machek et al, 2010).

9.1- Concepto de peso seco

La pérdida de la función renal supone una dificultad progresiva para eliminar el exceso de agua y sal, lo que lleva a un balance hidrosalino positivo, con importantes consecuencias cardiovasculares; esta situación es más grave en los pacientes en diálisis, en los cuales, el control adecuado del volumen extracelular es un objetivo fundamental de su tratamiento. De forma ideal, el tratamiento con diálisis debería restablecer un estado de normohidratación o euvolemia en el paciente, definido como peso seco.

El concepto de **peso seco** ha evolucionado a lo largo de los años; en los inicios del tto sustitutivo Thomson lo definió como la reducción de la TA a niveles de hipotensión durante la ultrafiltración en ausencia de otras causas (Thomson et al, 1967). El grupo de Tassin, mediante sesiones de hemodiálisis de 8 horas de duración consigue una adecuada extracción de volumen de forma lenta,

manteniendo a la gran mayoría de los pacientes normotensos durante el periodo interdiálisis, por lo que, basándose en estos datos, este grupo define el peso seco como aquella situación que permite mantener al paciente normotenso desde el final de una sesión hasta el inicio de la siguiente, sin tratamiento antihipertensivo (Charra et al., 1996). Más recientemente, Sinha y Agarwal proponen una definición que combina datos objetivos y subjetivos; de acuerdo con esta definición el peso seco es el peso más bajo alcanzado postdiálisis en el cuál los signos o síntomas de hipo o hipervolemia son mínimos (Sinha & Agarwal, 2009.). Finalmente, Daugirdas, en un editorial del AJKD propone una nueva definición de peso seco, considerándolo como el peso postdiálisis que resulta en: 1) sesiones con menos síntomas o episodios hipotensivos; 2) un menor tiempo de recuperación tras la sesión; 3) menos caídas postdiálisis; 4) menos trombosis del acceso vascular secundario a hipotensiones; 5) menos eventos cardiovasculares y cerebrovasculares; 6) menos hospitalizaciones, y 7) menos mortalidad (Daugirdas, 2013).

En la práctica, podemos considerar el peso seco como el estado ideal de hidratación, por encima del cual el paciente presenta signos de hipervolemia (edema periférico, congestión pulmonar o hipertensión arterial) y por debajo del cual aparecen signos de deshidratación (calambres, hipotensión ortostática o cefalea). Sin embargo la realidad es que no todos los pacientes hipertensos tienen sobrecarga de volumen, ni todos los pacientes con calambres o hipotensión están depleccionados de volumen. Si bien en la clínica diaria la determinación del peso seco se basa más en una observación del paciente aplicando un método de ensayo-error, en los últimos años se han ido desarrollando distintas técnicas bioquímicas, físicas, ecográficas, eléctricas e isotópicas para determinar el peso seco de una forma más objetiva.

9.2.- Métodos de valoración del estado de hidratación

9.2.1.- Criterios clínicos

La evaluación clínica es la más utilizada en la práctica diaria. Incluye historia clínica sobre hábitos dietéticos como la ingesta de sal y agua; valoración de síntomas que dependen del estado de hidratación, como cefalea, disnea, calambres, ortopnea, hipotensión ortostática; signos clínicos como presencia de edemas periféricos, ganancia de peso interdialis, comportamiento de la TA inter e intradiálisis. Pruebas complementarias como una Rx de tórax nos permiten conocer el tamaño de la silueta cardíaca y si hay signos de congestión pulmonar. Parámetros analíticos como el hematocrito y la albúmina pueden estar bajos por dilución. Teniendo en cuenta todos estos aspectos, y sobre todo, realizando un seguimiento estricto sesión a sesión de las ganancias de peso, es posible alcanzar con bastante aproximación el peso seco.

9.2.2.- Ecografía de la vena cava inferior

La ecografía de la vena cava inferior da información del volumen. El diámetro anteroposterior de la vena cava inferior (DVCI) así como su índice de colapso (IC) durante la respiración se han correlacionado con el estado de hidratación de pacientes en hemodiálisis.

El DVCI está influido además de por el estado de hidratación, por otras variables como son el funcionamiento cardíaco derecho, la insuficiencia tricuspídea, la hipertrofia ventricular izquierda y la frecuencia cardíaca. El momento en el que se realice la técnica es importante pues si se realiza inmediatamente después de la sesión, cuando aún no ha terminado el relleno vascular desde el espacio intersticial, puede infraestimar el grado de hidratación; su realización horas después puede dar resultados diferentes (Katzarski et al., 1997).

El grupo de Maastricht define sobrehidratación con DVCI $> 11,5$ mm/m² e IC $< 40\%$ y deshidratación cuando hay DVCI < 8 mm/m² e IC $> 75\%$ (Cherix et al, 1989).

La utilidad clínica de esta prueba es escasa en la práctica diaria, pues aunque es una técnica no invasiva, requiere la accesibilidad a un ecógrafo, o la presencia de un ecografista, además de suponer una incomodidad para el paciente, ya que debe esperar a que el relleno vascular se haya completado.

9.2.3.- Monitorización del volumen sanguíneo

Durante una sesión de HD , mediante la ultrafiltración, se extrae líquido del compartimento intravascular, lo que ocasiona un progresivo descenso del volumen sanguíneo; sin embargo, esta disminución resulta atenuada por el relleno plasmático con fluido procedente del espacio intersticial.

En la última década han ido apareciendo dispositivos externos o incorporados internamente a los monitores de HD, que pueden determinar el volumen sanguíneo en tiempo real. Todos ellos se basan en el aumento de la concentración de hemoglobina o del hematocrito con la ultrafiltración, siendo los cambios de estos parámetros inversamente proporcionales al cambio del volumen sanguíneo. Con este tipo de dispositivos se puede predecir, de forma individualizada, el porcentaje de descenso del volumen sanguíneo que tolera el paciente, por encima del cual aumenta mucho el riesgo de hipotensión intradiálisis. Además, la pendiente de caída ofrece una idea del grado de hidratación del paciente, así, cuando el paciente está sobrehidratado la pendiente es más suave, pues hay un buen relleno plasmático; mientras que cuando la pendiente es más acentuada sugiere una situación próxima al peso seco, en la que el relleno vascular es más lento (Sinha et al, 2010). De igual modo, un cambio en la pendiente de la curva puede significar que el relleno plasmático está disminuyendo y que la hipotensión es más probable . Pendientes más planas, indicativas de hipervolemia, se han asociado a una mayor mortalidad (Agarwal, 2010)

Es importante tener en cuenta en la interpretación de las curvas de caída del volumen sanguíneo que la ingesta de líquidos intradiálisis, la administración de solución salina, o la colocación del paciente en posición supina, se reflejan en la curva como un ascenso o un aplanamiento de la misma.

9.2.4.- Marcadores bioquímicos

El **péptido natriurético atrial (PNA)** es secretado fundamentalmente por la aurícula cardíaca como respuesta a una sobrecarga de presión o estrés auricular, por lo que se relaciona con estados de hipervolemia. En pacientes en diálisis los niveles plasmáticos de PAN y su segundo mensajero, el 3'5'guanosa monofosfato cíclico (GMPc) están elevados, principalmente por sobrecarga de volumen, pero también por otros factores, como son una disminución del aclaramiento renal, técnica de diálisis, insuficiencia mitral, disfunción cardíaca clínicamente silente o rápido movimiento de fluido entre volumen intra y extracelular. Algunos autores han encontrado una reducción del PAN tras reducción del peso seco, excepto en los pacientes con disfunción ventricular, en los que permanecía elevado (Lauster et al., 1993).

Más recientemente, el NT-proBNP (fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral) principalmente y la Troponina T, en menor grado, han mostrado una fuerte asociación con la sobrecarga de volumen y se consideran predictores válidos de eventos cardiovasculares; si bien sus niveles se asocian no solo al grado de hipervolemia, sino también a la HVI, no estando aún óptimamente definidos los puntos de corte que suponen un mayor riesgo (Velasco et al., 2012; Antlanger et al., 2013).

9.2.5.-Ecografía pulmonar

Recientemente, esta técnica está emergiendo como un método seguro y fácil de realizar para valorar la congestión pulmonar o edema pulmonar subclínico. Esta congestión se visualiza como líneas hiperecoicas llamadas **líneas B (lung comets)**, en similitud a las líneas B de Kerley de la radiografía de tórax. En un

estudio reciente se ha objetivado que hasta el 45% de los pacientes tienen congestión pulmonar moderada o severa desde el punto de vista ecográfico y asintomática o levemente sintomática desde el punto de vista clínico, y hasta en un 14% de los pacientes muy severa; teniendo estos últimos un riesgo de muerte y eventos cardiovasculares hasta 3-4 veces mayor (Zoccali et al., 2013). En un estudio comparando la ecografía pulmonar y la BIA, realizado por Mallamaci, se ha visto que el agua pulmonar no se correlaciona con el ACT medido por BIA, lo que sugiere que la congestión pulmonar observada por ecografía es un indicador de fallo ventricular más que de sobrehidratación (Mallamaci et al., 2010); similares conclusiones han sido comunicadas por Siriopol, en un estudio observacional prospectivo realizado en 96 pacientes en hemodiálisis, comparando ecografía pulmonar y BIS (Siriopol et al., 2013).

9.2.6.-Bioimpedancia

El análisis corporal mediante bioimpedancia aporta información en dos aspectos fundamentales, el contenido total de agua (ACT) y la masa celular. Los sistemas de BIA monofrecuencia tienen poca aplicabilidad para la estimación del peso seco, debido a que se basan en modelos empíricos para separar el AEC y el AIC, los cuales son ciertos sólo en individuos sanos.

Los sistemas más utilizados en hemodiálisis para la estimación del peso seco es la bioimpedancia espectroscópica; segmentaria y de cuerpo entero. Un tipo de bioimpedancia segmentaria es la bioimpedancia espectroscópica de la pantorrilla, la cual valora cómo cambia la resistencia a este nivel del organismo a lo largo de la sesión de diálisis. Cuando la curva de resistencia comienza a aplanarse significa que nos estamos acercando al peso seco “tolerado” (Liu et al, 2012). La bioimpedancia espectroscópica de cuerpo entero (Hydra Xitron®, SFB 7 Impedimed®, BCM Fresenius®) permite una estimación relativamente precisa del ACT, AIC y AEC, así como de la masa muscular (M. Hecking et al., 2013 ; Davies & Davenport, 2014).

9.3.- Aportación de la bioimpedancia espectroscópica en la valoración del estado de hidratación

La BIS debe considerarse una herramienta útil en la valoración del estado de hidratación del paciente en hemodiálisis; su realización periódica (por ejemplo mensual, o más frecuente si el paciente está inestable) puede ayudarnos a determinar si estamos cerca o no del peso seco del paciente. También nos puede ayudar a detectar a aquellos pacientes que aun estando normo o hipotensos, están hiperhidratados.

Tal como ya se ha comentado anteriormente, el modelo de composición corporal de la BIS se basa en la existencia de un tercer compartimento (OH) además del tejido graso y el tejido magro. Estos tres compartimentos se identifican a partir de las medidas del AEC y AIC que hace el dispositivo conociendo el peso corporal y la talla del individuo. La sobrehidratación se expresa en términos absolutos (OH) o como porcentaje del volumen extracelular, es decir, sobrehidratación relativa ($ROH=OH/AEC$). La estimación del exceso de fluido se determina comparando las medidas con las de una población sana de idéntica o similar composición corporal respecto a tejido magro y tejido adiposo.

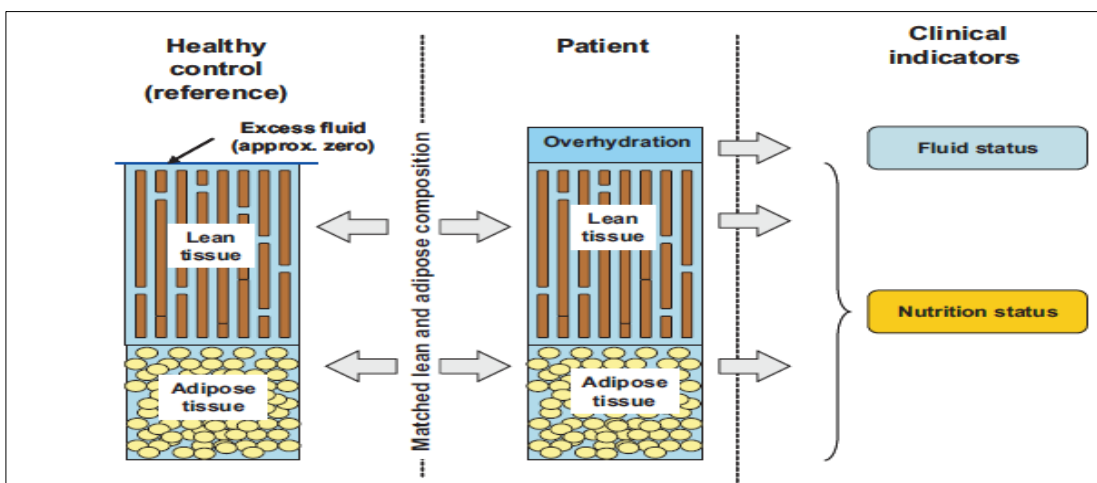


Figura 16. Modelo de tres compartimentos comparando paciente en HD y control sano.

En un estudio realizado con 1247 personas sanas, se objetivó que el compartimento OH varía desde -1,1 litros a +1,1 litros, dependiendo del estado de hidratación del individuo, correspondiendo estos límites a los percentiles 10 y 90 de esta población (Wieskotten et al, 2007). Estos datos coinciden con los aportados por Wystrychowski et al, quienes apuntaron que diferentes hábitos sociales conllevan un rango de hidratación en sujetos sanos (Wystrychowski & Levin, 2007).

La BIS también nos da información sobre el **peso en normohidratación** (PNH), el cual representa el peso que tendría el paciente cuando su estado de hidratación fuese igual al de la población de referencia de idéntica composición corporal (Chamney et al., 2007). Es decir, es el peso cuando su OH sea 0 o alrededor de 0. Eso no quiere decir que sea el peso que debemos alcanzar siempre en el paciente sí o sí; pues tanto la patología del paciente como la tolerancia a las sesiones condicionaran el peso postdiálisis en el que es aconsejable dejar al paciente. La labor del clínico debe ser intentar que el paciente pase la mayor parte de su tiempo, si es posible, tanto en el periodo interdiálisis como en diálisis alrededor de su peso normohidratado, y con ese fin se debe ajustar el peso seco del paciente, sin olvidar nunca esta técnica es una herramienta más de ayuda en la valoración del peso seco, pero no su única forma de valoración.

Tradicionalmente se equiparaba sobrecarga de volumen con ganancia de peso interdiálisis, con los estudios realizados utilizando técnicas que permiten cuantificar este exceso de volumen se ha visto que uno y otro son conceptos diferentes, siendo la ganancia interdiálisis el equivalente a las olas de un océano, mientras que la sobrecarga de volumen sería la cantidad de agua total del océano, de la que las olas sólo reflejan su parte superior; esta sobrecarga de volumen es la que se asocia de forma importante con la mortalidad (Hecking et al., 2013). Wizeman, en un estudio realizado con 269 pacientes en hemodiálisis observó que los pacientes con una sobrehidratación mayor al 15% de su agua extracelular ($OH/AEC \times 100 > 15\%$, equivalente a un OH de 2,5 L,

tenían una mayor mortalidad (Wizemann et al., 2009). También en estadios 4-5 de ERC aún no en HD y en diálisis peritoneal (O’Lone et al, 2014) la sobrecarga de volumen medida por bioimpedancia se ha asociado con una mayor mortalidad.

En la Figura 17 se representan las diferencias entre los distintos términos que se deben tener en cuenta para establecer el “peso seco” de un paciente.

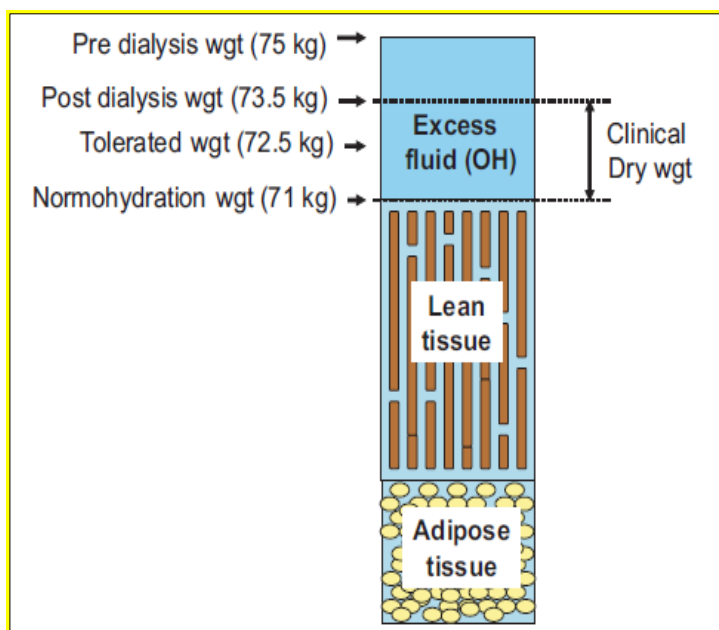


Figura 17. Ejemplo demostrativo de los diferentes términos para describir el peso de un paciente.

Peso prediálisis: peso antes de la sesión de tratamiento (75 Kg). **Peso normohidratado:** peso estimado del paciente con una sobrecarga de volumen igual o aproximada a 0 (71 kg). **Peso tolerado:** a partir del cual comienza a haber síntomas como hipotensión; depende mucho de la comorbilidad del paciente, y puede ser más alto que el PNH. En pacientes jóvenes, con gran adaptabilidad del sistema cardiovascular puede estar por debajo del PNH, ya que toleran una mayor depleción de volumen sin síntomas. **Peso seco clínico:** para algunos médicos el peso seco es el peso tolerado por el paciente, otras veces deliberadamente se mantiene al paciente en un estado de leve sobrehidratación para evitar inestabilidad hemodinámica o trombosis del acceso vascular. **Peso postdiálisis:** es el peso del paciente después de la sesión; puede coincidir con el peso normohidratado, el peso tolerado, o el peso seco.

Finalmente, es importante recordar que, si bien la expansión de volumen es un factor de riesgo importante de morbimortalidad en el paciente en hemodiálisis, también una ultrafiltración agresiva, por encima de la tolerancia del paciente, o un peso seco demasiado ajustado, pueden llevar a mayor frecuencia de hipotensiones intradiálisis con el riesgo de “stunning” o entumecimiento miocárdico (disfunción ventricular producida por isquemia transitoria, que persiste tras la reperfusión), el cual, si se produce de forma repetida puede llevar a remodelamiento y fibrosis del miocardio y como consecuencia a un fallo ventricular (Huang et al., 2015). También episodios de isquemia transitoria intestinal durante la sesión de HD se han relacionado con translocación bacteriana, endotoxemia e inflamación. Un mayor riesgo de caídas, pérdida de la función renal residual y accidentes cerebrovasculares son consecuencias también de un excesivo control del volumen; por lo que la utilización de la BIS u otros métodos de cuantificación de la sobrecarga de volumen, se deben considerar una herramienta que ayuda al clínico, siendo éste quien debe establecer cuánto y cómo debe ultrafiltrar al paciente y si es necesario mantenerlo con cierto grado de sobrecarga de volumen para evitar efectos adversos, máxime en una población de edad avanzada, como la que tenemos en la actualidad en hemodiálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo de 15 meses de duración (Octubre/2013-Dic/2014) en pacientes prevalentes en hemodiálisis. Se ha realizado un corte transversal con los datos del primer mes de inclusión del paciente en el estudio (basal), a partir del cual se ha iniciado el seguimiento en el tiempo cada 2 meses. La mediana de seguimiento del estudio ha sido de 12 meses [rango intercuartílico (RI) 10-13 meses]. Todos los datos proceden de la base de datos EuClid® (European Clinical Data base, de Fresenius Medical Care).

2.- MARCO DEL ESTUDIO

Población de pacientes en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis atendidos en las clínicas de Fresenius Medical Care “El Cónsul” y “Ciudad Jardín”, de Málaga Capital; y “S.Antonio”, de Antequera durante el periodo comprendido entre el 1/10/2013 y 31/12/2014. El promedio de pacientes a final de cada mes en las clínicas de Fresenius durante ese periodo fue de 181 pacientes (mínimo 172 - máximo 187).

3.- DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se ha realizado en base a la prevalencia de DPE (síndrome de desgaste proteico energético) en la población en hemodiálisis, la cual se estima alrededor del 40% (Gracia-Iguacel y cols; 2013) en población española. La población necesaria para alcanzar una significación estadística del 95% y una precisión absoluta de 4 es de 150 pacientes. Asumiendo un 10% de pérdidas a lo largo del seguimiento, el tamaño muestral debía ser al menos de 165

pacientes. Para ello establecimos un periodo de reclutamiento de 6 meses (1/10/2013 - 31/3/2014).

4.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio estuvo constituida por 169 pacientes, de los cuales 100 fueron varones (59%) y 69 mujeres (41%), con una media de edad de 68 ± 14 años y una mediana de **tiempo en hemodiálisis** de 45 meses (RI, 19-78). Todos los pacientes fueron informados del estudio y firmaron el consentimiento para el mismo.

4.1.- Criterios de inclusión y exclusión

Para la selección de la población de estudio se estableció como **criterio de inclusión** que fuesen pacientes prevalentes estables, con al menos tres meses de estancia en hemodiálisis. Se consideraron como **criterios de exclusión**: tiempo de estancia en programa de hemodiálisis menor a 3 meses; ingreso hospitalario en los 30 días previos al inicio del estudio; proceso infeccioso o inflamatorio importante en los 3 meses previos; neoplasia activa; pacientes con amputaciones o alteraciones en el brazo contralateral al acceso vascular que dificultasen las medidas antropométricas; y pacientes con marcapasos unipolares o cuyo umbral de sensibilidad se desconocía.

La distribución de los pacientes atendiendo al centro de hemodiálisis de procedencia se muestra en la Tabla 8:

Tabla 8. Procedencia de la población de estudio.

	n	%
ANTEQUERA	45	26.6
C.JARDIN	57	33.7
CONSUL	67	39.6
Total	169	100

Datos expresados como frecuencias absolutas y porcentajes.

4.2.- Comorbilidad

El 34 % de los pacientes eran diabéticos, el 53% tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, aneurisma de Aorta, vasculopatía periférica), y un 15.4% había tenido un trasplante previo. El Índice de Charlson ajustado por la edad fue de 6 (RI, 5-7). Si dividimos la población de estudio según los grados propuestos por Bedhu (Beddhu et al, 2000), aproximadamente el 60% de los pacientes tenían una comorbilidad alta o muy alta (ICCE \geq 6).

4.3.- Etiología de la enfermedad renal crónica y función residual

La principal causa de ERC fue la nefropatía diabética (25%), seguida en segundo lugar por la enfermedad vasculo-renal y en tercer lugar por la NIC (Tabla 9 9).

Tabla 9. Etiología de la ERC.

	n	%
Nefropatía diabética	42	25
Enfermedad vasculo-renal	36	21
Nefropatía intersticial crónica (NIC)	28	17
Glomerular	20	12
Hereditaria	19	11
No filiada	17	10
Otras	7	4
Total	169	100

Datos expresados como frecuencia y porcentaje.

Fue posible documentar la **diuresis residual** en 155 pacientes, mediante pregunta directa al paciente, no mediante recogida de orina. En 125 pacientes (81%) la diuresis estimada por el paciente era menor de 500 ml/24 horas; 20 pacientes (13%) refirieron una diuresis entre 500-1000 ml/24 horas; y 10 pacientes (6%) una diuresis mayor a 1000 ml/24 horas.

4.4.- Parámetros relacionados con el tratamiento sustitutivo

Todos los pacientes recibían tratamiento con monitores Fresenius 5008, líquido de sustitución online (bacterias < 10^{-6} UFC/ml, nivel de endotoxinas inferior al límite de cuantificación, hongos y levaduras < 10^{-6} UFC/10ml) producido a partir del líquido de diálisis ultrapuro (bacterias < 0.1 UFC/ml, endotoxinas < 0.03 UE/ml, hongos y levaduras < 0.1 UFC/10ml) mediante el sistema ONLINE-plus; tampón bicarbonato, y concentración de calcio en el líquido de diálisis entre 2.5 y 3 mEq/L. 166 pacientes recibían tratamiento 3 veces por semana; 3 pacientes (1.8%) se dializaban 2 veces/semana por función renal residual significativa (2 pacientes) o por negativa del paciente a mas sesiones (1 paciente). Respecto a la **modalidad de tratamiento renal sustitutivo** (TRS) sustitutivo, el 69% de los pacientes recibía tratamiento con hemodiálisis (n 117) y el 31% con HDF online (n 52).

En la Figura 18 se representa el porcentaje de pacientes según el tipo de **acceso vascular**:

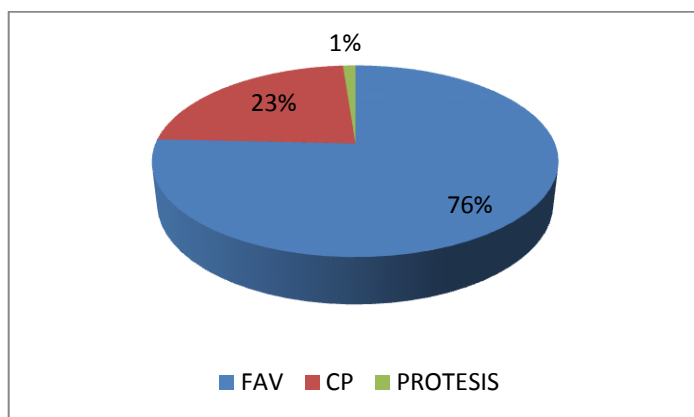


Figura 18. Acceso vascular.

La **duración media del tratamiento** fue de 246 ± 10 minutos por sesión. Los **filtros** utilizados han sido Fx Cordiax 60 (66%), Fx Cordiax 80 (2%), y Sureflux 21L (1%) en hemodiálisis y Fx Cordiax 600 (31%) en los pacientes en HDF;

siendo la membrana helixona en los filtros de la serie Cordiax y triacetato de celulosa en el filtro Sureflux 21L. En todos los pacientes (n 169) se midió la **dosis de diálisis** mediante dialisancia iónica (módulo OCM del monitor 5008). 141 pacientes disponían además de Kt/v medido mediante extracción de muestra sanguínea para determinación de urea (Tabla 10).

Tabla 10. Dosis de diálisis.

KT	53 ± 9
Kt/v Daugirdas MC (n 141)	1.9 ± 0.3
Kt/v BCM*	1.9 ± 0.4
e Kt/v	1.6 ± 0.3
URR	79 ± 5.4

*Kt/v calculado a partir de KT medido por dialisancia iónica y V por bioimpedancia.

4.5.- Tratamiento farmacológico

Los datos sobre el tratamiento farmacológico se refieren al momento del inicio del estudio (basal). El 79% de la población recibía tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis (darbepoetina), con una dosis equivalente de EPO de 40 u/kg/sem (RI, 20-71) siendo la mediana del índice de resistencia a EPO de 3,6. Según criterio médico los pacientes recibían hierro sacarosa en función de sus niveles de ferritina e IST. En la Tabla 11 se especifican el resto de los diferentes tratamientos habituales en esta población:

Tabla 11. Tratamientos farmacológicos de la población de estudio.

	n	%		n	%
Antihipertensivos	112	66	Quelantes cálcicos	37	22
IECAS-ARA 2	48	28	Quelantes no cálcicos	62	37
Estatinas	106	63	Ambos tipos	32	19
Antiagregantes	132	78	Ningún quelante	38	22
Acenocumarol	16	9	Análogos vit D	50	30
HBPM	6	4	Cinacalcet	44	26
Sin tto antiagr.	15	9	Hidroferol	37	22

Datos expresados como frecuencia y porcentaje.

4.6.- Diagrama de flujo del estudio

A continuación se representa el diagrama de flujo del estudio, el cual incluye el periodo de reclutamiento, la valoración en el momento basal y final, la periodicidad de la determinación de las variables y las causas de pérdidas de seguimiento.

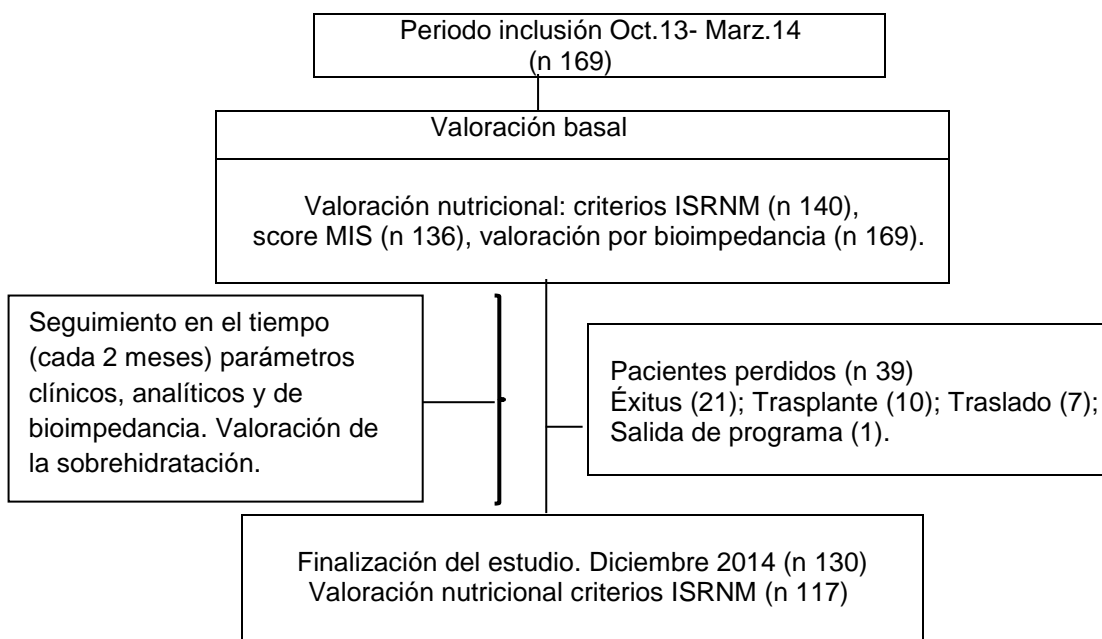


Figura 19. Diagrama de flujo del estudio.

5.- TECNICAS EMPLEADAS Y EXPLORACIONES

5.1.- Medidas antropométricas

La **talla** se midió con el paciente en bipedestación, descalzo, con la espalda en contacto con la pared. Para el **peso** se han recogido los datos de las sesiones de diálisis, tanto el peso pre como el postdiálisis, realizados en báscula electrónica. El **índice de masa corporal** (IMC) o índice de Quetelet se ha calculado a partir del peso en Kg y la talla en metros cuadrados

Fórmula 6. Índice de masa corporal. $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$

Se ha realizado medida del **pliegue tricpital** (PT) con el plicómetro Snilford caliper Slim guide®, con el paciente sentado , en el brazo contralateral al acceso vascular, en el punto medio entre olecranon y acromion en la piel que cubre al músculo tríceps. Las medidas se han realizado después de la sesión de hemodiálisis en segundo o tercer día de la semana (intervalo interdiálisis corto), anotando la media de 3 mediciones.

La **circunferencia del brazo** (CB) se ha medido con una cinta métrica inextensible, al mismo nivel que el pliegue tricpital, en el brazo contralateral al acceso vascular.

La **circunferencia muscular del brazo** (CMB) se ha calculado mediante la siguiente fórmula (Fórmula 7):

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB} - (\text{PT} \times 3,14)$$

Fórmula 7. Circunferencia muscular del brazo.

El **área muscular del brazo** se ha calculado con la Fórmula 8:

$$\text{AMB} = \text{CMB}^2 / 4 \times 3,14$$

Fórmula 8. Área muscular del brazo.

Las medidas del pliegue tricpital y circunferencia del brazo, así como la talla han sido realizadas por el mismo observador en el momento del inicio del estudio. El resto de medidas antropométricas (peso, IMC) se han recogido cada 2 meses de la base de datos EuCliD.

Para comparar el peso y las medidas antropométricas con la población de referencia se han utilizado las tablas del grupo cooperativo español de nutrición en hemodiálisis (Marcén R, 1994).

5.2.- *Score de desnutrición-inflamación (MIS)*

El MIS es un score que utiliza los 7 componentes de la valoración global subjetiva (VGS): pérdida de peso, cambios en la ingesta dietética, síntomas gastrointestinales, capacidad funcional, comorbilidades, pérdida de grasa y pérdida muscular; a los que añade el IMC, y dos determinaciones de laboratorio: albúmina y capacidad total de fijación del hierro (TIBC). En caso de no disponer de esta última, se utiliza la transferrina, determinación que ha sido la utilizada en este estudio.

Se consideran comorbilidades graves para el score:

- insuficiencia cardíaca crónica clase III o IV
- sida
- enfermedad coronaria grave
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a grave
- secuela neurológica grave
- tumores malignos con metástasis o quimioterapia reciente.

Cada uno de los 10 componentes del MIS tiene 4 niveles de gravedad, que van desde 0 (normal) a 3 (muy severo); la suma total de los 10 componentes da el score total, cuyo máximo valor es 30 (Tabla 12).

Este score se ha realizado en el momento del inicio del estudio (basal).

Tabla 12. Score de Malnutrición-Inflamación.

A.-Factores relacionados con la historia clínica del paciente			
1.- Cambio en el peso neto tras diálisis (cambio total en los últimos 3-6 meses)			
0	1	2	3
Pérdida ≤ 0,5 Kg	Pérdida de 0,5 a 1 Kg	Pérdida > 1 Kg pero menor al 5%	Pérdida > 5%
2.- Ingesta dietética			
0	1	2	3
Buen apetito, sin deterioro ingesta dietética.	Ingesta de sólidos algo por debajo de lo óptimo	Descenso moderado generalizado hacia una dieta líquida	Ingesta líquida hipocalórica o inanición
3.- Síntomas gastrointestinales			
0	1	2	3
Sin síntomas, buen apetito	Síntomas leves, poco apetito o nauseas ocasionales	Vómitos ocasionales/síntomas gastrointestinales moderados	Diarrea frecuente o vómitos o severa anorexia
4.- Capacidad funcional (discapacidad funcional relacionada con factores nutricionales)			
0	1	2	3
Capacidad funcional normal o mejorada. Se siente bien	Dificultad ocasional con la deambulación, se cansa a menudo	Dificultad con otras actividades autónomas (ej. ir al baño)	Permanece en cama/sentado o realiza poca/ ninguna actividad física
5.- Comorbilidades, incluida cantidad de años en diálisis			
0	1	2	3
En diálisis < 1 año, por lo demás saludable	Tiempo en diálisis de 1 a 4 años o comorbilidades leves	Tiempo en diálisis > 4 años o comorbilidades moderadas (incluyendo una comorbilidad grave)	Comorbilidad severa o múltiple (2 o más comorbilidades graves)
B.- Examen físico (según la valoración global subjetiva)			
6.- Disminución depósitos grasos (pérdida grasa subcutánea debajo de ojos, tríceps, rodilla, pecho)			
0	1	2	3
Normal (sin cambios)	Leve	Moderada	Severa
7.- Pérdida de masa muscular (sienes, clavícula, escápula, costillas, cuádriceps, rodilla, interóseos)			
0	1	2	3
Normal (sin cambios)	Leve	Moderada	Severa
C.- Índice de masa corporal			
8.- IMC (peso/talla ²)			
0	1	2	3
IMC ≥ 20	IMC 18-19,99	IMC 16-17,99	IMC < 16
D.- Parámetros de laboratorio			
9.- Albúmina sérica			
0	1	2	3
Albúmina ≥ 4 g/dl	Albúmina 3,5-3,9 g/dl	Albúmina 3-3,4 g/dl	Albúmina < 3 g/dl
10.- Transferrina (mg/dl)			
0	1	2	3
Transferrina > 200	Transferrina 170-200	Transferrina 140-170	Transferrina < 140

5.3.- Medidas de bioimpedancia

5.3.1.- Equipo necesario

Para la determinación de la bioimpedancia se ha utilizado el Body Composition Monitor (BCM®) de Fresenius Medical Care (Figura 20).



Figura 20. Monitor de composición corporal BCM (Body Composition Monitor).

Además de este monitor son necesarias las tarjetas individuales para cada paciente; los electrodos; los cables de conexión a los electrodos; así como las aplicaciones informáticas; Fluid Management Tool, EuCliD BCM Card Manager y el Driver del lector de tarjetas, instalados en los ordenadores de las salas de diálisis y despacho médico (Figura 21).

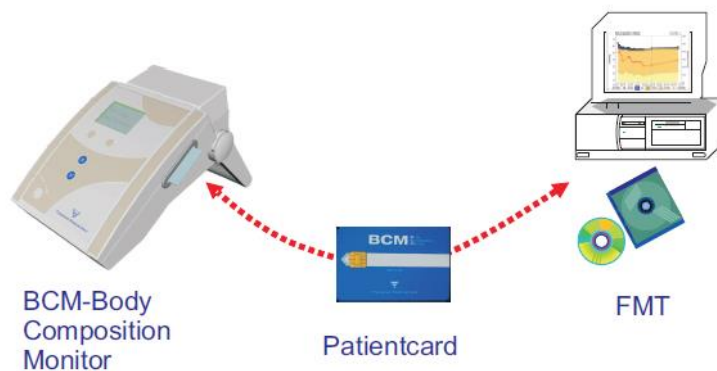


Figura 21. Soporte necesario para la realización de las mediciones.

Mensualmente, o con mayor frecuencia si aparecen incidencias respecto a la calidad de la medición, se hace un Test del sistema, para garantizar el correcto funcionamiento del aparato y el buen estado de los cables de conexión de los electrodos. Con la misma periodicidad se realiza el Test de pantalla, para comprobar que no hay pérdida de píxeles. Cada dos años se lleva a cabo un control técnico de seguridad según las instrucciones del fabricante.

5.3.2.- Protocolo de medición

Todas las mediciones se han realizado prediálisis, en la segunda o tercera sesión de la semana (intervalo interdiálisis corto), con el paciente en decúbito supino durante al menos 5 minutos, sin tocar el reposapiés del sillón y con las extremidades separadas del tronco, utilizando, si es necesario, sábanas enrolladas para tal fin en los pacientes obesos. Previo a la medición se retiraron todos los objetos metálicos del paciente (dinero, móvil, medallas, gafas, reloj, cinturones con hebillas metálicas...), así como los objetos que colgasen de los reposabrazos del sillón. Los 4 electrodos (rojo-distal; negro-proximal) se colocaron en la mano (muñeca y proximal a articulación metacarpofalángica) y el pie (tobillo y proximal a articulación metatarsfalángica) contralaterales al acceso vascular, no debiendo el paciente hablar o moverse durante la realización de la prueba. La separación mínima entre los electrodos del mismo miembro fue de 3 dedos (5 cm). Previo a su colocación se limpiaron con alcohol y secado las zonas de piel

correspondientes, evitando colocar los electrodos sobre piel dañada (Figura 22).

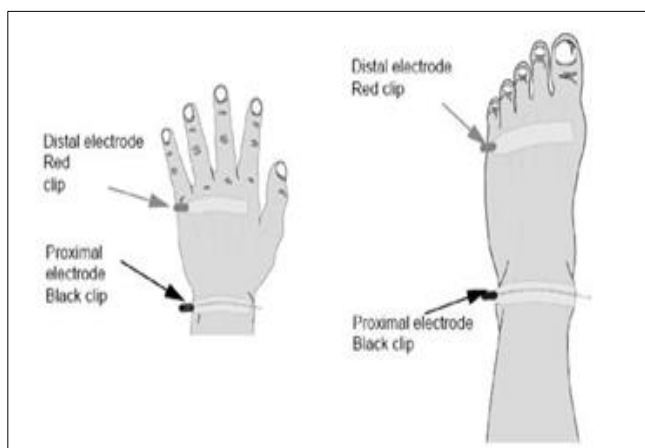


Figura 22. Colocación de los electrodos.

Las medidas han sido realizadas por personal entrenado en el manejo de la técnica (DUES y auxiliares de enfermería).

Los datos se grabaron en la tarjeta creada para cada paciente y luego procesados por un software específico (Fluid Management Tool) .

5.3.3.- Periodicidad de las mediciones

Las mediciones se realizaron mensualmente; pero para la finalidad de este estudio se han recogido los datos cada dos meses, coincidentes con la analítica más completa de cada paciente (analítica bimestral).

5.3.4.- Calidad de las mediciones

Sólo se han considerado las mediciones cuya calidad es mayor al 80%; la calidad de la medición se expresa en la pantalla de optimización, la cual muestra el ajuste de los datos crudos a una función modelo. En el siguiente gráfico (Figura 23) se muestra la pantalla; en el lado superior izdo. se representa la barra de optimización (1), y en el lado superior derecho (2) la calidad de la medición (Q); la curva de datos crudos muestra el desarrollo de la curva de una medición correcta (3).

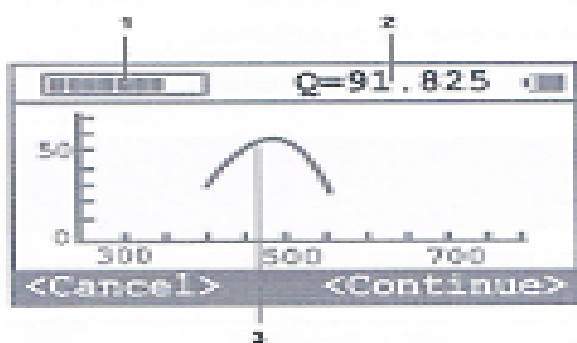


Figura 23. Pantalla de optimización.

5.3.5.- Parámetros medidos o derivados de la medición con BCM ®

Se expresan en las dos siguientes tablas (Tablas 13 y 14):

Tabla 13. Parámetros medidos por bioimpedancia (I)

Parámetro	Descripción
OH (L): Overhydration. SH: Sobrecarga hídrica	Sobrecarga de volumen del paciente , comparada con una población sana de referencia de idéntica composición corporal. OH = peso prediálisis - peso normohidratado
OH post (L): Overhydration post. SH post: Sobrecarga hídrica post dialisis	Sobrecarga de volumen después de la ultrafiltración (UF). OH post = OH – UF
ECW (L): Extracellular water AEC: Agua extracelular	El agua extracelular (L) incluye plasma sanguíneo, agua intersticial y sobrehidratación cuando está presente.
ICW (L): Intracellular water AIC: Agua intracelular	Describe el total de agua intracelular (L)
TBW (L): Total body water ACT: Agua corporal total	Es la suma del agua intra y extracelular. (ACT= AEC + AIC). Es el equivalente al volumen de distribución de urea(V). $V = ACT - UF$
E / I ECW / ICW AEC / AIC	Cociente entre agua extracelular e intracelular. Se modifica tanto con la composición corporal como con la hidratación
ROH (OH/ECW) (%) Relative overhydration SH / AEC	Sobrecarga de volumen en relación con la cantidad de agua extracelular. $ROH = (OH/ECW) \times 100$

Tabla 14. Parámetros medidos por bioimpedancia (II).

Parámetro	Descripción
LTI (Kg/m ²): Lean Tissue Index ITM : Índice de tejido magro	Índice que calcula la masa de tejido magro (LTM) en relación a la altura del sujeto. (LTI= LTM/altura ²)
FTI (Kg/m ²): Fat tissue index ITG : Índice de tejido graso	Índice que calcula la masa de tejido graso (ATM) en relación a la altura del sujeto. (FTI= ATM/altura ²)
Phi 50 (°) : Phase angle 50 Khz AF 50 : Angulo de fase a frecuencia de 50 Khz	50 KHz es la frecuencia en que este ángulo es máximo para la mayoría de los ptes, se relaciona con la masa magra, y el agua intracelular.
LTM (Kg): Lean Tissue Mass MTM : Masa de tejido magro	Incluye músculo, órganos, sangre y hueso.
Rel LTM (%) : Relative lean tissue mass MTM relativa : Masa de tejido magro relativa	LTM en relación al peso corporal normohidratado (PNH)
BCM (Kg): Body cellular mass MCC : Masa celular corporal	Es el compartimento intracelular del tejido magro
ATM (Kg): Adipose tissue mass MTA : Masa de tejido adiposo	La masa adiposa es la masa de lípidos (grasa) más el agua del tejido adiposo
Fat (kg): Masa grasa	Es la masa de lípidos (grasa)
Rel Fat (%) : Relative fat Grasa relativa : Masa de grasa relativa	Es la masa de grasa en relación al peso corporal normohidratado (PNH)
PNH (Kg) :Peso normohidratado	Es el peso que debería tener el paciente con un OH=0.

5.3.6.- Parámetros semanales de sobrehidratación

Debido al carácter intermitente de la hemodiálisis (3 sesiones semanales con dos intervalos cortos y un intervalo largo entre sesiones), el paciente no presenta la misma sobrehidratación el primer día de la semana (lunes o martes, tras el intervalo largo) que los siguientes días (por ejemplo, un miércoles, después de un intervalo corto). Para evitar este sesgo hemos utilizado los parámetros semanales de sobrehidratación, los cuales se calculan a partir de una única medición de BCM en la cual se establece el PNH, y con los datos de ganancia de peso de las dos sesiones previas, teniendo como premisa que la composición corporal no ha variado durante ese periodo.

Estos parámetros son:

- ***Promedio de sobrehidratación máxima semanal (Averaged Weekly Overhydration). AWOH.***

Se expresa en la Fórmula 9. A partir de una medición de BCM en la cual se ha obtenido el PNH se calcula el OH, y con los datos de los pesos prediálisis de las dos anteriores sesiones se calcula el OH de esas sesiones.

OH = peso prediálisis – peso normohidratado.

$$AWOH = \frac{OH \text{ 1}^{\text{a}} \text{ sesión} + OH \text{ 2}^{\text{a}} \text{ sesión} + OH \text{ 3}^{\text{a}} \text{ sesión}}{3}$$

Fórmula 9. Averaged Weekly Overhydration.

- ***Promedio de sobrehidratación media semanal (Time Average Fluid Overload). TAFO.***

A diferencia del AWOH, el TAFO no se basa en valores “pico” de sobrehidratación, sino en valores medios de sobrehidratación pre y postdiálisis.

$$TAFO = \frac{OH \text{ media pre HD} - OH \text{ media postHD}}{2} + OH \text{ media postHD}$$

Fórmula 10. Cálculo del TAFO a partir del OH.

O bien:

$$\text{TAF0} = \frac{\text{Peso medio pre HD} + \text{Peso medio postHD}}{2} - \text{Peso normohidratado}$$

Fórmula 11. Cálculo del TAF0 a partir del peso seco y peso normohidratado.

En la siguiente figura se representan ambos conceptos (Figura 24):

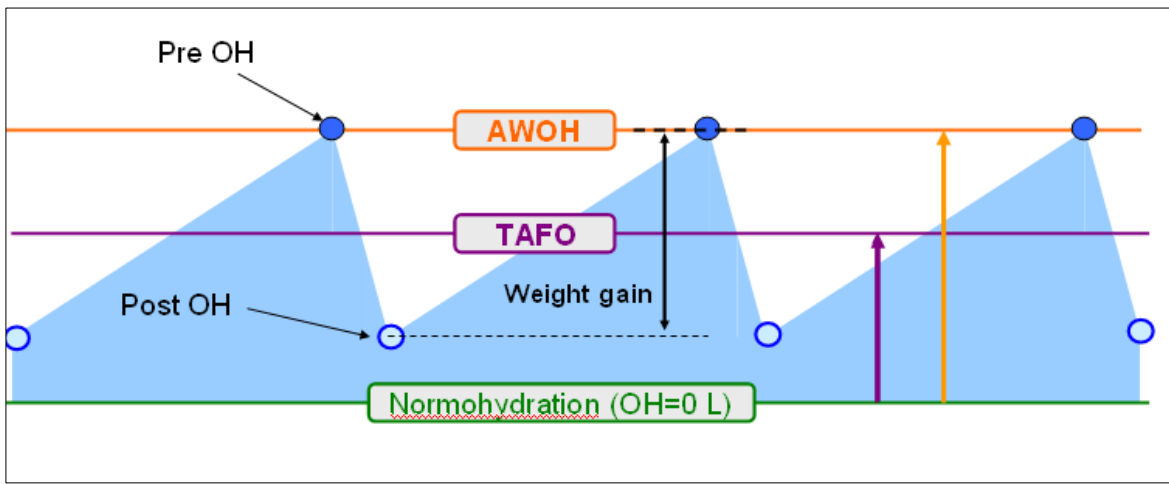


Figura 24. Diferencias entre AWOH y TAF0.

La línea horizontal superior representa la sobrehidratación “máxima “ durante la semana (AWOH), la segunda línea horizontal representa la sobrehidratación “media” (TAF0) y la línea horizontal inferior el peso normohidratado (PNH). Los círculos representan los pesos prediálisis y postdiálisis. La ganancia de peso interdiálisis está representada por la flecha vertical que hay entre los círculos. Como se puede apreciar tanto el AWOH como el TAF0 tienen como referencia el PNH, calculado por BCM.

- **Promedio semanal de sobrehidratación relativa (Averaged Relative Overhydration). Av ROH.**

La sobrehidratación relativa se calculaba de la siguiente forma:

$$\text{ROH} = (\text{OH} / \text{ECW}) \times 100$$

La sobrehidratación relativa media se calcula a partir del AWOH:

$$\text{Av ROH} = (\text{AWOH} / \text{ECW}) \times 100$$

Fórmula 12. Averaged Relative Overhydration.

6.- DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Para la elaboración de la base de datos se han reflejado las analíticas de los meses en los que se ha documentado la medición de BCM (bimestral). Todas las determinaciones se han realizado prediálisis, en el día medio de la semana, salvo para la determinación del Kt/v, que precisa también determinación de urea postdiálisis. Los métodos de determinación se exponen en la Tabla 15:

Tabla 15. Parámetros de laboratorio. Métodos de determinación.

Parámetro	Método	Valores normales
Hemoglobina	Fotometría: método de Drabkin modificado	13.5 - 17.5 g/dL
Hematocrito	Función de la integración numérica del VCM	39 - 52 %
Ferritina	Inmunoturbidimétrico, intensificado con partículas de látex	20 – 300 ng /ml
Transferrina	Inmunoturbidimétrico potenciado con polietilenglicol	200 - 360 mg/dl
Urea	Ureasa con GLDH	17 – 50 mg/dl
Creatinina	Jaffé, picrato alcalino, reacción cinética con corrección por la velocidad blanco	0.6 – 1.3 mg/dl
Albúmina	Verde de Bromocresol	3.5 – 5.2 g/dl
Prealbúmina	Nefelometría	20 – 40 mg/dl
Colesterol	Enzimático: colesterol esterasa y colesterol oxidasa	< 200 mg/dl
Triglicéridos	Enzimático: GPO trinder sin blanco de suero	< 150 mg/dl
Bicarbonato	Método para dióxido de carbono líquido por medio de la enzima PEPC (fosfoenolpiruvato-carboxilasa)	21 – 30 mEq/L
Calcio	Arsenazo III	8.5 – 10.5 mg/dl
Fósforo	Fosfomolibdato UV a 340 nm	2.5 – 4.5 mg/dl
PTHi	Quimioluminiscencia directa	4.7 – 114 pgr/ml
PCR	Inmunoturbidimétrico potenciado con látex	< 5 mg/L
Interleuk. 6	Quimioluminiscencia:suerocongelado inmediatamente tras separación.	< 5.9 pgr/ml
Fibrinógeno	Coagulometría (test Von Claus)	180 – 400 mg/dl
25-OH vit D	Quimioluminiscencia	> 30 ng/ml suficiencia

7.- CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Se especifica en la siguiente tabla (Tabla 16):

Tabla 16. Cronograma del estudio.

	BASAL	MES 2	MES 4	MES 6	MES 8	MES 10	MES 12	MES 14
Historia clínica	X							
Valoración DPE	X						X	
MIS	X							
Antropometría (CB, PT)	X							
Antropometría (IMC)	X	X	X	X	X	X	X	X
Valoración sobrehidratada.	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosis de diálisis (Kt/v)	X							
Tratamiento de la anemia (dosis de EPO, IRE)	X							
Tensión arterial	X	X	X	X	X	X	X	X
Analítica (Ca,P,PTHi,Colest, TG, prot. Totales,linfocitos,sideremia)	X							
Analítica (prealbúmina, interleukina 6, fibrinógeno)	X							
Analítica (albúmina, Hb, Hto; bicarbonato, PCR, ferritina, transferrina)	X	X	X	X	X	X	X	X
Analítica (creatinina)	X	Tras la determinación basal de creatinina, la periodicidad de las siguientes determinaciones ha variado entre clínicas: Cónsul (bimestral); Ciudad Jardín y S. Antonio (semestral)						
Medidas de bioimpedancia	X	X	X	X	X	X	X	X
Ingresos hospitalarios Éxitus	X	X	X	X	X	X	X	X

8.- VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

8.1.- Valoración de DPE (desgaste proteico energético) según criterios ISRNM

Se han utilizado todos los criterios del ISRNM (Sociedad Renal Internacional de Nutrición y Metabolismo) de 2008 excepto la ingesta calórica y la generación / aparición de creatinina (para determinar la “generación de creatinina” es necesario realizar estudios isotópicos para cuantificar la síntesis y degradación de creatinina, ésta última a nivel intestinal. La “aparición de creatinina” precisa la medida de la creatinina en orina de 24 horas así como la recogida de la creatinina en el dializado).

Para la valoración de la pérdida de peso y de masa muscular en el momento del inicio del estudio se han recogido los datos de peso y masa muscular (MTM;LTM) medida por bioimpedancia en los 6 meses previos al inicio del estudio, ya que estaban documentados en la base de datos EuClid.

La valoración de DPE según estos criterios se ha realizado en el momento del inicio del estudio (basal) en 140 de los 169 pacientes que constituyen el total de la muestra, y al final del estudio (Dic 2014), en 117 pacientes, que eran los que disponían de datos para valorar las 4 categorías que se incluyen el diagnóstico. La medición de prealbúmina y la medida de la circunferencia del brazo y pliegue tricípital se han determinado sólo en el momento basal.

El diagnóstico de DPE viene definido por la presencia de al menos un criterio en tres de las 4 categorías (criterios bioquímicos, masa corporal, masa muscular e ingesta).(Tabla 6)

8.2.- Estado nutricional según score MIS

En la siguiente tabla (Tabla 17) se refleja el estado nutricional de acuerdo con el score MIS, según el artículo de González-Ortiz, en el cual nos hemos basado (González Ortiz AJ y cols , 2015).

Tabla 17. Valoración nutricional según score MIS.

Estado nutricional	Puntuación MIS
Normal	0 - 1 - 2
Desnutrición leve	3 - 4 -5
Desnutrición moderada	6 - 7- 8
Desnutrición severa	≥ 9

8.3.-Valoración del estado nutricional según los parámetros de bioimpedancia

Los principales parámetros utilizados para valorar el estado nutricional son los índices de tejido magro (ITM) y graso (ITG), los cuales se comparan con una población de referencia de 1000 sujetos sanos con rango de edad entre 18 y 75 años y BMI entre 18-32 kg/m² (Moissl et al., 2006). El monitor BCM realiza la comparación de la medición del paciente con los datos de la población de referencia de su mismo sexo y en su rango de edad , informando sobre la situación del paciente respecto a ella. En la Figura 25 se reflejan las medidas de la población de referencia, mostrándose una franja en la cual están incluidas el 80% de las medidas de esa población (desde el percentil 10 al percentil 90); los pacientes que presenten medidas inferiores al percentil 10 o superiores al percentil 90 se consideran significativamente diferentes . Para la valoración del estado nutricional hemos considerado malnutridos los pacientes cuyo LTI era menor al percentil 10 de la población de referencia.

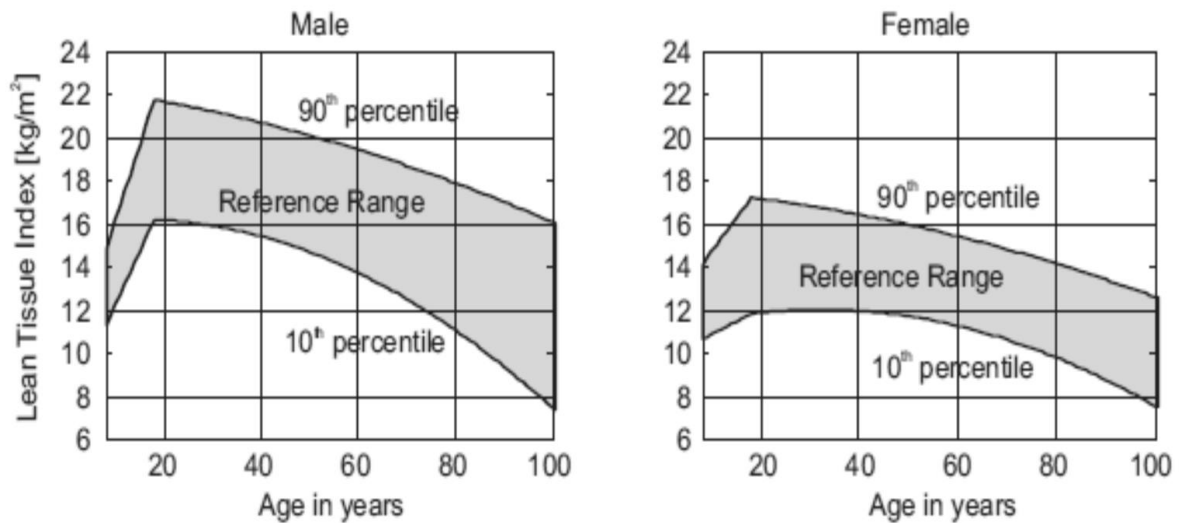


Figura 25. Rangos de referencia en función de edad y sexo para el índice de tejido magro (Lean Tissue Index; LTI).

9.- VALORACIÓN DEL ESTADO DE HIDRATACIÓN

Para la valoración de la **prevalencia** de sobrehidratación hemos utilizado el criterio establecido por Wabel y Wizemann (Wabel et al., 2008; Wizemann et al., 2009) de $AvROH > 15\%$ (promedio de sobrehidratación relativa, medido por bioimpedancia); por haberse relacionado este punto de corte con un aumento de la mortalidad, calculando la prevalencia en el momento basal y cada 2 meses y estableciendo un promedio de las mediciones de un año.

10.- ANALISIS DE LA MORBI- MORTALIDAD

Para el análisis de la hospitalización se han considerado todos los ingresos de causa NO PROGRAMADA. Se ha considerado que un paciente ha presentado un evento compuesto cuando ha tenido al menos un ingreso, o ha fallecido , o le han ocurrido ambos sucesos.

Las causa de ingreso y éxitus se han dividido en: **cardiovascular** (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias), **infecciosa**, **traumática**, **neoplásica**, **complicaciones derivadas del acceso vascular** (no infecciosas), y **otras** .

11.- EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS

11.1.- Análisis descriptivo de cada variable

Para las variables de tipo cuantitativo se utilizaron medidas de tendencia central (media si la distribución de la variable era normal y mediana si no lo era) y de dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartílico). Prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobación de la normalidad de las variables. En las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, expresadas como porcentajes.

11.2.- Análisis bivalente

La diferencia entre las variables cuantitativas se analizó mediante la prueba T de Student, si la variable seguía una distribución normal, o la U de Mann-Whitney si no lo hacía. En las variables cualitativas la diferencia entre las mismas se analizó mediante la prueba de la Ji cuadrado y el test de McNemar en caso de medidas repetidas de la variable cualitativa. Para estudiar el grado de asociación entre dos variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Para comparación de más de dos grupos hemos utilizado el test ANOVA de un factor o la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis en caso de no normalidad de las variables.

11.3.- Análisis de la evolución en el tiempo

- Para la valoración de los cambios “durante” el seguimiento hemos realizado un análisis multivariante de la varianza (**MANOVA de medidas repetidas**) en el que se han incluido los pacientes que tenían todas las mediciones durante un año (Meses 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12), en total 7 mediciones; el nº de pacientes que cumplían este criterio era de 85 (48 varones / 37 mujeres; 26 diabéticos / 59 no diabéticos) . Los factores entre sujetos introducidos en el modelo fueron sexo (hombre/mujer); diabetes (si/no) e inflamación (PCR mayor o menor de 15 mg/L); asimismo se han contemplado los posibles efectos de las covariables edad, tiempo en hemodiálisis e índice de Charlson. Se han tenido en cuenta los efectos principales así como las interacciones de primer, segundo y tercer orden. En las pruebas de efectos intrasujetos se ha considerado el estadístico Greenhouse-Geisser cuando las condiciones de esfericidad no han podido ser asumidas.

- Los cambios acontecidos en el global de la muestra en el mes 12 respecto al inicio del estudio (mes 0) los hemos analizado mediante la **prueba T de Student para muestras relacionadas**.

- Para valorar si había diferencias en la evolución entre el mes 12 respecto al mes 0 en diferentes grupos de pacientes (hombre/mujer; diabetes / no diabetes; e inflamación (PCR mayor o menor de 15 mg/L) realizamos un **ANOVA univariante** sobre las diferencias de medias con esos factores entre sujetos y las mismas covariables (edad, I.Charlson, tiempo en HD).

11.4.- Curvas ROC

Se realizaron curvas ROC con los parámetros semanales de sobrehidratación (AWOH mín; AvROH min y TAFO min) para estimar su capacidad predictiva en discriminar el evento compuesto. Adicionalmente, el punto de corte óptimo del

TAFO mínimo para discriminar el evento compuesto se determinó por el máximo del índice de Youden (sensibilidad + especificidad-1).

También se realizaron curvas ROC con las diferentes medidas de PCR (basal, media, mediana, máxima y mínima) para conocer cuál de ellas tenía la mejor capacidad discriminante en la predicción de la morbimortalidad.

11.5.- Supervivencia

Las **funciones de supervivencia** se calcularon mediante el análisis de Kaplan-Meier y el análisis comparativo a través del Long-Rank. Se consideraron pacientes censurados aquellos que se trasladaron a otra unidad de HD, los que recibieron un trasplante renal, los abandonos voluntarios de tratamiento sustitutivo, y los pacientes que no desarrollaron el evento compuesto durante el periodo de observación (1/10/2013 -- 31/12/2014).

11.6.- Análisis multivariante

Para la identificación de las variables predictoras independientes del evento compuesto (muerte y / u hospitalización) y del éxito se realizó primero un modelo de Cox univariante con las variables analíticas y demográficas; y un modelo de Cox ajustado por edad, sexo e IMC con los parámetros de bioimpedancia. Las variables que dieron significativas en estos modelos ($P < 0.05$) se introdujeron según el método escalonado para obtener el mejor modelo de regresión de Cox multivariante. El riesgo relativo estimado (HR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% se calcularon mediante coeficientes de regresión con su correspondiente error estándar.

Para la realización del estudio estadístico se han utilizado los programa SPSS.15 y SPSS V20.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

1.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

1.1.- Datos demográficos

En la Tabla 18 se resumen los datos generales de la población:

Tabla 18. Datos generales de la población.

N	169
Edad (años)	68 ± 14
Tiempo en HD (meses)	45 (19-78)
Tiempo seguimiento (días)	395 (332-425)
Sexo varón (%)	59.2% (100)
Diabetes (%)	34% (58)
Antecedentes ECV (%)	53% (89)
Tx previo (%)	15.4% (26)
I.Charlson	6 (5-7)
Acceso vascular catéter (%)	23% (39)
HDF (%)	31% (52)
eKt/v	1.6 ± 0.3
IMC (Kg/m ²)	27 (24-31)

Entre paréntesis los datos absolutos en caso de porcentaje y el rango intercuartílico en caso de variables de distribución no normal.

1.2.- Parámetros analíticos basales

Se reflejan en la Tabla 19; en la cual se puede apreciar cómo si bien los niveles de albúmina en el global de la muestra se mantienen en rango normal, no ocurre lo mismo con la prealbúmina, cuya media se encuentra por debajo del nivel aconsejado en hemodiálisis.

De los tres parámetros inflamatorios medidos (PCR, IL 6 y fibrinógeno), sólo la interleukina 6 se encuentra dentro de rango (valores normales hasta 5.9

pg./ml), mientras que la PCR basal y el fibrinógeno se encuentran ligeramente elevados (valores normales de PCR < 5 mg/L, y de fibrinógeno < 400 mg/dl).

No hemos encontrado diferencias significativas en los niveles de PCR en relación al sexo, presencia de diabetes, edad, ni respecto al IMC.

Tabla 19. Parámetros analíticos basales.

Hemoglobina (g/dl)	11.6 ± 1	Calcio (mg/dl)	9.2 ± 0.5
Hto (%)	34.4 ± 3.2	Fósforo (mg/dl)	4.3 ± 1.2
Ferritina (ng/ml)	511 (230-813)	PTHi (pg/ml)	312 (192-465)
Transferrina (mg/dl)	169 ± 32	Nivel 25-OH-vit D (ng/ml)	23.8 (17-29)
IST (%)	36.2 ± 15	PCR (mg/L)	6.6 (3.2-15.3)
Albúmina (g/dl)	4.1 ± 0.3	IL-6 (pg/ml)*	5.1 (2.7-8.9)
Prealbúmina (mg/dl)*	29 ± 7.4	Fibrinógeno (mg/dl)*	439 ± 110
Prot. totales (g/dl)	6.9 ± 0.2	Colesterol total (mg/dl)	149 (128-175)
Creatinina (mg/dl)	7.3 ± 1.7	LDL colesterol (mg/dl)	74 ± 25
nPCR (gr/kg/día)	1 ± 0.2	HDL colesterol (mg/dl)	40 (34-50)
Bicarbonato (mEq/L)	25.5 ± 2.4	Triglicéridos (mg/dl)	138 (106-195)

Datos expresados como media ± desviación típica (variables con distribución normal), o mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). * Prealbúmina, interleukina 6 y fibrinógeno se han realizado en 134 pacientes; el resto de determinaciones en todos los pacientes (n 169).

1.3.- Características antropométricas de la población

El 78% de nuestra población (132 pacientes) presentó un peso mayor al de la población de referencia (tablas de población del grupo cooperativo español de nutrición en hemodiálisis; Marcén R, 1994); un 21% (35 pacientes) inferior, y sólo un 1% (2 pacientes) igual.

En base a la clasificación de la OMS (Tabla 20) observamos que casi un tercio de la población (31%) tiene algún grado de obesidad, un 43% sobrepeso , el 25% normopeso y sólo el 1% tiene un IMC < 18.5.

Tabla 20. IMC según clasificación de la OMS 2004.

IMC		n	%
< 18.5	Bajo peso	2	1
18.5 - 24.99	Normopeso	43	25
25 - 29.99	Sobrepeso	72	43
30 - 34.99	Obesidad Tipo I	33	20
35 - 39.99	Obesidad Tipo II	14	8
≥ 40	Obesidad Tipo III	5	3
		169	100

Los datos están expresados en números absolutos y porcentaje

Si diferenciamos a los pacientes en razón al sexo, hemos observado que no hay diferencias significativas entre hombres y mujeres en las diferentes categorías de IMC (χ^2 exp = 8.630, 5 g.l, $p = 0.125$).

Hemos encontrado diferencias significativas en las medidas del pliegue tricípital, siendo éste mayor en las mujeres; sin embargo, aunque las CB (circunferencia del brazo); CMB (circunferencia muscular del brazo) y AMB (área muscular del brazo) son mayores en los hombres que las mujeres, la diferencia no ha llegado a ser significativa (Tabla 21).

Tabla 21. Datos antropométricos basales.

	Hombre (n 100)	Mujer (n 69)	P
Talla (cm)	167 ± 8	153 ± 6	0.001
Peso (Kg)	73 ± 15	66 ± 15	0.002
IMC (Kg/m ²)	26.7 (24-30)	28.7 (26-32)	0.018
CB (cm)	29 (27-30)	30 (27-33)	0.156
CMB (cm)	24.6 ± 3	23.7 ± 3	0.074
AMB (cm ²)	49 ± 11	46 ± 12	0.094
PT (mm)	13 (9-16)	19 (15-25)	0.001

Los datos están expresados como media ± desv. típica (variable normal), o como mediana y rango intercuartílico (variable no normal).

1.4.- Medidas basales de bioimpedancia

1.4.1.- Medidas basales de bioimpedancia en el global de la muestra

Se reflejan en la Tabla 22:

Tabla 22. Medidas basales de bioimpedancia. (N 169)

Promedio sobrehidratación máxima (L)	AWOH	1.2 ± 1.2
Promedio sobrehidratación relativa (%)	AvROH	6.6 ± 7
Promedio de sobrehidratación media (L)	TAFO	0.23 ± 1.2
Agua corporal total (L)	ACT (TBW)	30.5 ± 6
Agua extracelular (L)	AEC (ECW)	15.4 ± 3
Agua intracelular (L)	AIC (ICW)	15.1 ± 3.5
Cociente agua extra/intra (L)	AEC/AIC (ECW/ICW)	1 ± 0.1
Cociente agua extra/total (L)	AEC/ACT (ECW/TBW)	0.50 ± 0.03
Índice de tejido magro (Kg/m ²)	ITM (LTI)	10.5 ± 2.5
Índice de tejido graso (Kg/m ²)	ITG (FTI)	16.8 ± 6
Masa celular corporal (Kg)	MCC (BCM)	14 ± 5.4
Masa de tejido magro (Kg)	MTM (LTM)	27.5 ± 8
Masa magra relativa (%)	MM relat. (rel LTM)	39 ± 11
Masa de tejido adiposo (Kg)	MTA (ATM)	43.2 ± 14.6
Masa grasa (Kg)	Grasa	31.8 ± 11
Masa grasa relativa (%)	Grasa relat.	43 ± 9
Ángulo de fase a 50 KHz (°)	AF 50 (Phi 50)	4.2 ± 0.8

AWOH (averaged weekly overhydration); **AvROH** (averaged relative overhydration); **TAFO** (time averaged fluid overload); **TBW** (total body water); **ECW** (extracellular water); **ICW** (intracellular water); **LTI** (lean tissue index); **FTI** (fat tissue index); **BCM** (body cell mass); **LTM** (lean tissue mass); **ATM** (adipose tissue mass); **Phi 50** (phase angle 50). **ACT** (agua corporal total); **AEC** (agua extracelular); **AIC** (agua intracelular); **ITM** (índice de tejido magro); **ITG** (índice de tejido graso); **MCC** (masa celular corporal); **MTM** (masa de tejido magro); **MTA** (masa de tejido adiposo). **AF 50** (ángulo de fase a 50 KHz). Los datos están expresados como media ± desviación típica.

Hemos comparado nuestros datos con los reflejados en un estudio realizado con 2959 pacientes de toda España incluidos en la base de datos EuCliD . (Castellano et al., 2014), en el cual la edad es similar a la de nuestra población; observando que nuestros pacientes tienen un menor ITM (10.5 ± 2.5 frente a 11.3 ± 2.6), un mayor ITG (16.8 ± 6 frente a 14.7 ± 5.8) y una menor sobrehidratación (AWOH 1.2 ± 1.2 frente a 1.75 ± 1.4; y Av ROH 6.6 ± 7 frente a 10.6 ± 8.4)

1.4.2.- Medidas basales de bioimpedancia. Diferencias por sexo

Observamos una mayor sobrehidratación (AWOH, AvROH y TAFO) en los varones a pesar de no haber diferencias significativas en la ganancia de peso interdiálisis; 1.95 (RI; 1.5-2.5) litros en varones frente a 1.7 (RI; 1.35-2.25) en mujeres (test U de Mann-Whitney entre los dos sexos, $z = -1.481$, $p = 0.139$). En general, se observan diferencias significativas en casi todos los parámetros medidos (Tabla 23) salvo en el cociente AEC/ACT y en la masa grasa y la masa de tejido adiposo, si bien los índices grasos relacionados con la talla (ITG) o con el peso (grasa relativa) sí muestran una mayor proporción de grasa en la mujer respecto al hombre.

Tabla 23. Composición corporal en el momento basal. Diferencias por sexo.

	Hombres (n 100)	Mujeres (n 69)	P
AWOH (L)	1.5 ± 1.2	0.7 ± 0.99	0.000
AvROH (%)	8.7 ± 7.2	5.2 ± 7.6	0.005
TAFO (L)	0.55 ± 1.2	-0.23 ± 0.9	0.000
OH post (L)	-1.01 ± 1.4	-1.7 ± 0.9	0.000
ACT (L)	33.4 ± 5.7	26.3 ± 4.5	0.000
AEC (L)	16.7 ± 2.7	13.4 ± 2.2	0.000
AIC (L)	16.7 ± 3.2	12.8 ± 2.4	0.000
AEC/AIC	1.01 ± 0.12	1.05 ± 0.10	0.04
AEC/ACT	0.50 ± 0.03	0.51 ± 0.02	0.052
ITM (Kg/m ²)	11.3 ± 2.5	9.4 ± 2.1	0.000
ITG (Kg/m ²)	15 ± 5.2	19.3 ± 6.1	0.000
MCC (Kg)	16.3 ± 5.2	10.6 ± 3.7	0.000
MTM (Kg)	31.5 ± 7.7	21.8 ± 5.3	0.000
MM relat. (%)	42.6 ± 10.7	33.2 ± 10	0.000
MTA (Kg)	41.8 ± 14.4	45.2 ± 14.8	0.152
Grasa (Kg)	30.7 ± 10.5	33.2 ± 11	0.122
Grasa relat. (%)	40 ± 8.1	47 ± 7.6	0.000
AF 50°	4.4 ± 0.9	4 ± 0.8	0.014

AWOH (averaged weekly overhydration); **AvROH** (averaged relative overhydration); **TAFO** (time averaged fluid overload); **OH post** (sobrehidratación tras realizar la ultrafiltración); **ACT** (agua corporal total); **AEC** (agua extracelular); **AIC** (agua intracelular); **ITM** (índice de tejido magro); **ITG** (índice de tejido graso); **MCC** (masa celular corporal); **MTM** (masa de tejido magro); **MTA** (masa de tejido adiposo). **AF 50** (ángulo de fase a 50 KHz). Los datos están expresados como media ± desviación típica.

1.4.3.- Medidas basales de bioimpedancia. Diferencias por terciles de edad

Hemos agrupado a la población en terciles de edad (Tabla 24), los cuales no muestran diferencias significativas en relación al sexo (χ^2 exp=1.216, 2 g.l, $p=0.544$), y hemos observado que en los parámetros de sobrehidratación (AvROH; AWOH; TAFO) no han habido diferencias en los tres grupos así como tampoco en el ITG. Sin embargo sí hemos observado un descenso significativo en el ITM, ACT, AEC, AIC y ángulo de fase en los terciles segundo y tercero, así como incremento en los cocientes AEC/AIC y AEC/ACT, congruentes con los cambios fisiológicos inherentes al envejecimiento.

Tabla 24. Composición corporal basal. Diferencias por terciles de edad.

	1er. Tercil	2º Tercil	3er. Tercil	
N=169	≤ 65 años	66 - 76 años	≥ 77 años	P
AWOH	1.4 ± 1.1	1.17 ± 1.2	0.98 ± 1.3	0.19
AvROH	8.28 ± 6.4	7.03 ± 7.3	7 ± 8	0.55
TAFO	0.26 ± 1.1	0.21 ± 1.1	0.22 ± 0.1	0.97
ITM (Kg/m ²)	11.2 ± 2.9	10.5 ± 2.2	9.6 ± 2.01	0.004
ITG (Kg/m ²)	17.3 ± 7.2	16.3 ± 4.7	16.8 ± 5.7	0.93
ACT (L)	32.8 ± 6.8	30.6 ± 5.4	27.8 ± 5.4	0.000
AEC (L)	16.2 ± 3.2	15.4 ± 2.7	14.3 ± 2.8	0.004
AIC (L)	16.5 ± 3.9	15.2 ± 2.9	13.5 ± 2.8	0.000
AEC /AIC	1 ± 0.13	1.01 ± 0.1	1.08 ± 0.09	0.000
AEC/ACT	0.50 ± 0.03	0.50 ± 0.02	0.51 ± 0.02	0.001
AF 50°	4.68 ± 1.01	4.27 ± 0.7	3.67 ± 0.66	0.000

Mediante el test ANOVA de un factor y el análisis de Turkey post hoc los terciles que han mostrado diferencias significativas han sido: ITM (1º y 3º; $p=0.002$); AEC (1º y 3º, $p= 0.002$); AEC/ACT (1º y 3ª, $p=0.001$); ACT (1º y 3ª, $p=0.000$; 2º y 3ª, $p=0.043$); AIC (1º y 3º, $p=0.000$; 2º y 3º, $p=0.017$); AEC/AIC (1º y 3º, $p=0.000$; 2º y 3º, $p=0.007$); AF 50 (1º y 2º, $p=0.025$; 1º y 3º, $p=0.000$; 2º y 3º, $p=0.001$)

1.4.4.- Medidas basales de bioimpedancia. Diferencias por terciles de IMC

Al aumentar el IMC se han incrementado en la misma dirección el ITG y la masa grasa relativa; sin embargo la masa magra no ha variado, y la masa magra relativa ha disminuido. Tampoco el AIC ni el ángulo de fase han aumentado de forma significativa en los progresivos terciles de IMC. Hemos analizado también los niveles de creatinina plasmática en los diferentes terciles y hemos objetivado que éstos son más bajos conforme más alto es el tercil (1er tercil Cr p 7.4 ± 1.7 mg/dl; 2º tercil 7.3 ± 1.8 mg/dl; tercer tercil 7.1 ± 1.6 mg/dl), si bien las diferencias no han sido significativas (Tabla 25). Es decir, que a mayor índice corporal menor masa muscular, lo que está en consonancia con la presencia de obesidad sarcopénica.

Tabla 25. Composición corporal basal. Diferencias por terciles de IMC.

N= 169	1er tercil IMC ≤ 25.7	2º tercil IMC 25.8 - 29.5	3er tercil IMC > 29.5	P
AWOH (L)	1.49 ± 1.3	1.28 ± 1.07	0.78 ± 1.2	0.006
AvROH (L)	9.7 ± 7.9	8.25 ± 5.4	4.3 ± 6.9	0.000
TAFO (L)	0.62 ± 1.27	0.33 ± 0.99	-0.28 ± 1.11	0.000
OH POST (L)	-0.9 ± 1.4	-1.7 ± 1.02	-1.98 ± 1.12	0.000
ACT (L)	28.5 ± 5.3	30.4 ± 6.1	32.7 ± 6.7	0.001
AEC (L)	14.1 ± 2.6	15.4 ± 2.7	16.7 ± 3.1	0.000
AIC (L)	14.4 ± 2.9	15.1 ± 3.6	15.9 ± 3.7	0.059
AEC/AIC	0.99 ± 0.1	1.04 ± 0.11	1.06 ± 0.1	0.004
AEC/ACT	0.49 ± 0.03	0.50 ± 0.02	0.51 ± 0.02	0.002
MTM (Kg)	28.1 ± 7.3	27.6 ± 8.8	26.8 ± 8.8	0.696
MTM relat (%)	46.2 ± 11	38 ± 9.2	31 ± 8.5	0.000
ITM (kg/m ²)	10.5 ± 2.4	10.3 ± 2.4	10.6 ± 2.7	0.787
Grasa relat (%)	37.1 ± 8.2	43.5 ± 6.8	49.2 ± 6.5	0.000
ITG (kg/m ²)	11.6 ± 3	16.1 ± 2.6	23 ± 5	0.000
AF 50 (°)	4.13 ± 1.05	4.12 ± 0.8	4.4 ± 0.8	0.175

Mediante el test ANOVA de un factor y el análisis de Turkey post hoc, los terciles que han mostrado diferencias significativas han sido: AWOH (1º y 3º, p=0.005); AvROH (1º y 3ª; p=0.000; 2ª y 3ª, p=0.010); TAFO (1º y 3º, p= 0.000; 2º y 3º, p=0.017); OH post (1º y 3º, p=0.000; 2º y 3º, p=0.000); ACT (1º y 3º, p= 0.001); AEC (1º y 2º, p=0.048; 1º y 3º, p=0.000; 2º y 3º, p=0.046); AEC/AIC (1º y 2º, p=0.035; 1º y 3º, p=0.005); AEC/ACT (1º y 2º, p=0.047; 1º y 3º, p=0.002); MTM relat% (1º y 2º, p=0.000; 1º y 3º, p=0.000; 2º y 3º, p=0.001); Grasa relat% (1º y 2º, p=0.000; 1º y 3º, p=0.000; 2º y 3º, p=0.000); ITG (prueba de Kruskal-Wallis), p=0.000.

En la siguiente figura (Figura 26) se representa la disminución de sobrehidratación al aumentar el IMC, éstos cambios han sido significativos en el tercer tercil (IMC > 29.5) respecto a los dos primeros terciles de IMC (Anova de una vía $p = 0.000$).

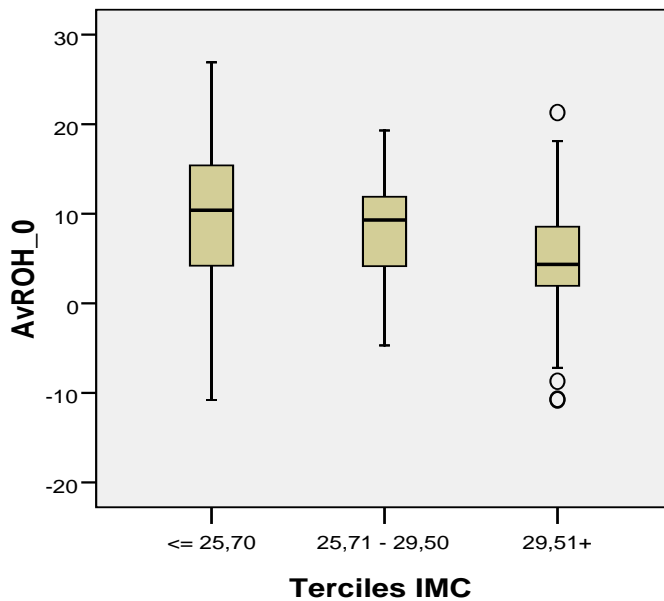


Figura 26. Sobrehidratación relativa (AvROH) por terciles de IMC.

2.- VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

2.1.- Prevalencia de malnutrición según criterios ISRNM

El análisis de la prevalencia de DPE según en la población se ha realizado en el momento de inicio del estudio y al final del mismo. Sólo 13 pacientes (9.3%) en el momento basal y 5 pacientes (4.3%) en el momento de fin del estudio tuvieron diagnóstico de DPE según la definición de la ISRNM, al cumplir al menos 1 criterio en 3 de las cuatro categorías propuestas (criterios bioquímicos, masa corporal, masa muscular, ingesta dietética). A diferencia de

la valoración realizada en el momento basal, en esta segunda valoración no disponíamos de prealbúmina ni de medida del AMB, no obstante nos planteamos realizarla para confirmar la baja prevalencia que se dio en el momento basal (Tabla 26).

Tabla 26. Prevalencia de DPE según criterios ISRNM en el momento basal y final.

	Basal (n = 140)	Final (n= 117)	P
1.- Criterios bioquímicos			
● Albúmina (< 3.8 g/dl)	14 (10%)	12 (10%)	1
● Prealbúmina (< 30 mg/dl)	76 (54%)		
● Colesterol (< 100 mg/dl)	4 (2.9%)	6 (5.2%)	0.25
2.- Masa corporal			
● IMC < 23	23 (16.4%)	18 (15.5%)	0.35
● Pérdida peso ≥ 5% en 3M o ≥10% en 6M	2 (1.4%)	3 (2.6%)	0.50
● Grasa corporal < 10%	0 (0%)	0 (0%)	1
3.- Masa muscular			
● Pérdida masa muscular ≥5% en 3M o ≥10% en 6M	50 (36%)	29 (25%)	0.35
● AMB: reducción ≥10% en relación al P50 poblac.	16 (11.5%)		
4.- Ingesta proteica.			
● nPCR < 0.8 g/Kg/día	3 (2.1%)	20 (17%)	0.00
Prevalencia DPE	13 (9.2%)	5 (4.3%)	0.11

Datos expresados en valor absoluto y porcentaje. La comparación entre el momento basal y final se ha realizado con el test de McNemar.

Entre los **criterios bioquímicos** es de destacar que en el momento basal el 54.3 % de la población presentaba un valor de prealbúmina < 30 mg/dl, mientras que sólo el 10% presentó una albúmina menor de 3.8 g/dl. Debido a la notable diferencia entre el porcentaje de pacientes con albúmina baja respecto al que presentaban baja la prealbúmina, hemos calculado el coeficiente de correlación de Pearson entre ambas variables, el cuál ha sido de 0.560 (p=0.000), lo que supone un grado de asociación moderado.

Entre el inicio y el final del estudio no hay cambios significativos en el porcentaje de pacientes con albúmina < 3.8 g/dl, ni en el de porcentaje de pacientes con colesterol < 100 mg/dl (Tabla 26).

En cuanto a los parámetros de **masa corporal**, es de destacar que la mediana del IMC de la muestra fue de 27 (RI, 24 - 30) lo que indica que estamos en una población con sobrepeso, como se refleja por el bajo porcentaje de pacientes con $IMC < 23 \text{ kg/m}^2$ que tenemos tanto al inicio como al final del estudio. Dos pacientes (1.4%) habían presentado una pérdida de peso $>$ al 5% en 3 meses o $>10\%$ en 6 meses al inicio del estudio, y 3 pacientes en el momento de la segunda valoración (2.6%). Ningún paciente tenía un porcentaje de grasa corporal menor al 10% siendo la media del porcentaje de grasa corporal respecto al peso de $43.5 \pm 8\%$ en el total de la muestra y 36 ± 9 en los pacientes con $IMC < 23$.

Entre los parámetros indicativos de **masa muscular**, en el momento basal un 36% de los pacientes habían presentado un descenso $\geq 10\%$ de LTM (MTM) medida por bioimpedancia respecto a los 6 meses previos; mientras que en la segunda valoración este porcentaje bajó al 25%, no siendo significativa la diferencia. El 11.5% tenían una reducción del AMB (medida en el momento basal) mayor del 10% respecto al P50 de la población de referencia.

Únicamente en la **ingesta proteica** (nPCR) se observaron cambios significativos entre el momento inicial (2.1% de los pacientes con $nPCR < 0.8 \text{ g/Kg/día}$) y el final del estudio (17%).

En la Tabla 27 se desglosan las diferentes categorías; como se ve sólo 13 pacientes en el momento basal, y 5 pacientes al final del estudio, cumplían al menos un criterio en 3 o 4 categorías entrando así en el diagnóstico de DPE según el ISRNM.

Tabla 27. Categorías DPE.

	CATEGORÍAS	Basal		Fin del estudio	
		n	%	n	%
NO DPE	0	19	13.6	59	50.4
	1	60	42.8	40	34.2
	2	48	34.3	13	11.1
SI DPE	3	12	8.6	4	3.4
	4	1	0.7	1	0.9
		140	100	117	100

Los datos están expresados como frecuencia y porcentaje. Las categorías propuestas por el ISRNM son 4 (criterios bioquímicos, masa corporal, masa muscular, e ingesta dietética). Hemos añadido una 5ª categoría que serían los pacientes que no cumplen ningún criterio en ninguna categoría (pacientes en categoría 0).

No hemos encontrado diferencias significativas entre los parámetros demográficos (edad, sexo, tiempo en HD y diabetes) según la presencia o no de DPE, así como tampoco en la dosis de diálisis. Los pacientes que presentaron DPE tuvieron un score MIS significativamente más alto (Tabla 28).

Tabla 28. Datos clínicos según presencia de DPE en el momento basal.

	DPE SI (n 13)	DPE NO (n 127)	P
Edad (años)	75 (59-80)	71 (63-79)	0.87
Tiempo en HD (meses)	71 (43-129)	49 (26-84)	0.21
Diabetes (%)	3 (23%)	46 (36%)	0.34
Sexo mujer (%)	7 (54%)	52 (41%)	0.37
MIS	11 (8-14)	7 (5-9)	0.001
eKt/v	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.3	0.48

Datos expresados como media ± desv.típica si la variable es normal. En variables de distribución no normal: mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se han expresado como frecuencia y porcentaje.

Los pacientes con DPE en el momento basal presentaron significativamente niveles más bajos de albúmina, prealbúmina, transferrina y triglicéridos; también niveles de colesterol más bajos, aunque no llegaron a ser significativos. No hubo diferencias significativas en los parámetros inflamatorios ni en la ingesta proteica entre los pacientes con o sin DPE según los criterios del ISRNM (Tabla 29).

Tabla 29. Datos analíticos según presencia de DPE en el momento basal.

	DPE SI (n 13)	DPE NO (n 127)	P
PCR (mg/L)	7.8 (4-34)	6.9 (3-15)	0.28
IL-6 (pg/ml)	6.8 (3-17)	5 (2.7-9)	0.19
Albúmina (g/dl)	3.9 ± 0.3	4.1 ± 0.2	0.007
Prealbúmina (mg/dl)	21.3 ± 6	30 ± 7	0.00
Creatinina	7.4 ± 2	7.4 ± 1.7	0.65
nPCR	1 ± 0.2	1.05 ± 0.14	0.86
Transferrina (mg/dl)	137 ± 32	162 ± 33	0.004
Colesterol total (mg/dl)	148 ± 59	156 ± 31	0.062
Triglicéridos (mg/dl)	117 ± 60	173 ± 102	0.017
Hemoglobina (g/dl)	11.8 ± 0.9	11.5 ± 1	0.26
Calcio (mg/dl)	9.2 ± 0.6	9.2 ± 0.5	0.79
Fósforo (mg/dl)	3.9 ± 0.9	4.3 ± 1.3	0.43
PTHi (pg/ml)	294 (146-387)	336 (207-462)	0.17
Bicarbonato (mEq/L)	26 ± 1.5	25.4 ± 2.3	0.21

Datos expresados como media ± desv.típica si la variable es normal. En variables de distribución no normal: mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se han expresado como frecuencia y porcentaje.

No hemos encontrado diferencias significativas entre pacientes con y sin DPE, en el momento basal, en el índice de tejido magro, ni en los cocientes AEC/AIC y AEC/ACT; así como tampoco en la sobrehidratación absoluta (AWOH). Sin embargo, tanto la sobrehidratación relativa (AvROH) como el TAFO y la sobrehidratación postdiálisis (OH post) han sido mayores en los pacientes con DPE. Los volúmenes de ACT, AIC y AEC, al igual que el ITG han sido mayores en los pacientes sin DPE, en relación con un mayor peso e IMC. Finalmente, el AF 50 ha presentado diferencias significativas entre ambos grupos, siendo menor en los pacientes con DPE (Tabla 30).

Tabla 30. Datos antropométricos y de bioimpedancia según presencia de DPE en el momento basal.

	DPE SI (n 13)	DPE NO (n 127)	P
Peso (kg)	55 ± 9	72 ± 15	0.000
IMC (Kg/m ²)	21 (20-23)	27 (25-31)	0.000
CMB (cm)	22 ± 3	24 ± 7	0.002
PT (mm)	10.5 ± 4	18 ± 8	0.001
AWOH (L)	1.5 ± 1	1.01 ± 1.2	0.13
AvROH (%)	11.8 ± 6	6 ± 7.7	0.009
TAFO (L)	0.6 ± 0.7	0.03 ± 1.2	0.029
OH post	-0.9 ± 0.9	-1.5 ± 1.26	0.044
ACT (L)	26 ± 4	31 ± 6.5	0.007
AEC (L)	12.8 ± 2	15.4 ± 3	0.004
AIC (L)	12.9 ± 1.7	15 ± 4	0.023
AEC/AIC	1.03 ± 0.1	1.02 ± 0.1	0.650
AEC/ACT	0.5 ± 0.03	0.5 ± 0.02	0.624
ITM (kg/m ²)	9.5 ± 2	10.6 ± 3	0.21
ITG (kg/m ²)	12.1 ± 5	17.5 ± 6	0.001
AF 50 (°)	3.8 ± 1.1	4.3 ± 0.9	0.036

Los datos están expresados como media ± desviación típica si la variable es normal, o mediana y rango intercuartílico si no lo es.

2.2.- Valoración del estado nutricional según el Score MIS

El Score MIS se ha realizado en 136 pacientes en el momento del inicio del estudio. La mediana del score fue de 7 (RI; 5-9), observándose en las mujeres una mayor puntuación respecto a los hombres; lo que indica un mayor riesgo nutricional [puntuación MIS mujeres 7 (RI; 6-9); puntuación MIS hombres 6 (RI; 4-9); $p= 0.036$; $Z -201$]. En la Figura 27 se muestra la distribución de frecuencias del score en la población de estudio.

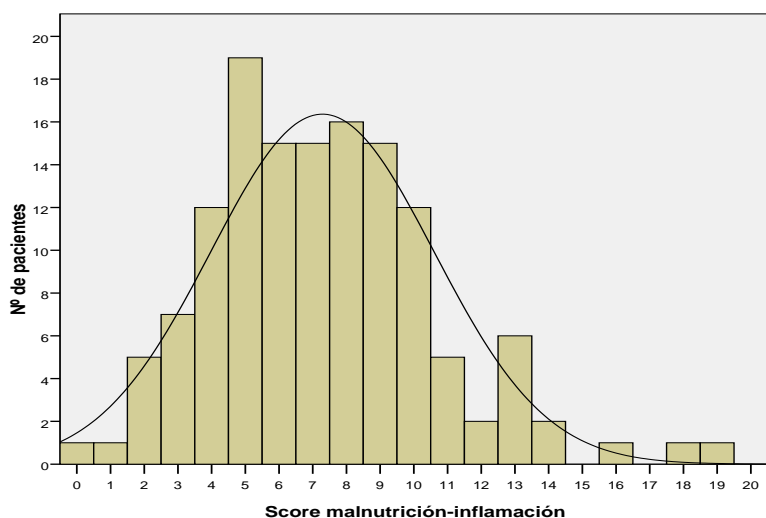


Figura 27. Distribución del score MIS.

Según este *score*, el porcentaje de pacientes con un grado de desnutrición moderada o severa, alcanzaría al 67% de la población (Tabla 31), dato muy discordante con el hallado según la valoración por los criterios del ISRNM.

Tabla 31. Estado de nutrición según score MIS.

	n	%
Normal (0,1,2)	7	5
Desnutrición leve (3,4,5)	38	28
Desnutrición moderada (6,7,8)	46	34
Desnutrición severa (>8)	45	33
Total	136	100

Los datos están expresados como valor absoluto y porcentaje.

131 pacientes tenían valoración simultánea de MIS y DPE según criterios del ISRNM en el momento basal. Hemos comparado en estos pacientes la puntuación del Score MIS según el número de categorías de DPE que cumplían (Tabla 32). Los 18 pacientes que no tenían DPE por no cumplir ningún criterio en ninguna de las cuatro categorías presentaban una mediana de MIS de 5 (desnutrición leve); los 53 pacientes que cumplían algún criterio en

sólo 1 categoría y que, por tanto, tampoco presentaban DPE, tenían un MIS de 7 (desnutrición moderada); y los 48 pacientes que cumplían algún criterio en 2 categorías tenían una mediana de MIS de 8 (también desnutrición moderada). Según los criterios del ISRNM estos pacientes no tenían DPE. Respecto a los pacientes que cumplían criterios es 3 o 4 categorías, y que por tanto entraban en el diagnóstico de DPE (12 pacientes); presentaban un MIS de 11 (11 pacientes) y 13 (1 paciente), y entraban dentro del rango de desnutrición severa.

Tabla 32. Relación DPE según ISRNM y Score MIS .

N=131	Categorías DPE	n	Mediana MIS	
No DPE	0	18	5	Desnutr. Leve
	1	53	7	Desnutrición moderada
	2	48	8	
Si DPE	3	11	11	Desnutrición severa
	4	1	13	

Pacientes en los que se ha valorado simultáneamente el grado de malnutrición, en el momento basal según criterios DPE y score MIS.

2.3.- Valoración del estado nutricional según los parámetros de bioimpedancia

Encontramos que la mayor parte de la población estudiada (74.6%) tiene un ITM menor al percentil 10 de la población de referencia de igual edad y sexo, un 25.4% igual, y ningún paciente con LTI mayor al percentil 90 de la población de referencia. Respecto al ITG ocurre al contrario, sólo un 1.2% es menor al percentil 10 de la población de referencia, un 58.6% es igual, y un 40.2% es mayor al percentil 90 (Tabla 33).

Tabla 33. Valoración nutricional según bioimpedancia.

	Población referencia	N (n 169)	%
ITM	menor	126	74.6
	igual	43	25.4
ITG	menor	2	1.2
	igual	99	58.6
	mayor	68	40.2

Los datos están expresados como valor absoluto y porcentaje.

2.4.- Prevalencia de DPE según las distintas herramientas

El análisis de la prevalencia de DPE en el momento basal del estudio muestra importantes diferencias según la herramienta utilizada. Según los criterios del ISRNM la prevalencia fue del 9.3 %, mientras que según el MIS, el porcentaje de pacientes con desnutrición moderada-severa ($MIS \geq 6$) fue del 67%; y basándonos en los parámetros de bioimpedancia (ITM menor al de la población de referencia), el 74.6 % de nuestros pacientes presentarían DPE.

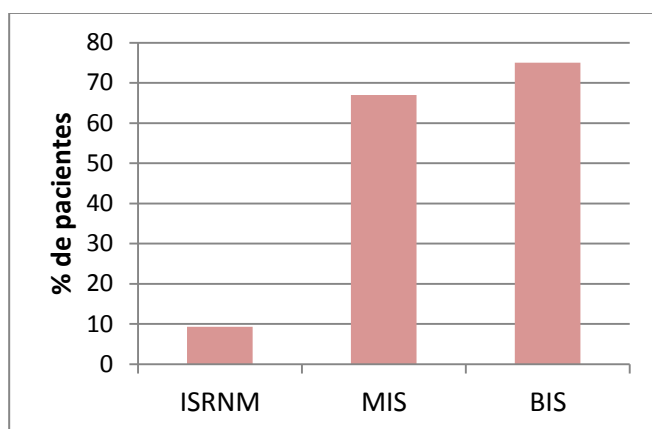


Figura 28. Porcentaje de pacientes con DPE según criterios ISRNM, score MIS y Bioimpedancia.

3.- VALORACIÓN DE LA SOBRESHIDRATACIÓN

3.1- Prevalencia de sobrehidratación

Según el criterio de Av ROH mayor o igual al 15% observamos que en el momento del inicio del seguimiento sólo 22 pacientes (13 % de la población) presentan un AvROH > 15. Sin embargo esta prevalencia varía a lo largo del seguimiento, como se expresa en la Tabla 34:

Tabla 34. Prevalencia de sobrehidratación.

	nº ptes AvROH > 15	nº ptes con medida	%
Basal	22	169	13
Mes 2	30	155	19
Mes 4	32	154	21
Mes 6	35	149	23
Mes 8	36	135	27
Mes 10	29	123	24
Mes 12	15	110	14
Promedio anual			20.1 %

Datos expresados como valor absoluto y porcentaje.

La prevalencia media a lo largo de 12 meses podemos estimarla en un 20.1 %, con oscilaciones atribuibles a un componente estacional, observándose la máxima prevalencia en el mes 8, que corresponde al periodo Junio-Julio-Agosto, y la mínima prevalencia en el mes 0 (Octubre/13 - Noviembre/13 - Diciembre/13; y en el mes 12 (Octubre/14 - Noviembre/14 - Diciembre/14).

3.2.- Características clínicas de los pacientes sobrehidratados

No encontramos diferencias significativas en la edad, presencia de Diabetes Mellitus, ni I. Charlson; siendo significativo el tiempo en hemodiálisis, y muy llamativa la diferencia respecto al sexo (el 79% de los pacientes sobrehidratados son varones). De igual modo, hay mayor prevalencia de DPE entre los pacientes sobrehidratados, así como un score MIS más alto.

Hay diferencias significativas en el ITG y el ángulo de fase, así como en el IMC, siendo estos tres últimos mayores en los pacientes no sobrehidratados; sin embargo no se aprecian diferencias en el ITM (Tabla 35).

Tabla 35. Características clínicas basales de los pacientes sobrehidratados.

	AvROH>15 (n 29)	AvROH≤ 15 (n 140)	P
Edad (años)	74 (64-79)	69 (60-79)	0.605
Tiempo en HD (meses)	71 (26-119)	42 (18-69)	0.010
Sexo varón (%)	23 (79%)	77 (55%)	0.015
Diabetes (%)	10 (34.3%)	48 (34.5%)	0.984
MIS	9 (5-12)	7 (5-9)	0.011
DPE (si)	5 (23%)	8 (7%)	0.033
IMC (Kg/m ²)	24 (21-27)	27 (25-31)	0.000
ITM (Kg/m ²)	10.4 ± 1.8	10.5 ± 2.6	0.806
ITG (Kg/m ²)	12.6 ± 3.7	17.7 ± 6	0.000
AF 50 (°)	3.7 ± 0.8	4.3 ± 0.9	0.000
PCR (mg/L)	6 (2.6-15.6)	6.7 (3.2-15.3)	0.892
IL-6 (pg/ml)	6.5 (2.8-11)	5 (2.7-8.8)	0.575
Albúmina (g/dl)	3.9 ± 0.3	4.1 ± 0.2	0.050
Prealbúmina (mg/dl)	27 ± 6.6	29.3 ± 7.5	0.206
nPCR (g/kg/día)	0.97 ± 0.2	1.04 ± 0.1	0.026
Hemoglobina (g/dl)	11.4 ± 1	11.6 ± 1	0.531
Ganancia de peso (Kg)	1.9 ± 0.9	1.9 ± 0.7	0.767

Los datos se expresan como media ± desv.standard si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es. Se ha aplicado la T de Student si la variable es normal y la U de Mann-Whitney si no lo es.

No se han observado diferencias significativas en la tensión arterial (media de TA sistólica y diastólica durante el seguimiento) entre los pacientes sobrehidratados (AvROH>15%) y los no sobrehidratados (AvROH ≤15%) a lo largo del seguimiento (Figura 29).

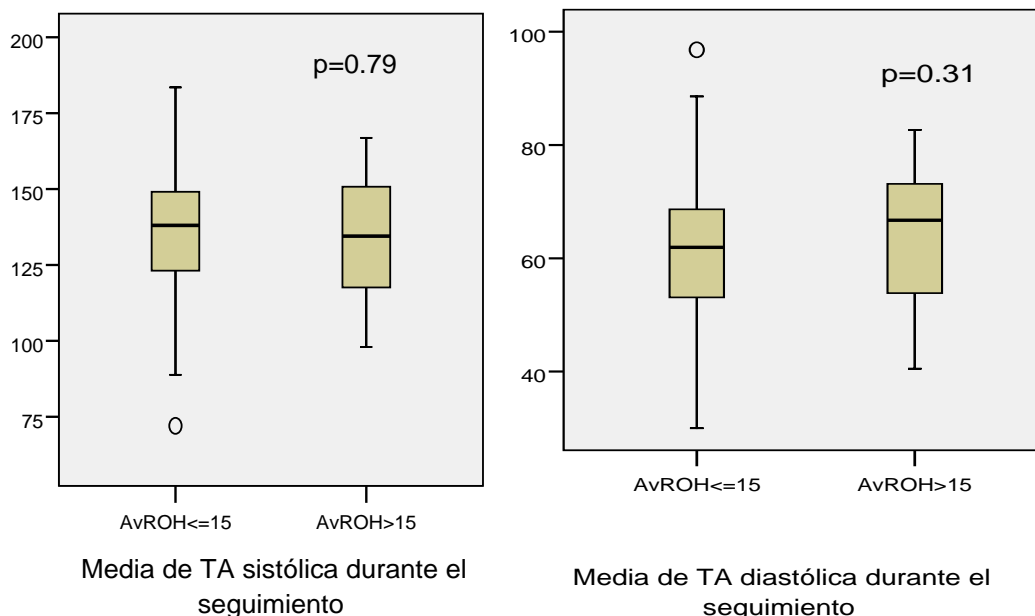


Figura 29. Medias de TA sistólica y diastólica durante el seguimiento según grado de hidratación.

Finalmente, hemos querido valorar si la falta de diferencias significativas en los parámetros de inflamación basales (PCR e interleukina-6) se mantenían a lo largo del seguimiento. Hemos comparado la media, mediana, máximo y mínimo de PCR en todo el periodo de estudio, confirmando los datos encontrados en el momento basal, es decir, la ausencia de diferencias significativas a lo largo de todo el seguimiento (Tabla 36).

Tabla 36. PCR y sobrehidratación durante el seguimiento.

	AvROH >15 (n 29)	AvROH ≤15 (n 140)	P
PCR basal	6 (2.6-15.6)	6.7 (3.2-15.3)	0.89
PCR media	9.1 (3.2-27.6)	8.9 (4.1-16)	0.42
PCR mediana	7.2 (2.7-17.3)	6.8 (2.9-12.3)	0.5
PCR máxima	20 (7.6-72)	16.3 (7.4-31)	0.25
PCR mínima	4.2 (0.7-9.2)	3.8 (1.1-7.4)	0.83

Unidades PCR (mg/L). Los datos están expresados como mediana y rango intercuartílico.

4.- CORRELACIÓN DE LA BIOIMPEDANCIA CON LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS

4.1.- Correlación entre los parámetros de bioimpedancia

En nuestro estudio existe una fuerte asociación positiva entre el ITM con el ángulo de fase, el AIC, AEC, ACT y MCC, sin presentar correlación significativa con los parámetros de sobrehidratación (AWOH, AvROH y TAFO).

El ITG ha presentado una asociación no significativa con el ángulo de fase, y una asociación negativa con el agua intracelular (AIC) y la MCC. A diferencia del ITM, el ITG sí ha presentado una correlación significativa y negativa con la sobrehidratación (AWOH, AvROH y TAFO). La correlación con el ITM también ha sido negativa. El AF ha presentado una fuerte asociación positiva con el AIC, AEC, ACT y la MCC; y negativa con la sobrehidratación (Tabla 37).

Tabla 37. Correlaciones bivariadas entre parámetros de bioimpedancia.

	ITM	ITG	AF 50
ITG	-0.384**		
AF 50	0.714**	-0.054	
AIC	0.831**	-0.155*	0.651**
AEC	0.530**	0.113	0.312**
ACT	0.721**	-0.044	0.512**
MCC	0.961**	-0.438**	0.672**
AvROH	0.028	-0.400**	-0.322**

Coeficiente de correlación de Pearson. ** Significativo < 0.01

* Significativo < 0.05. En la tabla no se reflejan AWOH y TAFO

por ser las correlaciones y el significado similares a AvROH. N=169

4.2- Correlación bioimpedancia-parámetros antropométricos

La asociación más fuerte es entre el ITG (índice de tejido graso; FTI) con el IMC y con el pliegue tricipital. Son también considerables las correlaciones del AIC, AEC y ACT con la circunferencia muscular del brazo (CMB).

La sobrehidratación, medida como AvROH, se correlaciona de forma inversa fundamentalmente con el IMC y el pliegue tricípital (Tabla 38).

Tabla 38. Correlación bioimpedancia y parámetros antropométricos.

	IMC	Pli Tri	CMB
ITM	0.079	-0.115	0.451**
ITG	0.904**	0.734**	0.434**
AF 50	0.219**	0.117	0.446**
AvROH	-0.363**	-0.385**	-0.11
AIC	0.292**	0.02	0.654**
AEC	0.470**	0.137	0.674**
ACT	0.389**	0.078	0.685**
MCC	0.024	-0.177	0.469**

Coeficiente de correlación de Pearson. ** Significativo <0.01. N= 169

4.3 - Correlación bioimpedancia-parámetros bioquímicos nutricionales

A nivel de parámetros analíticos nutricionales la asociación más fuerte se da entre el ángulo de fase (AF 50) y la albúmina, así como con la creatinina; y entre el AIC, AEC y ACT con la transferrina. La correlación de los parámetros de bioimpedancia con el colesterol aporta datos no esperados, pues muestra una correlación negativa, que se podría interpretar como que los sujetos con cifras más altas de colesterol tenían peor composición corporal (menor ITM, AF50, AIC, MCC) (Tabla 39).

Tabla 39. Correlaciones bivariadas entre bioimpedancia y parámetros bioquímicos nutricionales.

	Albúmina	Prealbúmina	Creatinina	Colesterol	Transferrina	nPCR
ITM	0.307**	0.213*	0.281**	-0.191*	0.378**	-0.001
ITG	0.012	-0.059	-0.137	0.066	0.136	-0.148
AF 50	0.497**	0.372**	0.495**	-0.16*	0.379**	0.174*
AvROH	-0.19*	-0.199*	-0.067	-0.102	-0.107	-0.194*
AIC	0.308**	0.206*	0.306**	-0.257**	0.476**	-0.150
AEC	0.152	0.063	0.137	-0.233**	0.432**	-0.317**
ACT	0.244**	0.144	0.235**	-0.255**	0.473**	-0.235**
MCC	0.305**	0.230**	0.303**	-0.255**	0.394**	-0.055

Coeficiente de correlación de Pearson. ** Significativo <0.01. * Significativo < 0.05. N=169.

4.4.- Correlación bioimpedancia-parámetros inflamatorios

La asociación entre los parámetros de bioimpedancia y los parámetros inflamatorios son más débiles, encontrándose correlación significativa e inversa solamente entre el LTI y la PCR; y entre el AF 50 y la PCR e interleukina-6. Sin embargo se observa una fuerte correlación negativa entre los parámetros de bioimpedancia y el MIS, salvo en lo relativo a la sobrehidratación, donde no hay asociación (Tabla 40).

Tabla 40. Correlación bioimpedancia, parámetros inflamatorios y score MIS.

	PCR	II-6	Fibrinógeno	MIS
ITM	-0.160*	-0.144	-0.039	-0.440**
ITG	0.051	0.062	0.069	-0.175*
AF 50	-0.170*	-0.181*	-0.055	-0.581**
AvROH	0.058	0.055	0.014	0.150
AIC	-0.079	-0.080	0.007	-0.501**
AEC	0.001	-0.008	0.076	-0.412**
ACT	-0.044	-0.048	0.041	-0.478**
MCC	-0.135	-0.133	-0.042	-0.437**

Coeficiente de correlación de Pearson. * Significativo <0.05. ** Significativo < 0.01. N= 169.

5.- EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO

5.1.- Cambios en la composición corporal y en los datos analíticos entre el inicio y el final del periodo . Global de la muestra

A nivel de composición corporal sólo hay diferencias significativas en el ángulo de fase, donde se ha producido un descenso; y en la sobrehidratación, que ha aumentado; no se han observado cambios significativos en el peso corporal, ni en los índices de tejido magro y graso (Tabla 41).

Tabla 41. Diferencia de medias en los parámetros de bioimpedancia M0-M12.

N= 110	Difer. Medias	IC 95%		t	P	
		Inferior	Superior			
	ITM (kg/m ²)	-0.02 ± 1.5	-0.306	0.272	-0.118	0.906
	ITG (kg/m ²)	0.21 ± 1.8	-0.135	0.566	1.218	0.226
	AF 50 (°)	0.11 ± 0.4	0.029	0.195	2.697	0.008
	AvROH (%)	-1.66 ± 6.1	-2.822	-0.507	-2.851	0.005
	TAFO (L)	-0.31 ± 1.02	-0.508	-0.117	-3.172	0.002

Datos expresados como media ± desv. standard. La comparación entre el momento basal y el mes 12 se ha realizado mediante la prueba T para muestras relacionadas. La prueba se interpreta como Antes – Después (si el signo de la diferencia de medias es negativo, se ha producido un aumento del parámetro; si el signo es +, se ha producido un descenso)

A nivel analítico sólo hay cambios significativos a nivel de albúmina y de transferrina, ambos en un sentido ascendente (Tabla 42).

Tabla 42. Diferencia de medias en los parámetros bioquímicos M0-M12.

N= 110	Difer. Medias	IC 95%		t	P	
		Inferior	Superior			
	Albúmina	-0.06 ± 0.2	-0.102	-0.025	-3.271	0.001
	Transferrina	-10.3 ± 19.3	-14.040	-6.662	-5.563	0.000
	Creatinina	0.008 ± 0.6	-0.192	0.209	0.083	0.934
	Hemoglobina	0.10 ± 1.2	-0.123	0.334	0.914	0.363
	PCR	0.91 ± 19.2	-2.755	4.586	0.494	0.622

Datos expresados como media ± desv. standard. La comparación entre el momento basal y el mes 12 se ha realizado mediante la prueba T para muestras relacionadas. La prueba se interpreta como Antes – Después (si el signo de la diferencia de medias es negativo, se ha producido un aumento del parámetro; si el signo es +, se ha producido un descenso)

5.2.- Cambios en la composición corporal y en los datos analíticos durante el seguimiento en el global de la muestra

A lo largo de los 12 meses de seguimiento hemos observado que el comportamiento de estos parámetros, en general, no siguen un modelo lineal, habiendo encontrado en algunos de ellos un comportamiento estacional, que habría que comprobar con un estudio más prolongado, que incluyera varios años. En la Tabla 43 se reflejan los meses correspondientes a cada valoración de los diferentes parámetros:

Tabla 43. Medidas de los parámetros según la procedencia de los pacientes.

	MES 0	MES 2	MES 4	MES 6	MES 8	MES 10	MES 12
CÓNSUL	oct-13	dic-13	feb-14	abr-14	jun-14	ago-14	oct-14
S.ANTONIO	nov-13	ene-14	mar-14	may-14	jul-14	sep-14	nov-14
C.JARDÍN	dic-13	feb-14	abr-14	jun-14	ago-14	oct-14	dic-14

En los **parámetros de bioimpedancia**; el análisis MANOVA (Tabla 44) mostró cambios significativos fundamentalmente en el ITG y también en el ITM, aunque en menor grado; no siendo significativos los cambios producidos en el ángulo de fase. Es en los parámetros de hidratación (AvROH y TAFO) donde se han producido los cambios más marcados a lo largo del año, y es donde se observa mejor el componente estacional.

Tabla 44. Evolución de los parámetros de BIS a lo largo de 12 meses .

	MES 0	MES 2	MES 4	MES 6	MES 8	MES 10	MES 12	P
ITM	10.4 ± 2.4	10.3 ± 2.3	10.4 ± 2.4	10.45 ± 2.3	10.8 ± 2.5	10.6 ± 2.45	10.5 ± 2.35	0.05
ITG	16.8 ± 5.8	17 ± 5.7	16.8 ± 5.6	16.6 ± 5.5	16.1 ± 5.6	16.3 ± 5.7	16.6 ± 5.7	0.00
AF 50	4.27 ± 0.92	4.23 ± 0.87	4.16 ± 0.94	4.2 ± 0.89	4.14 ± 0.94	4.17 ± 0.96	4.17 ± 0.94	0.07
AvROH	6.9 ± 6.9	8.1 ± 6.6	8.6 ± 6.8	9.6 ± 6.4	10.4 ± 8.1	10.3 ± 7.1	8.7 ± 7	0.00
TAFO	0.13 ± 1.1	0.3 ± 1.1	0.4 ± 1.2	0.66 ± 1.1	0.8 ± 1.4	0.7 ± 1.2	0.4 ± 1.1	0.00
P. SECO	69.7 ± 14	69.9 ± 13.9	69.9 ± 13.8	69.7 ± 13.9	69.5 ± 14	69.3 ± 13.9	69.6 ± 14	0.05
Δ PESO	1.9 ± 0.7	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.6	1.75 ± 0.7	1.77 ± 0.7	1.8 ± 0.8	1.9 ± 0.6	0.14

Los datos están expresados como media ± desviación standard. El análisis MANOVA se realizó con los pacientes que tuvieron todas las medidas de bioimpedancia durante 1 año (n 85).

En la Figura 30 se muestran los cambios más significativos de manera gráfica:

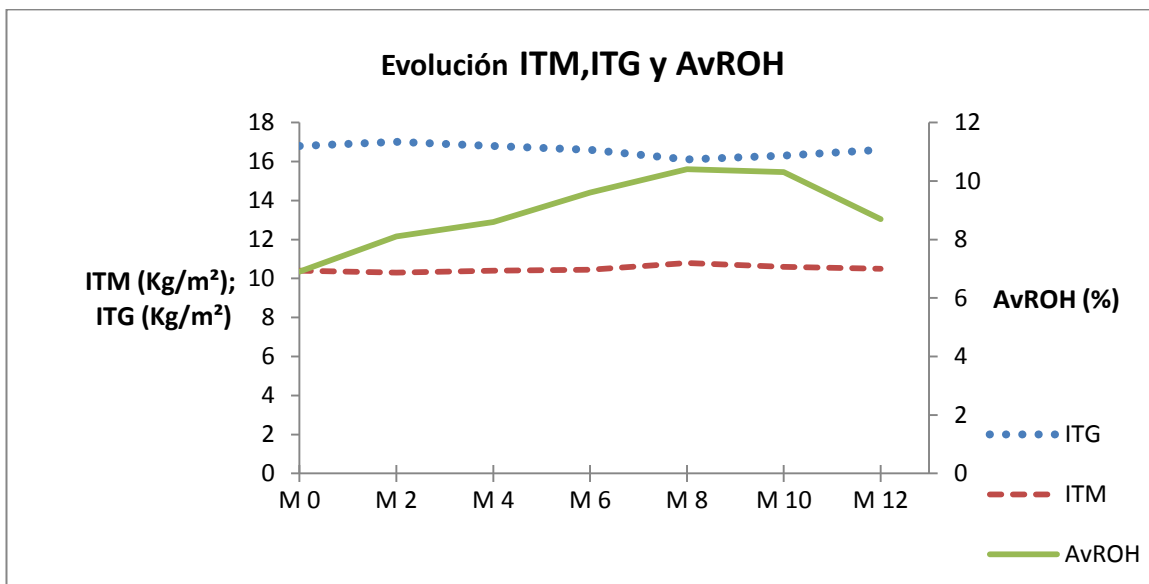


Figura 30. Evolución de los índices de tejido magro (ITM), graso (ITG) y sobrehidratación (AvROH) durante 1 año.

Los cambios en el peso seco coinciden fundamentalmente con un descenso en la masa grasa (ITG) mientras que la masa magra, permanece inalterada, e incluso presenta un leve ascenso (Figura 31):

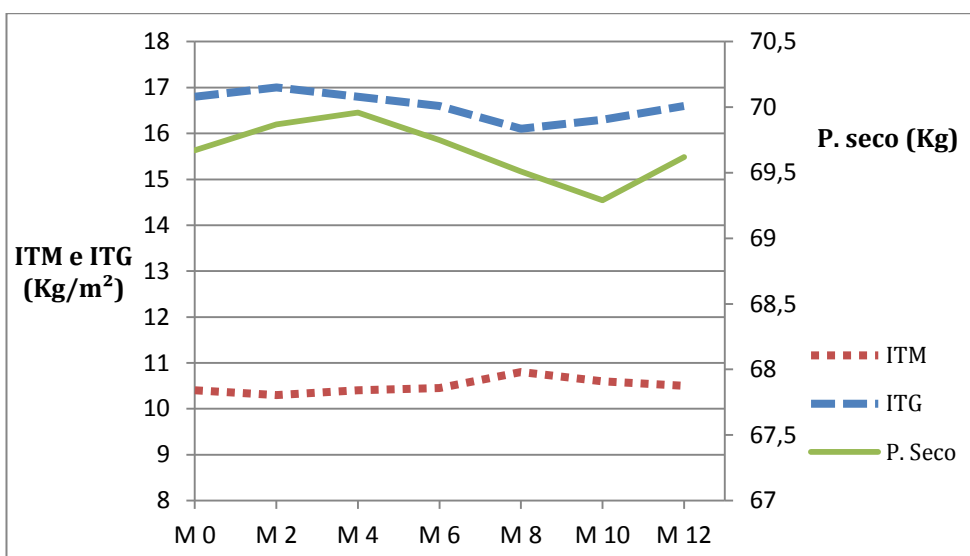


Figura 31. Evolución del ITM, ITG y peso seco durante 1 año.

De igual modo un descenso del peso seco y del peso normohidratado coincide con la época de mayor sobrehidratación (Figura 32):

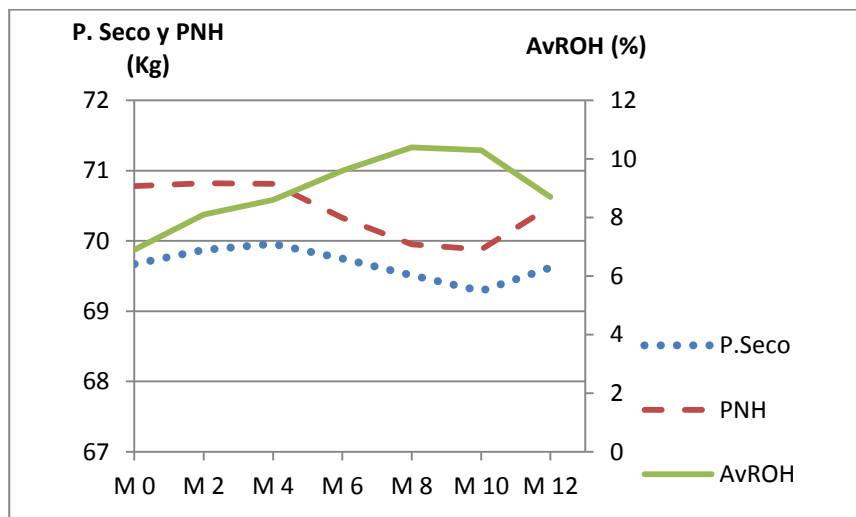


Figura 32. Evolución del peso seco, peso normohidratado (PNH) y sobrehidratación (AvROH).

También en los parámetros bioquímicos se producen cambios en el global de la muestra durante el seguimiento, observándose los niveles más bajos en la Hb, albúmina y transferrina en el mes 8, que corresponde con el periodo estival (Tabla 45)

Tabla 45. Evolución de los parámetros bioquímicos a lo largo de 12 meses .

	M 0	M 2	M 4	M 6	M 8	M 10	M 12	P
Albúm.	4.09 ± 0.2	4.08 ± 0.3	4.09 ± 0.3	4.09 ± 0.3	4.07 ± 0.2	4.1 ± 0.3	4.1 ± 0.2	0.04
Transfer.	156 ± 27	159 ± 29	154 ± 30	152 ± 28	147 ± 27	152 ± 30	167 ± 30	0.00
Cr	7.58 ± 1.6	7.75 ± 1.6	7.58 ± 1.7	7.69 ± 1.6	7.64 ± 1.6	8.09 ± 1.8	7.76 ± 1.5	0.03
Hb	11.6 ± 0.9	11.6 ± 1.1	11.7 ± 1.3	11.5 ± 1.2	11.3 ± 1.3	11.8 ± 1.2	11.4 ± 1.1	0.03
PCR	13.8 ± 20	13.4 ± 18	13.5 ± 23	13.3 ± 18	13.8 ± 17	11.3 ± 16	11.3 ± 11	0.77

N = 85. Los datos se expresan como media ± desviación típica. El análisis MANOVA se realizó en los pacientes que tuvieron todas las medidas de parámetros analíticos durante 1 año (n 85)

Estos cambios parecen relacionarse con la sobrehidratación, de tal forma que existe una correlación negativa entre ésta y los diferentes parámetros bioquímicos, sobre todo la albúmina y la hemoglobina; y de forma menos marcada con la transferrina (Tabla 46).

Tabla 46. Correlaciones bivariadas entre sobrehidratación y parámetros bioquímicos.

	Alb	P	Hb	P	Transferrina	P
AvROH 0	-0.19	0.014	-0.012	0.878	-0.107	0.166
Av ROH 2	-0.258	0.001	-0.159	0.048	-0.165	0.041
Av ROH 4	-0.18	0.027	-0.315	0.000	-0.154	0.058
Av ROH 6	-0.276	0.001	-0.147	0.078	-0.169	0.043
Av ROH 8	-0.348	0.000	-0.264	0.002	-0.182	0.036
Av ROH 10	-0.279	0.002	-0.29	0.001	-0.106	0.246
Av ROH 12	-0.16	0.099	-0.217	0.024	-0.161	0.096

Correlaciones de Pearson.

Sin embargo, en nuestro estudio, los cambios en la albúmina no están en relación con los cambios en la PCR (coeficientes de correlación de Pearson no significativos en cada medida).

5.3.- Evolución en el tiempo por grupos

Entre los factores que pueden producir interacción significativa en la evolución de la composición corporal hemos analizado el sexo, la diabetes y la inflamación; así como distintas covariables con marcado significado pronóstico: la edad, el índice de Charlson y el tiempo en diálisis. El parámetro de inflamación utilizado fue la PCR. Para establecer el punto de corte de esta variable se realizaron curvas ROC con la medida basal, media, mediana, máxima y mínima eligiendo la que tuvo mayor AUC para el evento más grave, el éxitus. La mayor área bajo la curva la dio la PCR mediana, por lo que creamos una variable con dos categorías definidas por el punto de corte dado por el índice de Youden: PCR mediana \leq 15 mg/L y PCR mediana $>$ 15 mg/L.(Tabla 47.Figura 33)

Tabla 47. Curvas ROC para la PCR

	AUC	I.C 95 %	P	I.Youden	P. Corte	S %	E %
PCR basal	0.671	0.569-0.773	0.011	0.41	4.7	100%	41%
PCR media	0.735	0.616-0.854	0.000	0.4	34.8	43%	97%
PCR mediana	0.743	0.627-0.859	0.000	0.4	15.5	52%	87%
PCR máxima	0.701	0.578-0.824	0.003	0.35	24.34	67%	68%
PCR mínima	0.710	0.600-0.821	0.002	0.35	1.8	95%	40%

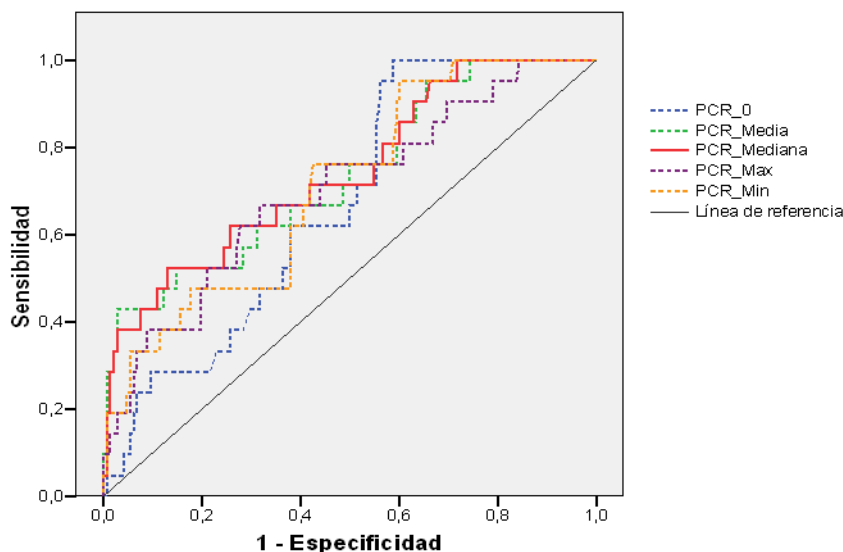


Figura 33. Curvas ROC de las distintas medidas de PCR para el éxito.

En los parámetros de bioimpedancia no se observaron diferencias significativas entre el Mes 12 y el mes 0 entre hombres y mujeres ni entre diabéticos y no diabéticos (Tabla 48).

Tabla 48. Cambios en parámetros de bioimpedancia M12-M0. Diabetes y Sexo.

	Sexo			Diabetes		
	Hombre	Mujer	P	Si	No	P
ITM (kg/m²)	-0.03 ± 0.4	-0.4 ± 0.4	0.42	-0.2 ± 0.4	-0.25 ± 0.3	0.93
ITG (kg/m²)	-0.16 ± 0.4	0.06 ± 0.5	0.74	-0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.3	0.30
AF 50 (°)	-0.03 ± 1	-0.26 ± 0.1	0.10	-0.2 ± 0.1	-0.09 ± 0.8	0.34
AvROH (%)	0.005 ± 1.4	3.3 ± 1.5	0.11	2.2 ± 1.5	1.05 ± 1.1	0.49
TAFO (L)	-0.001 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.08	0.5 ± 0.2	0.12 ± 0.2	0.21
P.seco	-1.3 ± 0.7	0.2 ± 0.8	0.26	-1.14 ± 0.8	-0.38 ± 0.6	0.40

Datos expresados como media ± desviación standard. La comparación entre diferencias de medias (M12-M0) entre los distintos grupos se ha realizado mediante el test Anova univariante. Aquí la diferencia de medias es después (M12) menos antes (M0); si el signo de la diferencia es negativo se interpreta como un descenso, si es positivo como una ganancia.

Tampoco hemos encontrado cambios significativos en los parámetros de bioimpedancia entre el inicio y el final del periodo atendiendo al grado de inflamación (Tabla 49).

Tabla 49. Cambios en los parámetros de bioimpedancia M12-M0 según grado de inflamación.

	PCR ≤ 15	PCR > 15	P
ITM (kg/m²)	-0.004 ± 0.2	-0.47 ± 0.5	0.38
ITG (kg/m²)	-0.31 ± 0.2	0.2 ± 0.6	0.43
AF 50 (°)	-0.09 ± 0.05	-0.19 ± 0.1	0.47
AvROH (%)	1.9 ± 0.8	1.4 ± 1.9	0.78
TAFO (L)	0.36 ± 0.1	0.26 ± 0.3	0.78
P.seco	-0.7 ± 0.4	-0.7 ± 0.9	0.99

Datos expresados como media ± desviación standard. La comparación entre diferencias de medias en los distintos grupos se ha realizado mediante el test Anova univariante. Aquí la diferencia de medias es después (M12) menos antes (M0); si el signo de la diferencia es negativo se interpreta como un descenso, si es positivo como una ganancia.

Respecto a los parámetros analíticos, únicamente el comportamiento de la PCR ha sido distinto en el hombre respecto a la mujer, produciéndose un descenso en el hombre, mientras que en la mujer se produce un aumento de la PCR en el mes 12 respecto al mes 0 (Tabla 50), no observándose cambios significativos en el resto de parámetros.

Tabla 50. Cambios en los parámetros bioquímicos M12-M0. Diabetes y Sexo.

	Sexo			Diabetes		
	Hombre	Mujer	P	Si	No	P
Albúmina	0.04 ± 0.05	0.046 ± 0.05	0.93	0.05 ± 0.05	0.03 ± 0.04	0.72
Transferrina	15 ± 4.7	2.5 ± 5.1	0.07	10.7 ± 6.8	6.8 ± 3.8	0.51
Creatinina	-0.10 ± 0.2	-0.15 ± 0.2	0.86	-0.11 ± 0.2	-0.14 ± 0.2	0.93
Hemoglobina	-0.005 ± 0.3	-0.31 ± 0.3	0.44	-0.35 ± 0.3	0.03 ± 0.2	0.27
PCR	-8.3 ± 4.5	6.2 ± 4.8	0.03	1.75 ± 5	-3.9 ± 3.6	0.31

Datos expresados como media ± desviación standard. La comparación entre diferencias de medias en los distintos grupos se ha realizado mediante el test Anova univariante. Aquí la diferencia de medias es después (M12) menos antes (M0); si el signo de la diferencia es negativo se interpreta como un descenso, si es positivo como una ganancia.

No observamos cambios en los parámetros analíticos entre el inicio y el final del periodo según su nivel de PCR mediana (Tabla 51).

Tabla 51. Cambios en los parámetros bioquímicos M12-M0 según grado de inflamación.

	PCR ≤ 15	PCR > 15	P
Albúmina	0.04 ± 0.03	0.04 ± 0.06	0.98
Transferrina	9.8 ± 2.8	7.7 ± 6.3	0.75
Creatinina	0.08 ± 0.1	-0.34 ± 0.2	0.14
Hemoglobina	-0.25 ± 0.17	-0.06 ± 0.4	0.63

Datos expresados como media ± desviación standard. La comparación entre diferencias de medias entre los distintos grupos se ha realizado mediante el test Anova univariante.

Si bien en los parámetros analíticos no hemos encontrado interacción en la evolución con las distintas covariables (edad, tiempo en hemodiálisis e índice de Charlson), no ocurrió lo mismo con los parámetros de bioimpedancia. Al analizar los parámetros de bioimpedancia durante todo el seguimiento (MANOVA) en los distintos grupos se han objetivado datos interesantes:

Respecto al **índice de tejido magro (ITM)**, tan solo hemos encontrado una interacción significativa con la edad ($p= 0.004$), de tal forma que éste índice disminuye de forma marcada al aumentar ésta; no apreciándose cambios significativos en la evolución de los distintos grupos (hombres / mujeres; diabéticos /no diabéticos; e inflamados / no inflamados).

El **índice de tejido graso (ITG)** sin embargo sí muestra diferencias importantes en relación al sexo, la presencia de diabetes y la inflamación (Test de Greenhouse Geisser $p= 0.045$); de tal forma que las mujeres diabéticas tienen un ITG claramente más alto a lo largo de todo el seguimiento que las no diabéticas (Figura 34). Entre las mujeres diabéticas tienen el ITG mas alto las más inflamadas (PCR mediana >15 mg/l); mientras que entre las mujeres no diabéticas ocurre al revés, tienen el ITG mas alto las menos inflamadas (PCR < 15 mg/L) . En los varones sin embargo, no existe esa división tan clara entre diabéticos y no diabéticos respecto al ITG, presentando los ITG más altos los pacientes diabéticos con PCR < 15 mg/L y los no diabéticos con PCR > 15

mg/L. Y al contrario de lo que ocurría en las mujeres, los hombres diabéticos e inflamados que presentan ITG más bajos que los diabéticos no inflamados.

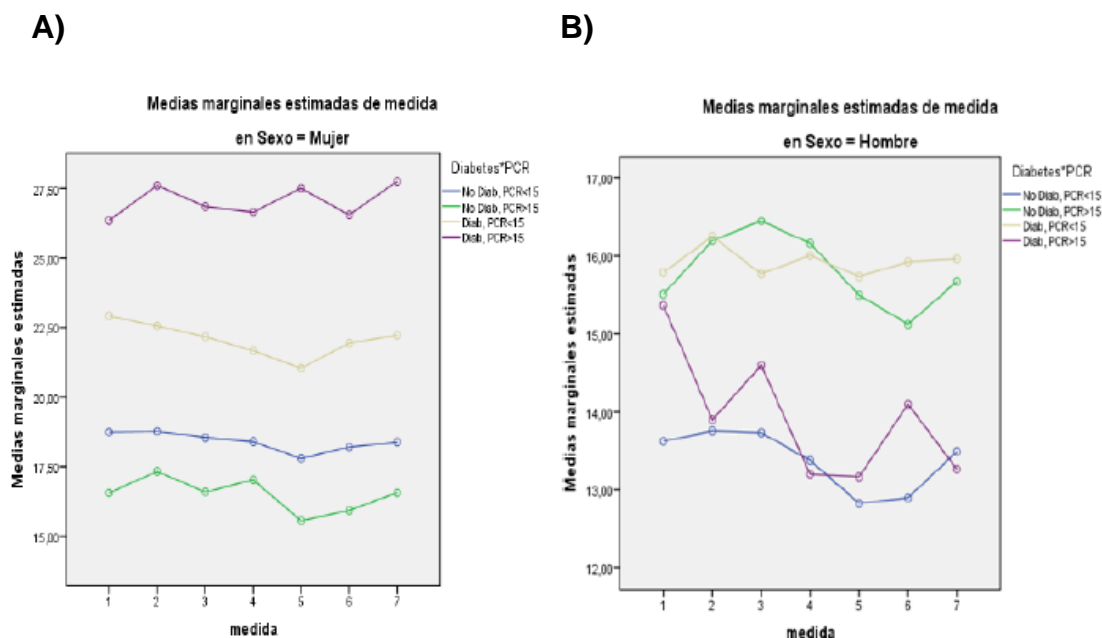


Figura 34. Evolución del índice de tejido graso.

A) Mujeres. Las mujeres diabéticas, inflamadas (PCR>15) o no inflamadas (PCR<15) son las que tienen mayor ITG; a su vez, entre las mujeres diabéticas tienen mayor tejido graso las más inflamadas. En las mujeres no diabéticas ocurre a la inversa, son las menos inflamadas las que tienen mayor tejido graso. **B) Varones.** No se aprecia la división tan clara entre diabéticos-no diabéticos e inflamados-no inflamados. Los varones que tienen mayor ITG son los diabéticos no inflamados y los no diabéticos inflamados.

En el **ángulo de fase (AF 50)** se produce interacción significativa en cuanto al sexo y la inflamación, teniendo los varones inflamados un menor ángulo de fase que los no inflamados (Greenhouse-Geisser $p=0.007$). Sin embargo; en las mujeres la diferencia no se aprecia claramente (Figura 35):

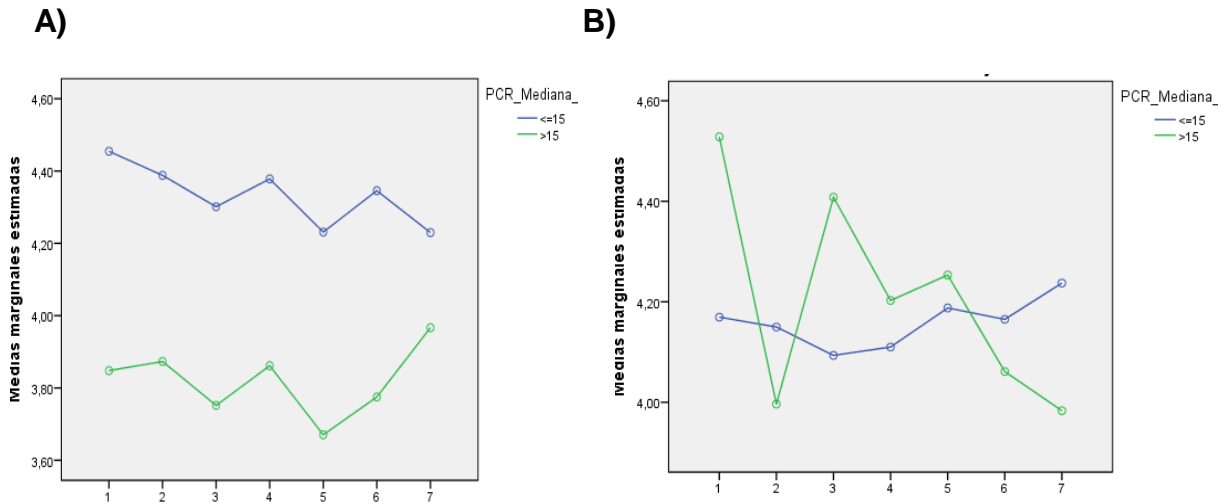


Figura 35. Evolución del ángulo de fase según sexo y grado de inflamación.
 A) Varones: los varones inflamados tienen un menor ángulo de fase. B) Mujeres: en ellas la diferencia no se aprecia tan claramente.

Finalmente, en la sobrehidratación, medida como TAFO; encontramos interacción significativa con la diabetes (Huynh-Feldt $p= 0.05$) y sexo ($p = 0.016$), estando los varones diabéticos más sobrehidratados que los no diabéticos. En las mujeres sin embargo no se parecía claramente esta diferencia (Figura 36):

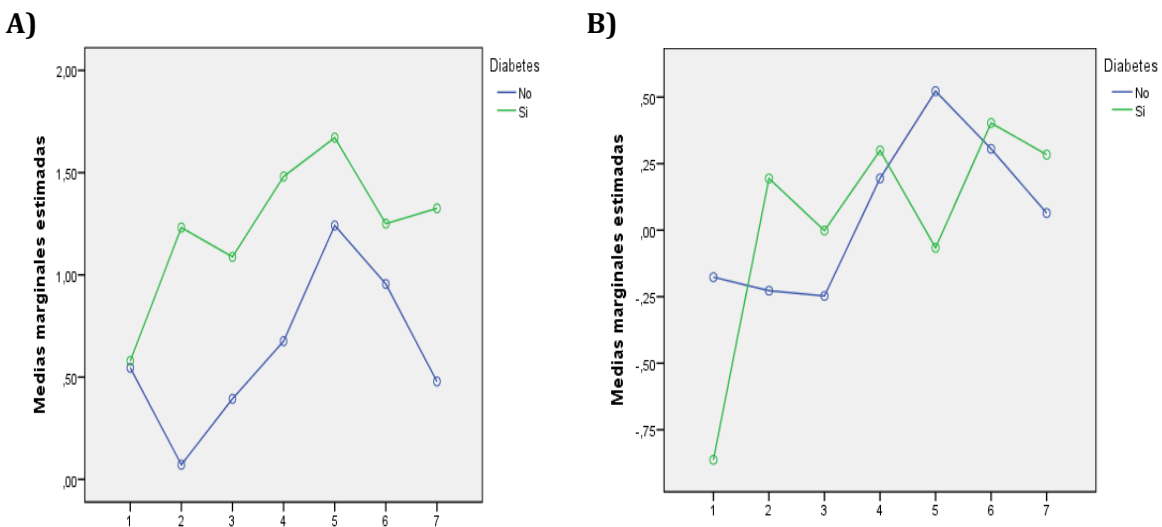


Figura 36. Sobrehidratación (TAFO) según sexo y diabetes. A) Varones. Los varones diabéticos están más sobrehidratados que los no diabéticos. B) Mujeres: en las mujeres no hay diferencias significativas.

6.- ANALISIS DE LA MORBIMORTALIDAD

6.1-Ingresos hospitalarios

6.1.1.- Causas de ingreso hospitalario

Durante el periodo de estudio se han producido un total de 63 ingresos en 44 pacientes, lo que supone que el 26% de la población ha tenido al menos un ingreso hospitalario durante el periodo de estudio; 14 pacientes (8,3%) han tenido dos ingresos y 5 pacientes (3%) un tercer ingreso. Entre las causas de ingreso destaca en primer lugar la cardiovascular (35% de los ingresos), seguida en segundo lugar por las infecciones (29%) y en tercer lugar por la traumática (14%). Un 11% de los ingresos han sido por neoplasia (2 pacientes por neoplasia de pulmón, 1 paciente tumor de vía urinaria, 1 paciente carcinoma de tiroides, y 1 paciente adenocarcinoma de esófago). Las complicaciones derivadas del acceso vascular (sospecha de TEP, sangrado tras inserción de catéter, pseudoaneurisma secundario a catéter transitorio y malfunción de catéter) han supuesto un 6% de los ingresos. Finalmente un 5% de los ingresos han sido por otras causas, las cuales incluyen obstrucción intestinal, hemorragia digestiva y cuadro constitucional para estudio (Figura 37):

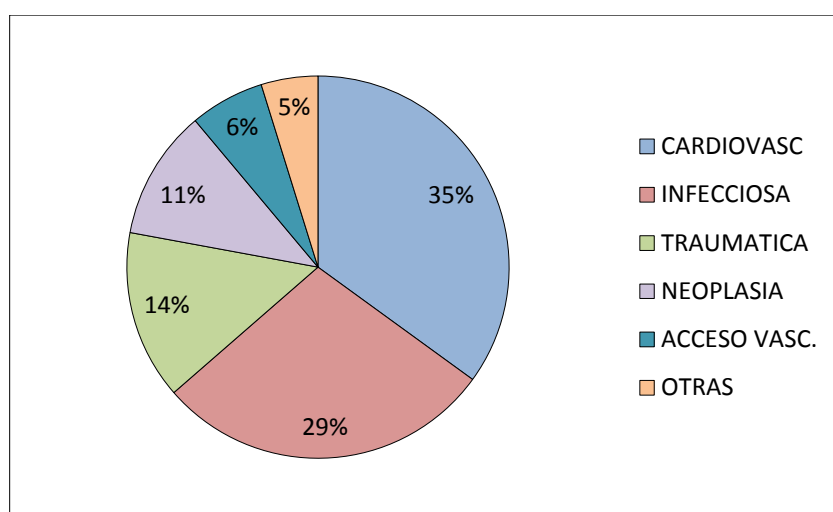


Figura 37. Causas de ingreso hospitalario.

6.1.2. Características clínicas y demográficas de los pacientes ingresados

No encontramos ninguna diferencia significativa en la edad, tiempo en HD ni sexo entre los pacientes ingresados y los no ingresados. Respecto a la comorbilidad y estado nutricional, sólo el antecedente de enfermedad cardiovascular presenta un mayor porcentaje en los pacientes ingresados, sin llegar a ser significativo (Tabla 52).

Tabla 52. Características clínicas basales de los pacientes ingresados.

	Ingreso (n 44)	No ingreso (n 125)	P
Edad (años)	72 (59-79)	67.6 (62-79)	0.936
Tiempo en HD (meses)	50 (26-103)	44 (14-74)	0.112
Sexo varón (%)	25 (57 %)	75 (60 %)	0.712
Índice de Charlson	6 (5-7)	6 (5-7)	0.974
Enfermedad cardiov. (%)	28 (64%)	61 (49%)	0.09
Diabetes (%)	16 (36%)	42 (34%)	0.74
Tx previo (%)	10 (23%)	16 (13%)	0.116
Acceso vasc. Catéter (%)	13 (30%)	26 (21%)	0.346
Modalidad HD (%)	30 (68%)	87 (70%)	0.861
eKt/v	1.56 ± 0.28	1.60 ± 0.27	0.467
DPE (%)	3 (9%)	10 (10%)	0.866
MIS	8 (5-10)	7 (5-9)	0.401

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es. En caso de variables categóricas se han expresado como frecuencia y porcentaje

6.1.3. Parámetros analíticos basales de los pacientes ingresados

Respecto a los parámetros analíticos, los pacientes que han tenido al menos un ingreso han presentado una nPCR menor (0.99 ± 0.15 en los pacientes ingresados, frente a 1.05 ± 0.17 en los no ingresados (t de Student $P= 0.038$, t -2.089 , 151 g.l). El resto de marcadores nutricionales analíticos no muestran diferencias significativas; si bien el fósforo (marcador indirecto de ingesta proteica) es también menor en los pacientes ingresados, aunque no llega a tener significación estadística (Tabla 53).

El nivel de 25-OH vit D presenta también diferencias significativas en los pacientes ingresados [21.3 ng/ml (12-25)], respecto a los no ingresados [24.5 (19-31)]; U de Mann-Whitney, P= 0.002, Z= -3.096.

Tabla 53. parámetros analíticos basales de los pacientes ingresados.

	INGRESO (n 44)	NO INGRESO (n 125)	P
Albúmina (g/dl)	4 (3.8-4.2)	4.1 (3.9-4.25)	0.124
Prealbúmina (mg/dl)	28.2 ± 8.2	29.3 ± 7.1	0.466
Creatinina (mg/dl)	7.16 (6.2-7.8)	7.15 (6.2-8.4)	0.875
nPCR (g/Kg/día)	0.99 ± 0.15	1.05 ± 0.17	0.038
PCR (mg/L)	6.5 (4.7-15.5)	6.64 (2.7-15)	0.203
IL-6 (pg/ml)	6.1 (3.5-10.8)	4.55 (2.7-8.9)	0.134
Fibrinógeno (mg/dl)	441 ± 127	438 ± 103	0.909
Calcio (mg/dl)	9.15 ± 0.5	9.24 ± 0.5	0.33
Fósforo (mg/dl)	3.85 (3.2-4.8)	4.3 (3.5-5.1)	0.087
PTHi (pg/ml)	325 (169-467)	306 (194-463)	0.676
Bicarbonato (mEq/L)	25.9 ± 3	25.4 ± 2	0.361
Hemoglobina (g/dl)	11.6 ± 1.1	11.5 ± 0.97	0.766
Ferritina (µg/L)	568 (191-938)	499 (232-805)	0.626
Transferrina (mg/dl)	155 (132-181)	157 (139-173)	0.969
Colesterol total (mg/dl)	160 ± 41	150 ± 30	0.174
LDL colesterol (mg/dl)	78.7 ± 27	72.5 ± 24	0.158
HDL colesterol (mg/dl)	43.6 ± 18	44 ± 14	0.362
Triglicéridos (mg/dl)	133 (97-198)	139 (107-193)	0.828
25-OH vit D (ng/ml)	21.3 (12-25)	24.5 (19-31)	0.002

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es.

6.1.4.- Tratamientos farmacológicos de los pacientes ingresados

Hemos observado que existe una diferencia significativa en la toma de estatinas en el momento basal, siendo mayor el porcentaje de pacientes que tomaban estatinas (69%) entre los pacientes no ingresados respecto a los ingresados (45%); χ^2 exp = 7.586, 1 g.l, p = 0.006), tabla 54.

Tabla 54. Tratamientos farmacológicos basales de los pacientes ingresados.

	INGRESO (n 44)	NO INGRESO (n 125)	P
IRE	3.13 (1.4-8.2)	3.6 (1.9-6.03)	0.927
Dosis EPO (U/Kg/sem)	35 (16-87)	42 (21-68)	0.953
Antiagr/anticoag (%)	42 (95%)	112 (90%)	0.240
Estatinas (%)	20 (45%)	86 (69%)	0.006
IECAS-ARA II (%)	13 (29%)	35 (28%)	0.845
Cinacalcet (%)	9 (20%)	35 (28%)	0.327
Hidroferol (%)	9 (20%)	28 (22%)	0.788
Análogos vit D (%)	10 (23%)	40 (32%)	0.246

Los datos se han expresado como mediana y rango intercuartílico. En caso de variables categóricas se han expresado como frecuencia y porcentaje

6.1.5.- Valores basales de bioimpedancia en los pacientes ingresados

La única diferencia significativa en los parámetros de composición corporal basal ha sido el ángulo de fase, el cuál ha sido menor en los pacientes ingresados (t de Student ; t = -2.683, 167 g.l, p = 0.008).(Tabla 55).

Tabla 55. Medidas basales de bioimpedancia de los pacientes ingresados.

	INGRESO (n 44)	NO INGRESO (n 125)	P
AWOH (L)	1.33 ± 1.3	1.14 ± 1.2	0.393
AvROH (%)	8.17 ± 7.8	7.22 ± 7.02	0.455
TAFO (L)	0.33 ± 1.36	0.19 ± 1.13	0.607
TBW; ACT (L)	30.6 ± 6.3	30.4 ± 6.3	0.855
ECW; AEC (L)	15.6 ± 3	15.3 ± 3	0.498
ICW; AIC (L)	15.01 ± 3.4	15.2 ± 3.5	0.783
ECW/ICW; AEC/AIC	1.05 ± 0.1	1.02 ± 0.12	0.114
ECW/TBW	0.51 ± 0.02	0.50 ± 0.03	0.059
LTI;ITM (kg/m ²)	10.24 ± 2.6	10.6 ± 2.5	0.311
% LTM; % MM	37.5 ± 9.9	39.2 ± 11.9	0.401
FTI; ITG (kg/m ²)	16.98 ± 6	16.76 ± 6.1	0.838
Grasa relativa (%)	43.7 ± 8.3	42.9 ± 9	0.592
Phi 50; AF 50 (°)	3.91 ± 0.8	4.33 ± 0.9	0.008
IMC (Kg/m ²)	26.8 (24-32)	27 (25-31)	0.889

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es

6.1.6.- Evolución de los parámetros analíticos de los pacientes ingresados

Hemos analizado la evolución analítica de algunos parámetros nutricionales (albúmina, creatinina, transferrina, hemoglobina y bicarbonato) e inflamatorios (PCR), no encontrando diferencias significativas en ellos, salvo en la albúmina y la PCR, reflejo de la importancia de ambos parámetros como marcador pronóstico (Tabla 56).

Tabla 56. Evolución de la albúmina y PCR en los pacientes ingresados.

		INGRESO	NO INGRESO	P
ALBÚMINA	Basal	4 ± 0.3	4.07 ± 0.2	0.124
	Media	3.9 ± 0.2	4.1 ± 0.2	0.006
	Mediana	4 (3.8-4.2)	4.1 (3.9-4.2)	0.019
	Máxima	4.1 ± 0.2	4.3 ± 0.2	0.005
	Mínima	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.3	0.007
PCR	Basal	6.5 (4.7-5.5)	6.6 (2.7-15)	0.203
	Media	11.9 (5-25)	8.1 (3.5-16)	0.02
	Mediana	8.3 (4-16)	6.5 (2.5-13)	0.077
	Máxima	25.5 (11.7-65)	15.3 (6.9-29.6)	0.005
	Mínima	3.5 (1.9-6.1)	4.1 (1-7.6)	0.758

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es

6.1.7.- Evolución de los parámetros de bioimpedancia en los pacientes ingresados

Al igual que se reflejó en los datos basales, los pacientes ingresados han tenido un menor ángulo de fase a lo largo del seguimiento. La hidratación, reflejada por el TAFO y los cocientes AEC/AIC y AEC/ACT, también muestran una mayor sobrehidratación en los pacientes ingresados respecto a los no ingresados (Tabla 57).

Tabla 57. Evolución de los parámetros de bioimpedancia en los pacientes ingresados.

		INGRESO	NO INGRESO	P
TAFO	Basal	0.33 ± 1.3	0.19 ± 1.1	0.607
	Media	0.8 ± 1.2	0.4 ± 0.9	0.031
	Mediana	0.7 (0.03-1.7)	0.3 (-0.3; 1.1)	0.053
	Máxima	1.8 ± 1.4	1.3 ± 1	0.037
	Mínima	(-0.2) ± 1.2	(-0.5) ± 1.1	0.104
AEC/AIC	Basal	1.05 ± 0.1	1.02 ± 0.1	0.114
	Media	1.07 ± 0.09	1.02 ± 0.1	0.01
	Mediana	1.05 (1-1.1)	1 (0.95-1.1)	0.102
	Máxima	1.16 ± 0.18	1.08 ± 0.12	0.007
	Mínima	0.99 ± 0.09	0.95 ± 0.1	0.053
AEC/ACT	Basal	0.51 ± 0.02	0.50 ± 0.03	0.059
	Media	0.51 ± 0.01	0.50 ± 0.02	0.04
	Mediana	0.51 (0.50-0.53)	0.51 (0.49-0.52)	0.056
	Máxima	0.53 ± 0.02	0.52 ± 0.02	0.007
	Mínima	0.49 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.06
Phi 50; AF 50	Basal	3.9 ± 0.8	4.3 ± 0.9	0.007
	Media	3.8 ± 0.8	4.3 ± 0.9	0.002
	Mediana	3.6 (3.3-4.3)	4.3 (3.5-4.9)	0.004
	Máxima	4.1 ± 0.9	4.6 ± 1	0.009
	Mínima	3.4 ± 0.8	3.9 ± 0.9	0,000

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es

6.2.- Éxitus

6.2.1.- Supervivencia global

Durante el periodo de seguimiento han fallecido 21 pacientes (12.4% de la población). A continuación se muestra el gráfico de supervivencia acumulada de Kaplan Meier, con sus intervalos de confianza al 95% (Figura 38):

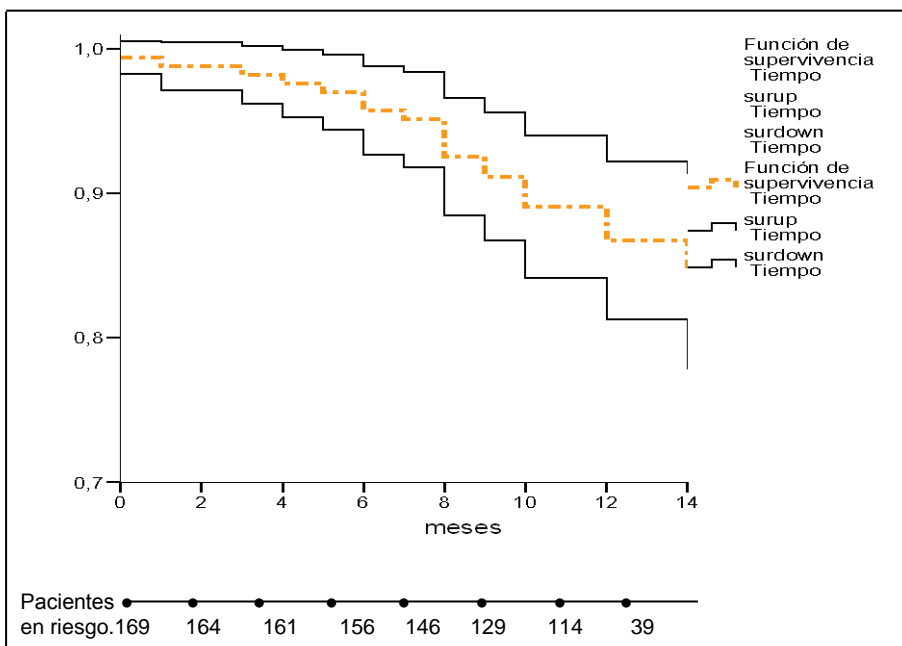


Figura 38. Curva de supervivencia de Kaplan Meier de la población de estudio.

6.2.2.- Causas de mortalidad

La causa principal de fallecimiento ha sido la cardiovascular (57 % de los fallecimientos), seguida a continuación en igual porcentaje (10%) por la infecciosa y neoplásica; un 9% de los casos han sido de causa traumática (dos pacientes anticoaguladas han fallecido por TCE); 3 pacientes (14%) han fallecido por otras causas (1 paciente con demencia, abandonándose el tto sustitutivo; 1 paciente por obstrucción intestinal; y 1 paciente por causa desconocida) (Figura 39).

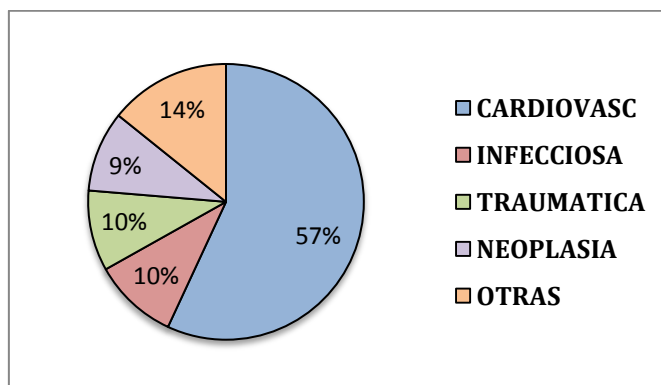


Figura 39. Causas de éxitus.

Observamos que 2/3 de los pacientes fallecidos llevaban más de 36 meses en hemodiálisis, y que las causas infecciosas y neoplásicas se producen en los pacientes que llevan más tiempo en hemodiálisis, quizá reflejo de la inmunosupresión relacionada con un mayor tiempo de uremia.

6.2.3.- Características clínicas y demográficas de los pacientes fallecidos

Los pacientes fallecidos tenían un mayor tiempo en hemodiálisis (mediana 77 meses) que los no fallecidos (44 meses); U de Mann-Whitney, $Z = -2.572$, $p = 0.010$. De igual modo, existía un peor estado nutricional, con una mayor prevalencia de DPE del 25% en los fallecidos, frente al 7.3 % en los no fallecidos ($\chi^2 \text{ exp} = 5.296$, 1 g.l, $p = 0.021$) y una puntuación más alta en el Score MIS con una mediana de 9 (4-14) en el grupo de éxitos, mientras que en el grupo de no éxitos fue de 7 (5-9); U de Mann-Whitney, $Z = -2.037$, $p = 0.042$ (Tabla 58).

Tabla 58. Características clínicas basales de los éxitos.

	EXITUS (n 21)	NO EXITUS (n 148)	P
Edad (años)	77 (65-79)	69 (60-78)	0.095
Tiempo en HD (meses)	77 (34-143)	44 (17-71)	0.010
Sexo varón (%)	13 (62%)	87 (59%)	0.785
Índice de Charlson	6 (5-7)	6 (5-7)	0.196
Enfermedad cardiov. (%)	15 (71%)	74 (50%)	0.065
Diabetes (%)	7 (33%)	51 (34%)	0.918
Tx previo (%)	4 (19%)	22 (15%)	0.619
Acceso vasc. Catéter (%)	6 (29%)	33 (22%)	0.72
Modalidad HD (%)	18 (86%)	99 (67%)	0.08
eKt/v	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.3	0.209
DPE (%)	4 (25%)	9 (7.3%)	0.021
MIS	9 (4-14)	7 (5-9)	0.042

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es. En caso de variables categóricas se han expresado como frecuencia y porcentaje

6.2.4.- Parámetros analíticos basales de los pacientes fallecidos

Nos encontramos una menor tasa de catabolismo proteico en los pacientes fallecidos, en sintonía con la mayor prevalencia de DPE comentado en el apartado anterior (n PCR 0.95 ± 0.1 en los éxitus; 1.05 ± 0.2 en los no éxitus.; T Student, $t = -2,463$, 151 g.l, $p = 0.015$). De igual modo, los pacientes fallecidos estaban más inflamados que los no fallecidos [PCR 9.2 mg/L (5-29) en éxitus, frente a PCR 6.4 mg/L (3-15) en no éxitus; U de Mann Whitney, $Z = -2,528$, $p = 0,011$]; y tenían una PTH más baja [231 pg/L (141-347) en los fallecidos, frente a 326 (201-478) en los no fallecidos; U de Mann Whitney, $Z = -2,202$, $p = 0.028$].

Tabla 59. Parámetros analíticos basales de los éxitus.

	EXITUS (n 21)	NO EXITUS (n 148)	P
Albúmina (g/dl)	4.1 (3.7-4.15)	4.1 (3.9-4.2)	0.055
Prealbúmina (mg/dl)	27.1 \pm 11	29.2 \pm 7	0.475
Creatinina (mg/dl)	6.92 (5.9-7.4)	7.22 (5.9-7.3)	0.145
nPCR (g/Kg/día)	0.95 \pm 0.1	1.05 \pm 0.2	0.015
PCR (mg/L)	9.2 (5-29)	6.4 (3-15)	0.011
IL-6 (pg/ml)	6.8 (5.4-13)	4.7 (2.6-9)	0.067
Fibrinógeno (mg/dl)	490 \pm 125	432 \pm 106	0.056
Calcio (mg/dl)	9.1 \pm 0.5	9.2 \pm 0.5	0.579
Fósforo (mg/dl)	4.3 (3.1-5.1)	4.2 (3.5-5)	0.644
PTHi (pg/ml)	231 (141-347)	326 (201-478)	0.028
Bicarbonato (mEq/L)	26 \pm 3	25 \pm 2	0.17
Hemoglobina (g/dl)	11.7 \pm 1	11.6 \pm 1	0.677
Ferritina (μ g/L)	617 (169-1085)	515 (231-806)	0.742
Transferrina (mg/dl)	144 (125-180)	158 (139-176)	0.223
Colesterol total (mg/dl)	165 \pm 48	151 \pm 31	0.32
LDL colesterol (mg/dl)	90 \pm 30	72 \pm 24	0.002
HDL colesterol (mg/dl)	42 \pm 17	44 \pm 14	0.278
Triglicéridos (mg/dl)	129 (90-182)	139 (108-202)	0.333
25-OH vit D (ng/ml)	19.6 (13-25)	24 (19-30)	0.038

Datos expresados como media \pm desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es. Variables categóricas expresadas como frecuencia y porcentaje.

Es de interés resaltar que los pacientes fallecidos tenían cifras más altas de LDL-colesterol (90 ± 30 mg/dl) que los no fallecidos (72 ± 24 mg/dl); t Student , $t = 3,129, 167$ g.l, $p = 0.002$. Al igual que ocurrió con los ingresos, los pacientes fallecidos tenían cifras más bajas de 25-OH vit D [19.6 ng/ml (13-25) , frente a 24 ng/ml (19-30) en los no éxitos; U de Mann-Whitney, $Z = -2,076, p = 0.038$]. (Tabla 59).

6.2.5.- Tratamientos farmacológicos basales de los pacientes fallecidos

A pesar de no haber diferencias en la Hemoglobina basal entre los pacientes fallecidos y no fallecidos, observamos que los pacientes fallecidos tienen un menor índice de resistencia a la eritropoyetina, y una menor dosis de EPO, aunque no llegan a alcanzar significación estadística. Respecto a las estatinas, no ocurre como en los ingresos, en los que habíamos encontrado diferencias significativas; en los éxitos no se presentan (Tabla 60).

Tabla 60. Tratamientos farmacológicos basales de los éxitos.

	EXITUS (n21)	NO EXITUS (n 148)	P
IRE	1.6 (1.3-5.3)	3.8 (2-6.6)	0.053
Dosis EPO (U/Kg/sem)	19.5 (14-55)	42.5 (22-73)	0.07
Antiagr/anticoag (%)	20 (95%)	134 (90%)	0.697
Estatinas (%)	11 (52%)	95 (64%)	0.294
IECAS-ARA II (%)	6 (29%)	42 (28%)	0.985
Cinacalcet (%)	3 (14%)	41 (28%)	0.19
Hidroferol (%)	2 (9%)	35 (24%)	0.143
Análogos vit D (%)	4 (19%)	46 (31%)	0.258

Los datos se han expresado como media \pm desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es. En caso de variables categóricas se han expresado como frecuencia y porcentaje

6.2.6.- Valores basales de bioimpedancia en los éxitus

Al igual que ocurría con los ingresos, también en los éxitus hay diferencias significativas en el AF 50, siendo menor en los pacientes fallecidos (t de Student, $t = -2,631$, 167 g.l, $p = 0.009$). (Tabla 61).

Tabla 61. Medidas basales de bioimpedancia de los pacientes fallecidos.

	Éxitus (n21)	No éxitus (n 148)	P
AWOH (L)	1.4 ± 1.5	1.2 ± 1.2	0.404
AvROH (%)	9.3 ± 8.5	7 ± 7.4	0.207
TAFO (L)	0.5 ± 1.4	0.15 ± 1.2	0.199
TBW; ACT (L)	30 ± 6.6	30.6 ± 6	0.711
ECW; AEC (L)	15.6 ± 3	15.3 ± 3	0.733
ICW; AIC (L)	14.4 ± 3	15.2 ± 3.5	0.341
ECW/ICW; AEC/AIC	1.09 ± 0.1	1.02 ± 0.1	0.005
ECW/TBW; AEC/ACT	0.52 ± 0.02	0.5 ± 0.03	0.013
LTI;ITM (kg/m ²)	9.7 ± 2.5	10.6 ± 2.5	0.131
% LTM; % MM	35.6 ± 9.8	39.2 ± 11.5	0.17
FTI; ITG (kg/m ²)	18 ± 7	17 ± 6	0.427
% Fat; Grasa relativa (%)	44.9 ± 8.5	42.8 ± 8.8	0.313
Phi 50; AF 50 (°)	3.7 ± 0.7	4.3 ± 0.9	0.009
IMC (Kg/m ²)	26 (23-34)	27 (25-30.5)	0.799

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es.

También los cocientes AEC/AIC (U de Mann Whitney, $Z = -2,615$, $p = 0.009$), y AEC/ACT (U de Mann Whitney, $Z = -2,464$, $p = 0.014$) son mayores en los pacientes fallecidos, reflejando una mayor expansión del volumen extracelular.

6.2.7.- Evolución de los parámetros analíticos en los éxitus

Al igual que en los ingresos, hemos analizado la evolución analítica de algunos parámetros nutricionales (albúmina, creatinina, transferrina, hemoglobina y bicarbonato) e inflamatorios (PCR), encontrando diferencias significativas, siendo la PCR y el bicarbonato más altos, y el resto de parámetros más bajos en los pacientes que han fallecido (Tabla 62).

Tabla 62. Evolución de los parámetros bioquímicos en los éxitos.

		Éxitos	No éxitos	P
PCR	Basal	9.2 (5-29)	6.4 (3-15)	0.011
	Media	21 (7-43)	8 (4-16)	0.000
	Mediana	15.6 (5.3-36.5)	6.6 (2.4-12)	0.000
	Máxima	37 (15-81)	15.6 (7-31)	0.003
	Mínima	5 (3.3-14)	3.3 (0.9-6.7)	0.002
ALBUMINA	Basal	3.9 ± 0.3	4.07 ± 0.2	0.055
	Media	3.9 ± 0.3	4.1 ± 0.2	0.003
	Mediana	3.9 (3.7-4.1)	4.1 (3.9-4.2)	0.001
	Máxima	4.04 ± 0.3	4.25 ± 0.2	0.014
	Mínima	3.79 ± 0.2	3.9 ± 0.3	0.062
CREATININA	Basal	6.8 ± 0.9	7.36 ± 1.8	0.145
	Media	6.8 ± 1	7.5 ± 1.8	0.041
	Mediana	6.7 (6-7.3)	7.3 (6.4-8.4)	0.044
	Máxima	7.2 ± 1.1	8.2 ± 1.9	0.008
	Mínima	6.4 ± 1	6.9 ± 1.7	0.2
BICARBONATO	Basal	26 ± 3	25 ± 2	0.17
	Media	26.2 ± 2.3	24.3 ± 1.8	0.000
	Mediana	26 (24.6-27.3)	25.5 (24.6-26.5)	0.192
	Máxima	27.7 ± 2.4	27.5 ± 1.9	0.699
	Mínima	24.6 ± 2.5	23.4 ± 1.9	0.023

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es.

6.2.8.- Evolución de los parámetros de bioimpedancia en los éxitos

No hemos observado diferencias significativas en el evolutivo en los parámetros semanales de sobrehidratación (TAFO, AvROH, AWOH), aunque sí hay datos de una expansión en el volumen extracelular (AEC/AIC y AEC/ACT) en los pacientes fallecidos respecto a los no fallecidos. La masa muscular (ITM, índice de tejido magro) ha sido menor durante el evolutivo en los pacientes fallecidos, dato congruente con la creatinina sérica, la cual fue también menor en los éxitos. El ángulo de fase también ha sido significativamente menor durante el evolutivo en los pacientes que fallecieron, al igual que ocurrió en los ingresos (Tabla 63). Respecto a la masa grasa (ITG) y al IMC; no se han

observado diferencias a lo largo del seguimiento en los pacientes fallecidos respecto a los no fallecidos.

Tabla 63. Evolución de los parámetros de bioimpedancia en los éxitos.

		Éxitos	No éxitos	P
LTI; ITM	Basal	9.7 ± 2.5	10.6 ± 2.5	0.131
	Media	9.5 ± 2.2	10.6 ± 2.2	0.025
	Mediana	9.6 (7.6-10.8)	10.2 (8.8-12)	0.026
	Máxima	10.7 ± 2.7	11.9 ± 2.5	0.017
	Mínima	8.6 ± 2	9.4 ± 5.6	0.09
Phi 50; AF 50	Basal	3.7 ± 0.7	4.3 ± 0.9	0.009
	Media	3.6 ± 0.7	4.2 ± 0.9	0.001
	Mediana	3.4 (3.1-4.2)	4.2 (3.5-4.8)	0.001
	Máxima	3.9 ± 0.8	4.6 ± 0.9	0.002
	Mínima	3.3 ± 0.7	3.9 ± 0.9	0.004
AEC/AIC	Basal	1.09 ± 0.1	1.02 ± 0.1	0.005
	Media	1.1 ± 0.8	1.02 ± 0.1	0.003
	Mediana	1.1 (1-1.17)	1 (0.9-1.1)	0.01
	Máxima	1.16 ± 0.09	1.1 ± 0.15	0.025
	Mínima	1.03 ± 0.1	0.95 ± 0.1	0.003
AEC/ACT	Basal	0.52 ± 0.02	0.5 ± 0.03	0.013
	Media	0.52 ± 0.01	0.50 ± 0.02	0.009
	Mediana	0.52 (0.51-0.53)	0.51 (0.49-0.52)	0.005
	Máxima	0.95 ± 0.15	0.99 ± 0.08	0.627
	Mínima	0.50 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.003

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es. En caso de variables categóricas se han expresado como frecuencia y porcentaje

6.3.- Evento compuesto muerte-hospitalización

Durante el periodo de seguimiento, 50 pacientes han tenido al menos un ingreso y/o han fallecido, siendo la mediana de tiempo hasta que ocurre el primer ingreso o se produce el fallecimiento de 12 meses (RI; 7-13).

6.3.1.- Características demográficas basales de los pacientes

Los pacientes que han ingresado y/o han fallecido tenían un mayor tiempo en hemodiálisis (U de Mann Whitney, $Z = -2,326$, $p = 0.020$); y una mayor prevalencia de trasplante previo (χ^2 exp = 4,049, 1 g.l, $p = 0.044$).

Tabla 64. Características clínicas basales de los pacientes que presentaron el evento compuesto.

EVENTO COMPUESTO	SI (n 50)	NO (n 119)	P
Edad (años)	74.5 (60-79)	69 (61-78)	0.326
Tiempo en HD (meses)	51 (27-117)	42 (14-71)	0.020
Sexo varón (%)	30 (60%)	70 (59%)	0.887
Índice de Charlson	6 (5-7)	6 (5-7)	0.560
Enfermedad cardiov. (%)	32 (64%)	57 (48%)	0.056
Diabetes (%)	16 (32%)	42 (35%)	0.681
Tx previo (%)	12 (24%)	14 (12%)	0.044
Acceso vasc. Catéter (%)	14 (28%)	25 (21%)	0.483
Modalidad HD (%)	36 (72%)	81 (68%)	0.613
eKt/v	1.57 ± 0.29	1.6 ± 0.26	0.598
DPE (%)	4(10%)	9 (9%)	0.902
MIS	8 (5-10)	7 (5-9)	0.175

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es. En caso de variables categóricas se han expresado como frecuencia y porcentaje

6.3.2.- Parámetros analíticos basales

La analítica basal (Tabla 65) de los pacientes que han tenido el evento compuesto muestra diferencias significativas en la tasa de catabolismo proteico al igual que ocurría en los ingresos y en los éxitus (nPCR pacientes con evento 0.99 ± 0.14 frente a 1.05 ± 0.16 en los pacientes sin evento; T de Student, $t = -2,075$, 151 g.l, $p = 0.040$). Los pacientes que han ingresado y/o fallecido han presentado unas cifras más altas de colesterol total (163 ± 41 mg/dl en los pacientes con evento frente a 148 ± 29 mg/dl en los pacientes sin evento; T de Student, $t = 2,579$, 167 g.l, $p = 0.029$).

De nuevo los niveles de 25 OH vit D muestran diferencias significativas, siendo de 20 ng/ml (RI;13-25) en los pacientes con evento, frente a 24.5 ng/ml (RI;19-31) en los pacientes que no han fallecido ni ingresado (U de Mann Whitney, $Z = -3,241$, $p = 0.001$).

Tabla 65. parámetros analíticos basales de los pacientes que presentaron el evento compuesto.

EVENTO COMPUESTO	SI (n 50)	NO (n 119)	P
Albúmina (g/dl)	4 (3.8-4.2)	4.1 (3.9-4.2)	0.211
Prealbúmina (mg/dl)	28.9 ± 8.8	29 ± 6.7	0.925
Creatinina (mg/dl)	7.1 (6.2-7.7)	7.16 (6.2-8.4)	0.652
nPCR (g/Kg/día)	0.99 ± 0.14	1.05 ± 0.16	0.040
PCR (mg/L)	6.5 (4.8-16.2)	6.6 (2.5-14.9)	0.099
IL-6 (pg/ml)	6.1 (3.3-10.1)	4.5 (2.6-8.9)	0.127
Fibrinógeno (mg/dl)	447 ± 120	435 ± 104	0.569
Calcio (mg/dl)	9.17 ± 0.5	9.23 ± 0.55	0.537
Fósforo (mg/dl)	3.85 (3.2-4.8)	4.3 (3.5-5.1)	0.083
PTHi (pg/ml)	325 (166-456)	306 (196-472)	0.499
Bicarbonato (mEq/L)	25.7 ± 2.8	25.4 ± 2.1	0.394
Hemoglobina (g/dl)	11.7 ± 1.1	11.5 ± 0.9	0.397
Ferritina (µg/L)	597 (298-955)	458 (225-800)	0.306
Transferrina (mg/dl)	152 (130-181)	158 (139-174)	0.647
Colesterol total (mg/dl)	163 ± 41	148 ± 29	0.029
LDL colesterol (mg/dl)	80 ± 26	72 ± 24	0.052
HDL colesterol (mg/dl)	39 (32-50)	40 (34-51)	0.637
Triglicéridos (mg/dl)	133 (102-202)	139 (108-185)	0.896
25-OH vit D (ng/ml)	20 (13-25)	24.5 (19-31)	0.001

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es.

6.3.3.- Tratamientos farmacológicos basales

Se observa una menor prevalencia de los pacientes que tomaban estatinas en el evento compuesto, al igual que ocurría en el ingreso (χ^2 exp = 6,582, 1g.l, $p = 0.010$). En el resto de fármacos (antiagregantes /anticoagulantes, IECAS,

cinacalcet, hidroferol y análogos de la vitamina D) no se han presentado diferencias entre los pacientes que han ingresado o fallecido y los que no, así como tampoco en la dosis de EPO y el IRE (Tabla 66).

Tabla 66. Tratamientos farmacológicos basales de los pacientes que presentaron el evento compuesto.

EVENTO COMPUESTO	SI (n 50)	NO (n 119)	P
IRE	3 (1.5-7.7)	4.12 (1.9-6.1)	0.64
Dosis EPO (U/Kg/sem)	34 (16-82)	43 (22-69)	0.537
Antiagr/anticoag (%)	48 (96%)	106 (89%)	0.235
Estatinas (%)	24 (48%)	82 (69%)	0.010
IECAS-ARA II (%)	14 (28%)	34 (28.6%)	0.94
Cinacalcet (%)	10 (20%)	34 (29%)	0.246
Hidroferol (%)	9 (18%)	28 (23.5%)	0.428
Análogos vit D (%)	10 (20%)	40 (34%)	0.077

Los datos se han expresado como mediana y rango intercuartílico. En caso de variables categóricas se han expresado como frecuencia y porcentaje

6.3.4.- Valores basales de bioimpedancia

Las diferencias se presentan en el ángulo de fase (3.87 ± 0.8 en los pacientes con evento, frente a 4.36 ± 0.9 en los que no han presentado evento); T de Student, $t = -3,222$, 167 g.l, $p = 0.002$. Respecto a los volúmenes, hay diferencias significativas en el cociente AEC/ACT ($0,51 \pm 0.02$ en los pacientes con evento, frente a $0,5 \pm 0,3$ en los pacientes sin evento; T de Student, $t = 2,120$, 126 g.l, $p = 0.036$). No ha habido diferencias en los parámetros semanales de sobrehidratación, ni en los índices de tejido magro (ITM) y graso (ITG). (Tabla 67)

Tabla 67. Medidas basales de bioimpedancia en los pacientes que presentaron el evento compuesto.

	SI (n 50)	NO (n 119)	P
AWOH (L)	1.27 ± 1.3	1.15 ± 1.1	0.554
AvROH (%)	8.07 ± 7.9	7.2 ± 6.9	0.481
TAFO (L)	0.32 ± 1.34	0.14 ± 1.2	0.396
ACT (L)	30.2 ± 6.4	30.6 ± 6.2	0.716
AEC (L)	15.4 ± 3.1	15.3 ± 3	0.875
AIC (L)	14.8 ± 3.4	15.3 ± 3.5	0.421
AEC/AIC	1.05 ± 0.1	1.02 ± 0.12	0.072
AEC/ACT	0.51 ± 0.02	0.5 ± 0.3	0.036
LTI;ITM (kg/m ²)	10.1 ± 2.4	10.6 ± 2.5	0.171
FTI; ITG (kg/m ²)	16.7 ± 6	16.8 ± 6.05	0.928
Phi 50; AF 50 (°)	3.87 ± 0.8	4.36 ± 0.9	0.002
IMC (Kg/m ²)	26.7 (24-31)	27.2 (25-31)	0.405

Los datos se han expresado como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es. En caso de variables categóricas se han expresado como frecuencia y porcentaje

6.3.5.- Evolución de los parámetros analíticos

La evolución analítica de los parámetros nutricionales analizados (albúmina, creatinina, transferrina, hemoglobina y bicarbonato) e inflamatorios (PCR) , solo muestra diferencias significativas en la albúmina y la PCR, datos que se muestran en la Tabla 68.

Tabla 68. Evolución de la albúmina y PCR en los pacientes con evento compuesto.

EVENTO COMPUESTO		SI (n 50)	NO (n 119)	P
ALBUMINA	Basal	4.01± 0.3	4.07 ± 0.2	0.211
	Media	3.9 ± 0.2	4.1 ± 0.2	0.011
	Mediana	4 (3.8-4.2)	4.1 (3.9-4.2)	0.039
	Máxima	4.1 ± 0.3	4.3 ± 0.2	0.016
	Mínima	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.2	0.019
PCR	Basal	6.5 (4.8-16.2)	6.6 (2.5-14.9)	0.099
	Media	19.6 (5.1-27.4)	10.8 (3.3-15)	0.003
	Mediana	9.1 (4.7-19)	6.5 (2.3-12.4)	0.017
	Máxima	25.5 (11-72)	15 (6.8-28)	0.001
	Mínima	4.6 (1.8-7.3)	3.8 (0.9-7.5)	0.327

6.3.6.- Evolución de los parámetros de bioimpedancia

No ha habido diferencias en las diferentes medidas de IMC ni de ITG a lo largo del seguimiento en los pacientes que han presentado el evento compuesto respecto a los que no lo han presentado. Sin embargo si hay diferencias en el ITM (LTI), al igual que en los éxitus . El ángulo de fase presenta diferencias significativas, al igual que ocurría en los ingresos y en los éxitus. Finalmente, también los datos de sobrehidratación muestran una mayor expansión de volumen en los pacientes que han tenido el evento muerte y/u hospitalización (TAFO, cocientes AEC/AIC y AEC/ACT). (Tabla 69)

Tabla 69. Evolución de los parámetros de bioimpedancia en los pacientes con evento compuesto.

EVENTO COMPUESTO		SI (n 50)	NO (n 119)	P
TAFO	Basal	0.32 ± 1.3	0.14 ± 1.2	0.396
	Media	0.79 ± 1.1	0.41 ± 0.9	0.03
	Mediana	0.72 (0-1.6)	0.3 (-0.3-1.1)	0.057
	Máxima	1.7 ± 1.4	1.4 ± 1	0.057
	Mínima	-0.17 ± 1.2	-0.57 ± 1.1	0.046
AEC/AIC	Basal	1.05 ± 0.1	1.02 ± 0.1	0.072
	Media	1.07 ± 0.09	1.02 ± 0.1	0.005
	Mediana	1.05 (1-1.1)	1 (0.95-1.1)	0.081
	Máxima	1.16 ± 0.17	1.08 ± 0.12	0.005
	Mínima	1 ± 0.09	0.95 ± 0.1	0.012
AEC/ACT	Basal	0.51 ± 0.02	0.5 ± 0.3	0.036
	Media	0.51 ± 0.01	0.50 ± 0.02	0.02
	Mediana	0.51 (0.50-0.53)	0.51 (0.49-0.52)	0.031
	Máxima	0.98 ± 0.1	0.98 ± 0.09	0.715
	Mínima	0.49 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.016
LTI; IMM	Basal	10.1 ± 2.4	10.6 ± 2.5	0.17
	Media	9.9 ± 2.1	10.7 ± 2.3	0.044
	Mediana	10.1 (8.5-10.9)	10.2 (8.8-12.2)	0.053
	Máxima	11.2 ± 2.5	12 ± 2.6	0.154
	Mínima	8.8 ± 1.9	9.5 ± 2.2	0.049
Phi 50; AF 50	Basal	3.8 ± 0.8	4.3 ± 0.9	0.002
	Media	3.8 ± 0.8	4.3 ± 0.9	0.000
	Mediana	3.6 (3.2-4.3)	4.3 (3.6-4.9)	0.000
	Máxima	4.1 ± 0.9	4.6 ± 0.9	0.001
	Mínima	3.4 ± 0.8	4 ± 0.9	0.000

6.4.- Modelos predictivos para el evento compuesto

6.4.1.- Regresión de Cox univariante. Parámetros demográficos y analíticos

En nuestro estudio la edad y el sexo no mostraron asociación con el evento compuesto; tampoco la técnica de tratamiento sustitutivo. En cuanto a la comorbilidad, solo el antecedente de ECV supuso un mayor riesgo, no llegando a alcanzar significación estadística. El tiempo en hemodiálisis si mostró asociación con la morbimortalidad, por cada mes que aumentó éste se produjo un incremento de riesgo del 0.6%, siendo de un 7.2% por cada año.

De los tratamientos farmacológicos basales, la toma de estatinas redujo el riesgo de presentar el evento compuesto en un 48%.

La ingesta proteica (nPCR) supuso un factor protector importante, ya que por cada gr/kg/día que aumentó se produjo una disminución del riesgo del 86%.

Entre las variables bioquímicas determinadas en el momento basal (prealbúmina, nivel de 25 OH vit D, fósforo, colesterol total, LDL colesterol, IL-6), el nivel de 25 OH vit D confirió un papel protector, por cada ng/ml que aumentó, supuso una disminución del riesgo del 6%. Por el contrario, tanto el LDL colesterol como el colesterol total mostraron una asociación directa con el evento compuesto, presentando ambos un HR de 1.011.

En las variables bioquímicas que se siguieron en el tiempo se realizó primero una regresión de Cox univariante con cada medida (basal, media, mediana, máxima, mínima), seleccionando la que tenía mayor HR (Tabla 70). Los valores máximos de albúmina, creatinina y transferrina se asociaron con una disminución del riesgo, que fue significativa sólo en el caso de la albúmina. En nuestro estudio observamos que la media de bicarbonato durante el seguimiento se asoció con la morbimortalidad (HR 1.299). La PCR mediana también presentó una asociación directa con el evento compuesto, por cada mg/L que aumentó supuso un incremento del riesgo del 3%. Finalmente, por

cada punto que se incrementó el score MIS se produjo un incremento del riesgo del 10.9% para presentar el evento compuesto.

Tabla 70. Regresión de Cox univariante para el evento compuesto.

	H.R	I.C 95%		P
		Inferior	Superior	
Edad (años)	1.011	0.990	1.033	0.113
Sexo (hombre/mujer)	1.031	0.585	1.816	0.698
Tiempo en HD (meses)	1.006	1.001	1.011	0.011
Técnica (HD / HDF)	1.201	0.647	2.227	0.562
e Kt/v	0.675	0.217	2.107	0.499
Acceso vascular (catéter)	1.474	0.795	2.735	0.218
Diabetes (si/no)	0.977	0.539	1.772	0.939
ECV (si/no)	1.760	0.988	3.137	0.055
Trasplante previo (si/no)	1.661	0.867	3.180	0.126
Indice de Charlson	1.088	0.922	1.284	0.319
Toma de estatinas (si/no)	0.515	0.295	0.898	0.019
Prealbúmina (por mg/dl)*	0.347	0.109	1.106	0.073
Albúmina máxima (por g/dl)	0.153	0.048	0.486	0.001
Colesterol total (por mg/dl)*	1.011	1.003	1.019	0.009
LDL-Colesterol (por mg/dl)*	1.011	1.000	1.023	0.045
Nivel de 25-OH-vit D (por ng/ml)*	0.940	0.909	0.973	0.000
nPCR (por gr/Kg/día)*	0.139	0.210	0.918	0.040
Bicarbonato, media (por mEq/L)	1.299	1.116	1.512	0.001
Fósforo (por mg/dl)*	0.819	0.647	1.037	0.097
Creatinina máxima (por mg/dl)	0.928	0.800	1.076	0.322
Transferrina máxima (por mg/dl)	0.994	0.985	1.003	0.198
IL-6 (por pg/ml)*	1.035	0.994	1.079	0.098
PCR Mediana (por mg/L)	1.030	1.012	1.047	0.001
MIS*	1.109	1.014	1.214	0.024
DPE*	1.106	0.394	3.107	0.848

*Determinaciones realizadas en el momento basal.

Los parámetros que alcanzaron una significación < 0.05 se introdujeron posteriormente en el análisis multivariante.

Aunque la presencia de DPE no se asoció de forma significativa con el evento compuesto, sí lo hizo con el éxitus (HR 3.546; $p = 0.028$; IC 1.143-10.997); por lo que se introdujo en uno de los modelos multivariantes.

6.4.2.- Regresión de Cox con los parámetros de bioimpedancia ajustada por edad, sexo e IMC

Con cada parámetro de bioimpedancia (medida basal, media, mediana, máxima, mínima) se realizó una regresión de Cox para cada medida, ajustada por edad, sexo e IMC; quedándonos con la medida que presentó mayor Hazard Ratio para el evento compuesto (los valores mínimos en TAFO, AvROH, AWOH, AF 50, AEC/AIC y AEC/ACT; la media en el ITM, y la mediana en el caso del ITG) (Tabla 71). En ninguno de los modelos existió asociación entre la edad, sexo e IMC con el evento compuesto.

Tabla 71. Regresión de Cox (ajustada por edad, sexo e IMC) con los parámetros de bioimpedancia para el evento compuesto.

	H.R	I.C 95%		P
		Inferior	Superior	
TAFO_Min (por L)	1.410	1.052	1.890	0.021
AvROH_Min (por %)	1.065	1.014	1.118	0.012
AWOH_Min (por L)	1.425	1.058	1.920	0.020
Phi50_Min (por °)	0.393	0.251	0.616	0.000
ITM_Medio (por Kg/m ²)	0.872	0.743	1.023	0.093
ITG_Mediana (por Kg/m ²)	0.998	0.865	1.152	0.981
AEC/AIC Min	1.053	1.019	1.089	0.002
AEC/ACT_Min	1.236	1.073	1.425	0.003

Cada parámetro por separado se introdujo en un modelo de regresión de Cox ajustado por edad, sexo e IMC. En la tabla se reflejan las medidas que presentaron mayor HR de cada parámetro.

Tanto el ángulo de fase como el ITM y el ITG mostraron una asociación inversa con el evento compuesto en la regresión de Cox ajustada por edad, sexo e IMC, la cual fue significativa en el caso del ángulo de fase. Por cada grado que subía el ángulo de fase se redujo en un 60.7 % la probabilidad de presentar el evento compuesto. La relación entre agua extracelular e intracelular (AEC/AIC) y entre

agua extracelular y agua corporal total (AEC/ACT) también fueron significativas, cuanto mayor fue la cantidad de agua extracelular respecto a la intracelular o a la total, mayor fue el riesgo de presentar el evento compuesto.

Los tres parámetros de sobrehidratación incluidos en el modelo por separado (TAFO mínimo, AvROH mínimo y AWOH mínimo) se asociaron con el evento compuesto. Cuanto más alto fueron los mínimos de TAFO, AvROH o AWOH, mayor probabilidad de ingreso y/o éxito (Tabla 71).

La capacidad predictiva de los tres parámetros semanales de sobrehidratación fue similar para el evento compuesto (Tabla 72, Figura 40) optando por el TAFO mínimo para introducirlo en el análisis multivariante porque este parámetro de hidratación posiblemente sea el que mejor refleja la sobrecarga cardiovascular crónica de estos pacientes (Velasco et al., 2012) (U. Moissl et al., 2013), estando menos descrita en la literatura su asociación con la mortalidad.

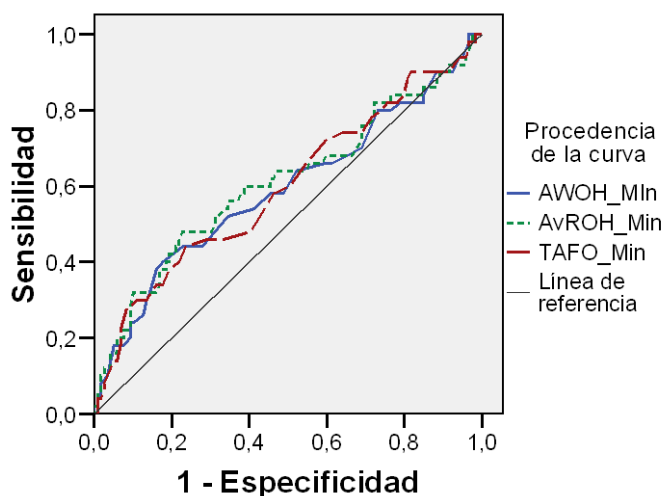


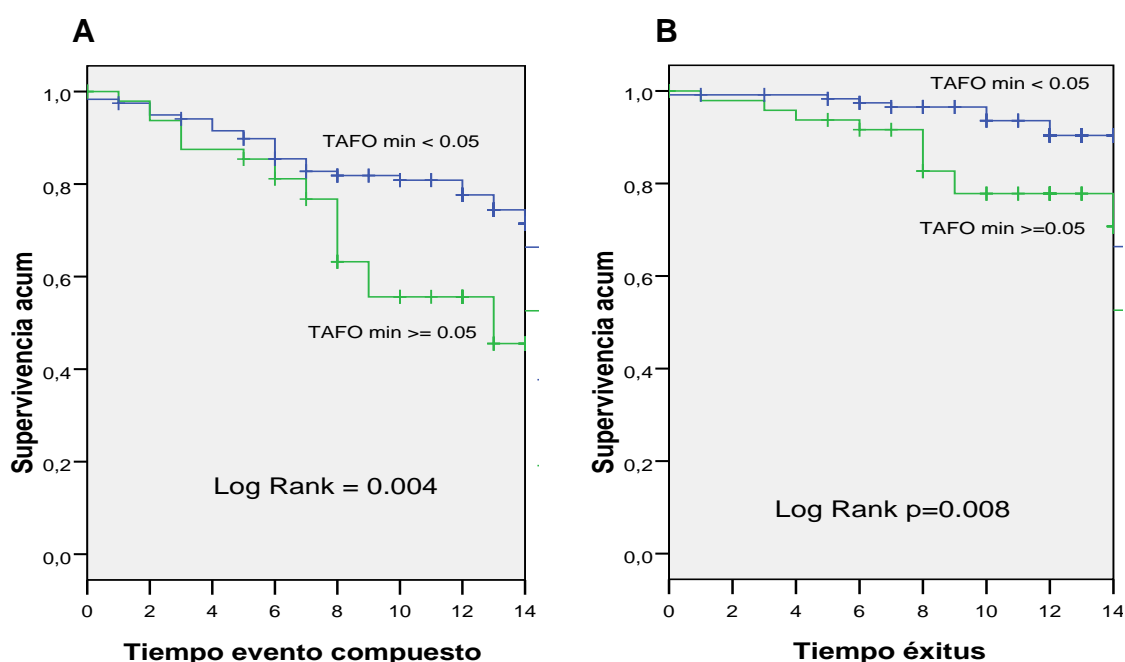
Figura 40. Curva ROC con los parámetros de sobrehidratación para el evento compuesto.

Con los datos de la curva ROC del TAFO mínimo se calculó el punto de corte de este parámetro con mayor capacidad discriminativa para el evento compuesto, estableciéndose en 0.05 L (índice de Youden 0.20; sensibilidad 0.44; especificidad 0.76).

Tabla 72. Curva ROC para el evento compuesto. parámetros de sobrehidratación.

	AUC	I.C 95 %	P
AWOH Min	0.592	0.491-0.692	0.061
AvROH Mín	0.609	0.509-0.710	0.021
TAFO Min	0.597	0.499-0.696	0.046

En la siguiente figura (Figura 41) se representa la curva de Kaplan Meier para el evento compuesto y el éxito según el TAFO mínimo:

**Figura 41. Curvas de Kaplan Meier para el evento compuesto y el éxito.**

Los pacientes con TAFO mínimo \geq 0.05 L tuvieron una media de sobrehidratación absoluta (AWOH) durante el seguimiento de 2.5 ± 0.7 L, una media de sobrehidratación relativa (AvROH) de 15.3 ± 3.4 %, y una media de TAFO de 1.6 ± 0.6 L. También se presentaron diferencias significativas en el índice de tejido graso (ITG; FTI) y en el ángulo de fase (AF50); sin embargo no hubo diferencia en el índice de tejido magro (ITM; LTI). Al igual que en el tejido graso, y en consonancia con la estrecha relación entre este parámetro y el

IMC; se objetivó un IMC mayor en los pacientes menos sobrehidratados. (Tabla 73). Respecto a los parámetros demográficos y analíticos, los pacientes con TAFO mínimo más alto (mas sobrehidratados) presentaban un mayor tiempo en HD; así como una menor ingesta proteica y una puntuación más alta en el score MIS.

Tabla 73. Parámetros de bioimpedancia según TAFO mínimo.

	TAFO MIN < 0.05	TAFO MIN ≥ 0.05	P
TAFO basal	-0.3 ± 0.8	1.5 ± 0.9	0.000
TAFO media (*)	0.05 ± 0.7	1.6 ± 0.6	0.000
TAFO mediana	0.15 (-0.4; 0.6)	1.6 (1.1-1.9)	0.000
TAFO máximo	1.01 ± 0.9	2.5 ± 0.9	0.000
AvROH basal	4.5 ± 6	14.4 ± 4.5	0.000
AvROH media (*)	6.4 ± 4.9	15.3 ± 3.4	0.000
AWOH basal	0.7 ± 0.9	2.4 ± 0.9	0.000
AWOH media	0.98 ± 0.8	2.5 ± 0.7	0.000
ITM	10.5 ± 2.7	10.4 ± 1.8	0.790
ITG	18.1 ± 6.3	13.7 ± 3.8	0.000
AF 50	4.4 ± 0.9	3.7 ± 0.7	0.000
IMC	28 (25-32)	25.6 (23-27)	0.000

Datos expresados como media ± desviación típica si la variable es normal o como mediana y rango intercuartílico si no lo es. Las medidas señaladas con (*) son las que se representan en la figura 42.

En la Figura 42 se representa la sobrehidratación, medida como media de TAFO y como media de AvROH, según los niveles de TAFO mínimo.

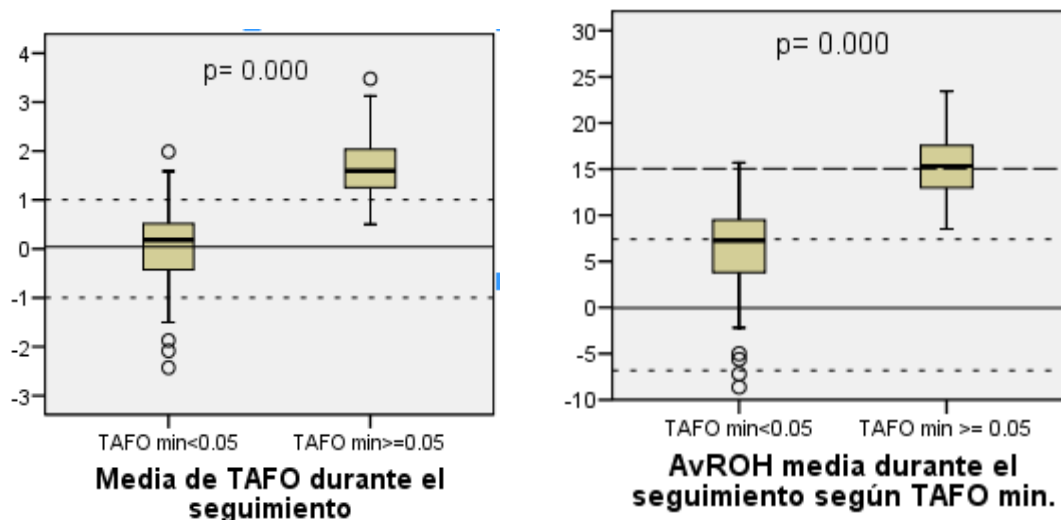


Figura 42. Sobrehidratación durante el seguimiento según nivel de TAFO mínimo.

- A)** Media de TAFO durante el seguimiento según niveles de TAFO mínimo. Rango de referencia en población normal entre +1 y -1. **B)** Media de sobrehidratación relativa (AvROH) según niveles de TAFO mínimo. Rango de referencia población normal entre -7% y +7%.

6.4.3.- Análisis multivariante

Los parámetros que fueron significativos en la regresión de Cox univariante (parámetros demográficos y analíticos) y en la regresión de Cox ajustada por edad, sexo e IMC (parámetros de bioimpedancia) se fueron introduciendo en el análisis multivariante.

Para el análisis multivariante creamos 3 modelos: **Modelo 1**, con el parámetro de composición corporal que mostró mayor capacidad predictiva (TAFO mínimo) y marcadores bioquímicos nutricionales e inflamatorios individuales (albúmina máxima, PCR mediana, nivel de vit.D, colesterol total); **Modelo 2** con el score MIS, PCR mediana y TAFO mínimo; **Modelo 3** con el DPE según criterios del ISRMN, PCR mediana y TAFO mínimo.

Modelo 1

De los parámetros de bioimpedancia; el ángulo de fase, y los cocientes AEC/AIC y AEC/ACT, que habían sido significativos en la regresión de Cox ajustada por edad, sexo e IMC, no fueron capaces de predecir el evento compuesto al introducirlos en el modelo multivariante (Tabla 74).

Tabla 74. Análisis multivariante para el evento compuesto con AF50, AEC/ACT y AEC/AIC.

	AF 50 Mínimo				AEC /ACT Mínimo				AEC /AIC Min			
	P	H.R	I.C 95%		P	H.R	I.C 95%		P	H.R	I.C 95%	
			I	S			I	S			I	S
Param.BCM	0.365	0.817	0.528	1.265	0.745	1.024	0.890	1.177	0.552	1.010	0.977	1.044
Alb.Máx	0.106	0.319	0.080	1.277	0.032	0.248	0.069	0.889	0.036	0.260	0.074	0.915
PCR Mediana	0.002	1.028	1.010	1.047	0.002	1.030	1.011	1.048	0.002	1.029	1.010	1.047
Nivel vit D	0.004	0.951	0.919	0.984	0.005	0.951	0.918	0.985	0.006	0.952	0.919	0.986
Colest.Tot	0.022	1.010	1.001	1.019	0.010	1.011	1.003	1.020	0.011	1.011	1.002	1.020

Param BCM: parámetros medidos por Bioimpedancia (AF mínimo, AEC/ACT mínimo, AEC/AIC mínimo). Unidades: Alb máx (por g/dL); PCR mediana (por mg/L); nivel vit D (por ng/ml); colesterol total (por mg/dl)

El TAFO mínimo si mostró asociación significativa tanto para el evento compuesto como para el éxito (Tabla 75)

Tabla 75. Modelo 1. Parámetros bioquímicos individuales y TAFO mínimo.

	EVENTO COMPUESTO				EXITUS			
	P	HR	IC 95%		P	HR	IC 95%	
			INF.	SUP.			INF.	SUP.
TAFO Mínimo (por L)	0.029	1.319	1.029	1.691	0.015	1.66	1.104	2.498
Albúmina Máxima (por g/dl)	0.044	0.286	0.085	0.966	0.010	0.085	0.013	0.552
PCR Mediana (por mg/L)	0.001	1.032	1.014	1.05	0.000	1.052	1.029	1.077
Nivel 25-OH-vit D (por ng/ml)	0.002	0.947	0.915	0.981				
Colesterol total (por mg/dl)	0.007	1.011	1.003	1.019				

Tanto la albúmina máxima como el nivel de vit D confirieron un papel “protector” del evento compuesto: por cada gr/dl que aumentase la albúmina máxima se reducía en un 71.4% la probabilidad de presentarlo; mientras que

para el nivel de vit D por cada ng/ml que aumentase se reducía en un 5.3 % la probabilidad de ingreso y/o éxitus. En el caso del éxitus, la relación inversa de la albúmina es aún más marcada: por cada g/dl que aumentaba la albúmina se reducía la probabilidad de muerte en un 91.5 %.

El parámetro de bioimpedancia (TAFO mínimo), la PCR mediana y el colesterol total, mostraron una relación “directa” con el evento compuesto; por cada litro que aumentaba el TAFO el riesgo de presentar el evento compuesto se multiplicó por 1.319; mientras que en el caso del éxitus lo hacía por 1.66; de igual modo ocurrió con la PCR mediana; por cada mg/L que aumentase, se multiplicaba por 1.032 el riesgo de evento compuesto y por 1.052 el riesgo de éxitus. Finalmente, también el colesterol total predijo el evento compuesto, por cada mg/dl de aumento de este parámetro se multiplicó por 1.011 el riesgo de muerte y/u hospitalización.

Modelo 2. Debido a que el MIS es una suma de 10 marcadores (pérdida de peso, ingesta, capacidad funcional, comorbilidad, pérdida de masa muscular, pérdida de masa grasa, IMC, albúmina y transferrina); éste modelo lo realizamos sólo con el MIS, el marcador de bioimpedancia y la PCR mediana. Para el MIS lo consideramos como variable continua (en la primera parte del modelo), y posteriormente quisimos compararlo como variable categórica con el punto de corte en 9; correspondiente al tercer tercil de nuestra población (primer y segundo tercil, frente a tercer tercil).

Tabla 76. Modelo 2. Tafo mínimo, score MIS y PCR mediana.

	EVENTO COMPUESTO				EXITUS			
	P	HR	IC 95%		P	HR	IC 95%	
			INF.	SUP.			INF.	SUP.
TAFO Mínimo (por L)	0.09	1.290	0.957	1.738	0.04	1.746	1.028	2.965
Score MIS (por Δ score)	0.27	1.056	0.958	1.164	0.11	1.135	0.971	1.326
PCR Mediana (por mg/L)	0.03	1.024	1.002	1.045	0.00	1.053	1.026	1.080
TAFO Mínimo (por L)	0.07	1.307	0.979	1.744	0.01	1.906	1.155	3.144
MIS \geq 9 (tercer tercil)	0.19	1.527	0.807	2.877	0.21	1.983	0.680	5.781
PCR Mediana (por mg/L)	0.02	1.024	1.004	1.046	0.00	1.057	1.031	1.083

Como puede apreciarse en la Tabla 76, sólo la PCR mediana se mantiene predictora tanto de evento compuesto como de éxitus en las dos situaciones, considerando al MIS como variable continua o como categórica. El TAFO mínimo es capaz de predecir el éxitus cuando se compara con el MIS tanto como variable continua (HR 1.746; $p = 0.04$), como frente al tercer tercil de MIS (HR 1.906; $p = 0.01$); pero no predice el evento compuesto (HR 1.290; $p = 0.09$ con el MIS como variable continua; y HR 1.307; $p = 0.07$ como variable categórica). El MIS sin embargo, no predice en nuestra población ni el evento compuesto ni el éxitus, cuando se compara al TAFO y a la PCR; en ninguna de las dos situaciones, ni como variable continua, ni cuando nos referimos al tercer tercil frente a los dos primeros.

Modelo 3.

Aunque en la regresión de Cox univariante para el evento compuesto la presencia de DPE no fue predictora, si lo fue para el éxitus; por eso hemos querido comparar el diagnóstico de DPE con la variable de bioimpedancia (TAFO min) y la PCR mediana. Como se puede apreciar en la Tabla 77, al introducir las otras dos variables, el DPE pierde la capacidad predictiva para el éxitus.

Tabla 77. Modelo mínimo, DPE según criterios ISRNM y PCR mediana.

	EVENTO COMPUESTO				EXITUS			
	P	HR	IC 95%		P	HR	IC 95%	
			INF.	SUP.			INF.	SUP.
TAFO Mínimo (por L)	0.02	1.419	1.059	1.899	0.01	2.017	1.226	3.320
DPE (si /no)	0.62	1.307	0.454	3.757	0.44	0.628	0.195	2.027
PCR Mediana (por mg/L)	0.02	1.026	1.004	1.049	0.00	1.063	1.033	1.095

Tanto el TAFO mínimo como la PCR mediana confirieron un mayor riesgo de evento compuesto y de éxitus; en el caso del evento compuesto, por cada L que aumentó el TAFO mínimo el riesgo de ingreso y/o éxitus se multiplicó por 1.419; mientras que el de éxitus aislado lo hizo por 2.017; de forma paralela

ocurrió con la PCR mediana; por cada mg/L que aumentó ésta el riesgo de evento compuesto se multiplicó por 1.026, y el de muerte por 1.063.

DISCUSIÓN

El principal resultado de nuestro trabajo fue que la sobrehidratación, medida como TAFO, se asoció de forma independiente con la morbimortalidad. Asimismo, las medidas seguidas en el tiempo (TAFO mínimo) tuvieron un mayor poder predictivo que las medidas basales. Adicionalmente, el estado nutricional e inflamatorio, medido mediante parámetros individuales, tuvo un mayor impacto en la morbimortalidad que parámetros agrupados, como el score MIS o el síndrome DPE según criterios ISRNM. Factores pronósticos de gran peso como la albúmina, la PCR y el nivel de 25OH vit. D también han sido predictores del evento compuesto y del éxito en nuestro estudio.

En nuestro estudio hemos encontrado importantes diferencias en la prevalencia de DPE en función de la herramienta de valoración utilizada (criterios ISRNM, MIS y parámetros de bioimpedancia), lo que nos hace plantearnos la necesidad de redefinir algunos de los criterios del ISRNM para adecuarlos a nuestra población. Finalmente, la periodicidad de la medición de las diferentes variables a lo largo del seguimiento nos ha permitido apreciar los cambios estacionales en los parámetros de bioimpedancia, los cuales se han acompañado de cambios en sentido inverso de algunos de los parámetros bioquímicos nutricionales.

Gran parte de los trabajos referidos en la literatura se basan en datos obtenidos en un momento basal, analizando la morbimortalidad después de un periodo de tiempo determinado, o bien los cambios de diferentes variables entre el momento del inicio y el final del estudio (antes y después). Los estudios longitudinales, los cuales implican medidas repetidas (más de dos), suponen una dificultad por el tiempo y el esfuerzo necesario para llevarlos a cabo, no existiendo aún consenso sobre qué variables deben seguirse, cuáles son más sensibles al cambio en el tiempo y si las medidas predictivas de mortalidad son

más informativas en este tipo de estudios respecto a los que han considerado la medida basal únicamente. (Johansen et al., 2003).

En este estudio longitudinal, además de parámetros basales, hemos obtenido datos con una periodicidad bimestral, lo que nos ha permitido ver qué ha pasado en ese periodo de tiempo, apreciar los cambios estacionales que también han referido otros autores, y comparar si las medidas basales son suficientes para establecer una capacidad predictiva frente a medidas de seguimiento como pueden ser la media, mediana, máximo o mínimo de los valores.

1.-COMPOSICIÓN CORPORAL Y MORBIMORTALIDAD

En nuestro estudio los **parámetros de sobrehidratación durante el seguimiento** mostraron mayor capacidad predictiva para el evento compuesto que los parámetros basales, siendo los valores mínimos (TAFO mínimo, AvROH mínimo y AWOH mínimo), los que confirieron un mayor riesgo; de tal forma que cuanto mayor fue la sobrehidratación mínima más alto fue el HR. En otras palabras, los pacientes más sobrehidratados tuvieron un mayor riesgo de hospitalización y/o éxitus.

Mientras que el AWOH y el Av. ROH se basan en datos de sobrehidratación “pre diálisis”, el TAFO tiene en cuenta tanto los datos de sobrehidratación pre como los postdiálisis, y se ha relacionado con la sobrecarga y el pronóstico cardiovascular del paciente (Velasco et al., 2012). Además, el TAFO permite comparar pacientes con distintos esquemas semanales de tratamiento (días alternos, 3 sesiones semanales, diálisis diaria), así como comparar con otras técnicas como la diálisis peritoneal (Moissl et al., 2013).

Hasta ahora, los estudios realizados con el TAFO como parámetro de sobrehidratación, han tenido como objetivo: 1.- guiar a los pacientes hasta un rango de normohidratación (Moissl et al., 2013; Machek et al., 2010; Hur et al.,

2013); 2.- establecer la correlación de la sobrehidratación con biomarcadores cardíacos y la hipertrofia de ventrículo (Velasco et al., 2012; Hur et al., 2013); 3.- comparar la sobrehidratación entre pacientes en hemodiálisis y pacientes en diálisis peritoneal (Van Biesen et al., 2011). Ningún estudio había analizado la relación entre la sobrehidratación medida como TAFO y la morbimortalidad.

Los pacientes con TAFO mínimo > 0.05 L tuvieron una media de TAFO de 1.5 ± 0.9 , una AvROH media de 15.3 ± 3.4 % y una sobrehidratación absoluta de 2.49 ± 0.7 L (AWOH media). El TAFO mínimo, introducido como variable continua, presentó un HR 1.319; (IC 1.029-1.691); $p= 0.029$ para el evento compuesto y un HR: 1.660 (IC 1.104-2.498); $p= 0.015$ para el éxito (modelo 1).

Los resultados de nuestro trabajo son similares a los descritos por Wizemann en un estudio realizado con 269 pacientes, en el cual aquellos con un ROH $> 15\%$, equivalente a un OH de 2.5 L, tuvieron un mayor riesgo de mortalidad, superado únicamente por la presencia de diabetes. (Wizemann et al., 2009).

Otra investigación, realizada tomando como población de referencia 50 pacientes “normohidratados” de Tassin (OH 0.25 ± 1.15 L) y como población de estudio un grupo de 158 pacientes de otro centro (centro Giessen), mostró que los pacientes no hiperhidratados del otro centro (ROH $<15\%$; TAFO -0.35 ± 1.2) no presentaron diferencias en cuanto a supervivencia respecto al centro de Tassin, mientras que el grupo hiperhidratado (ROH $>15\%$; TAFO 2.4 ± 1.6) presentó un HR de 3.41 (IC 90% 1.62-7.17) para todas las causas de mortalidad. En este trabajo la variable que se introdujo en el modelo fue la sobrehidratación relativa (ROH mayor o menor del 15%) (Chazot et al., 2012).

Un estudio más reciente también ha observado que el estado de hidratación se asocia a una mayor mortalidad, así como a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y hospitalización, independientemente de la masa ventricular y de la fracción de eyección, proponiendo estos autores un nuevo punto de corte (ROH $> 17.4\%$) que defina mejor la relación entre sobrehidratación y pronóstico del paciente. (Onofriescu et al., 2015)

En nuestro trabajo no ha habido diferencias significativas en la tensión arterial durante el seguimiento entre los pacientes hiperhidratados respecto a los que no lo estaban, lo que refuerza la contribución de la BIS en la detección de la sobrecarga de volumen. Pacientes sobrehidratados pueden estar normotensos por la medicación hipotensora o por fallo cardíaco, no siendo diagnosticados clínicamente hasta que aparecen signos o síntomas evidentes. Tampoco hubo diferencias en la ganancia de peso interdiálisis entre ambos grupos, confirmando el impacto de la sobrecarga crónica de volumen más que la ganancia interdiálisis sobre la mortalidad. Los hallazgos de nuestro estudio coinciden con los hallados en el estudio de Chazot, en el cual el grupo “normohidratado” y el “hiperhidratado” del centro Giessen presentaron cifras similares de tensión arterial y ganancia de peso, aunque cuando se comparaban con el grupo de Tassin (Chazot et al., 2012) sí presentaron diferencias significativas.

Otros parámetros de bioimpedancia que también reflejan la sobrehidratación, son los **cocientes AEC/AIC y AEC/ACT**. Ambos se asociaron con el evento compuesto en la regresión de Cox ajustada por edad, sexo e IMC, pero perdieron su capacidad predictiva al introducirlos en el análisis multivariante. Di Goia comunicó resultados similares a los nuestros con el cociente AEC/AIC en un grupo de 110 pacientes en hemodiálisis (Di Goia y cols, 2014). O’Lone, en un estudio con 529 pacientes en DP encontró que el OH y el ROH fueron ambos predictores de mortalidad, mientras que el AEC/ACT no se asoció con mortalidad cuando se introdujo en el análisis multivariante como variable continua, aunque sí cuando se consideró el tercil mas alto (O’Lone et al., 2014).

El **ángulo de fase**, que en la regresión de Cox ajustada por edad, sexo e IMC confirió una reducción del riesgo de evento compuesto del 66 % por cada grado que aumentase, al introducirlo en el análisis multivariante perdió su capacidad predictiva. El ángulo de fase presenta una correlación inversa con la edad y el tiempo en diálisis. Además es mayor en los varones respecto a las mujeres, salvo en los mayores de 70 años, donde se igualan; considerándose un

marcador pronóstico de mortalidad en numerosos estudios (Abad y cols, 2011; Caravaca y cols, 2011); Di Goia y cols, 2014). Otros autores lo han asociado además con la hospitalización (Fiedler et al, 2009).

Entendemos que la falta de capacidad predictiva de AF en nuestro trabajo puede deberse a que se trata de pacientes muy mayores (media 67.9 ± 14 años) y con un ángulo de fase más bajo ($4.2^\circ \pm 0.8$) que en los estudios referidos. Además, en nuestro modelo multivariante hemos introducido covariables de gran peso pronóstico como la albúmina, la PCR y el nivel de 25 OH vit D. En el trabajo de Abad y cols los parámetros introducidos en el modelo de Cox fueron el índice de Charlson, el AIC, el porcentaje de masa libre de grasa y el AF $50^\circ (>8^\circ)$; ni la albúmina ni la PCR se introdujeron en el modelo, no especificando si fue porque no se asociaron con la mortalidad en el univariante. En el estudio de Caravaca la albúmina si se introdujo, pero no la PCR; quedando como factor pronóstico solo el ángulo de fase y el índice de Davies (variables introducidas en el modelo: edad, sexo, índice de Davies, IMC, hemoglobina, albúmina, fósforo, proteinuria, GFR, diabetes y tensión arterial). Fiedler realizó modelos independientes ajustados por edad, sexo, tiempo en HD y diabetes junto con la variable nutricional o inflamatoria evaluada (IMC, VGS, NRS, MIS, proteínas, albúmina, prealbúmina, transferrina, colesterol, triglicéridos, PCR y AF 50) (Fiedler et al., 2009). Nosotros hemos reproducido este modelo con nuestros pacientes y en ese caso el AF 50 sí nos predijo el evento compuesto, aunque no el éxito. Finalmente, en el estudio de Di Goia, la PCR no se introdujo en el multivariante porque no dio significativa en el univariante, aunque sí la albúmina. En ninguno de los estudios comentados se consideró el nivel de vitamina D como covariable.

La **masa muscular**, valorada mediante el ITM, no se asoció con el evento compuesto en el análisis de Cox ajustado por edad, sexo e IMC (ITM máximo), si bien estuvo muy próximo a alcanzar la significación, observándose la relación descrita en diferentes estudios, es decir, a mayor masa muscular (mayor ITM) menor riesgo de mortalidad.

Otros autores han encontrado hallazgos similares a los nuestros. Concretamente, Wizemann encontró que el ITM predijo la mortalidad en el modelo de Cox no ajustado, pero no en el multivariante (Wizemann et al., 2009). En el estudio de O’Lone, ya referido anteriormente, el ITM no predijo la mortalidad, ni como variable continua, ni al introducirlo en el modelo por terciles (O’Lone et al., 2014).

Por el contrario, en un estudio realizado con el monitor BCM®, en 748 pacientes en HD seguidos durante año y medio, los pacientes con un ITM<10% de la población de referencia presentaron un mayor riesgo de éxitus, siendo la mortalidad de este grupo del 18.6%, mientras que en el grupo de ITM igual a la población de referencia fue del 11.2% (Rosenberger et al, 2014).

Tampoco la **pérdida de masa magra**, valorada en el momento basal, supuso un mayor riesgo para el evento compuesto. Nuestros hallazgos concuerdan con los hallados por DiGoia, quien no encontró asociación entre los cambios de ITM a los 12 y 24 meses y la mortalidad (DiGoia y cols, 2014). Sin embargo, Gracia Iguacel encontró que el único marcador de DPE según criterios del ISRNM que se asoció a mortalidad fue la pérdida de masa muscular (Gracia-Iguacel y cols, 2013).

En nuestra población el **IMC** ha mostrado una muy alta correlación con el **ITG**, pero no mostró correlación significativa con el ITM. Por ello, podemos decir que nuestros pacientes obesos lo son fundamentalmente a expensas de masa grasa. Un estudio realizado con 535 pacientes en HD demostró que una menor cantidad de grasa corporal o una pérdida de grasa corporal a lo largo del tiempo se asoció a un mayor riesgo de muerte (Kamyar Kalantar-Zadeh et al., 2006). Estudios recientes indican, que es la distribución de la grasa lo que indica un mal pronóstico, siendo el acúmulo de grasa abdominal el que se asocia a una mayor secreción de adiponectinas inflamatorias y a una mayor mortalidad (Cordeiro et al., 2010). En nuestro estudio, ni el ITG basal ni a lo largo del evolutivo ha mostrado capacidad predictiva para el evento compuesto

o para el éxito, resultados similares a los comunicados por Fiedler (Fiedler et al., 2009) y Di Goia (Di Goia, 2014).

A la luz de nuestros hallazgos, el único parámetro de composición corporal que ha mostrado capacidad para predecir el evento compuesto y el éxito ha sido la sobrehidratación, medida como TAFO. Interpretamos que la falta de capacidad predictiva de otros parámetros como la masa magra, la masa grasa y el ángulo de fase se deben a la elevada edad de la población, al hecho de que en el análisis multivariante hemos introducido variables con mucho peso pronóstico en la mortalidad, como la albúmina, la PCR y la vitamina D, y al corto tiempo de seguimiento.

2.-MARCADORES BIOQUÍMICOS NUTRICIONALES Y MORBIMORTALIDAD

En nuestro estudio los niveles de albúmina se asociaron con la supervivencia del paciente. Tanto la albúmina media como la mediana, máxima y mínima se correlacionaron de forma inversa con el evento compuesto y con el éxito de forma significativa, siendo la albúmina máxima la que mostró la asociación más fuerte.

La mayor parte de los métodos de valoración nutricional incluyen la albúmina como marcador nutricional aunque existe evidencia de que, salvo en casos donde la restricción proteica es muy severa, su sensibilidad como indicador de nutrición es baja. Sin embargo, a pesar de las dudas respecto a su eficacia como marcador nutricional, sí que es un importante marcador de enfermedad subyacente, existiendo una fuerte e inversa relación entre niveles de albúmina sérica y mortalidad (Friedman et al, 2010). Esta relación es lineal, a diferencia de otros marcadores pronósticos donde se observa una relación en U, la cual fue descrita por primera vez en pacientes en hemodiálisis por Lowrie en 1990 (Lowrie et al, 1990) y confirmada posteriormente por distintos autores. Según Kalantar-Zadeh, una albúmina baja es el predictor más potente de mortalidad y

mal pronóstico en diálisis cuando se compara con otros factores de riesgo tradicionales y no tradicionales (Kalantar-Zadeh et al, 2013).

Si la relación entre la hipoalbuminemia y la mortalidad es causal o se trata de un “epifenómeno” o un marcador de “enfermedad subyacente” es una pregunta que está aún sin resolver. Un proceso intercurrente o un estado inflamatorio reducen los niveles de albúmina mediante la supresión de su síntesis en el hígado, el aumento de su catabolismo y su permeabilidad a nivel vascular, o una suma de estos factores. Kaysen, en el estudio HEMO, encontró que niveles bajos de albúmina se asociaban con inflamación sistémica, siendo la PCR el mayor predictor de los cambios en la albúmina en un estudio longitudinal (Kaysen et al, 2000). En situación de hiperhidratación también se produce un descenso de la albúmina, posiblemente por un componente dilucional (Caravaca y cols, 2011; Yoo et al., 2012).

En un meta análisis con 265.330 pacientes publicado en 2010 se encontró una relación significativa e inversa entre la albúmina y la mortalidad de cualquier causa, y con la mortalidad de causa cardiovascular (Herselman et al, 2010).

Otros estudios han relacionado la albúmina con la morbimortalidad de causa infecciosa. En una serie de 119.588 pacientes ancianos en hemodiálisis el riesgo de ingreso por causa infecciosa fue mayor conforme más bajos eran los niveles de albúmina (Dalrymple et al., 2010).

Hay autores que, sin embargo, no han encontrado asociación entre los niveles de albúmina y la mortalidad. En un estudio ya referido de Wizemann, los niveles de albúmina (< 4 g/L) no fueron predictores de mortalidad en los modelos con y sin ajuste, atribuyéndolo los autores a que se trataba de una población relativamente sana, con una baja mortalidad (8.5%) y unos niveles de albúmina en el global de la muestra normales (4.08 ± 3.4 g/L) (Wizemann et al., 2009). Gracia Iguacel, no encontró asociación entre albúmina < 3.8 g/L y la mortalidad (Gracia-Iguacel y cols, 2013). También Di Goia refiere una pérdida de capacidad predictiva de la albúmina al pasarla del univariante (dónde era

significativa) al multivariante (Di Goia, 2014) . En Diálisis peritoneal, O’Lone , en un estudio con 529 pacientes no encuentra capacidad predictiva de la albúmina en la mortalidad (O’Lone et al., 2014). Posiblemente la falta de capacidad predictiva de la albúmina en estos estudios se deba al hecho de que han valorado una sola determinación (basal).

La relación del **colesterol basal** con la morbimortalidad en nuestro estudio muestra datos interesantes tanto en los ingresos, como en los éxitus y en el evento compuesto. Por un lado, el colesterol total ha sido más alto en los pacientes que han presentado el evento compuesto respecto a los que no lo han presentado, no observándose diferencias significativas en el LDL colesterol ni en el HDL colesterol. Sin embargo, los pacientes que fallecieron si tuvieron el LDL colesterol significativamente más alto que los que no fallecieron.

Además, el porcentaje de pacientes que tomaban estatinas en el momento del inicio del estudio fue mayor entre los que no presentaron el evento compuesto Finalmente, el colesterol total predijo también el evento compuesto en el análisis multivariante.

En resumen, un aumento del colesterol total confirió un mayor riesgo para el evento compuesto, y los pacientes que no presentaron el evento compuesto tenían el colesterol más bajo y tomaban estatinas en mayor porcentaje que los que lo presentaron.

La relación entre las cifras de colesterol y la mortalidad en hemodiálisis es compleja. Varios autores han descrito que la relación entre colesterol y mortalidad sigue una curva en U (Lowrie et al, 1990), presentando un mayor riesgo los pacientes con colesterol más bajo (relacionado con malnutrición e inflamación) (Kilpatrick et al., 2007) y con colesterol más alto (pacientes mejor nutridos y menos inflamados) (Liu et al., 2004; Shoji et al., 2011; Kim et al., 2014). Esta relación en U también se ha descrito recientemente para el HDL colesterol (Moradi et al., 2014). En nuestro estudio, las estatinas parecen haber ejercido un efecto protector en la presentación del evento compuesto. Esto está

en aparente contraposición con los grandes ensayos randomizados (4D, AURORA, SHARP) que no han conseguido demostrar una disminución de la mortalidad con el uso de estatinas. En los estudios 4D y AURORA, el evento compuesto incluyó muerte de causa cardiovascular no arterioesclerótica , como ICC, arritmia y hemorragia cerebral, lo que podría haber infraestimado el efecto antiarterioesclerótico de las estatinas. Posiblemente, la asociación similar entre nuestra población y la población general en cuanto al riesgo de las cifras de colesterol (relación directa, y no inversa como se ha descrito en hemodiálisis) se deba a la baja prevalencia de DPE de nuestra población.

El **nivel de 25 OH vit D** (calcidiol) ha conferido un efecto “protector” del evento compuesto. Los pacientes que presentaron algún ingreso hospitalario presentaban unos niveles más bajos en el momento del inicio del estudio que los que no lo tuvieron, siendo estas diferencias aún mayores en los éxitus .

Es conocido que la deficiencia de vit D es mucho más frecuente en la ERC, estimándose que afecta aproximadamente a un 80% de los pacientes (Pavlovic et al., 2015). Varias sociedades científicas definen “deficiencia” como los niveles de calcidiol < 20 ng/ml; e “insuficiencia” como los niveles entre 20-29 ng/ml, aunque hay discrepancias en cuanto al nivel óptimo a alcanzar. Nosotros quisimos analizar mediante curvas ROC qué nivel de vit D predecía el evento compuesto en nuestros pacientes. El punto de corte estuvo en 26 ng/ml mientras que para el éxitus fue 19.95 ng/ml; es decir, dentro del rango insuficiencia o deficiencia de calcidiol.

Está demostrado que la vitamina D, además de sus acciones clásicas sobre sus órganos diana, tiene un papel fundamental en otros tejidos, mediante un mecanismo autocrino / paracrino , ejerciendo efectos pleiotrópicos beneficiosos por su actividad antiinflamatoria, antiproliferativa y reguladora de la disfunción endotelial (Pavlovic et al., 2015; Bover y cols., 2015). En pacientes con ERC su déficit se asocia de forma significativa con la morbimortalidad, por lo que las diferentes guías aconsejan la normalización del calcidiol en todos los estadios

de la ERC. En este sentido algunos autores opinan, que en diálisis se debería administrar una dosis mínima de paricalcitol para asegurar la activación de los RVD (Bover y cols., 2015). En nuestra población no hubo diferencias significativas en cuanto al tratamiento con calcidiol o análogos de la vit D entre los pacientes ingresados y/o fallecidos respecto a los que no presentaron el evento compuesto.

La **creatinina** plasmática se puede considerar como un buen indicador de masa muscular en la mayoría de los estudios publicados (Patel et al., 2013). Adicionalmente, en la población en diálisis una menor masa muscular se asocia a una mayor mortalidad. Kalantar Zadeh examinó la relación entre mortalidad y cambios en el peso en una cohorte de 121.762 pacientes y observó que la mortalidad aumentaba cuando se producía simultáneamente una pérdida de peso y un descenso de la creatinina plasmática (indicando pérdida de masa muscular); sin embargo, en los pacientes que perdían peso pero su creatinina aumentaba el riesgo de mortalidad se reducía (Kalantar-Zadeh et al., 2012). Nosotros también hemos observado una correlación significativa entre la creatinina sérica y el ITM. Aunque no hemos visto diferencias basales entre los pacientes que presentaron el evento compuesto y los que no y tampoco en los éxitus, si las hemos observado en el evolutivo, presentando los pacientes que fallecieron una creatinina media, mediana y máxima más bajas que los que no fallecieron.

Un hallazgo interesante en nuestro trabajo, ha sido objetivar que si bien no ha habido diferencias significativas en el **bicarbonato** plasmático basal entre los pacientes que han ingresado y/o fallecido y los que no; en el evolutivo el bicarbonato medio ha sido más alto en los éxitus. Sin embargo, esta asociación se perdió en el análisis multivariante.

En nuestra población los niveles de bicarbonato se correlacionaron inversamente con distintos marcadores nutricionales como la prealbúmina, nPCR, AF 50, creatinina e ITM, lo que sugiere que cuando a un paciente le

sube el bicarbonato plasmático por encima de sus niveles habituales es posible que su ingesta proteica esté disminuyendo y esté en riesgo de DPE, por lo que deberemos revisar el peso seco e investigar si hay un problema subyacente.

Nuestros hallazgos concuerdan con los referidos por Boomer en el estudio DOPPS. En este estudio el bicarbonato plasmático fue más alto en pacientes con Kt/v equilibrados altos y bajos niveles de albúmina, nPCR y creatinina, interpretándose que un nivel alto de bicarbonato era un marcador de menor carga ácida, peor nutrición y menor volumen de distribución de urea y por tanto un factor pronóstico desfavorable. Después de ajustes más extensivos para variables nutricionales y comorbilidad se vió que el riesgo seguía una curva en U: niveles de bicarbonato por debajo de 17 mEq/l y por encima de 27 mEq/L se asociaron significativamente con un aumento de la mortalidad y hospitalización (Bommer et al., 2004).

Este hallazgo refuerza la importancia de medir el bicarbonato plasmático y evitar tanto la acidosis como la alcalosis, individualizando su aporte en el líquido de diálisis, ya que también se ha descrito una mayor incidencia de muerte súbita con aportes altos (Tentori et al., 2013), además la alcalosis facilita la calcificación vascular (Kraut et al., 2014).

3.- DPE SEGÚN CRITERIOS DEL ISRNM Y MORBIMORTALIDAD

El diagnóstico de DPE según los criterios del ISRNM no fue predictivo ni para el evento compuesto ni para el éxitus (modelo 3). Esto es lógico pues el único parámetro incluido en el diagnóstico de DPE según criterios del ISRNM que predijo la mortalidad y el evento compuesto en nuestros pacientes fue la albúmina. Nuestros hallazgos están en consonancia con los de Mazairac, quien, en un estudio con 570 pacientes en hemodiálisis observó que sólo la presencia de hipoalbuminemia tenía un valor predictor de mortalidad similar o mayor que la suma de varios marcadores de malnutrición propuestos por la ISRNM (Mazairac et al., 2011). Gracia Iguacel, tampoco observó asociación del

DPE con la mortalidad en un grupo de 122 pacientes en hemodiálisis, siendo la pérdida de masa muscular el único parámetro que predijo la mortalidad en su estudio (Gracia-Iguacel y cols., 2013).

Leinig, con 199 pacientes en diálisis peritoneal, no encontró asociación entre los pacientes diagnosticados de DPE según estos criterios (scores 0,1,2 no DPE; scores 3,4 sí DPE) y la mortalidad ; sin embargo, cuando agrupó a los pacientes según presentasen score 0-1 frente a score 2-4 sí encontró asociación significativa con la mortalidad en el análisis de Kaplan Meier; aunque cuando lo introdujo en el multivariante (ajustado por edad, diabetes, enfermedad cardiovascular y hábito tabáquico) no llegó a alcanzar significación estadística (Leinig et al., 2011).

Si bien el diagnóstico de DPE según estos criterios refuerza el carácter complejo y multifactorial del síndrome, aún tiene que demostrar su validez diagnóstica y pronóstica en los distintos contextos demográficos y geográficos. En nuestro estudio, algunos parámetros nutricionales individuales han tenido más capacidad pronóstica que el DPE según ISRNM.

4.- SCORE MIS Y MORBIMORTALIDAD

Si bien en la regresión de Cox univariante el MIS fue predictivo de evento compuesto, al introducirlo en el modelo multivariante, perdió su capacidad frente a las otras variables (TAFO mínimo y PCR). Los resultados de nuestro estudio están en discrepancia con lo referido por la literatura. Kalantar Zadeh examinó la capacidad predictiva de hospitalización y mortalidad al año de 10 marcadores inflamatorios y nutricionales, incluido el MIS, en una cohorte de 378 pacientes en HD, encontrando que el MIS y la PCR eran los más fuertes predictores de mortalidad y hospitalización, por encima incluso de la albúmina (Kalantar-Zadeh et al., 2004). Posteriormente, Rambod y cols., en un estudio con 809 pacientes en HD seguidos durante 5 años concluyó que la capacidad de predicción de mortalidad del MIS era igual a la de la IL-6 y algo mayor que la

PCR, y que el riesgo de mortalidad aumentaba de forma significativa con un score mayor de 4-5 (Rambod et al., 2009). Otros autores también han confirmado la capacidad predictiva del MIS en cuanto a hospitalización y mortalidad (Fiedler et al., 2009; Ho et al., 2008; Beberashvili et al., 2013).

Nuestros pacientes (media MIS 7.3 ± 3.3 ; mediana 7; RI 5-9) tuvieron un score MIS más alto que algunos de los estudios referidos (Kalantar-Zadeh et al., 2004; Ho et al., 2008; Rambod et al., 2009). La edad de nuestro estudio también ha sido significativamente mayor, frente a una media de edad menor de 60 años en los estudios referidos. En el estudio de Beberashavili la edad media de su grupo si fue mayor (64.8 ± 12) y la media de MIS similar a la nuestra (7.2 ± 3.6), pero el tiempo de seguimiento fue más prolongado (47 ± 12 meses).

Pensamos que la edad avanzada de nuestros pacientes, el haber incluido la sobrehidratación en nuestro análisis multivariante, parámetro no comparado con el MIS en estudios previos, y el corto tiempo de seguimiento, ha hecho que en nuestro estudio el MIS ceda capacidad predictiva a factores muy potentes ya demostrados, como la PCR , y más recientes, como el análisis objetivo de la sobrehidratación .

5.- INFLAMACIÓN Y MORBIMORTALIDAD

La **PCR** basal fue más alta en los pacientes que fallecieron, no presentando diferencias entre los pacientes ingresados/no ingresados, ni entre los que presentaron o no el evento compuesto Sin embargo, a lo largo del seguimiento los pacientes que fallecieron o presentaron el evento compuesto tuvieron valores de PCR media, mediana, máxima y mínima significativamente superiores.

En los últimos años cada vez se han presentado más evidencias del papel que juega la inflamación como predictor de morbilidad. Distintos estudios

epidemiológicos indican que en hemodiálisis el incremento de la PCR es tan potente como la albúmina como predictor de mortalidad global y cardiovascular (Zimmermann et al., 1999; Panichi et al., 2008; Owen et al., 1998).

En un meta análisis realizado por Herselman y cols basado en 38 estudios con 265.330 pacientes, la PCR presentó una relación directa con todas las causas de mortalidad, pero no con la mortalidad de causa cardiovascular (Herselman et al., 2010). Otra gran investigación, realizada por el consorcio MONDO (Monitoring Dialysis Outcomes), que incluye bases de datos de 25 países con 145.317 pacientes en hemodiálisis, concluyó que, desde al menos un año antes de la muerte, la PCR se incrementaba progresivamente, y la albúmina, la ganancia de peso interdiálisis y la TA sistólica disminuían. Este hallazgo fue independiente del sexo, la edad o zona geográfica, sugiriendo a los clínicos que más que en valores absolutos, es importante que nos fijemos en las tendencias de estos marcadores y busquemos las causas para poder actuar si existe alguna reversible (Usvyat et al., 2013).

La importancia de la inflamación en el pronóstico del paciente en HD fue muy bien reflejada por Kalantar Zadeh. Este investigador examinó 10 marcadores nutricionales e inflamatorios en una cohorte de 378 pacientes en HD, concluyendo que las únicas variables que mostraron una fuerte asociación con el riesgo de hospitalización y muerte fueron la PCR (4º cuartil de PCR > 8.4 mg/L) y el MIS (Kalantar-Zadeh et al., 2004). Fiedler, en un estudio que valoró hospitalización y mortalidad a 3 años, realizado con 90 pacientes en HD, encontró que una PCR basal > 10 mg/L predijo la mortalidad, pero no la hospitalización en un modelo ajustado por edad, sexo, tiempo en HD y diabetes (Fiedler et al., 2009).

Estudios transversales basados en una sola determinación de PCR han demostrado que entre el 30 - 50% de los pacientes en prediálisis, hemodiálisis y DP tienen algún grado de inflamación (Stenvinkel et al., 1999), habiéndose comunicado también que aproximadamente un tercio de los pacientes con ERC

presentan una PCR > 10 mg/L (Owen et al., 1998). La inflamación, además, puede fluctuar a lo largo del tiempo. Por tanto, la aparición de eventos clínicos en pacientes en diálisis puede estar en relación con una elevación persistente de las cifras de PCR más que con elevaciones ocasionales de este marcador (Nascimento et al., 2004). En nuestro trabajo, fue la PCR mediana durante el seguimiento la que mostró una mayor asociación con la morbilidad, hallazgo similar al descrito por algunos autores (Snaedal et al., 2009).

En Europa se ha descrito que la mediana de PCR de los pacientes en diálisis está entre 4-5 mg/L, siendo un poco más alta en los pacientes diabéticos (Carrero y cols., 2013). Un estudio más reciente, realizado con 37.345 pacientes la sitúa en 6 mg/L (RI;2.5-15) (Marcelli et al., 2015). En nuestra población, la mediana de PCR durante el seguimiento ha sido de 6.6 mg/L (RI 3.2-15.3) , sin diferencias significativas según presencia o no de diabetes. El punto de corte de la PCR mediana que discriminó el éxito, estuvo en 15 mg/L. En base a la literatura, no está claro cuál es el punto de corte que discrimine el pronóstico. Diversos autores lo han establecido en torno a 5 mg/L; sin embargo, este punto de corte no está consensuado por ninguna guía clínica y no es extrapolable a todas las poblaciones en diálisis (Carrero y cols., 2013).

En resumen, la PCR mediana mostró consistentemente ser un importante marcador pronóstico en los tres modelos de regresión multivariante, tanto del evento compuesto como para el éxito, lo que confirma el potente poder predictivo de este marcador, similar al de la albúmina.

6.- CAUSAS DE MORTALIDAD E INGRESO HOSPITALARIO

La mortalidad global de la población de estudio ha sido del 12.4%, similar a la tasa anual de 2013 en la comunidad autónoma de Andalucía (12.3%, SICATA). Si bien las causas cardiovascular e infecciosa fueron las más frecuentes, como se ha observado en otras series, un hecho que nos ha sorprendido en nuestro estudio es la importancia de la causa traumática tanto en los ingresos

hospitalarios (14%), como en los éxitus (9%). Las caídas en esta población están en relación con la fragilidad. En un estudio prospectivo realizado con pacientes en HD durante 6.7 meses, el 28.3% de ellos sufrió al menos una caída durante el seguimiento, y la fragilidad, medida según los 5 criterios de Fried (pérdida no intencionada de p. seco, debilidad medida mediante la fuerza de agarre de la mano, agotamiento comunicado por el paciente, baja actividad física, y enlentecimiento de la marcha) (Fried et al., 2001) predijo un mayor número de caídas (McAdams et al., 2013). Otro estudio realizado con 638 pacientes en HD con una media de edad de 56.8 ± 14 años ha estimado la prevalencia de fragilidad, medida por los mismos criterios, en un 30% (Johansen et al., 2014). Posiblemente en nuestra población, significativamente más anciana, la prevalencia sea mucho mayor. La estimación del grado de hidratación pre y postdiálisis mediante bioimpedancia en estos pacientes podría contribuir a prevenir las caídas al evitar situaciones de depleción de volumen por peso seco infraestimado.

7.- PREVALENCIA DE DPE

Diferentes publicaciones estiman la prevalencia de DPE del 18 - 75% según que herramientas se utilicen (Fouque et al., 2008). En nuestro estudio, hemos valorado el estado nutricional a través de 3 herramientas: mediante los criterios del ISRNM, a través del score MIS, y mediante bioimpedancia, encontrando importantes diferencias entre los distintos métodos.

La prevalencia de DPE según los criterios del ISRNM en nuestro estudio fue del 9.2% en el momento basal y del 4.3% al final del estudio, cifras mucho más bajas que las descritas en el único estudio español realizado basándose en esos criterios, el cual refirió una prevalencia de DPE del 37% en el momento basal y un discreto aumento a los 12 y 24 meses (40.5% y 41.1% respectivamente) (Gracia-Iguacel y cols., 2013).

Otros autores, sin embargo, han comunicado cifras de prevalencia más similares a las nuestras. Kanda, en un estudio con 7664 pacientes en EEUU procedentes de la base de datos del estudio DOPPS (fases 1,2 y 3), evaluó la prevalencia de DPE según 3 criterios del ISRNM (1.- Bioquímica: albúmina < 3.8 gr/dl o colesterol total < 100 mg/dl; 2.- Masa corporal: IMC < 23 ; y 3.- Ingesta dietética: nPCR < 0.8 gr/Kg/día), encontrando una prevalencia muy baja, del 5.2%; si bien a este estudio se le debe objetar que no ha incluido el criterio de masa muscular ni ningún indicador de la misma, como la creatinina (Kanda et al., 2015).

Leinig encontró una prevalencia del 17.6% en pacientes en diálisis peritoneal mediante los criterios del ISRNM, la cual aumentaba al 64.7% si utilizaban la VSG como cribado nutricional (Leinig et al., 2011). **Drechler**, en el estudio 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), realizado con 1.255 pacientes diabéticos en hemodiálisis, observó que ningún paciente entraba dentro del diagnóstico de DPE según estos criterios, por lo que, tras redefinir los criterios de DPE según la mediana del IMC, albumina, creatinina y PCR estimó la prevalencia de DPE en el 16% de esa población (Drechsler et al., 2011). Marçal Vegine, en un estudio con 15 pacientes en hemodiálisis comunicó una prevalencia del 13.3% según criterios del ISRNM y del 80% según VGS, si bien no incluyó entre los criterios la pérdida de peso ni de masa muscular, ni la prealbúmina (Vegine et al., 2011) .

Interpretamos que las diferencias tan marcadas en la prevalencia de DPE según criterios del ISRNM respecto al otro estudio español, sean posiblemente un reflejo de las diferencias en los grados de obesidad en la población general entre comunidades autónomas. Según la Encuesta Nacional de Salud (ENSE) de 2011-2012, Andalucía se encuentra entre las comunidades autónomas con mayor prevalencia de obesidad (21.2% de la población adulta), mientras que en la comunidad autónoma de Madrid, donde se realizó el estudio de Gracia Iguacel, la prevalencia de obesidad según la misma fuente era del 14.3%. En nuestra población, solamente el 16.4% de los pacientes tienen un IMC < 23,

mientras que en el estudio de Gracia Iguacel el porcentaje de pacientes con IMC < 23 alcanza el 44.7%. De hecho, en nuestra población ningún paciente tenía el porcentaje de grasa corporal menor al 10 %.

Consideramos que los criterios del ISRMN son demasiado estrictos. En concreto, una pérdida de un 10% del peso en 6 meses o del 5% en 3 meses en un paciente de 70 kg supone perder 7 Kg en 6 meses o 3.5 Kg en 3 meses; en la práctica diaria estas situaciones las vemos (en pacientes prevalentes) coincidiendo con procesos intercurrentes severos, por lo que consideramos que debería considerarse un porcentaje menor en la pérdida de peso para ponernos en alerta; lo mismo puede aplicarse a la pérdida de masa muscular.

En nuestro estudio un porcentaje considerable de pacientes presentaban pérdida de masa muscular > 10% en 6 meses (36% de los pacientes en el momento basal y 25% en el final del estudio) no presentando diferencias significativas entre ambos momentos. Sin embargo no se han observado diferencias significativas en el ITM entre pacientes con o sin DPE según criterios del ISNMR. Esta pérdida de masa muscular es superior a la reflejada por Gracia Iguacel en su estudio (8.6% de pacientes en la visita del mes 12; y 23% en la visita del mes 24). Hay que tener en cuenta que la medición de bioimpedancia en este último estudio se realizó 15 minutos después de la sesión de HD, cuando lo recomendado es esperar al menos 30 minutos tras la sesión para que se alcance el reequilibrio de los fluidos (Chamney et al., 2007).

En nuestro trabajo hemos encontrado diferencias entre el porcentaje de pacientes con albúmina baja (10%) respecto a los que tenían baja la prealbúmina (54%), siendo el coeficiente de correlación de Pearson entre ambos marcadores de 0.560 ($p=0.01$). Chertow, en el año 2000 analizó el valor de la prealbúmina como marcador nutricional y como marcador pronóstico de mortalidad. En su trabajo, el coeficiente de correlación de Pearson entre albúmina y prealbúmina fue de 0.47 ($p < 0.0001$), concluyendo este autor que, con esta correlación, menos del 25% de la variabilidad de la prealbúmina podía

explicarse por la concentración de albúmina (Chertow et al., 2000). La prealbúmina, al tener una vida media más corta (2-3 días) que la albúmina, es un indicador más precoz de desnutrición proteica. Desafortunadamente, no disponemos de prealbúmina en la segunda valoración de DPE que realizamos al final del estudio .

En cuanto a la prevalencia de DPE atendiendo sólo a la medición del ITM por bioimpedancia y su relación con la población de referencia, el 74.5 % de nuestra población entraría dentro de este diagnóstico. En el estudio de Rosenberger, referido anteriormente y basado en los mismos criterios, sólo un 42.5% de su población tenía DPE (Rosenberger et al., 2014). Un estudio más reciente, realizado con datos de 37.345 pacientes, observó una prevalencia ligeramente más elevada que el estudio anterior, del 47% (Marcelli et al., 2015). Posiblemente el resultado de nuestro estudio esté en relación con la mayor edad de nuestra población, respecto a los estudios referidos, y también al hecho de la población de referencia con la que nos comparamos procede de otra área geográfica (Alemania e Inglaterra) (Chamney et al., 2007).

Finalmente, el punto de corte para definir DPE en base al MIS no está claramente establecido, existiendo diferencias según los distintos autores (Yamada et al., 2008; González Ortiz y cols.,2015; Bigogno et al., 2014) . En un estudio los marcadores objetivos de estado nutricional fueron significativamente diferentes sólo entre el primer y cuarto cuartil (Kalantar-Zadeh et al., 2004). Otros autores han establecido el punto de corte en 6 (Yamada et al., 2008). En nuestro estudio, el 67% de la población tuvo un score MIS ≥ 6 , y por tanto estaba en riesgo nutricional.

8.- CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DE BIOIMPEDANCIA Y MARCADORES BIOQUÍMICOS NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS

El parámetro que ha presentado mejor correlación con los parámetros bioquímicos nutricionales (albúmina, prealbúmina, creatinina, transferrina y

nPCR) ha sido el ángulo de fase. El AF también ha presentado correlación significativa e inversa con el MIS y con el colesterol total. La importancia del AF50 como marcador nutricional y pronóstico en el paciente en hemodiálisis y en pacientes con otras patologías distintas de la IRC está ampliamente documentada (Llames y cols, 2013; Reis de Lima y cols, 2014). Caravaca, en un estudio realizado con 175 pacientes en ERCA describió que la albúmina plasmática tuvo una importante asociación positiva con el AF 50° (Caravaca y cols, 2011); Abad, con pacientes en hemodiálisis, también encontró una correlación positiva de este marcador con la albúmina y el colesterol (Abad y cols, 2011).

Es interesante, por estar menos documentada en la literatura, la relación inversa entre el AF50 y el MIS; en nuestro estudio ha sido el parámetro de bioimpedancia que más fuertemente se ha correlacionado con este score. Otros autores han comunicado hallazgos similares a los nuestros: Amparo y cols, en el primer estudio que ha validado el significado pronóstico del MIS en pacientes con ERC estadios 3-5 aún no en diálisis, muestra cómo el AF fase va disminuyendo conforme el MIS es más alto (Amparo et al., 2014). También en estudios longitudinales se presenta esta relación; Beberashvili, en un estudio con 75 pacientes en HD seguidos durante 18 meses, ha observado que por cada unidad que se incrementaba el MIS a lo largo del tiempo, el ángulo de fase descendía 0.06 °.(Beberashvili et al., 2013).

El segundo parámetro de bioimpedancia que mejor se ha correlacionado con los marcadores bioquímicos nutricionales ha sido la masa magra, medida como ITM. También Gallar Ruiz encontró relación entre la masa magra medida por BIS y la prealbúmina, albúmina, Cr y transferrina (Gallar Ruiz y cols, 2012). Yuste, en un análisis de correlación lineal simple encontró que el ITM se asociaba de forma directa con la creatinina, urea, albúmina, prealbúmina y proteínas totales (Yuste y cols, 2013). La correlación negativa del ITM con el MIS era esperable, pues este score lleva entre sus criterios la masa muscular, si bien no cuantificada.

El ITG se asoció de forma muy significativa con el IMC. Este hallazgo ya ha sido descrito previamente por distintos autores (Gallar Ruiz y cols, 2012; Vega y cols, 2014). Del resto de parámetros nutricionales, no ha presentado ninguna correlación significativa, lo que nos hace pensar que si bien un paciente con buen tejido magro sabemos que va a tener unas buenas cifras de marcadores bioquímicos nutricionales, el paciente obeso no, lo que indicaría que obesidad no es sinónimo de buen estado nutricional. La correlación con el MIS también ha sido de signo negativo, pero menos fuerte que la del AF 50 e ITM.

La asociación entre algunos parámetros de bioimpedancia (AF50, ITM, AIC, AEC, ACT y BCM) con el colesterol ha sido inversa, es decir, a mejor estado nutricional según bioimpedancia, niveles más bajos de colesterol; esta asociación está en línea con la morbimortalidad de nuestros pacientes, en nuestro estudio el incremento del colesterol fue un factor predictivo de mortalidad, y los pacientes que fallecieron tuvieron un colesterol más alto y un menor ángulo de fase.

El ángulo de fase mostró una correlación inversa con la PCR y la IL-6. A mayor ángulo de fase, menor inflamación. Sin embargo, otros autores no han encontrado esta asociación (Abad y cols, 2011). También el ITM ha mostrado una correlación negativa con la PCR, aunque no ha mostrado significación con la IL6. EL ITG, ha presentado asociación positiva con la PCR, en consonancia con los datos descritos en otros estudios(Gallar Ruiz y cols, 2012). Sin embargo, otros autores no han encontrado correlación entre el ITM y el ITG y parámetros inflamatorios (fibrinógeno, VSG y Log PCR) (Yuste y cols., 2013),

En nuestro estudio, la sobrehidratación, medida como AvROH, AWOH o TAFO, ha mostrado una correlación negativa con la albúmina, prealbúmina y nPCR, atribuible, al menos en parte a un componente dilucional. La falta de correlación de la sobrehidratación con los parámetros inflamatorios en nuestro estudio, coincide con la expresada por otros autores (Gallar Ruiz y cols., 2012;

Vega et al., 2014). Otras series, por el contrario, sí han encontrado correlación entre ellos (Garagarza et al., 2013).

9.- EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO

9.1.-Cambios en la composición corporal y en los datos analíticos entre el inicio y el final del periodo (M0-M12). Global de la muestra

Los únicos cambios que se han producido en el global de la muestra después de un año de seguimiento han sido una disminución del ángulo de fase y un aumento de la sobrehidratación a nivel de composición corporal, no habiéndose producido cambios significativos en el ITM, ITG, ni peso seco. A nivel bioquímico se objetivó un aumento de la albúmina y la transferrina, no observándose cambios en el resto de parámetros nutricionales ni inflamatorios.

Distintos autores han descrito resultados similares a los nuestros. Di Goia, en un estudio de 6 meses de duración con 65 pacientes en HD y 19 en DP sólo encontró cambios al final de ese periodo en el agua extracelular (AEC). (Di-Gioia y cols., 2012). Esta misma autora, en un estudio realizado durante 3 años, sí observó un descenso significativo en el peso seco, la masa magra y el ángulo de fase a los 12, 24 y 36 meses (Di Goia y cols., 2014). Johansen KL y cols en un estudio con 54 pacientes en HD seguidos durante 1 año también describió un descenso del ángulo de fase, mientras que no se produjeron diferencias significativas en el peso seco, masa grasa, masa magra ni en las variables de laboratorio (albúmina, creatinina, colesterol, hematocrito). (Johansen et al., 2003). Bossola, en un estudio longitudinal de 3 años de duración describió un aumento significativo de la albúmina entre el periodo basal y el final del seguimiento, concluyendo que la enfermedad renal crónica y la hemodiálisis estaban necesariamente asociados siempre con un deterioro del estado nutricional a lo largo del tiempo (Bossola et al., 2008). En este mismo estudio la PCR se mostró estable durante todo el seguimiento.

Sin embargo, en grandes estudios observacionales, sí se han objetivado descenso en los parámetros bioquímicos y antropométricos nutricionales, habiéndose descrito en los pacientes en hemodiálisis un incremento en los niveles de albúmina en los primeros seis meses de tratamiento, comenzando a partir de ese momento un descenso progresivo (Jager et al., 2001).

En el estudio HEMO todos los parámetros nutricionales, excepto la ingesta proteica y calórica, descendieron progresivamente a lo largo de los 3 años de seguimiento, siendo ese descenso de 0,21 g/dl en los niveles de albúmina (Rocco et al., 2004). En el estudio CONTRAST, realizado con 714 pacientes seguidos durante 6 años, la albúmina y el IMC descendieron a lo largo del tiempo, y la PCR y la IL-6 se incrementaron; estos cambios fueron mayores en los hombres, en los ancianos y en los pacientes diabéticos (den Hoedt et al., 2014).

En nuestra población no se han producido cambios significativos en la PCR tras finalizar el periodo de seguimiento. Tampoco hemos encontrado relación entre la albúmina y la PCR descrita en la literatura (Kaysen et al., 2000; Johansen et al., 2003). Otros autores sí han encontrado modificaciones de este marcador en diferentes estudios. Así, Kaysen, en un grupo de 37 pacientes del estudio HEMO, demostró que la PCR y otros reactantes de fase aguda variaban de forma considerable a lo largo del tiempo (Kaysen et al., 2000). Beberashvili encontró hallazgos similares en un estudio de 2 años con 85 pacientes en HD. Concretamente, observó que la IL-6 se incrementó progresivamente a lo largo del periodo de observación (Beberashvili et al., 2011).

El hecho de que en algunos parámetros nutricionales (albúmina y transferrina) se haya producido una subida, leve, pero significativa, y un descenso en el AF50, nos hace pensar de que el tiempo necesario para que se produzcan los cambios es diferente entre las medidas de composición corporal y los parámetros bioquímicos. La albúmina se considera un marcador tardío de DPE

(Friedman et al., 2010), y además, en este análisis sólo hemos tenido en cuenta dos medidas (antes-después), por lo que los datos se deben interpretar con cautela. Algunos autores han comunicado una muy escasa relación entre las variaciones de los parámetros analíticos nutricionales con las variaciones de la masa magra y grasa, medida por bioimpedancia, sugiriendo que cada método está valorando cosas distintas (Yuste y cols, 2013). (Beberashvili et al., 2011).

El ángulo de fase es un marcador precoz de los cambios en la relación agua extracelular/agua intracelular; y también de la integridad de las membranas y de la masa celular. El ángulo de fase además se correlaciona de forma inversa con la sobrehidratación. Ante una disminución de la masa celular en número o tamaño, se produce una disminución de la reactancia (capacidad de almacenamiento de carga de la célula) y por tanto del ángulo de fase. El espacio dejado por la pérdida celular es ocupado por líquido intersticial (Johansen et al., 2003). Estos cambios pueden ocurrir incluso sin haberse producido aún cambios en el peso corporal o en la masa magra, como ha ocurrido en nuestro estudio. Pensamos que el corto periodo de seguimiento ha impedido ver otros cambios a nivel de composición corporal que necesitan más tiempo para producirse.

9.2.-Cambios en la composición corporal y en los datos analíticos durante el seguimiento en el global de la muestra

Más interesantes que los cambios observados entre el final y el inicio del estudio, nos parecen los cambios producidos “durante” el seguimiento, pues es ahí donde se ven los cambios estacionales que se producen en algunos de los parámetros.

Estos cambios han sido significativos en el índice de tejido graso (ITG), el índice de tejido magro (ITM) y los parámetros de hidratación (AvROH y TAFO);

observándose una disminución del ITG y del peso seco, así como un aumento del ITM y la sobrehidratación en los meses de verano.

La prevalencia de sobrehidratación en una población en HD depende del periodo del año en el que nos encontremos. De hecho, en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes sobrehidratados ($AvROH > 15\%$) ha oscilado a lo largo del año, por lo que hemos hecho un promedio anual (20.1%), cifra baja en comparación con la descrita por otros autores, en estudios transversales. Wabel, en un estudio realizado con 500 pacientes en HD estimó la prevalencia de sobrehidratación ($OH > 2,5 L$ o $AvROH > 15\%$) en un 25 % (Wabel et al., 2008). Este mismo autor la estimó posteriormente en un 30% (Wabel 2010). Castellano, en un estudio con 2959 pacientes, informó de una prevalencia basal del 27.7% (Castellano y cols., 2014), un poco más alta que la referida por Vega (23%) (Vega y cols., 2014). Nuestra prevalencia es más baja, probablemente, porque hemos hecho un promedio del año. También queremos recalcar el estricto seguimiento del peso seco del paciente, casi a diario a nivel clínico, y mensualmente con los datos de la bioimpedancia. Esto nos permite actuar precozmente sobre pacientes que aún no tienen ninguna clínica de sobrehidratación.

Hallazgos similares a los nuestros han sido descritos también por Broers, en un estudio realizado con 42.099 pacientes procedentes de 17 países europeos incluidos en la base de datos Euclid, y participantes en el consorcio MONDO (MONitoring Dialysis Outcomes). Este autor encontró que la masa grasa era más alta en invierno y presentaba su máximo descenso en verano, mientras que con la masa magra ocurría lo contrario, era más alta en verano); la sobrehidratación fue más alta en primavera y en verano (Broers et al., 2015).

Morinaka, en un estudio realizado con personas sanas, también ha descrito una disminución del porcentaje de grasa corporal en verano (Morinaka et al., 2012).

Interpretamos que la reducción del ITG en verano, el cual se acompaña de una disminución del peso seco, está en relación con los cambios en la ingesta dietética; siendo apetecibles comidas más ligeras, con menor contenido calórico y proteico. Diversos estudios han descrito un aumento de la nPCR en invierno , así como de urea y fósforo (Yanai et al., 2008) , indicadores de una mayor ingesta proteica en esa época del año respecto al verano.

Nos sorprende el aumento de la masa magra (ITM) en verano, hallazgo descrito también por Broers y cols. Estos autores interpretan que el aumento de masa magra en esta época puede deberse a una mayor actividad física de los pacientes o a un menor grado de inflamación, lo que llevaría a un menor catabolismo muscular; y la disminución de la masa grasa a que el cálculo de la masa grasa se realiza restando al peso del paciente la masa magra. En verano, al tener el paciente menos ropa, la diferencia es menor, y por tanto la masa grasa también. En nuestra población, no hemos observado que la actividad física aumente en verano, y la PCR no ha estado más baja en esa época, por lo que ese razonamiento no justifica los cambios observados en la masa magra. En esos meses hemos objetivado, además, un descenso del peso seco, que ha sido a expensas de masa grasa, y un aumento en la sobrehidratación que se ha acompañado de una disminución de probable origen dilucional en algunos parámetros bioquímicos.

Tanto la albúmina como la transferrina y la hemoglobina han sido más bajas en el mes 8 del estudio (correspondiente a Junio-Julio-Agosto); posiblemente en relación con un efecto dilucional ya comentado. Este efecto ha sido más marcado en la albúmina y en la hemoglobina, y menos en la transferrina. Pensamos que la disminución de la transferrina en el periodo estival puede estar en relación también con una menor ingesta, ya que su vida media es más corta (8-10 días) que la de la albúmina (20 días), y refleja mejor los cambios agudos en las proteínas viscerales (Planas y cols, 2010).

Caravaca, en un estudio realizado con 175 pacientes en ERCA encontró que la albúmina y la hemoglobina se relacionaban de forma inversa con la sobrehidratación medida como porcentaje de agua corporal total (Caravaca y cols., 2011). Otros autores han confirmado este efecto dilucional: en un estudio realizado con pacientes en HD, los que tenían hipertensión pulmonar medida mediante ecocardiografía, presentaron unos niveles más bajos de albúmina, lo cual se atribuyó al efecto de la dilución, ya que eran pacientes más sobrehidratados, con un aumento del tamaño de la aurícula izda. y del agua extracelular. (Yoo et al., 2012).

9.3.- Evolución en el tiempo por grupos

Al analizar los distintos factores (sexo, diabetes y grado de inflamación), hemos observado que, a nivel de composición corporal no se han producido diferencias en la evolución entre los diferentes grupos (hombre/mujer; diabetes/no diabetes; PCR < 15/PCR>15), entre el inicio y el final del estudio; sin embargo, "durante" el seguimiento sí hay datos interesantes en los distintos grupos.

EL **ITM** ha evolucionado de forma similar según los distintos factores. En nuestro estudio no hemos observado diferencias en la evolución del ITM entre pacientes inflamados y no inflamados. Es conocido que la inflamación, a través de distintas citoquinas actúa sobre diversos sistemas enzimáticos como el de la caspasa-3 y el sistema ubiquitina-proteasoma, los cuales activan a la miostatina, induciendo el catabolismo muscular y por tanto la degradación del músculo (Thomas et al., 2013); posiblemente el corto periodo de seguimiento en nuestro trabajo, ha impedido objetivar cambios en la masa muscular en los pacientes más inflamados. Tampoco los pacientes diabéticos han presentado una mayor pérdida de masa muscular frente a los no diabéticos, en contra de lo reflejado por algunos estudios (Pupim et al., 2005; Kaysen et al, 2005).

En cuanto al **ITG**, hemos observado diferencias significativas entre hombres y mujeres, estando los ITG más bajos de las mujeres siempre por encima de los ITG más altos de los varones. Además, las mujeres diabéticas e inflamadas son las que han tenido el ITG más alto a lo largo de todo el seguimiento. Cada vez existen evidencias del carácter endocrino del tejido adiposo, sobre todo de la grasa abdominal, a través de la secreción de adipocinas (leptina, adiponectina) y citoquinas como la IL-6 (Gracia-Iguacel y col., 2014), y su influencia en la inflamación, aterosclerosis y calcificación vascular (Cordeiro et al., 2010); es posible que esta sea la razón por la que las pacientes diabéticas con alto ITG hayan presentado PCR más elevadas .

La evolución del **AF 50°** también ha mostrado diferencias entre hombres y mujeres con respecto a la inflamación. Mientras que en las mujeres no se ha observado interacción significativa, en los varones se ha objetivado que los más inflamados han evolucionado con AF más bajo durante todo el seguimiento. El efecto de la inflamación sobre el ángulo de fase ha sido comunicado anteriormente por Johansen KL y cols, quienes observaron que este marcador descendió en un estudio realizado con 54 pacientes en HD seguidos durante un año y que concentraciones más altas de IL-1 β se asociaban a un menor ángulo de fase y un descenso más rápido de éste durante el tiempo (Johansen et al., 2003). El AF se correlaciona de forma muy significativa con la masa magra. Adicionalmente, la inflamación favorece el catabolismo muscular. Una posible explicación es que, al tener los varones más proporción de masa muscular, los cambios en el ángulo de fase respecto a la inflamación han sido evidentes en ellos y no en las mujeres.

En nuestro estudio hemos observado que los varones están más sobrehidratados que las mujeres a lo largo de todo el seguimiento, a pesar de no haber diferencias significativas en la ganancia de peso ni en la tensión sistólica. Nuestros hallazgos están en línea con los referidos por otros autores. O'Lone; en un estudio con 529 pacientes en DP, encontró que los varones

estaban más sobrehidratados que las mujeres, usando dos parámetros: OH y OH/AEC; en su población el IMC no presentó diferencias significativas entre hombres y mujeres, por lo que no se podía atribuir la mayor sobrehidratación de los varones a diferencias en el IMC entre los dos sexos (O'Lone et al., 2014). También en un reciente estudio multicéntrico europeo realizado con 491 pacientes en DP y HD los hombres presentaron mayor sobrehidratación, independientemente de la técnica de diálisis (van Biesen et al., 2013).

Las razones de una mayor sobrehidratación en los varones no está clara, la mayoría de los autores la atribuyen a una menor adherencia ante las restricciones dietéticas (Lindberg et al., 2010); y plantean que posiblemente esta mayor sobrehidratación esté relacionada con la mayor mortalidad de los hombres en la mayoría de los estudios. En nuestro estudio la ganancia de peso no ha presentado diferencias significativas entre varones y mujeres por lo que este razonamiento no justifica el hallazgo, planteándonos si puede estar en relación con la mayor proporción de masa grasa en las mujeres respecto a los hombres .

10.-LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio observacional, no se pueden establecer relaciones causales, sino asociaciones estadísticamente significativas; y puede haber factores de confusión que no hayamos identificado correctamente.

Algunos parámetros nutricionales (prealbúmina, nivel de 25OH vit D, colesterol) sólo se han determinado en el momento basal, lo que nos ha impedido evaluar la asociación de sus medidas de seguimiento con la morbimortalidad.

Al tratarse de un estudio realizado en sólo tres centros de HD, con número de pacientes limitado, y el hecho de que la gran mayoría de pacientes sean de raza caucásica, puede impedir la generalización de los resultados respecto a

los datos de bioimpedancia y otros parámetros nutricionales como el IMC, en otras poblaciones.

El corto tiempo de seguimiento puede haber influido en la falta de asociación entre marcadores pronósticos consolidados, como el MIS y el ángulo de fase, y la mortalidad. Posiblemente hubiese sido necesario un periodo más largo de seguimiento para objetivar cambios significativos en algunas de las variables analizadas.

11.- FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Aunque en estudios observacionales se ha demostrado que la sobrehidratación tiene un importante impacto en la mortalidad, aún está por determinar cuál es el mejor rango de hidratación asumible y posible de alcanzar en la población en hemodiálisis con los esquemas actuales de tratamiento, y si llevar al paciente a la “euvolemia” disminuye la mortalidad. Por ello, serían necesarios ensayos clínicos controlados que tuviesen en cuenta estos aspectos. En el aspecto nutricional pensamos que el diagnóstico de DPE según los criterios del ISRNM infraestiman la prevalencia de este cuadro en nuestra población y que es necesario replantear el nivel de corte de algunos de los marcadores nutricionales en nuestra zona geográfica, tal como ya han sugerido algunos autores. Finalmente, consideramos que los cambios estacionales en los parámetros bioquímicos y de bioimpedancia deben confirmarse en estudios a más largo plazo, que incluyan varios años de seguimiento.

CONCLUSIONES

- 1.- La sobrehidratación (TAFO), medida de forma objetiva mediante bioimpedancia, es un factor de riesgo independiente de evento compuesto y éxitus tanto en el modelo ajustado con parámetros nutricionales e inflamatorios individuales como en los modelos ajustados por Score MIS y DPE según criterios ISRNM.
- 2.- En nuestro estudio las medidas de seguimiento (máximo, mínimo, mediana) tienen mayor capacidad predictiva para el evento compuesto y el éxitus que las medidas basales.
- 3.- Las diferencias encontradas en la prevalencia de Síndrome de Desgaste Proteico Energético en función de la herramienta utilizada para su valoración confirman la necesidad de adecuar los criterios diagnósticos al contexto y edad de la población en estudio.
- 4.- El parámetro de bioimpedancia que presenta mayor grado de correlación con los parámetros bioquímicos nutricionales, inflamatorios y con el score MIS es el ángulo de fase.
- 5.- Los cambios en la composición corporal durante el seguimiento, fundamentalmente en la sobrehidratación y el índice de tejido graso, siguen un patrón estacional y se acompañan de cambios en sentido inverso de los parámetros bioquímicos nutricionales.
- 6.- Finalmente, consideramos que la bioimpedancia espectroscópica es una valiosa herramienta para el seguimiento del paciente en hemodiálisis pues nos permite detectar cambios, fundamentalmente en el estado de hidratación, antes de que sean clínicamente evidentes y actuar en consecuencia. Este hecho puede repercutir en una menor morbilidad de los pacientes en hemodiálisis.

BIBLIOGRAFÍA

- Abad S, Sotomayor G, Vega A, et al. (2011). El ángulo de fase de la impedancia eléctrica es un predictor de supervivencia a largo plazo en pacientes en diálisis. *Nefrología*, 31(6), 670–6.
- Agarwal, R. (2010). Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*, 56(3), 512–7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154815
- Amparo, F. C., Kamimura, M. A., Molnar, M. Z., Cuppari, L., Lindholm, B., Amodeo, C., ... Cordeiro, A. C. (2014). Diagnostic validation and prognostic significance of the Malnutrition-Inflammation Score in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(5), 821–828. doi:10.1093/ndt/gfu380
- Antlanger, M., Hecking, M., Haidinger, M., Werzowa, J., Kovarik, J. J., Paul, G., ... Säemann, M. D. (2013). Fluid overload in hemodialysis patients: a cross-sectional study to determine its association with cardiac biomarkers and nutritional status. *BMC Nephrology*, 14, 266. doi:10.1186/1471-2369-14-266
- Beberashvili, I., Azar, A., Sinuani, I., Kadoshi, H., Shapiro, G., Feldman, L., ... Weissgarten, J. (2013). Comparison analysis of nutritional scores for serial monitoring of nutritional status in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(3), 443–51. doi:10.2215/CJN.04980512
- Beberashvili, I., Sinuani, I., Azar, A., Yasur, H., Feldman, L., Averbukh, Z., & Weissgarten, J. (2011). Longitudinal study of leptin levels in chronic hemodialysis patients. *Nutrition Journal*, 10, 68. doi:10.1186/1475-2891-10-68
- Beberashvili, I., Sinuani, I., Azar, A., Yasur, H., Shapiro, G., Feldman, L., ... Weissgarten, J. (2011). IL-6 levels, nutritional status, and mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 6(9), 2253–63. doi:10.2215/CJN.01770211
- Beddhu, S., Bruns, F. J., Saul, M., Seddon, P., & Zeidel, M. L. (2000). A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *The American Journal of Medicine*, 108(8), 609–13.
- Bellido, D., Carrera, J., Soto, A., Martínez, M., (2010). Análisis de la composición corporal. En: Gil Hernández (Ed.) *Tratado de Nutrición. Tomo III. 2ª Ed.* Pág 100-132. Madrid: Médica Panamericana.
- Bigogno, F. G., Fetter, R. L., & Avesani, C. M. (2014). Applicability of subjective global assessment and malnutrition inflammation score in the assessment of nutritional status on chronic kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 36(2), 236–40.

- Bommer, J., Locatelli, F., Satayathum, S., Keen, M. L., Goodkin, D. A., Saito, A., ... Young, E. W. (2004). Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*, 44(4), 661–71.
- Bossola, M., La Torre, G., Giungi, S., Tazza, L., Vulpio, C., & Luciani, G. (2008). Serum albumin, body weight and inflammatory parameters in chronic hemodialysis patients: a three-year longitudinal study. *American Journal of Nephrology*, 28(3), 405–12. doi:10.1159/000112597
- Bover, J., Egido, J., Fernández-Giráldez, E., Praga, M., Solozábal-Campos, C., Torregrosa, J. V., & Martínez-Castelao, A. (2015). Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 35(1), 28–41. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.11796
- Broers, N. J. H., Usvyat, L. A., Marcelli, D., Bayh, I., Scatizzi, L., Canaud, B., ... Kooman, J. P. (2015). Season affects body composition and estimation of fluid overload in haemodialysis patients: variations in body composition; a survey from the European MONDO database. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 30(4), 676–81. doi:10.1093/ndt/gfu367
- Buchholz, A. C., Bartok, C., & Schoeller, D. A. (2004). The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations. *Nutrition in Clinical Practice*, 19(5), 433–46.
- Caravaca, F., Martínez del Viejo, C., Villa, J., Martínez Gallardo, R., & Ferreira, F. (2011). Estimación del estado de hidratación mediante bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia en la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología*, 31(5), 537–44. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10936
- Carrero, J., González, M., (2013). Inflamación en diálisis. En: Lorenzo-Sellarés, V., López-Gómez, JM (Ed.). *Nefrología al día(Internet)*. 2ª Ed. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical.
- Carrero, J. J., & Stenvinkel, P. (2009). Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 4 Suppl 1, S49–55. doi:10.2215/CJN.02720409
- Castellano, S., Palomares, I., Molina, M., Pérez-García, R., Aljama, P., Ramos, R., & Merello, J. I. (2014). Características clínicas, analíticas y de bioimpedancia de los pacientes en hemodiálisis persistentemente hiperhidratados. *Nefrología*, 34(6), 716–23. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.12468
- Chamney, P., Moissl, U., Wabel, P. Application of the body composition monitor in clinical practice (2007).. Documento de formación FMC. Pág 1-75.

- Chamney, P. W., Wabel, P., Moissl, U. M., Müller, M. J., Bosy-Westphal, A., Korth, O., & Fuller, N. J. (2007). A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *85*(1), 80–9.
- Charra, B., Laurent, G., Chazot, C., Caemard, E., Terrat, J. C., Vanel, T., ... Ruffet, M. (1996). Clinical assessment of dry weight. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, *11 Suppl 2*, 16–9.
- Chazot, C., Wabel, P., Chamney, P., Moissl, U., Wieskotten, S., & Wizemann, V. (2012). Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*: *27*(6), 2404–10. doi:10.1093/ndt/gfr678
- Cherix, E. C., Leunissen, K. M., Janssen, J. H., Mooy, J. M., & van Hooff, J. P. (1989). Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of “dry weight” in haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*: *4*(6), 563–8.
- Chertow, G. M., Ackert, K., Lew, N. L., Lazarus, J. M., & Lowrie, E. G. (2000). Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney International*, *58*(6), 2512–7. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00435.x
- Chertow, G. M., Johansen, K. L., Lew, N., Lazarus, J. M., & Lowrie, E. G. (2000). Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney International*, *57*(3), 1176–81. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00945.x
- Chmielewski, M., Carrero, J. J., Qureshi, A. R., Axelsson, J., Heimbürger, O., Berglund, L., ... Stenvinkel, P. (2009). Temporal discrepancies in the association between the apoB/apoA-I ratio and mortality in incident dialysis patients. *Journal of Internal Medicine*, *265*(6), 708–16. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02074.x
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., ... Roccella, E. J. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, *42*(6), 1206–52. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
- Cigarrán Guldrís, S. (2011). Aplicaciones futuras de la bioimpedancia vectorial en nefrología. *Nefrología*: *31*(6), 635–43. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Oct.11108
- Cordeiro, A. C., Qureshi, A. R., Stenvinkel, P., Heimbürger, O., Axelsson, J., Bárány, P., ... Carrero, J. J. (2010). Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*: *25*(2), 562–8. doi:10.1093/ndt/gfp492
- Culleton, B. F., Larson, M. G., Wilson, P. W., Evans, J. C., Parfrey, P. S., & Levy, D. (1999). Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney International*, *56*(6), 2214–9. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00773.x

- Dalrymple, L. S., Johansen, K. L., Chertow, G. M., Cheng, S.-C., Grimes, B., Gold, E. B., & Kaysen, G. A. (2010). Infection-related hospitalizations in older patients with ESRD. *American Journal of Kidney Diseases* : 56(3), 522–30. doi:10.1053/j.ajkd.2010.04.016
- Daugirdas, J. T. (2013). Bioimpedance technology and optimal fluid management. *American Journal of Kidney Diseases* : 61(6), 861–4. doi:10.1053/j.ajkd.2013.03.004
- Davies, S. J., & Davenport, A. (2014). The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney International*, 86(3), 489–96. doi:10.1038/ki.2014.207
- Den Hoedt, C. H., Bots, M. L., Grooteman, M. P. C., van der Weerd, N. C., Penne, E. L., Mazairac, A. H. A., ... van den Dorpel, M. A. (2014). Clinical predictors of decline in nutritional parameters over time in ESRD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* : CJASN, 9(2), 318–25. doi:10.2215/CJN.04470413
- Di-Gioia, M. C., Gallar, P., Rodríguez, I., Laso, N., Callejas, R., Ortega, O., ... Vigil, A. (2012). Cambios en los parámetros de composición corporal en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal. *Nefrología* : 32(1), 108–13. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Oct.10938
- Di-Goia,MC., Gallar Ruiz,P., Cobo,G., García López,F., Agud Aparicio,JL., Oliet,A., Rodríguez,I., Ortega,O., Camacho,R., Herrero,JC., Mon,C., Ortíz,M., Vigil,A. (2014). Body composition changes in hemodialysis patients: implications for prognosis. *Enliven Archive*.1(1):1-7.
- Drechsler, C., Grootendorst, D. C., Pilz, S., Tomaschitz, A., Krane, V., Dekker, F., ... Wanner, C. (2011). Wasting and sudden cardiac death in hemodialysis patients: a post hoc analysis of 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie). *American Journal of Kidney Diseases* : 58(4), 599–607. doi:10.1053/j.ajkd.2011.05.026
- Duranti, E., Imperiali, P., & Sasdelli, M. (1996). Is hypertension a mortality risk factor in dialysis? *Kidney International. Supplement*, 55, S173–4.
- Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 (ENSE). Instituto nacional de estadística. Ministerio de Sanidad,Servicios Sociales e Igualdad. www.ine.es.
- Fiedler, R., Jehle, P. M., Osten, B., Dorlischaw, O., & Girndt, M. (2009). Clinical nutrition scores are superior for the prognosis of haemodialysis patients compared to lab markers and bioelectrical impedance. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 24(12), 3812–7. doi:10.1093/ndt/gfp346
- Fouque, D., Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J., Cano, N., Chauveau, P., Cuppari, L., ... Wanner, C. (2008). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International*, 73(4), 391–8. doi:10.1038/sj.ki.5002585

- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146–56.
- Friedman, A. N., & Fadem, S. Z. (2010). Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 21(2), 223–30. doi:10.1681/ASN.2009020213
- Gallar Ruiz P, Di Gioia MC, Lacalle C, et al. (2012). Composicion corporal en pacientes en hemodiálisis: relación con la modalidad de hemodiálisis, parámetros inflamatorios y nutricionales. *Nefrologia*, 32(4), 467–76.
- Garagarza, C., João-Matias, P., Sousa-Guerreiro, C., Amaral, T., Aires, I., Ferreira, C., ... Ferreira, A. (2013). Estado nutricional e hiperhidratación: ¿la bioimpedancia espectroscópica es válida en pacientes en hemodiálisis?. *Nefrología*: 33(5), 667–74. doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Jun.12008
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Hsu, C. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England Journal of Medicine*, 351(13), 1296–305. doi:10.1056/NEJMoa041031
- González Ortiz AJ, Arce santander CV, Vega Vega O, Correa Roter R, Espinosa Cuevas MA. (2015). Assesment of the reliability and consistency of the “Malnutrition Inflammation Score” (MIS) in Mexican adults with chronic kidney disease for diagnosis of protein-energy wasting syndrome (PEW). *Nutrición Hospitalaria*, 31(3), 1352–1358.
- Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Perez-Gómez V, Mahílllo I, Egidio J, Ortiz A, C. J. (2013). Prevalencia del síndrome de desgaste proteico energético y su asociación con la mortalidad en pacientes en hemodiálisis en un centro de España. *Nefrologia*, 33(4), 495–505.
- Gracia-Iguacel, C., González-Parra, E., Barril-Cuadrado, G., Sánchez, R., Egidio, J., Ortiz-Arduán, A., & Carrero, J. J. (2014). Definiendo el síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas. *Nefrología* : 34(4), 507–19. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12522
- Hanay,T. (1960). Theory of dielectric dispersion due to the interfacial polarization and its application to emulsions. *Kolloid Z*, 171:23-31.
- Hecking, E., Bragg-Gresham, J. L., Rayner, H. C., Pisoni, R. L., Andreucci, V. E., Combe, C., ... Port, F. K. (2004). Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 19(1), 100–7.
- Hecking, M., Karaboyas, A., Antlanger, M., Saran, R., Wizemann, V., Chazot, C., ... Wabel, P. (2013). Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload:

consensus opinion. *American Journal of Nephrology*, 38(1), 78–90. doi:10.1159/000353104

Herselman, M., Esau, N., Kruger, J.-M., Labadarios, D., & Moosa, M. R. (2010). Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition*, 26(1), 10–32. doi:10.1016/j.nut.2009.07.009

Ho, L., Wang, H.-H., Peng, Y.-S., Chiang, C.-K., Huang, J.-W., Hung, K.-Y., ... Wu, K.-D. (2008). Clinical utility of malnutrition-inflammation score in maintenance hemodialysis patients: focus on identifying the best cut-off point. *American Journal of Nephrology*, 28(5), 840–6. doi:10.1159/000137684

Huang, S.-H. S., Filler, G., Lindsay, R., & McIntyre, C. W. (2015). Euvolemia in hemodialysis patients: a potentially dangerous goal? *Seminars in Dialysis*, 28(1), 1–5. doi:10.1111/sdi.12317

Hur, E., Usta, M., Toz, H., Asci, G., Wabel, P., Kahvecioglu, S., ... Ok, E. (2013). Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases* : 61(6), 957–65. doi:10.1053/j.ajkd.2012.12.017

Jager, K. J., Merkus, M. P., Huisman, R. M., Boeschoten, E. W., Dekker, F. W., Korevaar, J. C., ... Krediet, R. T. (2001). Nutritional status over time in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 12(6), 1272–9.

Johansen, K. L., Dalrymple, L. S., Delgado, C., Kaysen, G. A., Kornak, J., Grimes, B., & Chertow, G. M. (2014). Association between body composition and frailty among prevalent hemodialysis patients: a US Renal Data System special study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 25(2), 381–9. doi:10.1681/ASN.2013040431

Johansen, K. L., Kaysen, G. A., Young, B. S., Hung, A. M., da Silva, M., & Chertow, G. M. (2003). Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(4), 842–6.

K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. (2005). *American Journal of Kidney Diseases* : 45(4 Suppl 3), S1–153.

Kalantar-Zadeh, K., Block, G., Humphreys, M. H., & Kopple, J. D. (2003). Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney International*, 63(3), 793–808. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x

Kalantar-Zadeh, K., & Ikizler, T. A. (2013). Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition* , 23(3), 157–63. doi:10.1053/j.jrn.2012.11.001

- Kalantar-Zadeh, K., Kleiner, M., Dunne, E., Lee, G. H., & Luft, F. C. (1999). A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 14(7), 1732–8.
- Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J. D., Block, G., & Humphreys, M. H. (2001). A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* : 38(6), 1251–63. doi:10.1053/ajkd.2001.29222
- Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J. D., Humphreys, M. H., & Block, G. (2004). Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 19(6), 1507–19. doi:10.1093/ndt/gfh143
- Kalantar-Zadeh, K., Kuwae, N., Wu, D. Y., Shantouf, R. S., Fouque, D., Anker, S. D., ... Kopple, J. D. (2006). Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2), 202–10.
- Kalantar-Zadeh, K., Regidor, D. L., Kovesdy, C. P., Van Wyck, D., Bunnapradist, S., Horwich, T. B., & Fonarow, G. C. (2009). Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation*, 119(5), 671–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807362
- Kalantar-Zadeh, K., Streja, E., Kovesdy, C. P., Oreopoulos, A., Noori, N., Jing, J., ... Anker, S. D. (2010). The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(11), 991–1001. doi:10.4065/mcp.2010.0336
- Kalantar-Zadeh, K., Streja, E., Molnar, M. Z., Lukowsky, L. R., Krishnan, M., Kovesdy, C. P., & Greenland, S. (2012). Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *American Journal of Epidemiology*, 175(8), 793–803. doi:10.1093/aje/kwr384
- Kanda, E., Bieber, B. A., Pisoni, R. L., Robinson, B. M., & Fuller, D. S. (2015). Importance of simultaneous evaluation of multiple risk factors for hemodialysis patients' mortality and development of a novel index: dialysis outcomes and practice patterns study. *PloS One*, 10(6), e0128652. doi:10.1371/journal.pone.0128652
- Katzarski, K. S., Nisell, J., Randmaa, I., Danielsson, A., Freyschuss, U., & Bergström, J. (1997). A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* : 30(4), 459–65.
- Kaysen, G. A. (2005). Diabetes, a cause of progressive sarcopenia in dialysis patients? *Kidney International*, 68(5), 2396–7. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00710.x

- Kaysen, G. A., Dubin, J. A., Müller, H. G., Rosales, L. M., & Levin, N. W. (2000). The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney International*, *58*(1), 346–52. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00172.x
- Keith, D. S., Nichols, G. A., Gullion, C. M., Brown, J. B., & Smith, D. H. (2004). Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of Internal Medicine*, *164*(6), 659–63. doi:10.1001/archinte.164.6.659
- Kilpatrick, R. D., McAllister, C. J., Kovesdy, C. P., Derose, S. F., Kopple, J. D., & Kalantar-Zadeh, K. (2007). Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *18*(1), 293–303. doi:10.1681/ASN.2006070795
- Kim, C. H., Kim, S. J., Lee, M. J., Kwon, Y. E., Kim, Y. L., Park, K. S., ... Park, J. T. (2014). LDL cholesterol affects clinical outcomes in incident hemodialysis patients during the early stages of dialysis. *Blood Purification*, *38*(2), 131–9. doi:10.1159/000367803
- Kraemer, M., Rode, C., & Wizemann, V. (2006). Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. *Kidney International*, *69*(9), 1609–20. doi:10.1038/sj.ki.5000286
- Kraut, J. A., & Nagami, G. T. (2014). The use and interpretation of serum bicarbonate concentration in dialysis patients. *Seminars in Dialysis*, *27*(6), 577–9. doi:10.1111/sdi.12269
- Lauster, F., Heim, J. M., Drummer, C., Fülle, H. J., Gerzer, R., & Schiffel, H. (1993). Plasma cGMP level as a marker of the hydration state in renal replacement therapy. *Kidney International. Supplement*, *41*, S57–9.
- Leinig, C. E., Moraes, T., Ribeiro, S., Riella, M. C., Olandoski, M., Martins, C., & Pecoits-Filho, R. (2011). Predictive Value of Malnutrition Markers for Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*, *21*(2), 176–183. doi:10.1053/j.jrn.2010.06.026
- Lentine, K. L., Delos Santos, R., Axelrod, D., Schnitzler, M. A., Brennan, D. C., & Tuttle-Newhall, J. E. (2012). Obesity and kidney transplant candidates: how big is too big for transplantation?. *American Journal of Nephrology*, *36*(6), 575–86. doi:10.1159/000345476
- Levin, N. W., Zhu, F., Seibert, E., Ronco, C., Kuhlmann, M. K. (2005). Use of segmental multifrequency bioimpedance spectroscopy in hemodialysis. *Contrib. Nephrol*; 149:162-7.
- Li, Z., Lacson, E., Lowrie, E. G., Ofsthun, N. J., Kuhlmann, M. K., Lazarus, J. M., & Levin, N. W. (2006). The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*: *48*(4), 606–15. doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.005

- Lindberg, M., Wikström, B., & Lindberg, P. (2010). Subgroups of haemodialysis patients in relation to fluid intake restrictions: a cluster analytical approach. *Journal of Clinical Nursing*, 19(21-22), 2997–3005. doi:10.1111/j.1365-2702.2010.03372.x
- Liu, Y., Coresh, J., Eustace, J. A., Longenecker, J. C., Jaar, B., Fink, N. E., ... Klag, M. J. (2004). Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA*, 291(4), 451–9. doi:10.1001/jama.291.4.451
- Liu, L., Zhu, F. G., Raimann, J., et al. (2012). Determination of fluid status in haemodialysis patients with whole body and calf bioimpedance techniques. *Nephrology*, 17(2):131-140.
- Llames, L., Baldomero, V., Iglesias, M. L., & Rodota, L. P. (2013). Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica; estado nutricional y valor pronóstico. *Nutrición Hospitalaria*, 28(2), 286–95. doi:10.3305/nh.2013.28.2.6306
- López-Gómez, J. M. (2011). Evolución y aplicaciones de la bioimpedancia en el manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* : 31(6), 630–4. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Oct.11015
- Lorenzo V, de Bonis E, Hernández D, Rodríguez P, Rufino M, G. P. J. et al. (1994). Desnutrición calórica-proteica en hemodiálisis crónica. Utilidad y limitaciones de la tasa de catabolismo proteico. *Nefrología*, 14(2), 119–25.
- Lowrie, E. G., & Lew, N. L. (1990). Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *American Journal of Kidney Diseases* : 15(5), 458–82.
- Machek, P., Jirka, T., Moissl, U., Chamney, P., & Wabel, P. (2010). Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 25(2), 538–44. doi:10.1093/ndt/gfp487
- Mallamaci, F., Benedetto, F. A., Tripepi, R., Rastelli, S., Castellino, P., Tripepi, G., ... Zoccali, C. (2010). Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 3(6), 586–94. doi:10.1016/j.jcmg.2010.02.005
- Manning, R. D., & Guyton, A. C. (1980). Dynamics of fluid distribution between the blood and interstitium during overhydration. *The American Journal of Physiology*, 238(5), H645–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7377360>
- Marcelli, D., Usvyat, L. A., Kotanko, P., Bayh, I., Canaud, B., Etter, M., ... Kooman, J. (2015). Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 10(7), 1192–200. doi:10.2215/CJN.08550814
- Marcén R, Gómez C, de la Cal MA. y el grupo de estudio. Cooperativo. de Nutrición en Hemodiálisis. (1994). Prevalencia de malnutrición proteica-calórica en los enfermos en hemodiálisis. *Nefrología*, 14(Suppl 2), 60–3.

- Mazairac, A. H. A., de Wit, G. A., Grooteman, M. P. C., Penne, E. L., van der Weerd, N. C., van den Dorpel, M. A., ... Blankestijn, P. J. (2011). A composite score of protein-energy nutritional status predicts mortality in haemodialysis patients no better than its individual components. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* :, 26(6), 1962–7. doi:10.1093/ndt/gfq643
- McAdams-DeMarco, M. A., Suresh, S., Law, A., Salter, M. L., Gimenez, L. F., Jaar, B. G., ... Segev, D. L. (2013). Frailty and falls among adult patients undergoing chronic hemodialysis: a prospective cohort study. *BMC Nephrology*, 14, 224. doi:10.1186/1471-2369-14-224
- Moissl, U., Arias-Guillén, M., Wabel, P., Fontseré, N., Carrera, M., Campistol, J. M., & Maduell, F. (2013). Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 8(9), 1575–82. doi:10.2215/CJN.12411212
- Moissl, U. M., Wabel, P., Chamney, P. W., Bosaeus, I., Levin, N. W., Bosy-Westphal, A., ... Fuller, N. J. (2006). Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiological Measurement*, 27(9), 921–33. doi:10.1088/0967-3334/27/9/012
- Moradi, H., Streja, E., Kashyap, M. L., Vaziri, N. D., Fonarow, G. C., & Kalantar-Zadeh, K. (2014). Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 29(8), 1554–62. doi:10.1093/ndt/gfu022
- Morinaka, T., Wozniwicz, M., Jeszka, J., Bajerska, J., Limtrakul, P., Makonkawkeyoon, L., ... Sone, Y. (2012). Comparison of seasonal variation in the fasting respiratory quotient of young Japanese, Polish and Thai women in relation to seasonal change in their percent body fat. *Journal of Physiological Anthropology*, 31, 10. doi:10.1186/1880-6805-31-10
- Nascimento, M. M., Pecoits-Filho, R., Qureshi, A. R., Hayashi, S. Y., Manfro, R. C., Pachaly, M. A., ... Riella, M. C. (2004). The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 19(11), 2803–9. doi:10.1093/ndt/gfh493
- O'Lone, E. L., Visser, A., Finney, H., & Fan, S. L. (2014). Clinical significance of multi-frequency bioimpedance spectroscopy in peritoneal dialysis patients: independent predictor of patient survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(7), 1430–1437. doi:10.1093/ndt/gfu049
- Oliva Dámaso E, Rodríguez Pérez, J.C. (2012). Abordaje temprano de los trastornos cardiovasculares en el paciente con enfermedad renal crónica. En: Hervás Sánchez, J.G (Ed) *Monografías En Enfermedad Renal Crónica*, 44–51. Madrid: grupo acción médica.
- Onofriescu, M., Siriopol, D., Voroneanu, L., Hogas, S., Nistor, I., Apetrii, M., ... Covic, A. (2015). Overhydration, Cardiac Function and Survival in Hemodialysis Patients. *PloS One*, 10(8), e0135691. doi:10.1371/journal.pone.0135691

- Otero, A., de Francisco, A., Gayoso, P., & García, F. (2010). Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología* : 30(1), 78–86. doi:10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732
- Owen, W. F., & Lowrie, E. G. (1998). C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney International*, 54(2), 627–36. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00032.x
- Panichi, V., Rizza, G. M., Paoletti, S., Bigazzi, R., Aloisi, M., Barsotti, G., ... Palla, R. (2008). Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 23(7), 2337–43. doi:10.1093/ndt/gfm951
- Patel, S. S., Molnar, M. Z., Tayek, J. A., Ix, J. H., Noori, N., Benner, D., ... Kalantar-Zadeh, K. (2013). Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 4(1), 19–29. doi:10.1007/s13539-012-0079-1
- Pavlovic, D., Katicic, D., Gulin, T., & Josipovic, J. (2015). Vitamin d in the patients with chronic kidney disease: when, to whom and in which form. *Materia Socio-Medica*, 27(2), 122–4. doi:10.5455/msm.2015.27.122-124
- Piccoli, A., Rossi, B., Pillon, L., & Bucciante, G. (1994). A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney International*, 46(2), 534–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7967368>
- Planas, M., Pérez-Portobella, C., Martínez, C. (2010). Valoración del estado nutricional en el adulto y en el niño. En: Gil Hernández, Martínez de Victoria, E., Maldonado, J. (Ed). *Tratado de Nutrición (2ª Ed)*. Pág 82. Madrid: Médica Panamericana.
- Postorino, M., Marino, C., Tripepi, G., & Zoccali, C. (2009). Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(15), 1265–72. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.040
- Pupim, L. B., Heimbürger, O., Qureshi, A. R., Ikizler, T. A., & Stenvinkel, P. (2005). Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney International*, 68(5), 2368–74. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00699.x
- Rambod, M., Bross, R., Zitterkoph, J., Benner, D., Pithia, J., Colman, S., ... Kalantar-Zadeh, K. (2009). Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *American Journal of Kidney Diseases* : 53(2), 298–309. doi:10.1053/j.ajkd.2008.09.018
- Reis de Lima e Silva, R., Porto Sabino Pinho, C., Galvão Rodrigues, I., & Gildo de Moura Monteiro Júnior, J. (2014). [Phase angle as an indicator of nutritional status and prognosis in critically ill patients]. *Nutrición Hospitalaria*, 31(3), 1278–85. doi:10.3305/nh.2015.31.3.8014

- Rocco, M. V, Dwyer, J. T., Larive, B., Greene, T., Cockram, D. B., Chumlea, W. C., ... Uhlin, L. (2004). The effect of dialysis dose and membrane flux on nutritional parameters in hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney International*, 65(6), 2321–34. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00647.x
- Rosenberger, J., Kissova, V., Majernikova, M., Straussova, Z., & Boldizar, J. (2014). Body Composition Monitor Assessing Malnutrition in the Hemodialysis Population Independently Predicts Mortality. *Journal of Renal Nutrition*, 24(3), 172–176. doi:10.1053/j.jrn.2014.01.002
- Sánchez-Iglesias, A., Fernández-Lucas, M., & Teruel, J. L. (2012). The electrical basis of bioimpedance. *Nefrología* : 32(2), 133–5. doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.11310
- Saran, R., Bragg-Gresham, J. L., Levin, N. W., Twardowski, Z. J., Wizemann, V., Saito, A., ... Port, F. K. (2006). Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney International*, 69(7), 1222–8. doi:10.1038/sj.ki.5000186
- Schiffrin, E. L., Lipman, M. L., & Mann, J. F. E. (2007). Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 116(1), 85–97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
- Segall, L., Mardare, N.-G., Ungureanu, S., Busuioc, M., Nistor, I., Enache, R., ... Covic, A. (2009). Nutritional status evaluation and survival in haemodialysis patients in one centre from Romania. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 24(8), 2536–40. doi:10.1093/ndt/gfp110
- Shoji, T., Masakane, I., Watanabe, Y., Iseki, K., & Tsubakihara, Y. (2011). Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 6(5), 1112–20. doi:10.2215/CJN.09961110
- Sinha, A. D., & Agarwal, R. (2009). Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. *Seminars in Dialysis*, 22(5), 480–2. doi:10.1111/j.1525-139X.2009.00641.x
- Sinha, A. D., Light, R. P., & Agarwal, R. (2010). Relative plasma volume monitoring during hemodialysis AID the assessment of dry weight. *Hypertension*, 55(2), 305–11. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143974
- Siriopol, D., Hogas, S., Voroneanu, L., Onofriescu, M., Apetrii, M., Oleniuc, M., ... Covic, A. (2013). Predicting mortality in haemodialysis patients: a comparison between lung ultrasonography, bioimpedance data and echocardiography parameters. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 28(11), 2851–9. doi:10.1093/ndt/gft260
- Snaedal, S., Heimbürger, O., Qureshi, A. R., Danielsson, A., Wikström, B., Fellström, B., ... Bárány, P. (2009). Comorbidity and acute clinical events as determinants of C-reactive

- protein variation in hemodialysis patients: implications for patient survival. *American Journal of Kidney Diseases* :53(6), 1024–33. doi:10.1053/j.ajkd.2009.02.008
- Stenholm, S., Harris, T. B., Rantanen, T., Visser, M., Kritchevsky, S. B., & Ferrucci, L. (2008). Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 11(6), 693–700. doi:10.1097/MCO.0b013e328312c37d
- Stenvinkel, P., Heimbürger, O., Paultre, F., Diczfalusy, U., Wang, T., Berglund, L., & Jogestrand, T. (1999). Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International*, 55(5), 1899–911. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x
- Streja, E., Molnar, M. Z., Kovesdy, C. P., Bunnapradist, S., Jing, J., Nissenson, A. R., ... Kalantar-Zadeh, K. (2011). Associations of pretransplant weight and muscle mass with mortality in renal transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 6(6), 1463–73. doi:10.2215/CJN.09131010
- Tentori, F., Karaboyas, A., Robinson, B. M., Morgenstern, H., Zhang, J., Sen, A., ... Port, F. K. (2013). Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases* : 62(4), 738–46. doi:10.1053/j.ajkd.2013.03.035
- Thibault, R., & Pichard, C. (2012). The evaluation of body composition: a useful tool for clinical practice. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 60(1), 6–16. doi:10.1159/000334879
- Thomas, S. S., & Mitch, W. E. (2013). Mechanisms stimulating muscle wasting in chronic kidney disease: the roles of the ubiquitin-proteasome system and myostatin. *Clinical and Experimental Nephrology*, 17(2), 174–82. doi:10.1007/s10157-012-0729-9
- Thomson, G. E., Waterhouse, K., McDonald, H. P., & Friedman, E. A. (1967). Hemodialysis for chronic renal failure. Clinical observations. *Archives of Internal Medicine*, 120(2), 153–67.
- U.S. Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012.
- Usvyat, L. A., Barth, C., Bayh, I., Etter, M., von Gersdorff, G. D., Grassmann, A., ... Kotanko, P. (2013). Interdialytic weight gain, systolic blood pressure, serum albumin, and C-reactive protein levels change in chronic dialysis patients prior to death. *Kidney International*, 84(1), 149–57. doi:10.1038/ki.2013.73
- Van Biesen, W., Claes, K., Covic, A., Fan, S., Lichodziejewska-Niemierko, M., Schoder, V., ... Wabel, P. (2013). A multicentric, international matched pair analysis of body composition in peritoneal dialysis versus haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 28(10), 2620–8. doi:10.1093/ndt/gft296

- Van Biesen, W., Williams, J. D., Covic, A. C., Fan, S., Claes, K., Lichodziejewska-Niemierko, M., ... Himmele, R. (2011). Fluid Status in Peritoneal Dialysis Patients: The European Body Composition Monitoring (EuroBCM) Study Cohort. *PLoS ONE*, 6(2), e17148. doi:10.1371/journal.pone.0017148
- Vega, A., Quiroga, B., Abad, S., Ruiz, C., & López-Gómez, J. M. (2014). Estudio de sobrehidratación en los pacientes en diálisis y su relación con la inflamación. *Nefrología* : 34(5), 579–83. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.12422
- Vegine, P. M., Fernandes, A. C. P., Torres, M. R. S. G., Silva, M. I. B., & Avesani, C. M. (2011). Assessment of methods to identify protein-energy wasting in patients on hemodialysis. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* : 33(1), 55–61.
- Velasco, N., Chamney, P., Wabel, P., Moissl, U., Imtiaz, T., Spalding, E., ... Jardine, A. (2012). Optimal fluid control can normalize cardiovascular risk markers and limit left ventricular hypertrophy in thrice weekly dialysis patients. *Hemodialysis International*, 16(4), 465–472. doi:10.1111/j.1542-4758.2012.00689.x
- Wabel, P., Chamney, P., Moissl, U., & Jirka, T. (2009). Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purification*, 27(1), 75–80. doi:10.1159/000167013
- Wabel, P., Moissl, U., Chamney, P., Jirka, T., Machek, P., Ponce, P., ... Wizemann, V. (2008). Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 23(9), 2965–71. doi:10.1093/ndt/gfn228
- Wang, Z. M., Pierson, R. N., & Heymsfield, S. B. (1992). The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 56(1), 19–28.
- Weiner DE, Nicholls AJ, S. M. (2007). Enfermedad cardiovascular. In J. Daugirdas (Ed.), *Manual de diálisis. 4ª ed.* (pp. 614–635).
- Wieskotten S, Heinke S, Wabel P, et al. (2007). Modell-basierte Erkennung von Mangelernährung mittels Bioimpedanzspektroskopie. *Automatisierungstechnik*, 10, 531–538.
- Wizemann, V., Wabel, P., Chamney, P., Zaluska, W., Moissl, U., Rode, C., ... Marcelli, D. (2009). The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : 24(5), 1574–9. doi:10.1093/ndt/gfn707
- Wystrychowski, G., & Levin, N. W. (2007). Dry weight: sine qua non of adequate dialysis. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 14(3), e10–6. doi:10.1053/j.ackd.2007.03.003

- Yamada, K., Furuya, R., Takita, T., Maruyama, Y., Yamaguchi, Y., Ohkawa, S., & Kumagai, H. (2008). Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *87*(1), 106–113.
- Yanai, M., Satomura, A., Uehara, Y., Murakawa, M., Takeuchi, M., & Kumasaka, K. (2008). Circannual rhythm of laboratory test parameters among chronic haemodialysis patients. *Blood Purification*, *26*(2), 196–203. doi:10.1159/000117310
- Yoo, H. H. B., Martin, L. C., Kochi, A. C., Rodrigues-Telini, L. S., Barretti, P., Caramori, J. T., ... Queluz, T. T. (2012). Could albumin level explain the higher mortality in hemodialysis patients with pulmonary hypertension? *BMC Nephrology*, *13*, 80. doi:10.1186/1471-2369-13-80
- Yuste C, Abad S, Vega A, et al. (2013). Valoración del estado nutricional en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología*, *33*(2), 243–9.
- Zager, P. G., Nikolic, J., Brown, R. H., Campbell, M. A., Hunt, W. C., Peterson, D., ... Teredesai, P. (1998). “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney International*, *54*(2), 561–9. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00005.x
- Zimmermann, J., Herrlinger, S., Pruy, A., Metzger, T., & Wanner, C. (1999). Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*, *55*(2), 648–58. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x
- Zoccali, C., Torino, C., Tripepi, R., Tripepi, G., D’Arrigo, G., Postorino, M., ... Mallamaci, F. (2013). Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *24*(4), 639–46. doi:10.1681/ASN.2012100990

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Estudio: “Aportación de la Bioimpedancia Espectroscópica en la valoración del estado nutricional y de hidratación del paciente en hemodiálisis: impacto en la morbi-mortalidad”.

Naturaleza: se trata de un estudio en el cuál se va a analizar el estado de nutrición, inflamación e hidratación de un grupo de pacientes en hemodiálisis, así como su evolución durante un periodo de 15 meses. Para ello se le realizará una encuesta y una serie de medidas antropométricas al inicio del estudio. Además, cada 2 meses se recogerán los datos analíticos y de las mediciones de Bioimpedancia que se le realizan en la clínica como parte de su seguimiento clínico.

Importancia: la causa principal de mortalidad en el paciente con Enfermedad Renal Crónica es la cardiovascular, existiendo una relación directa entre el estado de nutrición e inflamación, así como la sobrehidratación con la mortalidad. Esperamos que los resultados de este estudio sean de utilidad para adoptar nuevas estrategias para el control y la prevención del riesgo cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis.

Implicaciones para el paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

La realización de este estudio no tiene ningún riesgo para el paciente, ya que se van a realizar los procedimientos habituales en su seguimiento clínico. Las analíticas sanguíneas serán las que se realizan habitualmente. Los pacientes incluidos en el estudio no presentarán ninguna contraindicación para la realización de la medida de bioimpedancia.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con la Dra. Moreno en el teléfono: 952280108--952393609 o en el correo electrónico: mvmoreno04@yahoo.es

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Estudio: “Aportación de la Bioimpedancia Espectroscópica en la valoración del estado nutricional y de hidratación del paciente en hemodiálisis: impacto en la morbimortalidad”.

Yo:.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He recibido suficiente información y he podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He hablado con el profesional sanitario informador: Dra. MV Moreno.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* : “Aportación de la Bioimpedancia Espectroscópica en la valoración del estado nutricional y de hidratación del paciente en hemodiálisis: impacto en la morbimortalidad”.

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:..... Nombre y apellidos:

Fecha: Fecha:

