

TESIS DOCTORAL 2024

UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA VECTORIAL
COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA ASOCIADA
A MALNUTRICIÓN, MORBIMORTALIDAD Y
RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
ESTADIOS 1-5 NO EN DIÁLISIS

SECUNDINO JOSÉ CIGARRÁN GULDRIS



DIRECTORES:

DRA GUILLERMINA BARRIL CUADRADO
DR MIGUEL PÉREZ FONTÁN



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA VECTORIAL COMO
HERRAMIENTA PRONÓSTICA ASOCIADA A MALNUTRICIÓN,
MORBIMORTALIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIOS
1-5 NO EN DIÁLISIS**

Autor/a: Secundino José Cigarrán Guldris
Tesis doctoral UDC / 2024

Directores: Guillermina Barril Cuadrado
Miguel Pérez Fontán

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud



INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Dña Guillermina Barril Cuadrado, Doctora en Medicina y Cirugía, Jefe de Sección de Nefrología del Hospital Universitario de la Princesa,

Dn Miguel Pérez Fontán, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Servicio del Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña y Profesor titular de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad de la Coruña.

CERTIFICAN:

Que el trabajo de Tesis Doctoral, realizado por Dn Secundino José Cigarrán Guldris titulado “Utilidad de la bioimpedancia vectorial como herramienta pronóstica asociada a malnutricion, morbimortalidad y riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal cronica estadios 1-5 no en diálisis”. Reúne las características de rigor científico y metodológico para ser defendido por el autor ante el Tribunal correspondiente.

VºBº

El Director de la Tesis

Firmado por BARRIL CUADRADO
GUILLERMINA - 01487542V el

Fdo Dra Guillermina Barril Cuadrado

VºBº

El Director de la Tesis

Firmado por MIGUEL PEREZ FONTAN -
***2944** el día 08/04/2024 con
un certificado emitido por AC
CAMERFIRMA FOR NATURAL PERSONS -

Fdo Dr Miguel Pérez Fontán

A Secundino y Carmen, mis padres

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Carmen y Secundino por inculcarme, el respeto, espíritu crítico, ser proactivo y con pensamiento abierto a los cambios e innovación.

A Yolanda Fernandez García, mi compañera, que compartió todo este tiempo apoyándome en los momentos difíciles.

A la Dra Guillermina Barril Cuadrado, amiga y compañera con la que hemos compartido años de trabajo y de desarrollo de la Especialidad y al Dr Miguel Pérez Fontán por su gran ayuda y paciencia en la dirección de esta Tesis.

A José Rios Guillermo y su familia, maestro de la bioestadística y de la metodología, por su ayuda y paciencia en el análisis estadístico de esta Tesis y por la docencia a este náufrago.

A los Dres Francisco Coronel Díaz y Rafael Selgas Gutierrez por transmitirme importantes conocimientos y motivame en la realización de esta Tesis.

A Ana Sanjurjo Amado, enfermera de la Unidad de ACERCA en el Hospital Da Costa en Burela, por los 14 años de trabajo en equipo, siempre en positivo.

Al Dr Juan Latorre Catalá por haber compartido tanto conocimiento nutricional y a sus enseñanzas sobre los vegetales y fibra durante 10 años en la unidad ACERCA.

A mis compañeros del Servicio de Nefrología del Hospital Da Costa, Dr Walter Lopez Alarcon y Dra Montserrat Pousa Ortega por los años compartidos juntos desarrollando la Nefrología en Burela.

A mi familia Maria del Carmen Carmen Cigarrán Rodriguez y José Manuel Lois por estar siempre apoyándome en los momentos difíciles.

Mi agradecimiento también a todas aquellas personas que han estado atentas a la realización de este proyecto, muy especialmente a mi familia y amigos.

Finalmente, mi más profundo agradecimiento a los pacientes que durante 14 años han depositado en mí su absoluta confianza y que hoy son los protagonistas de esta Tesis.

RESUMO

INTRODUCCIÓN

A composición corporal (CC) inflúe na evolución da ERC.

OBXECTIVO

Utilidade do BIVA como ferramenta de pronóstico da desnutrición, morbilidade e risco cardiovascular nos estadios 1-5 da ERC non en diálise.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional, prospectivo, lonxitudinal con 2126 pacientes con ERC 1-5 do Servicio de Nefroloxía do Hospital Público da Mariña de Burela. 59,8% homes e 40,2% mulleres. DM2 41,5%. Idade media $72,07 \pm 14,13$ anos. A CC foi avaliada con EFG monofrecuencia (Akern, Florencia Italia), marcadores de nutrición, inflamación e risco cardiovascular.

RESULTADOS

TRS inicio 8,17% e Mortalidade 18,6% en 14 anos. AF, Na-Kic e MC% correlacionan con marcadores de nutrición, inflamación e risco cardiovascular. TRS univariado/Morte: Na-K intercambiable $>1,06$ (HR2,52 IC 95% (2,11-3,0)), AF $<4^\circ$ (HR2,90 IC 95% (2,37-3,55)), MC $<40\%$ (HR2,11 IC 95% (1,68-2,64)). SDB multivariante/Morte: Na-K ic $>1,06$ (HR1,35 IC 95% (1,01-1,82)). Mortalidade univariada: Na-K ic $>1,06$ (HR 3,07 IC 95% (2,46 - 3,82)), AF $<4^\circ$ (HR 3,37 IC 95% (2,67-4,25)) e MC $<40\%$ (HR 2,32 95% IC (1,78) -3,02)). Mortalidade multivariante: Na-K intercambiable $>1,06$ (HR 1,58 IC 95% (0,93-2,66)) e AF $<4^\circ$ (HR 2,10 IC 95% (1,03-1,43)).

CONCLUSIÓNS

AF $<4^\circ$ e Na-k ic $>1,06$ detectan mal pronóstico e correlacionan con marcadores bioquímicos de nutrición-inflamación, mostrando a súa utilidade clínica.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La composición corporal (CC) influye en la evolución de la ERC.

OBJETIVO

Utilidad de la BIVA como herramienta pronóstica de malnutrición, morbimortalidad y riesgo cardiovascular en ERC estadios 1-5 no en diálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal con 2126 pacientes con ERC 1-5 del S. de Nefrología del Hospital Público de la Mariña en Burela. 59,8% varones y 40,2% mujeres. DM2 41,5%. Edad media 72.07 ± 14.13 años. La CC se evaluó con monofrecuencia EFG (Akern, Florencia Italia), marcadores de nutrición, inflamación y riesgo cardiovascular.

RESULTADOS

Inicio TRS el 8,17% y Mortalidad el 18,6% en 14 años. AF, Na-Kic y MC% correlacionan con marcadores de nutrición, inflamación y riesgo cardiovascular. Univariante TRS/Muerte: Na-K intercambiable >1.06 (HR2,52 IC 95%(2,11-3,0)), Angulo de Fase (AF) $<4^\circ$ (HR2,90 IC95%(2,37-3,55)), MC $<40\%$ (HR2,11 IC 95%(1,68-2,64)). Multivariante TRS/Muerte: Na-K ic >1.06 (HR1,35 IC 95% (1,01-1,82)). Univariante Mortalidad: el Na-K ic >1.06 (HR 3,07 IC 95% (2,46 – 3,82)), AF $<4^\circ$ (HR 3,37 IC 95%(2,67-4,25)) y la MC $<40\%$ (HR 2,32 IC 95%(1,78-3,02)). Multivariante Mortalidad: Na-K intercambiable >1.06 (HR 1,58 IC 95%(0,93-2,66)) y AF $<4^\circ$ (HR 2,10 IC 95%(1,03-1,43)).

CONCLUSIONES

AF $<4^\circ$ y Na-k ic >1.06 detectan mal pronóstico y se correlacionan con los marcadores bioquímicos de nutrición-inflamación, mostrando su utilidad clínica.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Body composition (BC) influences the CKD outcome.

OBJECTIVE

Usefulness of BIVA as a prognostic tool for malnutrition, morbidity and cardiovascular risk in CKD stages 1-5 not on dialysis.

MATERIAL AND METHODS

Observational, prospective, longitudinal study with 2126 patients with CKD 1-5 from the Nephrology Department of the Mariña Public Hospital in Burela. 59.8% men and 40.2% women. DM2 41.5%. Average age 72.07 ± 14.13 years. BC was evaluated with monofrequency EFG (Akern, Florence Italy), markers of nutrition, inflammation and cardiovascular risk.

RESULTS

TRS incidence 8.17% and Mortality 18.6% in 14 years. AF, Na-K_{ic} and MC% correlate with markers of nutrition, inflammation and cardiovascular risk. Univariate RRT/Death: Na-K exchangeable >1.06 (HR2.52 95%CI (2.11-3.0)), Phase Angle (FA) $<4^\circ$ (HR2.90 95% CI(2.37-3, 55)), MC $<40\%$ (HR2.11 95% CI (1.68-2.64)). Multivariate RRT/Death: Na-K_{ic} >1.06 (HR1.35 95% CI (1.01-1.82)). Univariate Mortality: Na-K_{ic} >1.06 (HR 3.07 95% CI (2.46 – 3.82)), AF $<4^\circ$ (HR 3.37 95% CI (2.67-4.25)) and MC $<40\%$ (HR 2.32 95% CI (1.78-3.02)). Multivariate Mortality: Na-K exchangeable >1.06 (HR 1.58 95% CI (0.93-2.66)) and AF $<4^\circ$ (HR 2.10 95% CI (1.03-1.43)).

CONCLUSIONS

AF $<4^\circ$ and Na-k_{ic} >1.06 detect poor prognosis and correlate with biochemical markers of nutrition-inflammation, showing their clinical usefulness.

PRÓLOGO

El estudio de la composición corporal tanto en poblaciones sanas como con diferentes patologías esta recibiendo un especial interés en distintas especialidades medicas, debido al impacto que la nutrición, dieta específica, ejercicio y las enfermedades pueden tener sobre los distintos sistemas corporales.

A lo largo de la vida la composición corporal va variando bien por procesos fisiológicos asociados con la edad si bien los hábitos dietéticos y el grado de actividad física pueden modificarlo. Por ello pudiera considerarse un poderoso marcador precoz de mortalidad y morbilidad en los seres humanos.

La enfermedad altera la composición corporal a través de la variación del estado nutricional por diferentes vías. La pérdida progresiva de grasa y de masa magra sucede de forma frecuente, y además se produce un cambio en la distribución del agua. En los casos de sepsis, procesos inflamatorios no tan severos, el agua extracelular se puede expandir considerablemente mientras que el espacio intracelular disminuye expresando el incremento del catabolismo de la masa celular. Ésta, constituye el compartimento más importante del cuerpo y por tanto su descenso se acompaña de una disminución de la función corporal.

La enfermedad renal crónica constituye un importante problema de salud en el que se producen procesos de alteraciones nutricionales, inflamación y riesgo cardiovascular que se intensifican a medida que progresa la enfermedad renal. De hecho se considera en la actualidad un modelo de envejecimiento prematuro.

Partimos de la hipótesis de que en la valoración del estado de hidratación, nutricional e inflamatorio de los pacientes con enfermedad renal crónica, hemodialisis, diálisis peritoneal y trasplante renal, la BIVA es un método validado que presenta una excelente correlación en la evaluación del estado de hidratación con el método de referencia de Deuterio ($r = 0.960$), con el estado nutricional validado con ^{40}K ($r = 0.980$), Masa Libre de Grasa con densitometría ($r = 0.979$) y que por lo tanto es superponible a la realización de las técnicas estándar.

Es por ello que la BIVA en la actualidad constituye una herramienta de gran valor en el análisis de la composición corporal por ser exacta, validada, no invasiva y de bajo coste que se puede realizar de forma rutinaria en las consultas externas, a pié de cama y de gran reproducibilidad.

Los parámetros derivados de la BIVA han sido poco estudiados como factores pronósticos de desgaste proteico energético, morbimortalidad y riesgo cardiovascular en pacientes con Enfermedad Renal Crónica desde los estadios iniciales por los que constituye un área atractiva para implementar con este proyecto

El objetivo primario es evaluar la asociación de los parámetros derivados de la BIVA, con los marcadores de estado inflamatorio, hidratación, y a través de ellos Desgaste Proteico Energético y riesgo cardiovascular en pacientes con ERC.

Los objetivos secundarios:

1. Evaluar que parámetros derivados de la BIVA ofrecen valor en la detección precoz de inflamación y DPE en pacientes con ERC
2. Evaluar qué parámetros de la BIVA pueden relacionarse con riesgo de morbi-mortalidad y progresión de la ERC.
3. Evaluar los parámetros derivados de la BIVA en relación con la calidad de vida.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	XI
RESUMO	XIII
RESUMEN	XV
ABSTRACT	XVII
PRÓLOGO	XIX
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	XXV
ÍNDICE DE TABLAS.....	XXVII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XXXI
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	3
A. GENERAL	3
B. EN NUESTRO ENTORNO	4
2. CONSECUENCIAS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SOBRE LA SALUD DE LA POBLACIÓN.....	5
3. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. ENVEJECIMIENTO Y SENESCENCIA ...	6
4. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E INFLAMACIÓN	9
5. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR	14
6. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO	20
7. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y COMPOSICIÓN CORPORAL	26
8. BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA.....	29
A. FUNDAMENTOS DE LA BIA.....	30
B. BIOIMPEDANCIA VECTORIAL (BIVA)	34
C. COMPARTIMENTOS CORPORALES	36
D. APLICACIONES	37
9. ÁREAS DE IMPLEMENTACIÓN DEL CONOCIMIENTO EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA ERC Y PARÁMETROS DERIVADOS DE LA BIVA	46
II. OBJETIVOS	49
1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	51
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	51

III. MATERIAL Y MÉTODOS	53
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	55
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	55
3. VALORACIÓN CLÍNICA.....	56
4. PARÁMETROS EVALUADOS	56
A. PARÁMETROS EVALUADOS EN RELACIÓN CON BIOIMPEDANCIA	
VECTORIAL (BIVA)	56
B. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	58
B.1 MARCADORES NUTRICIONALES	58
B.2 ANTROPOMETRÍA	58
B.3 MARCADORES DE INFLAMACIÓN	59
B.4 OTROS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	59
B.5 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL	59
B.6 MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO-MINERAL	59
B.7 MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	59
5. ESTUDIO DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	62
6. ESTUDIO DE MORTALIDAD	63
A. FRAGILIDAD Y MEDIDAS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADAS	
CON LA SALUD	63
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	64
8. REQUISITOS LEGALES.....	65
IV. RESULTADOS.....	67
1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	69
2. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA / DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO	74
A. MARCADORES NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS EN ERC.....	78
A.1. MARCADORES NUTRICIONALES	78
A.2. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE INFLAMACIÓN.....	89
B. COMPOSICIÓN CORPORAL POR BIVA EN PACIENTES CON ERC	
Y SU RELACIÓN CON OTROS MARCADORES NUTRICIONALES E	
INFLAMATORIOS	95
B.1. PARÁMETROS BIVA: ÁNGULO DE FASE.....	97
B.2. PARÁMETROS BIVA: NA-K INTERCAMBIABLE	99
B.3. PARÁMETRO BIVA: MASA CELULAR (%) Y PARÁMETROS	
ANTROPOMÉTRICOS	103

B.4. MASA CELULAR % Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE NUTRICIÓN ...	105
C. DINAPENIA Y SARCOPENIA	106
3. OBESIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	112
4. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN ERC ESTUDIADA	120
A. ÁCIDO ÚRICO	120
B. ATEROMATOSIS CAROTÍDEA.....	130
C. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.....	132
5. ENVEJECIMIENTO VASCULAR.....	133
6. PROGRESIÓN E INICIO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA.....	138
7. ESTUDIO DE MORTALIDAD.....	151
V. DISCUSIÓN.....	165
1. IMPORTANCIA Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	167
2. DEMOGRAFÍA DE LA MUESTRA	170
3. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA / DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO .	171
4. DINAPENIA Y SARCOPENIA	185
5. OBESIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	187
6. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN ERC ESTUDIADA	188
7. ENVEJECIMIENTO VASCULAR.....	191
8. FRAGILIDAD	193
9. PROGRESIÓN E INICIO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA.....	195
10. MORTALIDAD	197
VI. PUBLICACIONES DEL AUTOR RELACIONADAS CON LA TESIS.....	201
VII. CONCLUSIONES.....	205
VIII. BIBLIOGRAFÍA	209
IX. ANEXOS.....	239
ANEXO I. CERTIFICACIÓN DE BUENA PRACTICA CLÍNICA	241
ANEXO II. MODELO CONSENTIMIENTO INFORMADO	243
ANEXO III. TEST TIMI RIESGO DE HOSPITALIZACIÓN POR IC EN DIABÉTICOS	247

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACVA	accidente vascular cerebral.
AE	Agua Extracelular
AF	Ángulo de Fase
AFD	Autofluorescencia Dérmica
AGEs	Productos avanzados de la Glicación
AI	Agua intracelular
AMPK	proteína cinasa activada por AMP
AT	Agua Total
BIA	Análisis de Bioimpedancia
BIVA	Análisis de Bioimpedancia Vectorial
Ca	Calcio sérico
CC	Composición Corporal
DM2	Diabetes tipo 2
DMO	Densidad mineral Ósea mediante BIA.
DP	Diálisis Peritoneal
DPE	Desgaste Proteico Energético
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECV	Evento cardiovascular
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FGF23	Factor de crecimiento Fibroblástico 23
GLS	Global Longitudinal Strain
GNRI	Geriatric Nutritional Risk Index
HIF	Factor inducible por hipoxia
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
IEP	Índice de Excreción de Fósforo
IMM	Índice de Masa Muscular
IS	Indol Sulfato
ITB	Índice Tobillo - Brazo
Mg⁺⁺	Magnesio sérico
MC	Masa Celular
MCI	Índice de Masa Celular
MG	Masa Grasa

MLG	Masa Libre de Grasa (Masa Magra)
MM	Masa Muscular
MR4	Receptor 4 de la Melanocortina
Na-K ic	Sodio-Potasio intercambiable
NF-κB	Factor nuclear cadenas ligeras kappa de las células B activadas
Nt-proBNP	N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
LI	Líquido intersticial
P	Fósforo sérico
PCR	Proteína C Reactiva
PCS	P Cresol sulfato
PHD	Prolilhidroxilasas
PPAR	coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas.
PTHi	Hormona paratiroidea
REF	Referencia bibliográfica
ROS	Radicales de estrés oxidativo
TFG	Tasa Filtrado Glomerular
TnT-us	troponina de alta sensibilidad
TRS	Terapia renal sustitutiva
TSA	Troncos Supraópticos
UACR	Cociente Albúmina/Creatinina urinario
Vector Resist	Vector resistencia
Vector Xc	Vector Reactancia

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Clasificación ERC según TFG	3
TABLA 2: Pronóstico ERC por TFG y UACR.....	4
TABLA 3: Riesgo de Mortalidad Total y Cardiovascular KDIGO 2012 Kidney Int. 2013 (1)	14
TABLA 4: Riesgo de amputaciones y Enfermedad arterial Periférica (65).....	16
TABLA 5: Valores de referencia bioimpedancia.....	58
TABLA 6: Valores bioquímicos de referencia	61
TABLA 7: Descripción de la población por género	69
TABLA 8: Relación de los parámetros demográficos y características de la población estudiada por género	70
TABLA 9: La estratificación de la ERC a estudio de acuerdo con las guías KDIGO	71
TABLA 10: Diferencias de TFG y proteinuria entre DM2 y No DM2.....	72
TABLA 11: Clasificación DM2 y No DM2 según TFG y UACR	73
TABLA 12: GNRI e incidencia de Malnutrición	74
TABLA 13: Comparación de Parámetros Epidemiológicos entre Malnutridos y No Malnutridos	75
TABLA 14: Diferencia en la Composición Corporal entra Malnutridos y No malnutridos en base a GNRI.....	76
TABLA 15: Malnutrición y parámetros nutricionales e inflamatorios.....	77
TABLA 16: Grupos Albúmina sérica y parámetros predictivos epidemiológicos.....	78
TABLA 17: Relación de los grupos de Albúmina sérica con los parámetros de composición corporal	79
TABLA 18: Comparación entre grupo Albúmina <4 gr/dl y > 4 gr/dl y parámetros BIVA	80
TABLA 19: Relación de la Albúmina con marcadores de Nutrición, Inflamación y riesgo cardiovascular.....	81
TABLA 20: Relación Grupo de Prealbúmina con los parámetros predictivos epidemiológicos	82
TABLA 21: Relación de Prealbúmina con parámetros de Composición Corporal.....	83
TABLA 22: Relación de Prealbúmina y marcadores Bioquímicos de inflamación y riesgo cardiovascular.....	85
TABLA 23: Relación de grupos de Ingesta proteica con parámetros epidemiológicos.....	86
TABLA 24: Anova ingesta proteica (NPNA) y parámetros de bioimpedancia	87
TABLA 25: Relación ingesta proteica (NPNA) y marcadores bioquímicos	88
TABLA 26: Proteína C Reactiva y marcadores predictivos epidemiológicos.	89
TABLA 27: Relación Parámetros BIVA y Marcador de Inflamación (PCR).....	90
TABLA 28: Proteína C Reactiva y parámetros Bioquímicos Nutricionales, inflamatorios y de riesgo cardiovascular	91

TABLA 29: Comparación de los grupos de Fibrinógeno con los Factores predictivos epidemiológicos	92
TABLA 30: Relación de Fibrinógeno con parámetros epidemiológicos y Composición Corporal	93
TABLA 31: Relación de Fibrinógeno con marcadores bioquímicos nutricionales, de inflamación y riesgo cardiovascular	94
TABLA 32: Grupo Población Voluntarios Sanos.....	95
TABLA 33: Comparación Composición Corporal de la población de voluntarios sanos con población ERC por género	96
TABLA 34: Diferencia de la composición corporal según el género	97
TABLA 35: Relación Grupos AF ^o y parámetros epidemiológicos	98
TABLA 36: Análisis relación Ángulo de Fase con marcadores nutricionales e inflamatorios	98
TABLA 37: Relación del Na-K ic con parámetros predictivos epidemiológicos	99
TABLA 38: Relación Na-K intercambiable y parámetros Composición Corporal.....	100
TABLA 39: Na-K celular intercambiable y parámetros bioquímicos	102
TABLA 40: Relación de los Grupos de MC% con parámetros predictores epidemiológicos	103
TABLA 41: Relación Masa Celular % y parámetros derivados de BIVA.....	104
TABLA 42: Correlación entre Masa Celular (%) y marcadores bioquímicos de Nutrición Inflamación y riesgo Cardiovascular	105
TABLA 43: Dinapenia en varones y predictores epidemiológicos	106
TABLA 44: Dinapenia en mujeres y predictores epidemiológicos	107
TABLA 45: Relación de Dinapenia en varones y parámetros BIVA	107
TABLA 46: Relación Dinapenia en mujeres y parámetros BIVA	108
TABLA 47: Relación de Dinapenia con parámetros bioquímicos	108
TABLA 48: TFG-EPI y Sarcopenia franca. Distribución por género	109
TABLA 49: Comparación entre Sarcopenia franca y No Sarcopenia de parámetros predictivos epidemiológicos	110
TABLA 50: Composición corporal Sarcopenia Franca vs No Sarcopenia	111
TABLA 51: Diferencia de la composición corporal según el género	112
TABLA 52: Compartimentos corporales que influyen en el Índice de Masa Corporal	113
TABLA 53: Distribución de la Obesidad Masa Grasa >35% en la población con ERC	114
TABLA 54: Distribución edad obesos vs no obesos por género	114
TABLA 55: Incidencia de Diabetes Mellitus entre Obesos	114
TABLA 56: Obesidad en varones y parámetros predictivos epidemiológicos.....	115
TABLA 57: Diferencia de la Composición corporal en Varones Obesos vs no Obesos.....	116
TABLA 58: Comparación de marcadores bioquímicos de nutrición e inflamación entre varones Obesos y no Obesos	117

TABLA 59: Relación de obesidad en Mujeres con parámetros predictivos epidemiológicos	118
TABLA 60: Diferencias en la composición corporal entre mujeres obesas y no obesas	118
TABLA 61: Diferencias de los parámetros bioquímicos nutricionales e inflamatorios entre mujeres Obesas y No obesas.....	119
TABLA 62: Comparación de los Grupos de Ácido Úrico y parámetros predictivos epidemiológicos	120
TABLA 63: Diferencia composición corporal con el marcador Ácido Úrico.....	121
TABLA 64: Ácido Úrico y relación con Marcadores bioquímicos.....	122
TABLA 65: Incidencia de Eventos cardiovasculares	123
TABLA 66: Análisis de mortalidad en los Eventos Cardiovasculares	125
TABLA 67: Clasificación de la cardiopatía en función de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.....	125
TABLA 68: Incidencia del Grupo FEVI con TFG y UACR.....	126
TABLA 69: Comparación Grupos FEVI con parámetros predictores epidemiológicos.....	126
TABLA 70: Diferencias entre FEVI conservada y reducida.....	127
TABLA 71: Diferencias de la Composición Corporal entre los eventos cardiovasculares .	128
TABLA 72: Comparación Grupo ateromatosis y predictores epidemiológicos	130
TABLA 73: Ateromatosis Carotídea. Diferencias con parámetros Composición Corporal	131
TABLA 74: Correlación de la ateromatosis carotídea con los parámetros de composición corporal	131
TABLA 75: Enfermedad Arterial Periférica y marcadores BIVA	132
TABLA 76: Enfermedad arterial Periférica y marcadores de ERC	132
TABLA 77: Características epidemiológicas en la cohorte AGEs en relación con los terciles de edad vascular.....	133
TABLA 78: Características de los parámetros de BIVA en la cohorte AGEs en relación con los terciles de edad vascular	134
TABLA 79: Características de los parámetros bioquímicos en la cohorte AGEs en relación con los terciles de edad SAF	135
TABLA 80: Descriptivos de la Fragilidad	135
TABLA 81: Fragilidad según Género	136
TABLA 82: Fragilidad y estatus DM2	136
TABLA 83: Fragilidad y riesgo de Insuficiencia cardíaca en DM2	137
TABLA 84: Fragilidad y Sarcopenia franca	137
TABLA 85: Composición corporal en Grupo de Fragilidad.....	138
TABLA 86: Análisis de necesidad de TRS en el seguimiento. Datos clínico demográficos.	139
TABLA 87: Inicio TRS o muerte como evento competitivo en función de la estimación del riesgo	140
TABLA 88: Riesgo inicio TRS con evento combinado TRS o Mortalidad.....	140
TABLA 89: Inicio TRS y Estimación de Riesgo de Inicio de TRS	141

TABLA 90: Riesgo de inicio de TRS o Muerte entre grupos Na-K intercambiable	142
TABLA 91: Riesgo de inicio de TRS o Muerte entre grupos MC%	143
TABLA 92: Riesgo de TRS o muerte en los Grupos AF	144
TABLA 93: Envejecimiento vascular influencia de inicio de TRS o muerte como evento competitivo.	145
TABLA 94: Desgaste Proteico Energético e Inicio TRS o muerte	146
TABLA 95: Relación de Dinapenia en varones y mujeres y el riesgo de TRS o Muerte.....	148
TABLA 96: Análisis Univariante de Terapia Renal Sustitutiva o Muerte como evento competitivo	149
TABLA 97: Análisis Multivariante de Inicio TRS o Muerte como evento competitivo	150
TABLA 98: Mortalidad en status diabético y No diabético	152
TABLA 99: Mortalidad según Función renal	153
TABLA 100: Mortalidad en Desgaste Proteico Energético	154
TABLA 101: Supervivencia del envejecimiento vascular	155
TABLA 102: Supervivencia del envejecimiento vascular según años de envejecimiento	156
TABLA 103: Tiempo de Mortalidad por Dinapenia	159
TABLA 104: Tiempo de Mortalidad por Fragilidad	160
TABLA 105: Análisis Univariante del Riesgo de Mortalidad	161
TABLA 106: Análisis Multivariante de Mortalidad factores implicados en la mortalidad	162

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Causas de Inflamación en ERC (43).....	10
FIGURA 2: Efectos de las alteraciones del metabolismo mineral en ERC (72)	18
FIGURA 3: Causas de DPE y Fragilidad en ERC.....	21
FIGURA 4: Consecuencias de la combinación de DPE y Fragilidad	22
FIGURA 5: Fundamentos BIVA. Cilindro conductor	32
FIGURA 6: Fundamentos BIVA. Relación entre R, Xc y AF	32
FIGURA 7: Diagrama esquemático de masa libre de grasa, agua total, agua intracelular, agua extracelular y masa celular (Ref 153).	33
FIGURA 8: colocación de los electrodos (Ref. 153).....	34
FIGURA 9: BIA vectorial con Grafico Vector Resistencia y Xc. (Ref 153)	35
FIGURA 10: BIVA. Diagrama esquemático de Composición Corporal	36
FIGURA 11: Vector Resistencia y Vector reactancia en Varones.....	70
FIGURA 12: Vector Resistencia y Vector reactancia en Mujeres.....	71
FIGURA 13: Diferencia en los vectores: Resistencia y Reactancia en los grupos Albúmina.	80
FIGURA 14: Vectores de Resistencia y Reactancia entre grupos de prealbúmina mayor y menor de 27 mg/dl	84
FIGURA 15: Comparación de los Vectores Resistencia y Reactancia en loss grupos Na-K ic	101
FIGURA 16: Vectores de Resistencia y Reactancia en los Grupos Ácido Úrico	122
FIGURA 17: Ácido Úrico ≥ 7 mg/dl y mortalidad Cardiovascular	123
FIGURA 18: Supervivencia en la población renal con eventos cardiovasculares	124
FIGURA 19: Inicio de TRS según los Grupos de Riesgo de TRS a 5 años.....	141
FIGURA 20: Na-K ic Riesgo de inicio TRS o Muerte.	142
FIGURA 21: MC% como riesgo de Inicio de TRS o Muerte.....	143
FIGURA 22: Ángulo de Fase como inicio de TRS o Muerte	144
FIGURA 23: Envejecimiento vascular. Influencia en inicio de TRS o Muerte.....	145
FIGURA 24: Influencia del Desgaste Proteico Energético en Inicio de TRS o Muerte.	146
FIGURA 25: Influencia de la Dinapenia en el varón sobre Inicio de TRS o Muerte.....	147
FIGURA 26: Influencia de la dinapenia en la mujer sobre Inicio de TRS o Muerte	147
FIGURA 27: Test de Kaplan Meier de mortalidad según género.....	151
FIGURA 28: Test de Kaplan Meier de Mortalidad entre Diabéticos y No Diabéticos.....	152
FIGURA 29: Mortalidad en los grupos de Función Renal	153
FIGURA 30: Mortalidad según estado de Nutrición GNRI	154
FIGURA 31: Mortalidad según años de envejecimiento vascular	155

FIGURA 32: Mortalidad según terciles de años de envejecimiento vascular.....	156
FIGURA 33: Mortalidad según el grado de proteinuria.....	157
FIGURA 34: Supervivencia según grupo Na-K intercambiable.....	158
FIGURA 35: Supervivencia según grupos de Ángulo de Fase	158
FIGURA 36: Supervivencia de Dinapenia en Varones y Mujeres	159
FIGURA 37: Mortalidad por Fragilidad.....	160

A wireframe human figure is centered on a rectangular pedestal. The figure is composed of a complex network of white lines forming a mesh that outlines the human form. The background is a solid, deep blue color. The text 'I. INTRODUCCIÓN' is overlaid in the center of the figure.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

A. GENERAL

La ERC se define como anomalías de la estructura o función renal, presente por más de 3 meses, con implicaciones para la salud (1). Los criterios que por sí mismos diagnostican ERC incluyen estimación del filtrado glomerular mediante fórmula TFG- EPI (eFG-EPI) (11) < 60 ml/min/1,73 m² o evidencia de daños renales tales como albuminuria patológica, histología o imagen, anomalías debidas a trastornos tubulares, o trasplante renal. El diagnóstico de ERC implica asignar causa y G (TFG: G1 a G5) y A (albuminuria: A1 hasta A3) categorías. G1 (TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²) y A1 (UACR < 30 mg/g); G2 (TFG 60-90 ml/min/1,73 m²) y UACR 30-300 mg/gr); G3 (TFG $\leq 60-30$ ml/min/1,73 m²) y UACR las categorías no son diagnósticas de ERC por sí mismas (2,3). Pero la proteinuria en sí constituye un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de muerte a nivel mundial.

TABLA 1: Clasificación ERC según TFG

Categoría TFG	TFG (ml/min/1.73 m ²)	Clasificación
G1	≥ 90	Normal o Alto
G2	60-89	Leve descenso
G3a	45-59	Leve a moderado descenso
G3b	30-44	Moderado a severo descenso
G4	15-29	Severo descenso
G5	< 15	Fallo renal

*Relación con adulto joven. **Incluyendo síndrome nefrótico (UACR > 2200 mg/gr crea)

Las guías KDIGO 2012 recomiendan estratificar los estadios en función de la TFG y UACR como sigue:

TABLA 2: Pronóstico ERC por TFG y UACR

				Categorías de albuminuria (descripción y rangos ^a)		
				A1	A2	A3
				Normal o ligeramente elevada <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderadamente elevada 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Gravemente elevada >300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías de TFG (m/min/1,73 m ²) (descripción y rangos)	G1	Normal o elevado	≥90			
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
	G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
	G4	Gravemente disminuido	15-29			
	G5	Insuficiencia renal	<15			

■ riesgo bajo (no hay enfermedad renal si no existen otras manifestaciones)
■ riesgo moderadamente elevado
■ riesgo alto
■ riesgo muy alto
^a Cociente albúmina/creatinina urinaria.
 TFG — tasa de filtración glomerular

B. EN NUESTRO ENTORNO

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema clínico y de salud pública cada vez más prevalente en todo el mundo afectando sobre el 8-16% de la población general (4,5). ERC se asocia con una evolución adversa, con disminución de la calidad de vida, aumento de la morbi-mortalidad y altos costes para el sistema de salud (6,7). Contribuye substancialmente al impacto negativo de las 4 enfermedades no comunicables de la OMS: cardiovascular, cáncer, enfermedad respiratoria crónica y diabetes (4,6,8).

Cuarenta millones de personas en Europa occidental padecen ERC. El número de pacientes que reciben tratamiento renal sustitutivo (TRS) aumentó en un 23% de 2006 a 2015. En TRS predominan los varones. La edad media de los pacientes que in es de 61,3 años, y el 19% tiene más de 80 años. En general, el 2% del gasto sanitario lo consume por TSR el 0,1% de la población. (9).

En comparación con otras regiones del mundo, Europa Occidental se beneficia de sistemas funcionales de atención de la salud, guías clínicas sobre enfermedades no transmisibles, potenciación de la calidad profesional sanitaria, alta disponibilidad de medicamentos esenciales, y una cobertura sanitaria universal más amplia. Uno de cada 10 europeos tiene enfermedad renal crónica (ERC); entre los factores que contribuyen se encuentran la creciente prevalencia de la diabetes y la obesidad, asociados al sedentarismo y hábitos nutricionales poco saludables y la dinámica asociada con el envejecimiento población (9-11).

En 2020, la nefrología en Europa se enfrentó a una serie de nuevos desafíos además de los ya conocidos como cambios en la demografía con envejecimiento de la población y desempleo.

El más importante lo constituye la pandemia mundial resultante del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARSCoV-2) virus (denominado enfermedad por coronavirus 2019 [COVID-19]) que causó 2.230.564 muertes y conllevó una serie de complicaciones asociadas de largo alcance incluyendo altas tasas de lesión renal aguda (AKI), mortalidad en el enfermo renal y riesgo de transmisión de infecciones entre personas vulnerables en centros de diálisis pacientes, y la suspensión de los servicios de trasplante para evitar inmunosupresión adicional en ese momento (12,13).

2. CONSECUENCIAS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SOBRE LA SALUD DE LA POBLACIÓN

El impacto del concepto actual de enfermedad renal crónica (ERC) en la población, médicos y autoridades sanitarias españolas ha sido bajo (14). En una publicación reciente, en una cohorte de personas con ERC, solo el 23% de los participantes fueron diagnosticados de ERC, cuando debería ser el 100%, mientras que el 29% estaban diagnosticados de cáncer y el 82% de hipertensión (15). Se espera que la ERC se convierta en la quinta causa mundial de muerte para 2040 y la segunda causa de muerte en España a antes de fin de siglo, época en la que 1 de cada 4 españoles tendrá ERC (16).

A pesar de la prevalencia significativa de la ERC a nivel mundial, las guías actuales con respecto a las recomendaciones basadas en el estilo de vida para el manejo de la ERC son escasas, y la mayoría se orientan hacia el control de la hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Las unidades de ERC dedican la mayoría de su tiempo a trabajar con

pacientes con ERC al objeto de retrasar la progresión de la ERC, prevenir la enfermedad renal terminal y las complicaciones asociadas a la progresión de la ERC.

Hay algunos factores de riesgo bien establecidos asociados con una rápida pérdida de la función renal y la progresión hacia la enfermedad renal terminal, como proteinuria, hipertensión arterial anemia, enfermedad del metabolismo óseo mineral y diabetes inadecuadamente controlada.

Nuevos marcadores de progresión han emergido en los últimos años y que han contribuido a implementar medidas de enlentecimiento de la progresión la ERC como son el papel del ácido úrico, obesidad, consejo dietético y nutrición, ejercicio y fomento de hábitos de vida saludables (17).

3. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. ENVEJECIMIENTO Y SENESCENCIA

El objetivo fundamental del manejo de la ERC consiste en la prevención del desarrollo ,enlentecer su progresión, así como tratar de corregir sus complicaciones. Recientemente, se ha demostrado que la fibrilación auricular (FA) contribuye a un deterioro rápido de la función renal y la puntuación CHA2DS2-VASc, un modelo de estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular para pacientes con FA, predice la progresión renal (18). Debido a la variabilidad y a la incertidumbre en la patogénesis de la ERC, las terapias eficaces siguen siendo un desafío y motivo para la investigación clínica.

El aumento de la esperanza de vida y el incremento porcentaje de personas mayores de 65 años en la población general, comprender que el envejecimiento conduce a una mayor susceptibilidad a la morbilidad, discapacidad y la fragilidad se ha convertido en una prioridad de salud pública.

El aumento de la longevidad en la mayoría de los países en desarrollo y desarrollados está provocando un envejecimiento global. Esta situación tiene un gran alcance con implicaciones para los sistemas de salud, que necesitan hacer frente a las crecientes demandas de servicios de atención médica. El 60% de los adultos mayores de 65 años padecen algún tipo de enfermedad crónica.

Síndromes como fragilidad, deterioro cognitivo y deterioro sensorial afectan de forma importante a los adultos mayores y dan como resultado una menor independencia. Muchos de estos problemas se magnifican en la población con ERC (19).

Entre adultos mayores, aproximadamente diagnosticados con ERC aproximadamente el 7% se engloba ERC estadio 1 a 2; el 30 % ERC en etapa 3 y el 5 % ERC en etapa 4 a 5 (20). Para aclarar la relevancia clínica de la ERC en adultos mayores, varios estudios han examinado el pronóstico con diferentes etapas de ERC. El mayor de estos análisis, Consorcio Chronic Kidney Disease Prognosis, incluyó a más de 2 millones de adultos de 46 estudios de cohorte englobando población general, alto riesgo y ERC (21). La mortalidad fue mayor en aquellos con niveles más altos de albuminuria y niveles más bajos de eGFR-EPI en todos los grupos de edad (22).

En el manejo de la ERC en esta población, se deben tener en cuenta otras comorbilidades, incluidas en la evaluación de los síndromes geriátricos. La fragilidad es un síndrome caracterizado por la pérdida peso, pérdida de fuerza y resistencia muscular, lo que lleva a mayor vulnerabilidad a los factores estresantes internos y externos. Es más frecuente en aquellos pacientes con ERC y se asocia con un aumento riesgo de mortalidad, ERC terminal e inicio precoz de tratamiento sustitutivo renal (TRS) (23-25). En los adultos mayores de 65 años con ERC establecida, la alta prevalencia de comorbilidades y síndromes geriátricos pueden complicar el manejo de la ERC y contribuir a tanto al infratratamiento como al sobretatamiento (26).

Dada la heterogeneidad en las características de los pacientes y sus preferencias, es importante considerar qué resultados son relevantes de forma individualizada al tomar decisiones sobre el tratamiento. Para unos primará la longevidad y para otros la calidad de vida y las actividades diarias (27). De cualquier forma es difícil en ocasiones deslindar en pacientes de edad avanzada que parte de la fragilidad aparece como consecuencia de la edad y qué parte corresponde a la ERC.

La idea de que el envejecimiento podría ser influenciado por el código genético y tendría un componente biológico modificable tiene menos de 20 años. Desde entonces, hemos llegado a entender que el envejecimiento es un complejo proceso biológico controlado por vías de señalización y factores de transcripción, muy similares a los procesos de enfermedad. El envejecimiento es un proceso molecular que puede ser estudiado y potencialmente manipulado (28). El hallazgo del gen Klotho en 1997 -Klotho era la diosa griega que teje el hilo de la vida- cuyo nombre se le dio a un gen que caracterizaba un fenotipo de envejecimiento acelerado. Su descubrimiento en un ratón transgénico al que se le había insertado fortuitamente su transgén

aleatoriamente en la región promotora del *klotho*, produjo un ratón prematuramente envejecido que reduce su vida al 5% al 6% (29,30). *Klotho* se expresa como una proteína de membrana y una proteína secretada, principalmente en las células tubulares distales del riñón. Su función principal parece ser la de cofactor o correceptor que regula la señalización del factor de crecimiento de fibroblastos 23 y activación del canal iónico TRPV5. Juega un papel importante en la homeostasis del fósforo. *Klotho* promueve la excreción de fosfato y la expresión reducida de *klotho* se asocia a la calcificación ectópica, aumento de las concentraciones de 1,25(OH)₂-vitamina D₃, hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo (31). Independientemente de su causa, la ERC se caracteriza por la pérdida de nefronas de forma progresiva e irreversible, reducción de la capacidad regenerativa renal, daño microvascular, cambios metabólicos, estrés oxidativo e inflamación, que finalmente resulta en fibrosis (32-35). Esta forma parte del proceso normal de reparación que se pone en marcha en respuesta a una lesión y preserva la arquitectura e integridad funcional del tejido. Por ello, la desregulación de este proceso conduce a la acumulación patológica de proteínas de la matriz extracelular (MEC), principalmente colágenos (33-35). En la ERC, la pérdida de podocitos y su reposición por ECM (denominada glomerulosclerosis), la tubular lesión celular y subsiguiente fibrosis tubulointersticial contribuye a la pérdida de nefronas (36). Estos procesos producen el reemplazo del tejido renal por ECM - el patrón patológico de la fibrosis- y concomitantemente el daño irreversible (37).

La inmunosenescencia implica una serie de alteraciones inducidas por el envejecimiento en el sistema inmunitario presentando dos características opuestas: respuestas inmunitarias defectuosas y aumento de la inflamación sistémica. El sistema inmunitario es modulado por factores intrínsecos y extrínsecos y sufre cambios profundos en respuesta al proceso de envejecimiento. Las respuestas inmunes son por lo tanto altamente dependientes de la edad. Las células senescentes tienen un secretoma distinto que consiste en profibrótico y factores proinflamatorios que pueden contribuir a la cicatrización de las heridas, desarrollo embrionario y supresión de tumores o su promoción. Por lo tanto, el secretoma de senescencia puede ser benéfico o perjudicial, dependiendo del contexto biológico (38).

Los datos emergentes muestran que la inmunosenescencia subyace con mecanismos comunes responsables de varias enfermedades relacionadas con la edad y es un estado dinámico que puede ser modificado y acelerado por factores ambientales no hereditarios y por intervención farmacológica (39).

En el riñón, los macrófagos y fibroblastos residentes están continuamente expuestos a componentes del ambiente externo, y los efectos de la reprogramación celular inducida por respuestas

inmunitarias locales, que se acumulan con la edad, podría tener un papel en el aumento de susceptibilidad a la enfermedad renal entre los ancianos.

Además, debido a que la ERC, especialmente en su etapa terminal, a menudo va acompañada de inmunosenescencia, que afecta a estos pacientes independientemente de la edad, y numerosas enfermedades renales están íntimamente asociadas con ella. Los procedimientos terapéuticos asociados dirigidos a la inmunosenescencia podrían ser de importante relevancia clínica (39-40).

4. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E INFLAMACIÓN

La inflamación sistémica en la ERC es un factor de riesgo establecido de mortalidad y un catalizador para otras complicaciones, que están relacionadas con un fenotipo de envejecimiento prematuro, incluyendo atrofia muscular, calcificación vascular y otras formas de enfermedad vascular prematura, depresión, osteoporosis y fragilidad. La inflamación urémica también está intrínsecamente relacionada con los mecanismos involucrados en el proceso de envejecimiento, como el acortamiento de los telómeros, la disfunción mitocondrial y la alteración de la detección de nutrientes, que puede tener un efecto directo sobre la función celular y tisular (41)

ERC se caracteriza por una mayor riesgo de mortalidad cardiovascular e infecciosa, así como por anomalías estructurales y funcionales de varios sistemas de órganos, más notablemente el cardiovascular, el sistema inmunitario y musculo-esquelético. Existen similitudes en el fenotipo entre ERC y el proceso de envejecimiento. Alrededor del 30-50% de ERCA, hemodiálisis (HD) y los pacientes de diálisis peritoneal (DP) evidencian una respuesta inflamatoria activa que se relaciona con eventos adversos. El persistente estado inflamatorio en ERC ha sido acuñado como “inflamación urémica”, en la literatura (42) similar al observado en varias enfermedades crónicas, así como en el proceso de envejecimiento en la población en general (“inflammaging”).

La inflamación crónica y el stress oxidativo se consideran vinculados a la enfermedad cardiovascular y ERC formando parte de un círculo vicioso, en el que la ERC conduce a un aumento de la inflamación y con ello al deterioro de la función renal. Han sido postulados varios mecanismos que conectan la ERC con inflamación crónica.

Estos incluyen disminución del aclaramiento de citoquinas que provoca aumento de citoquinas circulantes y marcadores inflamatorios. La inadecuada ingesta dietética de antioxidantes y la producción excesiva de radicales libres contribuyen al aumento al estrés oxidativo. Esto potencia el daño renal, mediante la lesión sistémica, amplificación del entre el daño oxidativo, la inflamación y la ERC.

Se postula que la inflamación crónica en la ERC probablemente dañe el endotelio vascular con el tiempo, resultando en su disfunción y finalmente aterogénesis. El daño endotelial mediado por la inflamación puede ser el quid de la diátesis ERC-inflamación-enfermedad cardiovascular, y la interrupción de este eje constituye un objetivo crucial (43,44).

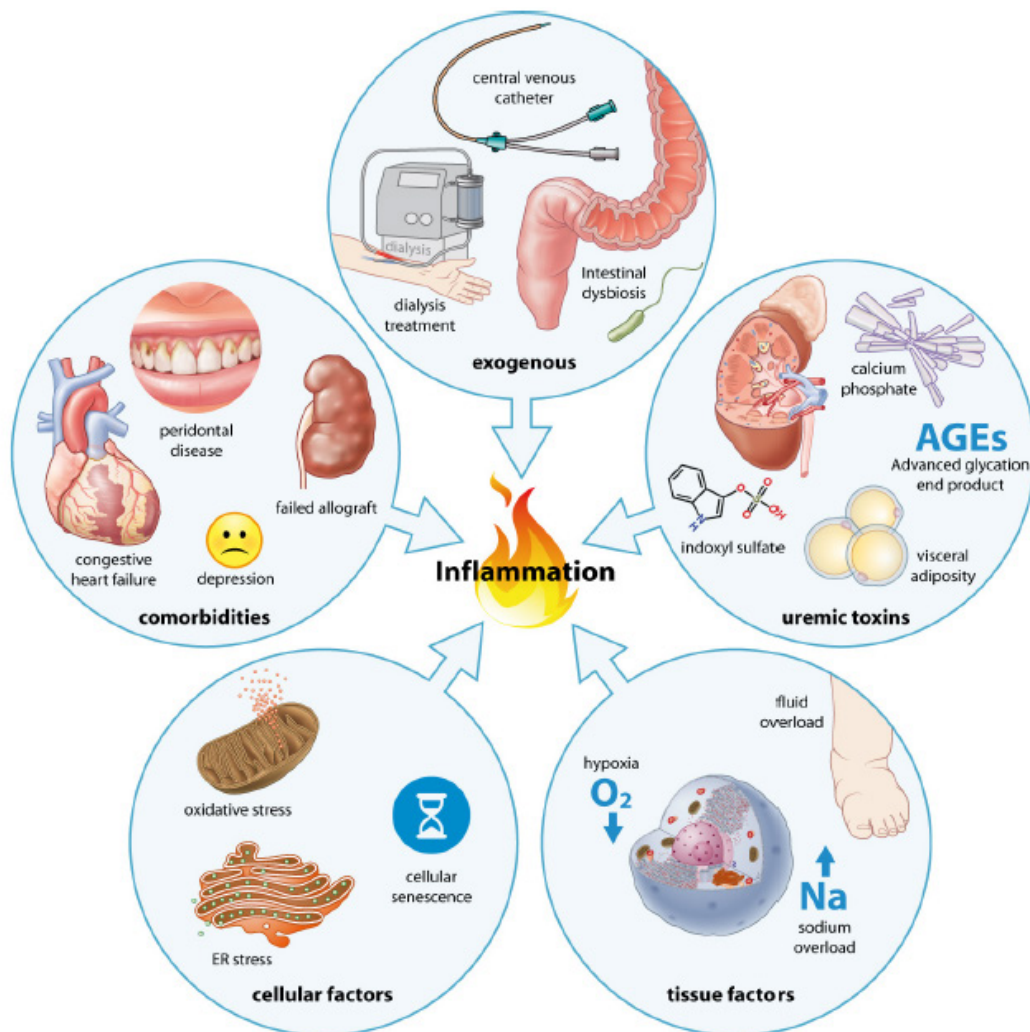


FIGURA 1: Causas de Inflamación en ERC (43)

La citoquina IL-1 juega un papel importante en la inflamación, lesión vascular y enfermedad renal.

La activación del sistema inmunitario innato en la ERC se caracteriza por un aumento de citoquinas proinflamatorias, como TNF, IL-1 e IL-6. La activación de los receptores tipo Toll-like transmembrana (TLR4), clásicamente asociados a patrones moleculares de activación por patógenos, inducen factores de transcripción, como NF- κ B. Este es el elemento que pone en marcha la secreción de citoquinas (45). Además, la IL-6 estimula la producción de proteína C reactiva (PCR).

La activación del NF- κ B también está regulado por el estrés oxidativo y por citoquinas, como TNF, conllevando a la autoestimulación del proceso inflamatorio (45,46).

El proceso inflamatorio es, bajo circunstancias fisiológicas, meticulosamente regulado, con un intrincado balance entre los marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Para el regulación del sistema inmunitario innato, la familia de las sirtuinas y más notablemente Sirtuin-1, proteína codificada por el gen SIRT-1, juega un papel importante, modulado por la inhibición de NF- κ B a través de diferentes vías, como AMPK, PGC-1 y PPAR (47).

La inhibición de sirtuina-1 también puede conducir a un desequilibrio entre M1/M2 proinflamatorios y antiinflamatorios favoreciendo la inflamación. Esta inhibición de Sirtuin-1 se ha observado con el envejecimiento y el síndrome metabólico y se relaciona con el estado inflamatorio. Destacan en este contexto observaciones recientes que indican que al menos dos miRNAs (hsamir-217 y hsa-mir-125b) regulan la actividad de sirtuina y AKT, así como las vías mTOR implicadas en la regulación de los procesos de envejecimiento celular a través de taxones proporcionando un vínculo bioquímico entre envejecimiento celular, estrés y respuesta al daño celular. Hsa-miR-125b es un componente crítico de una gama de fenómenos inmunológicos, incluidas las respuestas de defensa del huésped, autoinmunidad, diferenciación de células inmunitarias e IL-4 y expresión INF- λ cuyo papel en la inflamación urémica todavía debe ser establecido (48).

Las anomalías en la homeostasis en los tejidos pueden contribuir a la inflamación urémica siguiendo el concepto de “parainflamación”. Un importante potencial desencadenante de la inflamación urémica reside en la grasa visceral o “tejido adiposo”. Muchos pacientes con ERC muestran características de “obesidad sarcopenica” termino acuñado para describir un aumento progresivo de la masa grasa y una disminución en la masa de tejido magro comúnmente asociada con la inflamación (49). El aumento relativo de la masa grasa (visceral) puede contribuir a la inflamación vía proinflamatoria por adipoquinas, como leptina y visfatina.

Además, de acuerdo con la teoría de los efectos catalíticos de inflamación, la presencia combinada de sobrecarga de líquidos y la inflamación se asoció con un riesgo exponencial de mortalidad, en comparación con la presencia de sobrecarga de líquidos o inflamación aislada (50).

Los mecanismos detrás de la relación entre la sobrecarga de líquidos y la inflamación teóricamente puede explicarse por el aumento de la translocación de endotoxinas o fragmentos microbianos a través de un edema en la pared intestinal (“leaky gut”), por una disminución progresiva

de masa de tejido magro debido a inflamación sostenida o por translocación de líquido desde el espacio vascular hacia los compartimentos intersticiales, que pueden ser movilizado con los fármacos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) (51,52).

Sin embargo, si la acumulación intersticial de sodio contribuye a la inflamación persistente y/o tiene un papel causal en la patogenia del envejecimiento prematuro en la ERC aún no ha sido firmemente establecido.

Un factor recientemente estudiado lo constituye la contribución de la hipoxia tisular a la inflamación. Estudios en sujetos sanos han demostrado la activación de la respuesta inmunitaria innata, con aumento de IL-6 y PCR, así como por un aumento en las células killer en respuesta a la hipoxia. La hipoxia desencadena procesos adaptativos en todas las células nucleadas. HIF-1 media la expresión de enzimas glicolíticas, originando un cambio del metabolismo oxidativo al glucolítico. Este cambio metabólico tiene como resultado una mayor formación de superóxido, peróxido de hidrógeno y otros ROS tóxicos. Avances en el conocimiento de detección de oxígeno celular por una familia de prolinhidroxilasas (PHD) y su papel en la regulación del factor inducible por hipoxia (HIF) han llevado al descubrimiento de inhibidores de PHD como estabilizadores de HIF. (53,54). HIF regula una serie de procesos asociados con la respuesta inmune y la respuesta del huésped a la infección; en particular, HIF juega un papel clave en las actividades de las células T, las células B, las células dendríticas, macrófagos y neutrófilos. Miembros de la familia NF- κ B regulan la inflamación e interactúan con la vía PHD-HIF de manera que relacionan la inflamación con la hipoxia (54).

De ello se puede sugerir que, dados los efectos proinflamatorios de la hipoxia local y sistémica junto con los recientes hallazgos, existe una clara posibilidad de que la hipoxemia puede jugar un papel relevante en la génesis de la inflamación en ERC.

Un factor emergente con relevancia clínica tanto para la inflamación como para la inflamación en ERC es la afectación de la microbiota. La estimulación del factor de transcripción, NF- κ B, es el regulador clave de las citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, el aumento de la permeabilidad de las barreras intestinales favorece la translocación de productos bacterianos de origen intestinal, como se ha evidenciado por la presencia de fragmentos de ADN circulantes de patógenos intestinales (aeróbicos y anaeróbicos) en todas las etapas de la ERC.

El aumento de los productos bacterianos circulantes de origen intestinal activa la inmunidad innata, promueve la inflamación, aumenta la incidencia de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad. (55,56). Además, en varias publicaciones se ha establecido una estrecha correlación

entre la alteración de la comunidad microbiana intestinal y la progresión de la ERC (55,56). Una comparación del perfil de la microbiota entre los pacientes con ERC y una población sana mostraron una importante diferencia en la composición microbiana (57,58).

Varias moléculas han sido identificadas como toxinas urémicas, indoxyl sulfato (IS), sulfato de p-cresilo (PCS) y fenil sulfato (FS). Estas toxinas son parcialmente excretadas en pacientes con función renal residual a través del túbulo proximal (56).

Las toxinas urémicas, como las previamente mencionadas junto con el fosfato y los productos finales de la glicación avanzada (AGEs), pueden evocar vías inflamatorias directamente o mediada por el estrés oxidativo. Durante el proceso de envejecimiento, como resultado de la glicación no enzimática se produce un aumento del daño proteico. En este proceso, como resultado de la glicación no enzimática se produce un aumento del daño inducido por proteínas (59). Los AGEs constituyen una familia heterogénea de productos formados a través de reacciones no enzimáticas entre azúcares reductores y grupos amino libres en proteínas, lípidos o ácidos nucleicos, que pueden conducir al estrés oxidativo y al estrés del retículo endoplásmico y tienen efectos tóxicos a través de acciones prooxidantes e inflamatorias. En la matriz extracelular, los así llamados AGEs, causan cambios reticulares aberrantes, lo que resulta en una disminución de la elasticidad en los vasos que conduce a rigidez arterial e hipertensión, causando envejecimiento vascular (60). Los altos niveles de AGEs se asocian a múltiples enfermedades crónicas. AGEs pueden aumentar el grosor de la membrana basal glomerular, esclerosis glomerular, fibrosis tubulo-intersticial, y finalmente con el daño renal a través de diferentes mecanismos (inflamación, estrés oxidativo etc). La acumulación de AGEs está relacionada con ERC y se correlacionó positivamente con la creatinina sérica y negativamente con TFG. (60)

Así pues, la inflamación es una condición que se encuentra no sólo en la mayoría de los pacientes con ERC sino también en otras patologías crónicas en las que la pérdida de la masa muscular es una complicación común, como en el cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica, SIDA y envejecimiento (61). Debido a que los marcadores inflamatorios circulantes son importantes predictores de evolución en la ERC, constituyen un objetivo terapéutico relevante. Estos marcadores como TNF, IL-1 e IL-6 condicionan la degradación del músculo.

Por último, los “factores sistémicos”, como la depresión, así como los factores socioeconómicos y psicosociales y el pre-condicionamiento epigenético asociado, pueden contribuir a la inflamación en ERC (61).

5. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular es una de las complicaciones más importantes en pacientes con ERC. De hecho, el 50% de los pacientes ERCA fallecen por esta causa. Por lo tanto, la prevención de la enfermedad cardiovascular es un elemento crucial en la gestión de la ERC. Una prevención eficaz de las enfermedades cardiovasculares consiste en la evaluación del riesgo CV. Sin embargo, todavía hay controversia sobre el uso de la información sobre las medidas clave que definen la ERC (TFG y UACR) en el cálculo de la predicción del riesgo cardiovascular y cómo optimizar ese riesgo cardiovascular (62).

Los riesgos de mortalidad de todas las causas de causa cardiovascular fueron evaluados en las Guías KDIGO de 2012 (1). A medida que progresa la ERC aumenta el riesgo en todos los casos. En el caso de la ERCA aumenta hasta 6 veces el riesgo de mortalidad CV (Tabla 3).

TABLA 3: Riesgo de Mortalidad Total y Cardiovascular KDIGO 2012 Kidney Int. 2013 (1)

	All-cause mortality				Cardiovascular mortality			
	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
⚡GFR > 105	1.1	1.5	2.2	5.0	0.9	1.3	2.3	2.1
⚡GFR 90-105	Ref	1.4	1.5	3.1	Ref	1.5	1.7	3.7
⚡GFR 75-90	1.0	1.3	1.7	2.3	1.0	1.3	1.6	3.7
⚡GFR 60-75	1.0	1.4	1.8	2.7	1.1	1.4	2.0	4.1
⚡GFR 45-60	1.3	1.7	2.2	3.6	1.5	2.2	2.8	4.3
⚡GFR 30-45	1.9	2.3	3.3	4.9	2.2	2.7	3.4	5.2
⚡GFR 15-30	5.3	3.6	4.7	6.6	14	7.9	4.8	8.1

Se suele predecir el riesgo cardiovascular ERC usando los factores no tradicionales (por ejemplo, presión arterial y lípidos) y no tradicionales (p. ej., score calcio arterial coronario y Troponina de alta sensibilidad [TnT-hs]). El valor de los predictores no tradicionales puede ser particularmente importante en pacientes con ERC porque se reportan de manera subóptima para predecir enfermedades CV en esta población. (63). Un reciente el metanálisis exploró la mortalidad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular como parámetros evolutivos de interés. El resultado fue que tanto la TFG como UACR se asociaron independientemente con la evolución de los 4 eventos (64). Además, estas medidas claves de ERC mejoraron significativamente la predicción del riesgo de los cuatro eventos cardiovasculares más allá de los tradicionales factores de riesgo cardiovascular. El hallazgo relevante fue que la predicción fue más fuerte en los resultados de la mortalidad cardiovascular y la insuficiencia cardíaca que para la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular.

Este mismo estudio amplió recientemente el metanálisis a la enfermedad arterial periférica (EAP). Examinaron la TFG y UACR en relación con EAP, hospitalizaciones relacionadas, revascularización en miembros inferiores y amputaciones en 21 cohortes con más de 800.000 pacientes. Los autores también encontraron el TFG y UACR como predictores independientes de EAP (65). Comparando el TFG ≥ 90 ml/min /1.73m² y UACR < 10 mg/gr crea con TFG ≤ 30 ml/min/1.73 m² y UACR >300 mg/gr crea el riesgo de EAP se incrementaba 6 veces (Tabla 4).

TABLA 4: Riesgo de amputaciones y Enfermedad arterial Periférica (65)

Study-Specific Peripheral Artery Disease					
eGFR	ACR / Dipstick				Overall
	<10 / Dip "-"	10-29 / Dip "+"	30-299 / Dip "1+"	≥300 /Dip ">2+"	
≥90	Ref	1.31 (1.19-1.45)	1.82 (1.65-2.01)	3.16 (2.61-3.84)	Ref
75-89	0.94 (0.87-1.01)	1.22 (1.11-1.34)	1.84 (1.68-2.03)	3.14 (2.61-3.79)	0.95 (0.91-1.01)
60-74	0.97 (0.89-1.04)	1.29 (1.18-1.41)	1.87 (1.71-2.05)	2.97 (2.54-3.48)	0.98 (0.93-1.04)
45-59	1.24 (1.13-1.36)	1.63 (1.46-1.81)	2.07 (1.87-2.29)	3.39 (2.93-3.92)	1.23 (1.16-1.31)
30-44	1.78 (1.58-2.01)	1.99 (1.72-2.30)	2.51 (2.23-2.83)	3.92 (3.36-4.58)	1.57 (1.46-1.70)
<30	2.84 (2.28-3.53)	2.84 (2.18-3.71)	3.58 (3.06-4.19)	5.76 (4.90-6.77)	2.42 (2.20-2.66)
Overall	Ref	1.31 (1.25-1.37)	1.79 (1.71-1.86)	2.80 (2.62-3.00)	
Leg Amputation					
eGFR	ACR / Dipstick				Overall
	<10 / Dip "-"	10-29 / Dip "+"	30-299 / Dip "1+"	≥300 /Dip ">2+"	
≥90	Ref	1.59 (1.21-2.08)	2.17 (1.62-2.90)	8.02 (5.45-11.80)	Ref
75-89	0.90 (0.72-1.13)	1.94 (1.47-2.55)	3.16 (2.44-4.11)	7.21 (4.34-11.99)	1.04 (0.90-1.20)
60-74	1.02 (0.81-1.30)	1.83 (1.36-2.48)	3.25 (2.50-4.23)	5.17 (3.02-8.86)	1.09 (0.93-1.27)
45-59	1.54 (1.12-2.14)	2.81 (1.95-4.06)	3.96 (2.87-5.48)	9.30 (6.11-14.15)	1.61 (1.32-1.96)
30-44	2.12 (1.33-3.38)	4.37 (2.84-6.74)	4.43 (2.90-6.76)	10.27 (6.03-17.50)	2.13 (1.68-2.69)
<30	3.16 (1.67-5.99)	5.77 (2.87-11.60)	7.39 (4.72-11.57)	10.61 (5.70-19.77)	2.59 (1.97-3.40)
Overall	Ref	1.88 (1.64-2.16)	2.82 (2.47-3.23)	6.04 (4.97-7.35)	

Es importante tener en cuenta que la insuficiencia cardíaca tiene mayor incidencia que la enfermedad coronaria o el ACVA en los pacientes con ERC (66).

La Troponina T de alta sensibilidad (TnTus) y el péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) son excelentes predictores de la insuficiencia cardíaca (IC) en la población general (67). Dado que la insuficiencia cardíaca es el evento cardiovascular más común en ERC, los marcadores como TnT-us y NT-proBNP de insuficiencia cardíaca son atractivos marcadores en la predicción cardiovascular en poblaciones con ERC. TnT-us y NT-proBNP se asocian fuertemente a la incidencia de IC en pacientes con ERC leve a grave. Las elevaciones en estos biomarcadores pueden indicar cambios subclínicos en el volumen y en el estrés miocárdico que posteriormente contribuyen a la expresión clínica de la IC (67).

La disminución de TFG se asocia con un depósito fluido de tejido fibrótico en el intersticio miocárdico- fibrosis intersticial miocárdica- y pérdida de la función cardíaca. Esta fibrosis es la consecuencia de las alteraciones mediadas por fibroblastos cardíacos en el turnover de las fibras de colágeno fibrilar que conducen a su excesiva síntesis y su depósito. La acumulación de tejido fibrótico rígido altera las propiedades mecánicas del miocardio, contribuyendo así al desarrollo de la IC (68).

Los pacientes que presentan ERC e IC padecen importante sintomatología, alto número de hospitalizaciones, alta mortalidad y el progresivo envejecimiento de la población conduce a un mayor número de personas afectas (68). Los pacientes con fibrosis miocárdica presentan disfunción del ventrículo izquierdo (diastólica y sistólica), arritmias y trastornos de la perfusión miocárdica haciendo al miocardio más rígido.

La ecocardiografía evaluando la rigidez longitudinal y global del ventrículo izquierdo (GLS) determina la deformación del miocardio tanto a nivel segmentario como global, permitiendo la caracterización del tejido miocárdico [46]. A este respecto, el alcance de la fibrosis se ha relacionado con el grado de reducción GLS en pacientes con IC (69). Si bien se ha obtenido un GLS reducido en todos estadios de TFG y en pacientes en TRS [47]. Aún no hay datos disponibles sobre este parámetro en poblaciones en ERC cuando presentan IC (70).

La fibrosis miocárdica se ve influenciada por UACR y por las alteraciones del metabolismo óseo mineral, parámetros que han resultado tener una influencia significativa en la reducción de GLS en población ERC G1-G5ND (71).

Las alteraciones del metabolismo óseo mineral como consecuencia de la progresión de la ERC tienen una influencia relevante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en muchos estudios epidemiológicos. Estos cambios provocan alteraciones en la homeostasis de los iones minerales, calidad del hueso y calcificación extraósea ectópica. El paradigma imperante fundamental del desarrollo de la alteración se centra en el manejo anormal del fósforo, calcio y vitamina D (72) (Figura 2).

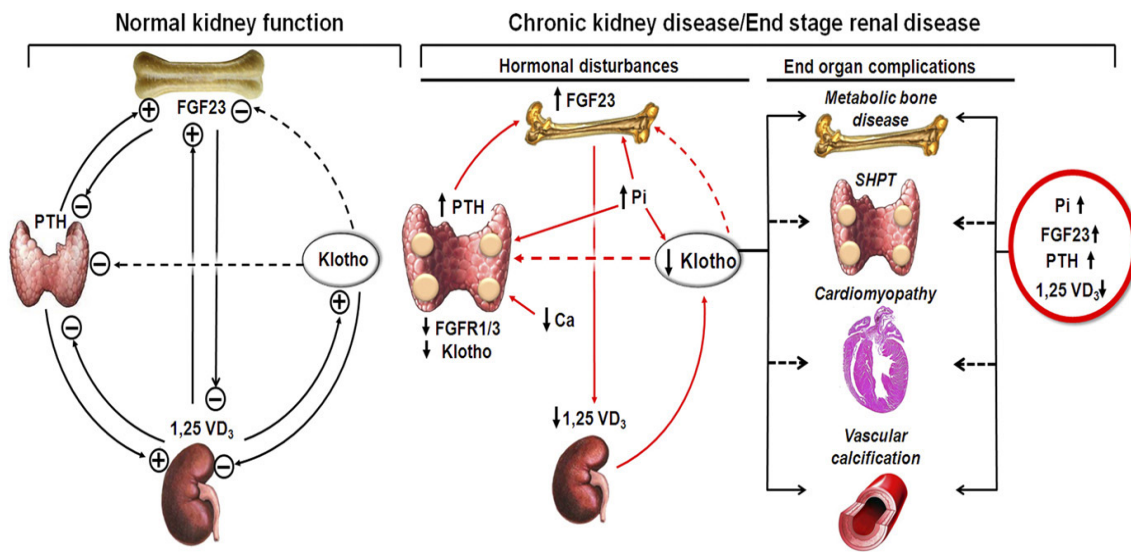


FIGURA 2: Efectos de las alteraciones del metabolismo mineral en ERC (72)

A medida que disminuye la TFG la capacidad de filtrar y excretar de la carga de P se ve alterada requiriendo un aumento de la fracción de excreción de P para mantener el balance. La excreción fraccionada de fósforo es controlada por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) y la hormona paratiroidea (PTH), cada uno de los cuales reduce la expresión de los cotransportadores de fosfato de sodio en el túbulo proximal del riñón.

El FGF23 y la PTH aumentan en la ERC, inhibiendo la Vitamina D, alterando el metabolismo óseo mineral. La PTH estimula la transcripción de 1- α hidroxilasa, que convierte la 25-hidroxivitamina D(25-D) en 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-D), mientras que el FGF23 la inhibe (72).

FGF23 crea un estado de deficiencia de 1,25-D que disminuye los niveles de calcio sérico y estimula aún más la PTH. Simultáneamente se produce una pérdida de la expresión del gen α -klotho, el correceptor de FGF23. Klotho es una proteína de membrana que interactúa con los receptores de FGF para aumentar su especificidad por el FGF23 y conducir las vías de señalización responsables de sus efectos sobre el equilibrio de iones y metabolismo de la vitamina D (73).

Es ampliamente recogido en la literatura que los niveles elevados de P se asocian con alto riesgo de caídas y mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca en pacientes con ERC y población en general (74,75). La deficiencia de vitamina D es el vínculo central entre FGF23, klotho, fósforo, PTH y calcio.

Numerosos estudios observacionales establecen una asociación entre niveles bajos de vitamina D con la incidencia de varios fenotipos cardiovasculares, incluida la mortalidad cardiovascular

y eventos cardiovasculares importantes, siendo la mayoría de los estudios centrados en los niveles de 25-D (76,77). Sin embargo los estudios no muestran una fuerte evidencia en diferentes poblaciones.

Las alteraciones del metabolismo óseo mineral en la ERC a nivel cardiovascular se asocian con:

- a. Función vascular y endotelial:** La calcificación vascular es frecuente y aparece prematuramente en pacientes con ERC, lo que provoca una disminución de la distensibilidad vascular y daños en los órganos diana. Los estímulos procalcificantes en la ERC incluyen niveles elevados de P, uso excesivo de vitamina D, uso quelantes calcicos, calcio del dializado, e inflamación. Estos efectos pueden exacerbarse en las cuales existan insuficientes niveles de inhibidores de la calcificación como pueden ser niveles bajos de Mg, déficit de vitamina K, déficit de klotho (78,79).
- b. Hipertensión y activación del SRAA:** La hipertensión arterial es un factor de riesgo importante en las enfermedades cardiovasculares, incluida la enfermedad coronaria, AC-VAs y la IC, con una carga cada vez mayor a nivel mundial. El déficit de vitamina D se ha asociado desde hace tiempo a la hipertensión. Altos niveles de vitamina D inhiben la renina, el RAAS y potencialmente disminuyen la presión arterial. (80). Una dieta de alto contenido en P también eleva la TA mediante el estímulo directo de la renina y SRAA (81). FGF23 también aumenta la TA de forma indirecta por inhibición de la 1-25 Vitamina D o por activación directa del SRAA (82).
- c. Alteraciones de la geometría cardíaca y de su función.** En estudios llevados a cabo en humanos, P, vitamina D, PTH y FGF23, se asocian con cambios de la estructura cardíaca y/o de su función que son independientes de la TA. Niveles elevados de FGF23 se han relacionado con hipertrofia ventricular izquierda, remodelación concéntrica y excéntrica y disfunción diastólica con asociaciones independientes encontradas en adultos y niños independientemente que tengan o no ERC (83,84).

En el marco actual, en el que los efectos cardíacos adversos del FGF23 se basan en la señalización independiente de klotho, se sugiere un paradigma unificador en el que el FGF23 elevado unido a la expresión baja de Klotho aumenta la señalización FGF23 de los efectos adversos independientemente de Klotho (85,86). Con esto en mente, la intervención para reducir el FGF23, aumentar el klotho, o ambos, debe evaluarse en pacientes con ERC al objeto de mejorar el remodelado y la función cardíaca.

Una dieta baja en P podría ser una estrategia junto con el aporte de 25-D al objeto de aumentar el klotho. Ensayos clínicos llevados a cabo con Vitamina D en pacientes con ERC hasta la fecha no han demostrado efectos esperados sobre la remodelación cardíaca, hasta la fecha (87).

d. Alteraciones del ritmo cardíaco y Muerte súbita: El manejo de las alteraciones del metabolismo óseo mineral es complejo debido al papel crítico que tiene el Ca^{++} y el Mg^{++} en la conducción cardíaca. En la ERC se caracteriza por hipocalcemia asociada a niveles deficientes de 1,25 D. Esto unido al tratamiento con vitamina D, captadores de P, calcimiméticos pueden afectar a los niveles de los iones divalentes como evento adverso.

El uso en hemodiálisis de baños bajos en Ca (2.5 Meqv/L) y Mg (< 1.0 Meqv/L) se ha asociado a muerte súbita de probable origen arritmogénico (88).

Otros metabolitos minerales, incluidos niveles altos de FGF23 y bajos de klotho, se han asociado con arritmias como la fibrilación auricular en algunos estudios, posiblemente debido a efectos en el remodelado cardíaco.

6. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO

El término “Desgaste Proteico Energético ” (DPE) ha sido acuñado por la International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) para describir una condición clínica, consistente en el agotamiento de las reservas proteicas y energéticas que se observan en la progresión de la ERC y que conduce a cambios en la composición corporal de los pacientes (89,90). Su prevalencia, pobremente definida hasta la fecha, varía entre 50-75% en pacientes con ERC estadios 4 y 5ND, y del 18-54% en el resto de los estadios de ERC. En TRS su prevalencia alcanza casi el 80% en DP (91,92) y del 63% en HD. La prevalencia en el trasplante renal es muy similar a los ERC variando entre 28% -52% (90- 93).

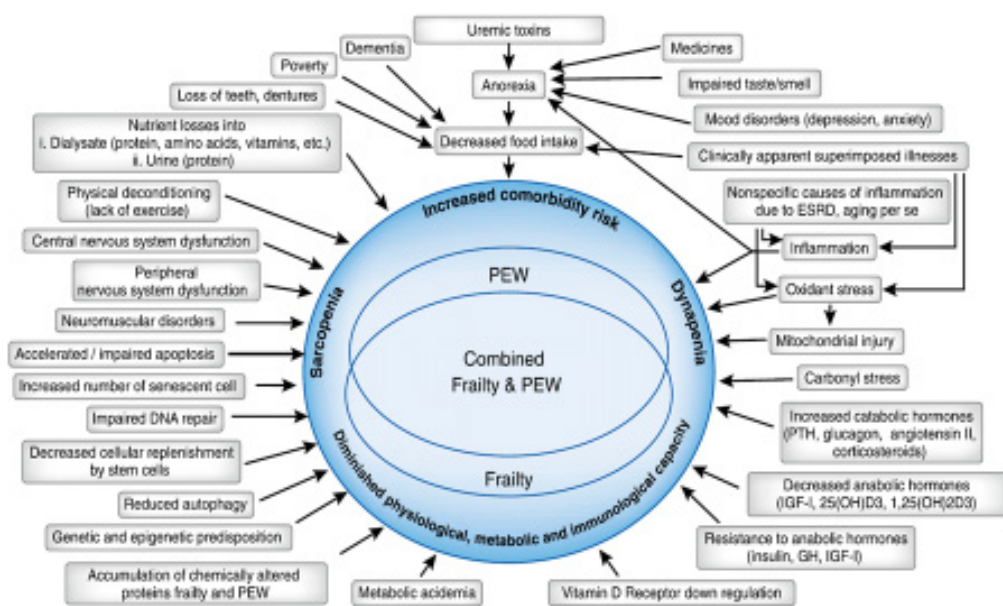
Por ello, es necesaria una evaluación más rigurosa de la prevalencia del DPE para sopesar la magnitud del problema, evaluar la necesidad de una mayor atención médica, asignación de recursos sanitarios, y evaluación de la prevalencia esperada del DPE para la planificación de los recursos.

El término DPE se utiliza en vez de la desnutrición proteico-energética, porque algunas causas de DPE no están relacionadas a la ingesta inadecuada de nutrientes (94). Las consecuencias del

DPE son variadas e importantes, con un impacto negativo en no solo el pronóstico de los pacientes, las complicaciones, el manejo, y calidad de vida sino también en economía de la salud (90-93). A pesar de su relevancia, el DPE a menudo pasa inadvertido y no tratado, por lo que no se considera una prioridad clínica.

Tomar una mayor conciencia de la DPE en la ERC comienza por reconocer su prevalencia a lo largo de su progresión (95). Esta evaluación se ve limitada en la literatura existente por múltiples factores, incluida la falta de definiciones estandarizadas del DPE, variabilidad de las herramientas utilizadas, estudios con pequeño tamaño muestral y diferencias en las realidades socioeconómicas de los países en los que se realizaron los estudios.

Por otro lado, influye la formación de los profesionales de la salud, conocimiento y experiencia, así como el método diagnóstico utilizado para definir a los pacientes con DPE (es decir, detección de DPE por métodos distintos a SGA/MIS). La ausencia de un método de diagnóstico que sea el “gold estándar” para determinar DPE hace difícil determinar la prevalencia del DPE. La amplia variabilidad y la escasez de datos en ERC hace a esta patología atractiva para su estudio y convierte al DPE en una inaceptable complicación que abarca todo el espectro de la ERC (Figura 3).



J Am Soc Nephrol 24: 337–351, 2013.

FIGURA 3: Causas de DPE y Fragilidad en ERC

Una población vulnerable en ERC la constituyen las personas mayores de 75 años que aportan una proporción cada vez mayor de pacientes con ERC, incluidos los pacientes en TRS. A esta población se añaden a los procesos fisiológicos de envejecimiento y senescencia los derivados de las patologías asociadas como DPE, sarcopenia, dinapenia y caquexia convirtiéndolos en pacientes frágiles haciéndolos vulnerables y con una adversa evolución. La fragilidad es señalada por distintos autores como un fuerte predictor de discapacidad, hospitalización, caídas, pérdida de la movilidad y enfermedad cardiovascular (96,97) (Figura 4).

Dos conceptos relacionados con DPE son dinapenia y sarcopenia. Dos definiciones comunes para la sarcopenia son la disminución progresiva de masa muscular causada por el envejecimiento, que resulta en la disminución de la capacidad funcional muscular, o simplemente, disminución de la masa muscular en los ancianos. Dinapenia, e define como la pérdida de fuerza con el envejecimiento (98,99).

Sarcopenia según EGWOP en 2018 (100) la describe como probable si existe una fuerza muscular baja y se confirma al asociarse una calidad o masa muscular baja. Los puntos de corte establecidos por el consenso son en varones: Dinametría < 27 Kg y masa muscular < 20 Kg; y en mujeres: Dinametría < 16 Kg y Masa muscular < 16 Kg., constituye un trastorno progresivo y generalizado del músculo esquelético que se asocia con una mayor probabilidad de caídas, fracturas, discapacidad física, hospitalizaciones y mortalidad.

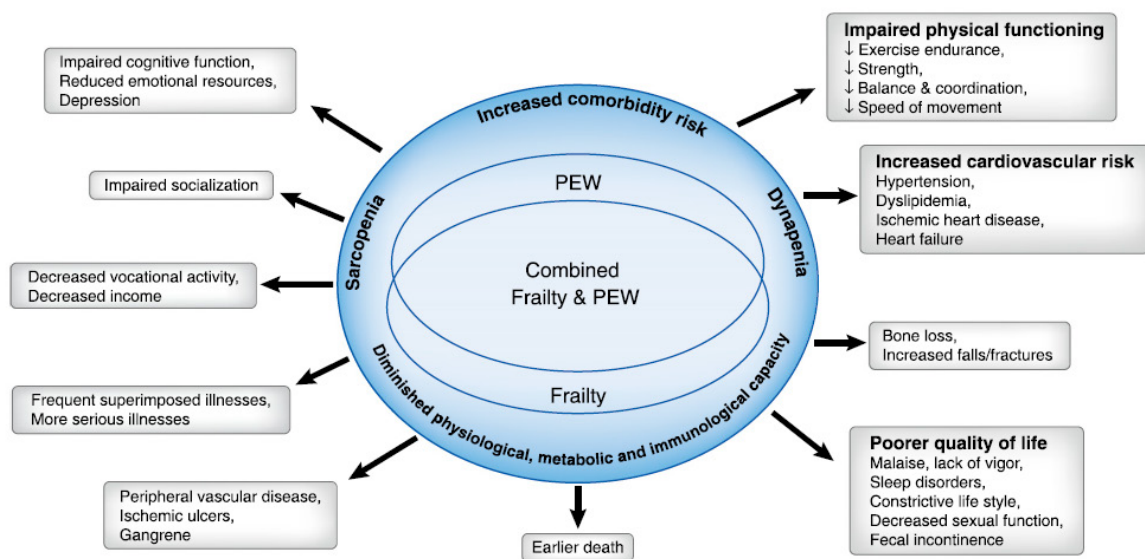


FIGURA 4: Consecuencias de la combinación de DPE y Fragilidad

La «caquexia» representa un complejo síndrome metabólico asociado a una enfermedad crónica y está caracterizado por pérdida gradual del tejido muscular, acompañado o no por pérdidas concomitantes de reservas grasas. Por ello la caquexia representa, un grado extremo de consunción que raramente se observa en la enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (97,99).

La obesidad, definida por la Sociedad Internacional de Obesidad en varones con un porcentaje de grasa >25% y en mujeres >35% constituye una pandemia mundial y una causa muy relevante de ERC (101-104).

El espectro de sobrepeso, obesidad y diabetes tipo 2 en la salud de la población tiene relación con la Nefrología con implicaciones que afectan: (1) la población, (2) a la enfermedad renal, (3) nefrólogos, y (4) nefrólogos investigadores. La creciente prevalencia en niños, adultos jóvenes y las poblaciones que van envejeciendo y se hacen menos activas, presagian más enfermedades renales relacionadas con la obesidad a nivel poblacional en las próximas décadas, con importantes implicaciones para los servicios de Nefrología.

Para la población general, la obesidad aumenta el riesgo de diversas enfermedades como hipertensión, ERC, osteoartritis, infecciones, apnea del sueño y diabetes mellitus, esta última constituye la causa más frecuente en la actualidad de ERC.

La obesidad hace que el manejo de la hipertensión sea más complejo y el control de la presión arterial en ERC constituye un reto. Puede acelerar diversas formas de ERC mediante la hiperfiltración glomerular a través del aumento de la presión y flujo intraglomerular, a lo que se asocian los efectos de las adipocinas sobre las células del parénquima renal.

Está bien establecido que la obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica con múltiples comorbilidades asociadas. El tejido adiposo, que funciona como un órgano endocrino, está infiltrado con macrófagos y otras células inmunitarias como linfocitos T y B y células dendríticas (105). El microambiente del tejido adiposo blanco, se localiza a nivel omental, mesentérico, retroperitoneal, hepático, tejidos perirrenales, gonadales y pericárdicos y contiene una serie de células que incluyen macrófagos, neutrófilos, células T CD4 y CD8, células B, neutrófilos, mastocitos, linfocitos T helper y linfocitos T killer (106). La obesidad evidencia un aumento de macrófagos M1 y una disminución de macrófagos M2 y del número de células T reguladoras. Las células T reguladoras y los macrófagos M2 tienen funciones reguladoras que implican IL-10 y otros mecanismos que inhiben la respuesta proinflamatoria.

La infiltración de los macrófagos conduce a una liberación importante de angiotensina y múltiples citocinas proinflamatorias, incluidas IL-6 e IL-1b.

Además, el tejido adiposo secreta adipoquinas que incluyen leptina, adiponectina, resistina, angiopoyetina, factor de crecimiento endotelial vascular y catepsinas (107).

Los estudios epidemiológicos han indicado que existe una importante componente genético en el desarrollo de la obesidad. Los estudios familiares han demostrado que la obesidad a menudo se evalúa en familias independientemente si los miembros conviven e independientemente del ejercicio y del tipo dieta (108). Se ha estimado que la herencia de la obesidad es aproximadamente del 30%, lo que indica que los componentes genéticos tienen una influencia importante en el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Se han identificado varios genes con una fuerte penetrancia en el riesgo de obesidad, por ejemplo, el locus asociado a la masa grasa.

La obesidad se ha relacionado con disregulación del apetito y pérdida del control de la alimentación y también con DM2 (109-111). El receptor 4 de la melanocortina (MR4) está asociado con la masa grasa y el riesgo de obesidad (112).

Por último, la apolipoproteína L1 (APOL-1) se ha relacionado con el riesgo de ERC; sin embargo, el conocimiento de su mecanismo de acción en la progresión de la ERC es limitado. Estudios en el que se comparan los marcadores de ADN en todo el genoma (GWAS) han identificado variantes genéticas vinculadas a más de 700 loci que median en la herencia de la obesidad definida por el IMC, y más de 400 loci para DM2 (113-115).

Curiosamente, el análisis de loci asociados con la obesidad indica que el sistema nervioso central ejerce un papel clave en la regulación del peso corporal. El gran número de loci genéticos asociados sugiere que la obesidad es compleja y multifactorial y probablemente compuesta por diversos mecanismos patogénicos moleculares que originan diversos síndromes de obesidad.

La comprensión de los mecanismos de los loci individuales se encuentra, actualmente, en sus albores. Sin embargo, un mayor y profundo conocimiento de los mecanismos genéticos ofrece la posibilidad de desarrollar terapias de precisión con medicamentos orientadas hacia genotipos específicos.

Además de la base genética de la obesidad, el entorno también juega un papel importante. La dieta y el ejercicio son la clave de factores ambientales que modulan la obesidad y tienen un

papel importante en la epidemia actual. Estilos de vida, particularmente en los países económicamente desarrollados, consistentes en comidas rápidas altamente procesadas y un ejercicio limitado, que posteriormente contribuye a un entorno obesogénico (116).

En épocas ancestrales los seres humanos por su tipo de vida para cazar y realizar largos recorridos realizaron un importante ejercicio físico y consumían dietas hipercalóricas para sobrevivir.

Se ha estimado que los Neanderthals consumieron aproximadamente 7.000 calorías por día y alimentos ricos en grasas preferentemente médula ósea y cerebro en vez de carnes rojas. (117). Nuestros estilos de vida agrícolas se han vuelto predominantes sólo durante los últimos 15.000 años aproximadamente, mientras que el de los cazadores prevalecieron quizás 1.000.000 de años. Estos argumentos sugieren que nuestro genoma ha evolucionado hacia una dieta de alto consumo calórico, siendo en la actualidad predominante, conllevando un estilo de vida menos adecuado. Por ello un reto en el manejo de la obesidad, es el desajuste que puede ocurrir entre la predisposición genética y el estilo de vida obesogénico contemporáneo de alta ingesta energética y bajo consumo. Curiosamente, en un estudio de evaluación de riesgos de los efectos de la comida rápida y la puntuación de riesgo genético, ambos factores contribuyeron al riesgo de obesidad, pero de forma independiente (116).

Aunque los mecanismos no han sido establecidos definitivamente, la modificación de la microbioma intestinal es una importante hipótesis. Los cambios de la microbioma intestinal en pacientes obesos promueven la ganancia de peso mediante la extracción de energía de la dieta y la inducción de inflamación. En estudios seminales, la transferencia fecal de sujetos humanos obesos a ratones libres de gérmenes indujo obesidad, aunque no ocurrió lo mismo en la transferencia fecal de sujetos delgados. Por lo tanto, parece que la microbioma intestinal juega un relevante papel en la patogenia de la obesidad (118). Así mismo, en la ERC se producen cambios en la microbioma inducidos por la acumulación de toxinas urémicas, la dieta y el descenso de la función renal (119).

Aunque la elevada adiposidad y la reducción de la masa muscular y su función han sido evaluadas en pacientes con ERC, los estudios, en general, no contextualizan la obesidad sarcopénica como condición única que la relacione con los factores de riesgo y de evolución en esta población. La excepción es el estudio reciente en el que se asoció la obesidad sarcopénica con baja actividad física en pacientes en hemodiálisis (120).

7. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

Se reconoce la composición corporal (CC) como un marcador del estado nutricional, que refleja la MG y reservas de proteínas somáticas. La CC va cambiando a lo largo de la vida en función de la edad, de los hábitos nutricionales y el grado de actividad física, condicionando un aumento de la masa grasa abdominal, descenso de la masa muscular y aumento de la ingesta energética que puede conducir al aumento de peso (121). En la ERC se añaden los procesos asociados a la enfermedad como los mencionados anteriormente (122,123).

Por todo ello, la evaluación de la CC tanto en poblaciones sanas como con diferentes patologías recibe en la actualidad un especial interés en distintas especialidades médicas. Puede considerarse un poderoso marcador precoz de mortalidad y morbilidad en los seres humanos.

No sólo la evaluación de la composición del cuerpo humano es importante en fisiología y biología, sino también tiene un importante potencial en las aplicaciones clínicas que sólo ha sido parcialmente explorado. En la práctica clínica habitual, con la excepción de centros especializados, solo peso y talla son las medidas se utilizan con mayor frecuencia. De hecho, peso, la altura y el índice de masa corporal no son suficientes para la evaluar el estado nutricional en enfermedades crónicas en especial la ERC.

Las alteraciones en la CC se observan en pacientes con ERC debido a uremia y anomalías metabólicas estando asociadas a la mortalidad, la morbilidad, DPE, emaciación y deterioro de la capacidad funcional.

Los compartimentos corporales y sus relaciones con los cambios en el inicio de la enfermedad, durante el tratamiento y en el seguimiento a largo plazo son mucho más importantes en el manejo de los procesos crónicos. La CC cambia con el envejecimiento. Varios estudios sobre la CC mediante BIA mostraron que en sujetos de raza blanca mayores de 65 años sanos, el peso y la masa libre de grasa (MLG) disminuyó, mientras que la masa grasa (MG) tendió a aumentar. Aumenta en los hombres y se estabiliza o disminuye en las mujeres. La masa celular (MC) que constituye el compartimento metabólicamente más activo, consumidor del oxígeno de la MLG también disminuye con la edad en diferentes estudios transversales, aunque en menor medida que la MLG (122,123).

En poblaciones sanas el aumento de la actividad física limita la pérdida de MLG en los hombres, pero no en la mujer (123). Con la edad disminuye el AT y aumenta la masa grasa.

Tanto los procesos crónicos como agudos alteran la CC a través de la variación del estado nutricional por diferentes vías. La pérdida progresiva de MG y de MM sucede de forma frecuente, junto con cambios en la distribución hídrica.

En los casos de sepsis, procesos inflamatorios no tan severos, el agua extracelular (AE) se puede expandir considerablemente mientras que el espacio intracelular disminuye expresando el incremento del catabolismo de la masa celular. Ésta, constituye el compartimento más importante del cuerpo y por tanto su descenso se acompaña de una disminución de la función corporal (124).

La deshidratación es un problema muy frecuente y oneroso que afecta de manera muy relevante a los ancianos. Estos pacientes debido a su edad y comorbilidad están expuestos al riesgo de pérdida excesiva de líquidos e ingesta insuficiente, lo que resulta en un déficit neto (125). En términos fisiológicos, la deshidratación puede definirse como una reducción relativa del volumen de agua total (AT) respecto al volumen habitual de un individuo, lo que conlleva a deterioro renal y hemodinámico, funciones implicadas en la regulación de la presión arterial y la perfusión de órganos sistémicos (126).

Por ello, es una causa frecuente de elevada morbilidad y limitación en la evolución del estado de salud, particularmente en aquellos adultos mayores que debido a la senescencia renal tienen un mayor riesgo de pérdida de líquidos, comorbilidades y polimedicados. Detectar la deshidratación es clave para implementar medidas de cara a resolver el problema y prevenir futuras consecuencias adversas. Sin embargo, las herramientas actuales para su detección no son fiables y, como resultado, su evaluación insuficiente sigue constituyendo un reto.

El IMC está fuertemente correlacionado con porcentaje de MG, pero no la distingue de masa magra. Por lo tanto, se desconoce qué componente de la composición corporal —MG, AT o masa magra— influye en la supervivencia. Además, los pacientes con ERC son más propensos a desarrollar retención de líquidos y el IMC no logra diferenciar esta situación (127,128). Durante décadas se estuvo planteando que la obesidad basada en IMC elevados confería una protección sobre la mortalidad a los pacientes en diálisis lo que se denominó “epidemiología inversa” (129). La mayor supervivencia con un IMC alto en comparación con el normal viene conferida por el porcentaje de MM (normal o alto) y bajo porcentaje de MG. El IMC con alta MG y bajo porcentaje de MM tiene un mayor riesgo de todas las causas muerte y por enfermedades cardiovasculares (130).

Por lo tanto, una interpretación más apropiada de la CC podría ser que los efectos de la obesidad en los resultados en pacientes de diálisis son desconocidos ya que un IMC alto puede deberse a un aumento de la grasa (obesidad) o aumento de la masa muscular.

Evaluar el porcentaje de grasa es importante, y su distribución también es crítica. Evidencias sobre la resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular sugiere un papel patogénico de la grasa visceral, es decir, la grasa almacenada en adipocitos o en miocitos y hepatocitos. Es conocido desde hace mucho tiempo que enfermedades endocrinas, como exceso de corticoides causan una distribución alterada de la grasa en el tronco. Más allá de los efectos metabólicos de la grasa almacenada y circulante, el tejido adiposo emerge como un órgano endocrino inervado capaz de secretar citoquinas proporcionalmente a su cantidad.

En la actualidad, más que cualquier otro compartimento, el estudio de la grasa y la masa de tejido adiposo se ha desarrollado rápidamente junto con nuevos conocimientos sobre la regulación del metabolismo energético a nivel neuroendocrino, nivel genético/genómico y de biología molecular (131).

El exceso de volumen condiciona un papel relevante en la ERC. A medida que progresa la ERC se producen alteraciones de la homeostasis de los fluidos extracelulares caracterizadas por aumento en el sodio corporal total y volumen plasmático. A pesar de que el aumento de volumen a menudo se asocia a otros factores que influyen en la progresión de la ERC y los eventos cardiovasculares como: anemia, hipertrofia ventricular izquierda, inflamación y rigidez arterial, la evidencia sugiere que la hipervolemia es un factor de riesgo modificable asociado a la progresión de la ERC, morbilidad y mortalidad cardiovascular (132). La evidencia inicial del efecto de la sobrecarga de volumen en los pacientes con ERC provino de las observaciones clínicas utilizando indicadores de sobrecarga de volumen, tales como dilatación de la aurícula izquierda y elevación del NT-ProBNP (133).

La sobrecarga de volumen afecta negativamente al riñón y sistema cardiovascular a través de mecanismos independiente de la tensión arterial. En un estudio de cohorte prospectivo que incluyó 338 pacientes con ERC estadio 3-5 seguidos durante 2,1 años, la sobrecarga de volumen demostró que era más importante que la hipertensión como predictor de mayor riesgo de enfermedad renal, progresión, morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular (134).

El deterioro de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se ha atribuido tradicionalmente a la disminución del gasto cardíaco o inducida por diuréticos origi-

nando una depleción del volumen intravascular. Hallazgos más recientes sugieren una situación de congestión venosa renal (estado congestivo renal) como resultado de una sobrecarga cardíaca derecha con hipertensión pulmonar la que tiene un papel relevante en la disfunción renal (135). Por ejemplo, el aumento de la presión venosa central medida en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco derecho, fue un factor de predicción de evolución de la mortalidad de todas las causas y la TFG bajo independientemente del índice cardíaco (136). La sobrecarga de volumen sobrecarga es un factor potencialmente modificable que con tratamiento adecuado puede retrasar la pérdida de función renal y reducir los eventos cardiovasculares.

Una de las medidas en la prevención es examinar la relación entre el estado de volumen a través de la medición de los compartimentos de fluidos corporales mediante métodos incruentos como la bioimpedancia proporciona información tanto en la hidratación como en la composición corporal (137).

8. BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA

La BIA se ha desarrollado notablemente en los últimos años para demostrar el beneficio de la evaluación del estado de la composición corporal en pacientes nefrológicos. BIA es una técnica incorporada en la práctica clínica diaria para evaluar la composición corporal, principalmente para evaluar la masa muscular y la hidratación (138). Las mediciones se comparan con técnicas de referencia, tales como energía dual Absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y tomografía computarizada (CT), para crear ecuaciones de regresión (139).

La BIA constituye un método validado que presenta una excelente correlación en la evaluación del estado de hidratación con el método de referencia de Deuterio ($r= 0.960$), con el estado nutricional validado con ^{40}K ($r= 0.980$), MLG con densitometría ($r= 0.979$) y que por lo tanto es superponible a la realización de las técnicas estándar. El método tetrapolar fue validado por Kushner et al en 1986, ha sido objeto de una amplia revisión y actualización por el mismo autor así como su interpretación (140-142).

La medida de la composición corporal mediante BIA, permite la estimación de los tejidos corporales, órganos y sus distribuciones de forma incruenta.

A. FUNDAMENTOS DE LA BIA

Hace aproximadamente 100 años en el mundo occidental el estudio de las interacciones bioquímicas celulares se convirtió en el paradigma dominante usado para explicar las funciones celulares y la progresión de la enfermedad. Las células normales poseen la capacidad de comunicar información dentro de sí mismas y entre otras celdas. La coordinación de la información por parte de las células del cuerpo está involucrada en la regulación e integración de las funciones celulares y el crecimiento celular. Cuando ocurre una lesión en el cuerpo, las células normales proliferan y reemplazan las células destruidas y dañadas con nuevas células o tejido cicatricial. Un rasgo característico de tanto las células en proliferación como las células dañadas es que éstas tienen potenciales de membrana celular más bajos que el potencial de la membrana de las células adultas sanas. Después de la reparación las células normales en el área de la lesión dejan de crecer y su potencial de membrana vuelve a la normalidad. En el mantenimiento de la lesión como ocurre en la ERC con la inflamación, el potencial eléctrico de las membranas celulares se mantiene más bajo que el de las células sanas y las conexiones eléctricas se interrumpen (143, 144,145).

Las propiedades eléctricas que manifiestan las células está la capacidad de conducir electricidad, crear campos eléctricos y funcionar como generadores eléctricos y baterías. En el cuerpo la electricidad es conducida por una serie de transportadores móviles de carga, así como por electrones y por la facilidad conductora de los tejidos (146). En las células, la membrana celular constituye una barrera dieléctrica que permite selectivamente el paso de electrones. Esto significa que cualquier condición, enfermedad o cambio en la ingesta dietética que afecte la composición de las membranas celulares y sus minerales asociados pueden afectar y alterar la capacidad de almacenar la electricidad.

La célula utiliza la membrana celular externa y los cationes que se mantienen a diferentes concentraciones a cada lado de la membrana para crear un potencial de membrana celular (una diferencia de voltaje a través de la membrana) y un fuerte campo eléctrico alrededor de la membrana celular. Este campo eléctrico constituye una fuente de energía fácilmente disponible para la mayoría de las funciones celulares incluyendo el transporte de membrana, y la generación de impulsos eléctricos en el cerebro, nervios, corazón y músculos. El almacenamiento eléctrico en la membrana y la generación de un campo eléctrico crean una función de batería de modo que las proteínas del citoesqueleto semiconductoras de cristal líquido puedan, en cierto sentido, actuar como un enchufe y activar las estructuras celulares como el material genético. El potencial de membrana crea un campo eléctrico sorprendentemente poderoso que oscila entre 10.000.000 y 20.000.000 voltios/metro (147,148).

Estas propiedades se conocen desde 1871 y se describieron posteriormente con una amplia gama de frecuencias y en más tejidos incluidos los lesionados o tejidos que han experimentado cambios después de la muerte (148). Posteriormente se llevaron a cabo estudios para evaluar mediante bioimpedancia el AT utilizando dos agujas insertadas en el tejido subcutáneo (150) Hoffer. y Nyboer fueron los primeros en utilizar la BIA usando 4 electrodos en la superficie de la piel (149, 150). En la década de los 70, se pusieron los cimientos de la BIA, afianzando la relación entre la impedancia y el AT del organismo (151). Desde entonces una serie de analizadores monofrecuencia aparecieron en el mercado, y a finales de la década de 1990 aparecieron varios tipos de analizadores multifrecuencia.

El uso de BIA como método a pie de cama ha aumentado su uso porque el equipo es portátil, seguro, el procedimiento es simple y no invasivo, los resultados se obtienen de forma rápida, son reproducibles, y no dependen del observador.

Más recientemente, BIA segmentaria ha sido desarrollada para superar las inconsistencias entre la resistencia (R) y la masa corporal del tronco y extremidades permitiendo ubicar fundamentalmente el exceso de líquido en cualquier parte del cuerpo.

Un circuito eléctrico de corriente alterna está definido por cuatro parámetros: intensidad, voltaje, impedancia y frecuencia de alternancia. La impedancia expresa la oposición del circuito al paso de la corriente y su unidad de medida es el ohmio (Ω). La unidad de medida de la intensidad es el amperio, la del voltaje es el voltio y la de la frecuencia es el herzio (Hz) (ciclos por segundo). La ley fundamental de electricidad que relaciona la impedancia con la intensidad y el voltaje es la ley de Ohm: impedancia = voltaje/intensidad (152).

Desde el punto de vista eléctrico, el organismo se comporta como un cilindro o suma de cilindros conductores. La BIA está basada en la oposición que cualquier organismo presenta al paso de una corriente eléctrica alterna, que habitualmente se emite y se recibe en los extremos de los cilindros, es decir, en la muñeca y en el tobillo indistintamente (Figura 5).

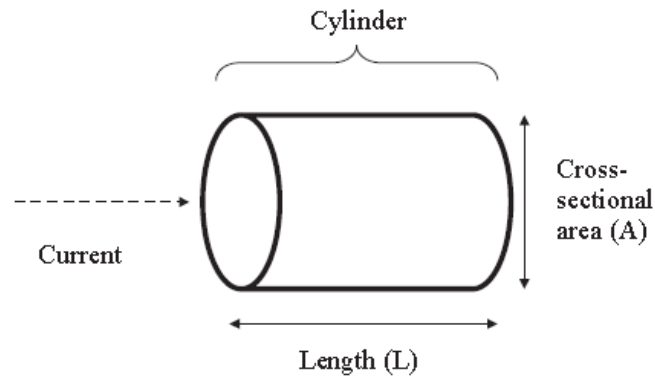


FIGURA 5: Fundamentos BIVA. Cilindro conductor

El componente de la impedancia (Z) depende de la conductividad del medio se denomina resistencia (R) y el componente debido a la acción de los condensadores recibe el nombre de reactancia (X_c). Su ecuación es:

$$(Z)^2 = (R)^2 + (X_c)^2$$

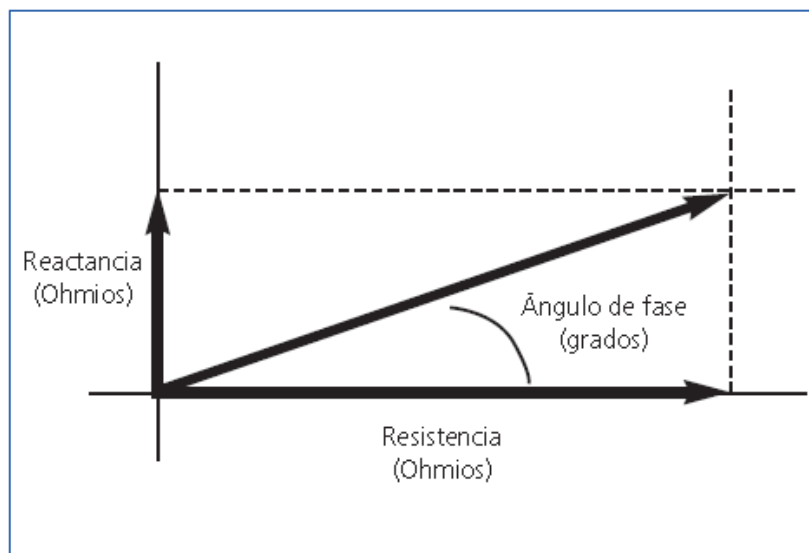


FIGURA 6: Fundamentos BIVA. Relación entre R , X_c y AF

La R evalúa el paso de la corriente, que viene dada principalmente por el contenido de agua, que es un excelente conductor, de tal modo que cuanto mayor es su contenido, menor es la R y viceversa (Figura 6).

La X_c es debida al efecto aislante de las membranas celulares, que se comportan como condensadores que se cargan y descargan al paso de la corriente.

El comportamiento de un circuito de corriente alterna está definido por dos ondas que tienen distinta amplitud pero la misma frecuencia: la onda de intensidad y la onda de voltaje. Si 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 éstos provoca un retraso de la onda del voltaje con respecto a la onda de intensidad, y se dice que la corriente está desfasada. Este desfase se expresa en forma de ángulo y se denomina ángulo de fase (AF) (ϕ). $AF^\circ = \arctang X_c/R$. Tiene una relación positiva con la reactancia (AI) y negativa con la resistencia (AE) (153).

Cuando una corriente eléctrica alterna pasa a través del cuerpo viajará a través de los compartimentos de líquido extracelular e intracelular en una proporción determinada por la frecuencia de la corriente y las características eléctricas de los tejidos. La vía extracelular generalmente se considera puramente resistiva, mientras que la necesidad de la corriente para pasar a través de las membranas celulares que actúan como condensadores eléctricos imperfectos proporcionan un componente reactivo (X_c).

Así pues, conocidas la altura, el peso, edad, sexo, Resistencia, Reactancia y ángulo de fase, nos permite determinar el agua total (AT), agua extracelular (EC) e intracelular (IC), masa celular (MC), músculo (MM) y grasa (MG) (Figura 7).

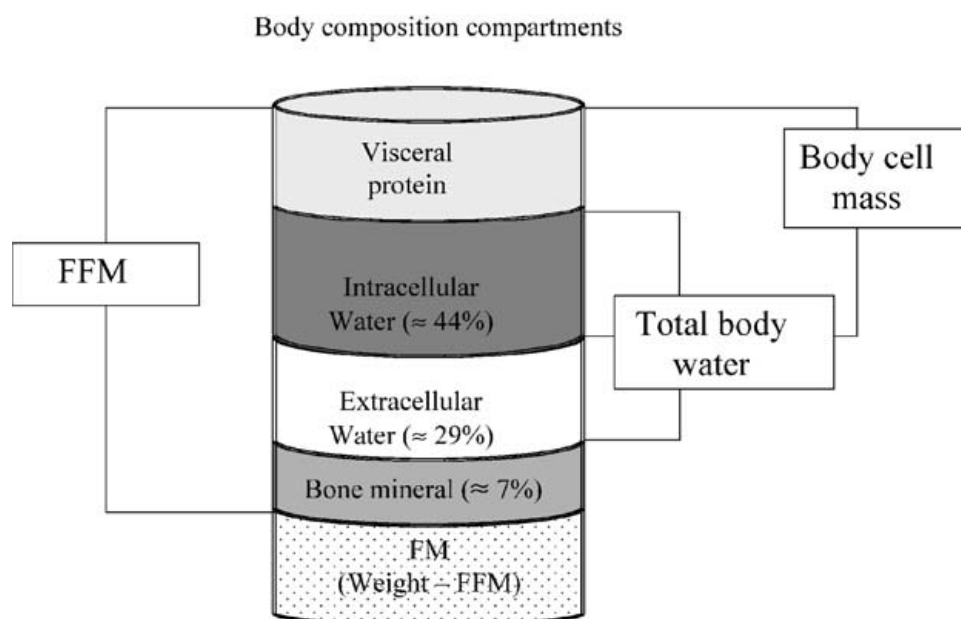


FIGURA 7: Diagrama esquemático de masa libre de grasa, agua total, agua intracelular, agua extracelular y masa celular (Ref 153).

B. BIOIMPEDANCIA VECTORIAL (BIVA)

La BIVA fue desarrollada por Piccoli y cols, utilizando una frecuencia de 50Hz y 800 μ A de intensidad, la corriente pasa a través tanto del líquido intracelular como extracelular, aunque la proporción varía de un tejido a otro. Se obtiene por mediciones directas del analizador de X_c y A_F . Se colocan dos electrodos en la superficie dorsal de la mano y pie, junto a las articulaciones metacarpiano-falángico y metatarso-falángico; otros dos electrodos se colocan proximalmente en el antebrazo y pierna, dejando 5,5 cm de piel libre entre los electrodos (Figura 8).

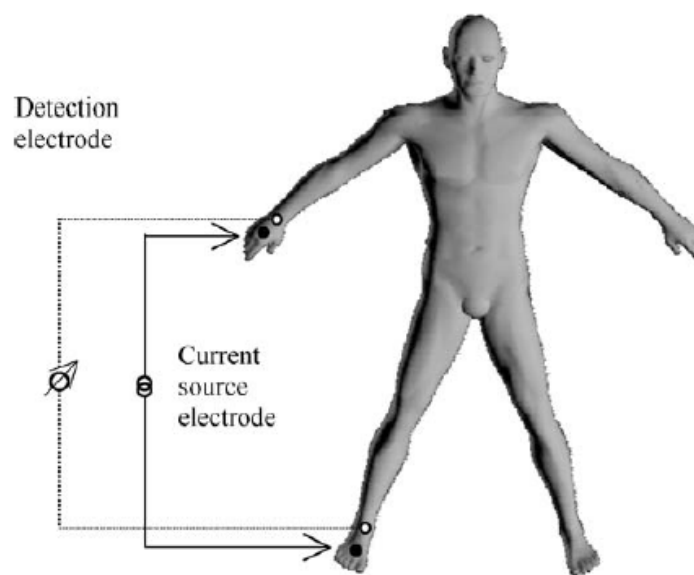


FIGURA 8: colocación de los electrodos (Ref. 153)

En la BIVA, las dos medidas R y X_c son consideradas simultáneamente como miembros del vector impedancia Z . El vector de un nuevo sujeto, estandarizado por la estatura, es confrontado por vía gráfica (Grafo RX_c) con la distribución de los vectores de la población sana de referencia (154-157). No se realizan asunciones de isotropía de los tejidos ni sobre modelos de tejidos o del cuerpo por lo que no requieren fórmulas (157).

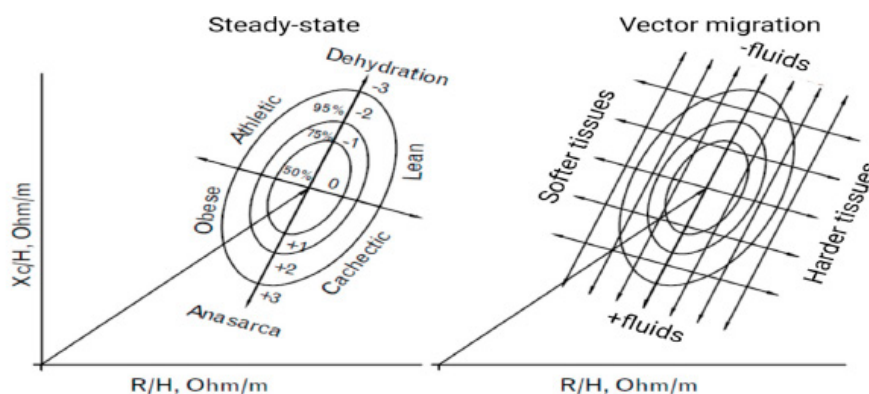


FIGURA 9: BIA vectorial con Grafico Vector Resistencia y Xc. (Ref 153)

Las dos direcciones principales del vector impedancia sobre la gráfica RX_c (Figura 9). Variaciones de la hidratación sin alteración de la estructura tisular, son asociadas a un acortamiento (hiperhidratación) o a un alargamiento (deshidratación). del vector en la dirección del eje mayor de las elipses de tolerancia (referencia normal por sexo). Variaciones de la masa-estructura de los tejidos blandos (delgados y adiposos) son asociadas a una migración del vector en la dirección del eje menor de las elipses, con aumento del ángulo de fase (obesos, atletas) o con disminución del ángulo de fase (malnutrición-caquexia, anorexia).

Variaciones combinadas de hidratación y nutrición son asociadas a migración del vector en la dirección de la combinación de las dos direcciones principales (154).

La representación rectangular (R, X_c), con R en abscisas y X_c en ordenadas, permite además visualizar y calcular el módulo como $|Z| = \sqrt{R^2 + X_c^2}$ y también el ángulo de fase como arcotangente de X_c/R (155).

El Grafico Resistencia-Reactancia confronta el vector medido en un individuo con el intervalo de referencia de la población normal, de forma elipsoidal, expresado en percentiles de la distribución normal (gaussiana) bivariada (gráfico probabilístico) (154,155) (Figura 9).

Una propiedad importante del método es la de actuar independientemente del conocimiento del peso corporal. La correlación entre R y X_c determina la forma elipsoidal de las distribuciones de probabilidad bivariadas (intervalos de confianza por los vectores medios y de tolerancia por los

vectores individuales). La distribución normal bivariada del vector impedancia en la población sana, con tres percentiles de referencia (elipses de tolerancia al 50%, 75% y 95%) y específica por género, es conocida para la población europea adulta (154-156).

Utilizando la estandarización estadística bivariada (bivariate Z-scores) de R y X_c se construyó el Gráfico R/ X_c -score para la interpretación de los vectores medidos con analizadores diferentes (156).

C. COMPARTIMENTOS CORPORALES

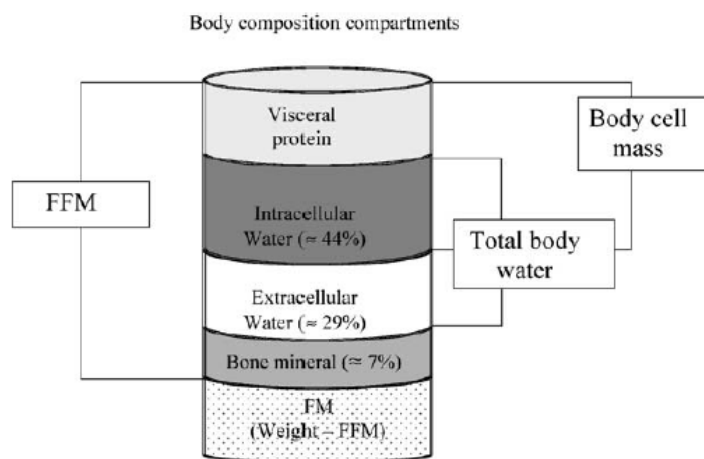


FIGURA 10: BIVA. Diagrama esquemático de Composición Corporal

El agua constituye aproximadamente el 55-65% del peso corporal, variando un poco con la edad, sexo y cantidad de grasa corporal, y por lo tanto constituye el mayor componente del cuerpo. El agua corporal total (AT) se distribuye entre el líquido intracelular (AI) y los compartimentos AE. Las estimaciones de los tamaños relativos de estos dos importantes grupos difieren significativamente según el trazador utilizado para medir el volumen EC, pero la mayoría de los estudios en animales y el hombre han sugerido que el 55-65% (o poco menos de 2/3) de AT reside en el IC y 35-45% (o un poco más de 1/3) está en el EC. Aproximadamente 3/4 del compartimiento del AE es líquido intersticial y 1/4 es intravascular (volumen sanguíneo) (Figura 10).

- MLG: Constituye todo lo que no es grasa. Está constituida por minerales óseos, AT y MC.
- MG: Peso -MLG.
- MC: Es el compartimento rico en proteínas que se ve afectado en estados catabólicos. Se asocia con peor evolución clínica.

- AF: Es un indicador de integridad celular. Se considera el marcador de la salud celular con múltiples aplicaciones (157,158).
- AT: su medida se obtiene de la razón de la estatura (H) al cuadrado a R (índice de impedancia, H^2/Z o índice de resistencia H^2/R) al que se aplican otras variables añadido para aumentar la precisión de la regresión.
- AIC: Agua intracelular.
- AE: Agua Extracelular.
- MM: Masa Muscular (159).
- Metabolismo Masal: Derivado de la masa muscular.
- Na-K ic: Na-K intercambiable.

Los tres parámetros de importancia clínica derivados de la BIVA son el ángulo de fase (AF), el intercambio celular Na-K y la masa celular (MC).

D. APLICACIONES

Esta técnica es capaz de detectar aumentos leves en volumen Detecta cambios en la hidratación tisular menores de 500 ml de líquido corporal que de otro modo no podría ser detectado por el examen físico rutinario. Su error estándar es del 2% (160).

El hecho que la prueba sea incruenta y no sujeta a limitaciones tecnológicas como uso de marcapasos, desfibriladores y mujeres embarazadas se puede realizar a cualquier población (161).

d.1. Población Sana.

- **Deportistas:** Obtener la estimación más correcta de AE y MC es de gran ayuda para una adecuada nutrición y planificación del entrenamiento. En los deportes, especialmente en los de alta competición, es importante establecer planes de entrenamiento personalizados. Solo conociendo la composición corporal del atleta se puede evaluar el estado de hidratación y la masa muscular para preparar el mejor régimen de entrenamiento. Solo conociendo la composición corporal del atleta es posible evaluar el estado de hidratación y la masa muscular para planificar el régimen de entrenamiento de forma individualizada.

Los principales campos de aplicación en el deporte, competitivo como amateur, son ambos evaluativos (estado físico del atleta, seguimiento de la musculatura anabolismo

y supercompensación durante la fase de preparación, respuesta a la carga de trabajo, gestión de la recuperación) y preventivos (aparición de fatiga, deshidratación, posibles lesiones).

La aplicación de la BIVA en los deportes es variadas y abarca todas las disciplinas, desde la danza hasta el fútbol pasando por la evaluación del estado nutricional de los culturistas.

BIVA ha mostrado resultados prometedores en su capacidad para predecir AT y Estimar con precisión MG y MLG, pero la investigación en atletas es limitada y la validez de la BIVA para estimar MG y MLG además de AT no está clara (162,163).

Finalmente, en un estudio realizado entre jugadores de voleibol y población sana, los vectores de impedancia media del grupo deportista diferían significativamente de los medidos en la población sana. Así, el estudio proporcionó un conjunto de valores de referencia de composición corporal y BIVA de jugadores de voleibol de élite, útiles para la interpretación de vectores de bioimpedancia individuales y para definir valores de referencia para estos atletas (164).

- **Embarazo:** En el embarazo se produce una adaptación del cuerpo automáticamente a las demandas del crecimiento fetal. Es una condición en la que se producen cambios físicos importantes en la composición corporal dentro de un marco de tiempo muy estrecho. Estos incluyen aumento de peso, MG y AT, o ambos. intracelulares y extracelulares, variando de mujer a mujer (165). El aumento del AT durante el embarazo, a expensas del AE, contribuye al aumento de peso entre un 50 a 70%. Específicamente, ese aumento del AT es la consecuencia de una serie de factores concomitantes (feto, placenta, líquido amniótico), sino también por la expansión del volumen plasmático, con un cambio sustancial cuando se forma el sistema cardiovascular durante el segundo trimestre. Mujeres con preeclampsia han demostrado tener un aumento una mayor cantidad de AT que las mujeres embarazadas sanas (166,167).

El embarazo produce un incremento del AT a expensas del AE, especialmente en los dos últimos trimestres. El AI aumenta alcanzando el máximo porcentaje al final del tercer trimestre. Tales alteraciones pueden ser explicadas por la retención de agua en algunos tejidos como mama y pelvis, con el objetivo de facilitar el trabajo del parto y el puerperio. Estos cambios son una adaptación necesaria como consecuencia de los cambios hemodinámicos necesarios para adecuar el gasto cardíaco al desarrollo placentario y el crecimiento y desarrollo fetal (161,167).

Cambios de la CC, en particular los relacionados con la distribución de MG en las mujeres, no se producen sólo durante el embarazo, sino también durante el período puberal y, en particular, durante la transición menopáusica.

En la menopausia, las características más notables son una disminución de la MLG y un aumento del porcentaje de MG. Estas modificaciones están influenciados por la edad y la disminución hormonal. La menopausia constituye un proceso de envejecimiento o apoptosis asociado con pérdida de masa ósea, masa muscular, fuerza y rendimiento físico general. Los cambios en MC tienen importantes consecuencias con implicaciones para la salud y se correlacionan con enfermedades crónicas, inmovilidad y riesgo de fractura.

Los cambios más relevantes en la menopausia son una disminución de la MLG y un aumento del porcentaje de MG.

Existe evidencia de la correlación entre las estimaciones de la composición de fluidos corporales utilizando la técnica de dilución de isótopos y los obtenidos mediante BIVA (168).

Esta evidencia, combinada con la ejecución sencilla, no invasiva y de bajo coste, ha hecho que BIA, y especialmente BIVA, sea la técnica de elección para la valoración del AT durante el embarazo. Evaluando los parámetros bioeléctricos, es posible monitorizar la adaptación hemodinámica e identificar precozmente pacientes en riesgo de aparición de patología hipertensiva en el embarazo (169).

- **Envejecimiento:** DPE aumenta con la edad independientemente del género. En pacientes hospitalizados, DPE afecta del 30 al 60% de los individuos, alcanzando 85% en centros de atención domiciliaria a largo plazo o residencias de ancianos. Se ha descrito que las mujeres son más proclives a una deplección importante. En los países económicamente avanzados, DPE aparece casi exclusivamente en la población anciana.

Las causas de DPE en ancianos independientes abarcan tres aspectos: las comorbilidades (enfermedades crónicas, problemas de dentición, etc), aspectos sociales (aislamiento, soledad, y comidas irregulares) y los económicos. En cambio, en el hospital o en un entorno residencial de estancia prolongada, la DPE puede estar relacionada con factores completamente ajenos al individuo, incluida la falta de interacción suficiente entre el personal sanitario, el personal que le atiende, así como la falta de formación en la nutrición en las facultades de medicina.

La DPE y sus consecuencias pueden reducirse implementando protocolos para la identificación precoz de las situaciones de riesgo, implementando el apoyo nutricional y estrategias de suplementación oral.

BIA, especialmente BIVA, se ha convertido en una herramienta indispensable y de ayuda diagnóstica en relación con la detección de las variaciones en el peso en sujetos de edad avanzada. También permite ajustar un programa dietético preciso y programar un plan de ejercicio específico.

La edad es uno de los principales factores contribuyentes al riesgo fractura ósea. En adultos mayores está documentada una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) [51], el parámetro para determinar la intensidad de la osteoporosis, que se define como una disminución de la masa ósea asociada a la aparición de cambios en la microarquitectura del hueso (170,171).

El método “gold standard” para evaluar la DMO es la densitometría ósea (DEXA). Sin embargo, ha mostrado algunas desventajas, incluidos los altos costes y la limitación disponibilidad.

Varios estudios demostraron que los resultados de BIVA que incluye AF, R (R / altura) y Xc (Xc / altura), se relacionaron con los niveles de DMO en todo el cuerpo, columna vertebral y el fémur proximal en población anciana. En particular, un AF bajo se asocia con osteoporosis. Esto proporcionó un nuevo biomarcador para DMO usando BIVA. En consecuencia, en estudios previos ya se ha demostrado la existencia de una correlación entre BIVA y BMD (172,173).

d.2. Poblaciones con patologías

- **Diabesidad (Diabetes, Obesidad):** La obesidad representa una grave problema de salud que afecta a un número cada vez mayor de individuos, ya no principalmente en países desarrollados, sino también en países en desarrollo, y en segmentos de la población que hasta hace pocos años tenían baja incidencia, como es la población anciana. Al aumentar la esperanza de vida y, por tanto, la población mayor de 65 años, la prevalencia de la obesidad ha aumentado, y requiere herramientas específicas de diagnóstico y de manejo terapéutico.

Sin embargo, la obesidad es una enfermedad compleja de etiología diversa y que no es simplemente el resultado de la combinación de una dieta inadecuada e inactividad.

El uso de la BIA en la evaluación de la CC en relación con la obesidad se validó mediante un estudio en 87 adultos con un rango de MG entre 8.8–59.0% al someterlos a BIA e hidrometría (174). Otro estudio incluyó 540 sujetos obesos con IMC >31 kg/m², sin edema aparente, en comparación con 726 sujetos sanos con IMC <31 kg/m² y 50 pacientes renales con edema. Un subgrupo de 48 sujetos obesos fue reevaluado después de la pérdida de peso (8,6 kg, 3 puntos de IMC) después de una restricción calórica durante un mes (1200 kcal/d) y 32 sujetos urémicos obesos fueron evaluados antes y después de una sesión de hemodiálisis con una ultrafiltración de 3,2 kg (175).

De hecho, no sólo es posible medir la cantidad de grasa por varios métodos (pletismografía, DXA, BIA), sino también localizar los adipocitos (RM o TC) y cuantificar la cantidad de grasa en el músculo y los hepatocitos (MRI clínica espectroscopia, BIA). Interesante es que también es posible estimar aún más el componente mineral de la MLG (DXA) y el componente extracelular del contenido de agua corporal total con los nuevos analizadores de BIA (176).

Tal es así que en 2012 la Sociedad Internacional de Obesidad cambió la definición de obesidad basándose en el porcentaje de grasa, $>25\%$ para hombres y $>35\%$ para mujeres (177).

Como resultado de las mediciones bioeléctricas, se deduce que: vectores de impedancia de sujetos obesos podría discriminarse de aquellos de pacientes edematosos que caen dentro la elipse que contiene los vectores medios con 95% de probabilidad; alargamiento significativo del vector ocurre en sujetos obesos después de la pérdida de líquidos de 3 kg; pérdida de peso de alrededor de 9 kg después de un régimen dietético restrictivo no está asociado con ningún cambio de vector (178). BIA ha demostrado ser válida con IMC >34 kg/m² (179,180).

Un AT elevada y un aumento relativo del AI darán como resultado una subestimación del porcentaje de MG y sobreestimación de la MLG en el estado de obesidad mórbida. Una disposición corporal diferente -especialmente en aquellos con obesidad abdominal severa- resultará en una sobreestimación del porcentaje de grasa corporal. Por lo tanto, se necesitan nuevas ecuaciones para validar BIA en pacientes con obesidad mórbida (181).

- **Inflamación:** La respuesta inflamatoria implica alteraciones en el flujo sanguíneo, aumento de la permeabilidad de los vasos, y paso de fluidos, proteínas y glóbulos blancos al lugar donde se produce el daño tisular y aumento del catabolismo celular (182). La

calidad de la dieta adecuada, para controlar el status inflamatorio, es un factor básico en trastornos como como la obesidad y la diabetes. La relación entre los parámetros derivados de la BIA y el índice inflamatorio dietético fué analizado en un estudio transversal de 305 mujeres con sobrepeso/ obesidad. El índice inflamatorio dietético se obtuvo del análisis del cuestionario dietético de 3 días. El 49% de los participantes tuvieron un alto índice inflamatorio y se asoció con MLG y AT en la BIA, Así una dieta antiinflamatoria eleva la MLG y el AT. Por el contrario, disminuye MLG y aumenta el AT a expensas del AE (180). AF se asoció negativamente con los niveles de PCR. El punto de corte de AF fue de 5.4° (183,158).

Los mecanismos de intercambio de la membrana celular juegan un papel clave en la regulación de propiedades estructurales, funcionales y dinámicas de las membranas y la inflamación es una clara situación en la cual se alteran todas estas funciones. AF, MC e Na-K intercambiable son marcadores derivados de la BIVA que se alteran en la inflamación.

- **Sobrecarga de volumen- Insuficiencia Cardíaca:** Los diuréticos son fármacos de amplio uso en medicina para manejar el exceso de volumen corporal (retención de sodio y agua) que aparecen en procesos relacionados con las enfermedades renales, cardíacas y hepáticas. El uso de BIVA para la evaluación del estado de hidratación juega un papel importante en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca aguda, en el diagnóstico de disnea, nefropatía, y para definir el tratamiento diurético. En la práctica clínica diaria no se pueden evidenciar cambios agudos en el balance hídrico de forma inmediata mediante procedimientos clínicos y diagnósticos. BIVA identifica el grado de hidratación por referencia a las elipses en el 50%, 75% y 90% de la población sana.

La sobrecarga subclínica de volumen representa un tema de debate. Se cree que el BIVA constituye un método objetivo de evaluación del estado de líquidos más sensible y preciso que los métodos clásicos, como la presión arterial y el control del peso (184,185). Sobrecarga de volumen representa un elemento fundamental en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, ERC y síndrome nefrótico por lo que su manejo es importante a la hora de prevenir complicaciones a largo plazo.

El mal pronóstico de la sobrecarga de líquidos se explica principalmente por el vínculo con efectos cardiovasculares como hipertrofia ventricular izquierda, disfunción sistólica y diastólica del VI, hipertensión pulmonar y aumento de la rigidez aórtica (186). Debe tenerse en cuenta que los cambios en el peso y la composición corporal ocurren

comúnmente con el envejecimiento fisiológico; El peso tiende a disminuir lentamente a partir de los 70 con cambios acompañantes en la composición corporal.

El reconocimiento y tratamiento de la retención de líquidos en el inicio de la descompensación cardiaca es crítico y también durante el seguimiento de la IC crónica. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con IC no detectan los síntomas y signos de exacerbación incipiente de IC causada por cantidades de líquidos que no son detectadas clínicamente. Un cambio significativo en el peso durante en pocos días debe reflejar la retención de líquidos causada por empeoramiento de la IC, pero el origen de ese aumento, en un tiempo más largo debe diferenciarse entre líquido (empeoramiento de IC) y grasa (causa nutricional) (187).

Los pacientes con IC crónica desarrollan cambios importantes en la composición corporal. Sin embargo, los métodos habituales de evaluación de la composición corporal pueden ser erróneos porque existe una alteración de la hidratación de los tejidos. Por lo tanto, las mediciones de peso junto con la BIA como técnica evaluadora de grasa corporal es una herramienta clínica simple y útil para determinar el estado de IC (188).

En pacientes con IC aguda, BIA refleja de manera fiable cambios en el estado de hidratación, se correlaciona con los parámetros ecocardiográficos, niveles de péptido natriurético y predice la duración de la estancia hospitalaria (189). BIVA demostró ser útil en el diagnóstico del estado congestivo, control terapéutico y aporte de información pronóstica en el contexto de la insuficiencia cardíaca (190,191). Recientemente se ha establecido el papel del AF en la predicción de la hospitalización en pacientes con infarto agudo de miocardio y de prevenir eventos cardíacos adversos mayores (MACE). En pacientes con IC, AF podría considerarse como un marcador fiable en la práctica clínica diaria en el manejo de esta patología (192,193). La evaluación de la congestión en el contexto de IC es un desafío y muchas veces es subestimada. Las guías clínicas proporcionan recomendaciones para la evaluación general de signos y síntomas de congestión, a saber, edema periféricos, crepitantes, distensión de las venas yugulares, etc., pero la congestión residual a menudo pasa inadvertida (194,195). Su prevalencia ha sido observada en la literatura entre 40 a 77% de congestión residual, impactando dramáticamente en la evolución adversa de los pacientes con IC, como los reingresos por IC y muerte por todas las causas (196).

La utilización del AF podría proporcionar información útil al abordar la evaluación de la congestión en pacientes con IC. BIVA ya demostró ser una herramienta fiable para la detección de edema periférico en IC aguda y crónica, de forma aislada

o en combinación con biomarcadores de congestión como NT-ProBNP y CA125 (191,197). Algunos investigadores observaron valores de AF inferiores estadísticamente significativos al ingreso en comparación con el alta, mientras que fue más alto en la evaluación a los 3 meses de seguimiento de tratamiento ambulatorio (198). El papel del AF en la evaluación del pronóstico de los pacientes con IC es un tema emergente en esta patología.

Los pacientes que sufren IC crónica evidencian valores de AF más bajos cuando la clase de la New York Heart Association (NYHA) fue mayor (III-IV): dicha relación fue independiente del sexo y tipo de IC (IC sistólica vs. diastólica), reflejando así cambios en la composición corporal en relación con la progresión de IC (199).

La IC conlleva a que su pronóstico no solo dependa de la afectación cardíaca sino que otros factores influyen en él como lo es el estado nutricional. La desnutrición aumenta el riesgo de desarrollar caquexia cardíaca, caracterizada por la pérdida de peso involuntaria por la pérdida de músculo, grasa y masa ósea, que está fuertemente asociada con un aumento de la mortalidad. La funcionalidad del músculo medida con dinamometría se asoció con el AF en pacientes con IC. La expansión del AE frente al AI se considera un aumento en el tejido no contráctil, y un aumento en la proporción AE/AI que se asocia baja fuerza muscular. Por ello la dinamometría en estos pacientes se relaciona con el AF (200).

La realización de BIVA es segura en pacientes con problemas cardíacos y portadores de dispositivos electrónicos como marcapasos y desfibriladores. No es infrecuente que los pacientes con IC lleven implantados dispositivos como marcapasos y desfibriladores. Dichos dispositivos demostraron no verse afectados por las ondas eléctricas de BIVA y AF que continuaron actuando como un biomarcador reproducible en dichos pacientes. BIVA no mostró variaciones significativas antes y después de la implantación de los dispositivos (201).

El síndrome nefrótico (SN) es una condición patológica en la cual los riñones pierden grandes cantidades de proteínas por la orina, con la consiguiente hipoalbuminemia, que reduce la presión oncótica en el vaso, y la aparición de edema por el paso del líquido intravascular al intersticial. .

La experiencia con la BIVA se restringe a la población pediátrica con SN, constituyendo un área de estudio futuro en la población adulta. Los estudios realizados en pediatría establecen el cálculo de los volúmenes de agua corporal mediante BIVA se basan en ecuaciones de predicción específicas de la población que pueden ser incorrectas

(202, 203). Por lo tanto, existe un interés creciente en el uso de datos de impedancia sin procesar, especialmente en pacientes con distribución de agua corporal alterada. De los parámetros BIA en población pediátrica el AF es el más utilizado (204).

BIVA ha ganado una mayor atención en el entorno clínico pediátrico con estudios realizados en poblaciones pediátricas sanas y enfermas (205,206). Un reciente estudio ha demostrado que BIVA es capaz de distinguir a los pacientes con SN de los controles sanos y es capaz de detectar la recuperación de los pacientes en fase de remisión. Este estudio demostró que AF derivado de la BIVA es útil clínicamente en el control evolutivo del SN en pacientes pediátricos. Concluyen los autores que la variación del peso es un mal indicador ya que a menudo está influenciado por el sesgo del cuidador y el peso de un niño cambia con el tiempo, especialmente en pacientes con SN tratados con corticoides que aumentan notablemente el apetito (207).

Se requieren parámetros de referencia para la población pediátrica aunque resulta complejo por las variaciones de la composición corporal en corto período de tiempo inducido por el crecimiento y hábitos nutricionales.

- **Enfermedad Renal Crónica:** Las alteraciones en la composición corporal son frecuentemente observadas en pacientes con ERC debido a uremia y anomalías metabólicas, inflamación, alteraciones nutricionales, aumento del riesgo cardiovascular y están asociados con la mortalidad, la morbilidad, DPE y deterioro de la capacidad funcional que se hacen más patentes a medida que progresa la enfermedad. (208-215). De hecho se considera en la actualidad un modelo de envejecimiento prematuro (216). Además, con disminución de la función renal, la ingesta dietética de sal puede sobresaturar la capacidad funcional renal para mantener el balance hidroelectrolítico.

Los parámetros derivados de la BIVA han sido poco estudiados como factores pronósticos de DPE, morbimortalidad y riesgo cardiovascular en pacientes con ERC desde los estadios iniciales por los que constituye una relevante área de conocimiento en la evolución de la ERC. AF es una medida de integridad de la membrana y distribución de agua entre el AI y AE, siendo los vectores cortos los representantes de los tejidos blandos sobrehidratados.

En una reciente publicación se estudió de forma prospectiva, multicéntrica de una cohorte poblacional de 3939 pacientes con ERC pertenecientes al estudio CRIC, la asociación de las medidas BIVA con riesgos de mortalidad, IC y otros riesgos

cardiovasculares y objetivos renales (217). Los autores determinaron que el AF más bajo, una medida de integridad celular alterada, se asoció significativamente a la mortalidad; y longitud de vector más corta, como marcador de sobrehidratación, se asoció significativamente con IC.

Estos hallazgos sugieren que las alteraciones precoces de la composición corporal medida con BIVA pueden ser marcadores de riesgo en esta población. También establecen que el AF se asocia con todas las causas de mortalidad, pobre vitalidad, pobre nutrición y limitación funcional.

La longitud del vector, indicador de hidratación, fue más corto que la población general indicando sobrehidratación. La longitud corta del vector sugiere que puede ser un indicador precoz en la detección de alteraciones de volumen en la IC.

Las aplicaciones más relevantes de la BIVA se extienden a la valoración del estado de hidratación, nutricional e inflamatorio de los pacientes con enfermedad renal crónica, hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal. (218,219).

Es por ello que la BIVA en la actualidad constituye una herramienta emergente de gran valor en el análisis de la composición corporal por ser exacta, validada, no invasiva y de bajo coste que se puede realizar de forma rutinaria en las consultas externas, a pié de cama y de gran reproducibilidad tanto en sujetos sanos como con diferentes patologías. (220,221).

9. ÁREAS DE IMPLEMENTACIÓN DEL CONOCIMIENTO EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA ERC Y PARÁMETROS DERIVADOS DE LA BIVA

La utilidad de la evaluación de BIVA incluye muchas condiciones fisiopatológicas. Tanto en patologías médicas como quirúrgicas. Existe un gran interés científico en el estudio de oncología, pacientes críticos, cardiología, nefrología, enfermedades infecciosas y metabólicas. Uno de los mayores desafíos de la medicina actual es predecir o estimar el riesgo de que ocurra un evento patológico en un individuo sano o en un paciente específico. Por lo tanto, el creciente interés de conocimiento en el papel de diagnóstico y pronóstico de biomarcadores que pueden ser identificados en una patología determinada, constituye un área de investigación.

La limitación de la valoración nutricional para estimar la CC determina la necesidad de determinantes biológicos que puedan cuantificar de manera objetiva y precisa el estado nutricional.

En la ERC son escasos los estudios de evaluación nutricional, BC y pronóstico evolutivo, en situaciones como sarcopenia, malnutrición, inflamación y riesgo cardiovascular.

Parámetros derivados de la BIVA como el AF, NA-K intercambiable o MC pueden ser biomarcadores de los diferentes estatus por los que pasa la ERC y por ello BIVA puede abordar cuestiones clínicamente relevantes, por los efectos fisiológicos adversos que suceden, en el cuidado del paciente ERC.

Los pacientes con ERC tienen un riesgo progresivo de desnutrición, DPE, empeoramiento de la función renal que puede conducir a un mayor riesgo de mortalidad y TRS. BIVA ha sido estudiada en muchas poblaciones, incluyendo pacientes en diálisis.

BIVA, al igual que el ECG en electrocardiografía, puede ser un instrumento de rutina en la valoración de la hidratación de los pacientes con ERC. Un amplio estudio podría confirmar la utilidad de la CC en las situaciones más complejas con variaciones combinadas de hidratación, nutrición, inflamación y riesgo cardiovascular.

A wireframe human figure is centered on a rectangular pedestal. The figure is composed of a complex network of white lines forming a mesh that outlines the human form. The background is a solid, deep blue color. The text 'II. OBJETIVOS' is overlaid in the center of the figure's torso in a bold, white, sans-serif font.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

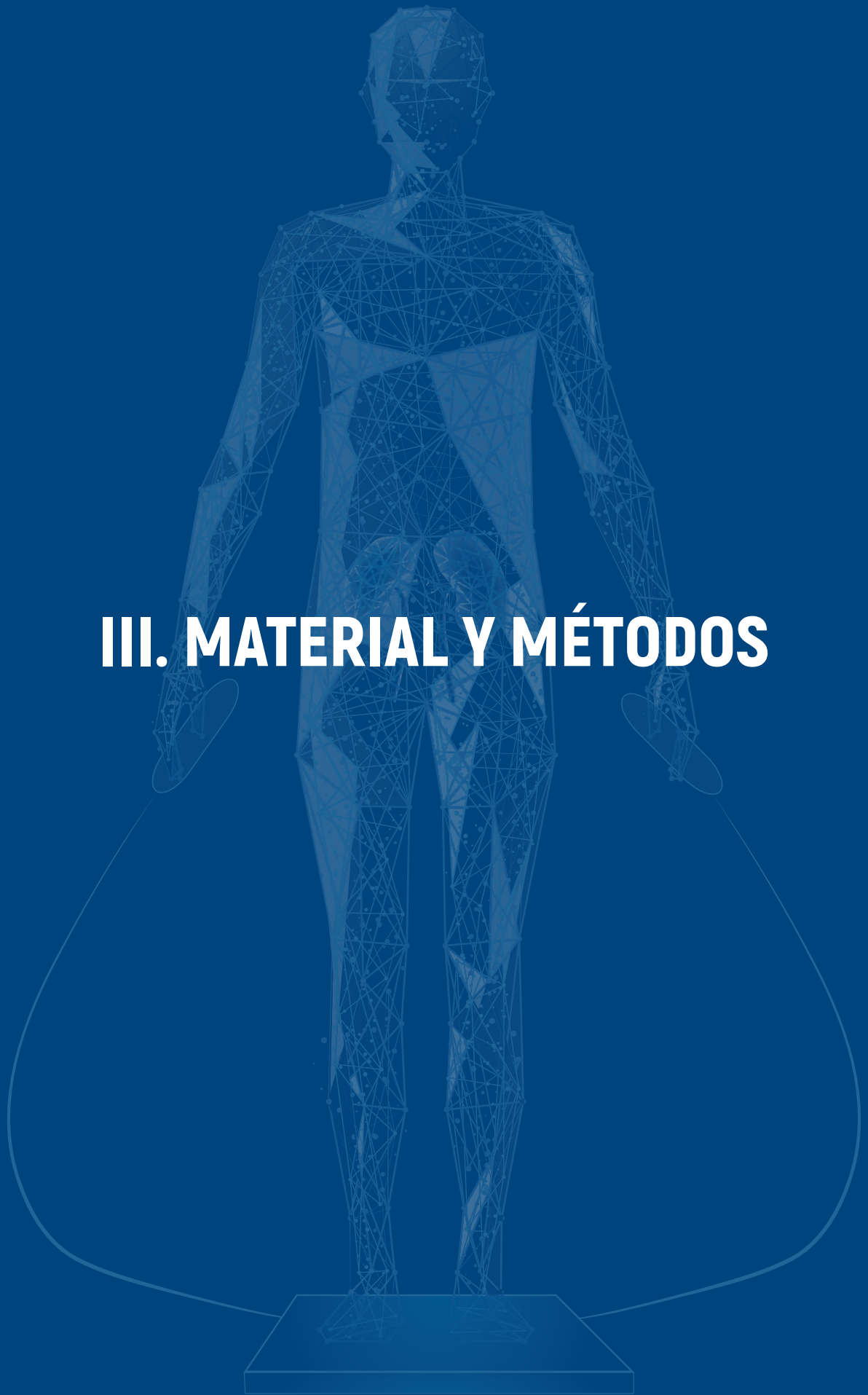
1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo primario es evaluar la asociación de los parámetros derivados de la BIVA, con los marcadores de estado inflamatorio, hidratación, y a través de ellos Desgaste Proteico Energético y riesgo cardiovascular en pacientes con ERC.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Evaluar que parámetros derivados de la BIVA ofrecen valor en la detección precoz de inflamación y DPE en pacientes con ERC.
2. Evaluar qué parámetros de la BIVA pueden relacionarse con riesgo de morbi-mortalidad y progresión de la ERC.
3. Evaluar los parámetros derivados de la BIVA en relación con la calidad de vida.

III. MATERIAL Y MÉTODOS



III. MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo y longitudinal, de una cohorte de 2126 pacientes con enfermedad renal crónica estadios 1-5 seguidos en la consulta externa de Nefrología del Hospital Da Costa de Burela, Lugo de acuerdo con las Guías de buena práctica clínica de la EDTA, desde el 8 de Junio 2008 a 22 de Diciembre de 2022.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de Inclusión son:

1. Mayores de 18 años.
2. Diagnóstico de enfermedad renal crónica mediante evaluación Filtrado Glomerular mediante fórmula estimada TFG-EPI en los que tengan un valor >15 ml/min/1.73m².
3. Con un cociente urinario albumina/ creatinina > 30 mg/ gr de creatinina en la primera orina de la mañana.
4. Ausencia de enfermedades malignas activas.
5. Una supervivencia estimada mediante test riesgo de mortalidad a 5 años $> 10\%$ (222).
6. Ausencia de deterioro cognitivo.
7. Tener realizada una BIVA.
8. Que concedan autorización para el uso de sus datos con fines del estudio.

Los criterios de Exclusión son:

1. Negativa a firmar Consentimiento Informado.
2. Presencia de enfermedades malignas activas.
3. Presencia de deterioro cognitivo.
4. Riesgo de Mortalidad estimada a 5 años > 90%.
5. Imposibilidad de realizar BIVA por limitación física.
6. Será motivo de salida del estudio: Inicio de tratamiento sustitutivo renal, trasplante programado y traslado a otro centro.

3. VALORACIÓN CLÍNICA

1. **Exploracion Física:** En las visitas presenciales, los participantes completaron cuestionarios y se sometieron a pruebas diagnósticas y de laboratorio. La exploración se realizó de acuerdo con las Guías de Buena Práctica Clínica (ICH) según certificación de la clínica Mayo (ANEXO I).
2. **Covariables:** Demografía se obtuvieron mediante autoinforme e historia clínica. Comorbilidad se obtuvo mediante cuestionario detallado (Índice de Charlson). El estatus diabético se definió como glucemia en ayunas >120 mg/dl o más de 200 mg/dl en situación de no ayuno.

4. PARÁMETROS EVALUADOS

A. PARÁMETROS EVALUADOS EN RELACIÓN CON BIOIMPEDANCIA VECTORIAL (BIVA)

La evaluación de la composición corporal se realizó en posición supina, con el analizador EFG (Akern, Florencia Italia), tetrapolar, con una corriente eléctrica alterna a 50Hz de frecuencia y 800Amp de intensidad. Se colocaron los electrodos en mano y pié no dominante. En el caso que el paciente fuese portador de un acceso vascular interno, se realizó en lado contralateral.

Este equipo permite realizar la técnica en amputados y en portadores de marcapasos o desfibriladores DAE.

Se midieron Resistencia (Ohm), Reactancia (Ohm) calculándose el Vector Resistencia (Resistencia Ohm/ Talla en m), y vector reactancia ($X_c/\text{talla(m)}$).

AF en ° puede variar de 0 a 90°; 0 si el circuito es sólo resistivo (un sistema sin membranas celulares) y 90° si el circuito es solo capacitivo (un sistema de membranas sin líquido).

Se estimaron usando el software Bodygram 1.3 para Windows proporcionado por el fabricante (223,224), intercambio celular Na-K, masa celular (Kg), agua total (litros), agua intracelular (litros), extracelular, masa grasa, masa magra, masa muscular, índice de masa celular, índice nutricional (agua extracelular/masa celular), índice de hidratación (agua intracelular/ agua extracelular), AT/MLG como contante de hidratación (225). Índice de Masa muscular (Masa Muscular (Kg) / Talla (m)²).

Desde 2018, se utilizó conjuntamente un nuevo analizador, multifrecuencia, Bioscan I-8 (Maltron ltd, London, UK) que añade una estimación del líquido intersticial, cuyo valor normal es 150 ml/kg de peso (226) Se obtuvo el ángulo de fase estandarizado (SPA) obtenido a partir de la expresión $SPA = (PA \text{ media de población sana})/\text{desviación estándar de población sana}$ (227, 228).

El estado de hidratación se midió usando ciertos parámetros como AT, AE, AI y Na-K int, MC, MLG, MM, y MG se utilizaron como medidas de composición corporal (expresadas en kg o %). AF se utilizó como indicador de la salud celular.

Se ha utilizado una muestra de valores de referencia con una muestra de población de voluntarios sanos para comparar la CC entre ellos y los pacientes con ERC. Esta muestra poblacional la componen 670 voluntarios (300 varones y 370 mujeres) a los que se realizó únicamente BIVA.

TABLA 5: Valores de referencia bioimpedancia

Parámetro	Rango
Ángulo de Fase	3,4-5,8°
Na-K intercambiable	0,9-1
Índice de Masa Celular	7,5-15
Masa celular	>40% del peso
Masa Libre de Grasa	57,5-68,8% del peso
Masa Muscular	>40%
Masa Grasa	31,2-42,5%
Agua Total	46-57%
Agua Exrtracelular	42-53%
Agua Intracelular	58-47%
AguaTotal /Masa libre de grasa	≤78%
Líquido inersticial (ml/Kg)	< 170 ml/kg
Vector Resistencia (Ohm/m)	368±43,5
Vector Reactancia (Ohm/m)	37,6 ± 5,2

B. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

B.1 MARCADORES NUTRICIONALES

Albúmina sérica con punto de corte en 4 gr/dl. Prealbúmina usando mediana en 27 mg/dl. Transferrina, Ingesta proteica diaria mediante la eliminación urinaria de nitrógeno proteico (nPNA) con punto de corte en 0.8 gr/kg/d. Se utilizó el índice Geriatric Nutricional Risk Index (GNRI) para estratificar el riesgo de malnutrición de los pacientes con ERC, con punto de corte en 98 (229).

B.2 ANTROPOMETRÍA

El peso y talla se han realizado con el paciente descalzo y con la mínima ropa con un escalímetro y báscula calibradas. El perímetro de cintura se realizó con una cinta blanda inelástica en posición vertical a través del punto medio de la línea entre la espina ilíaca anterosuperior derecha y la intersección de la axila derecha la línea media y la 12^a costilla apuntan en dirección horizontal. La superficie corporal según la fórmula de Dubois (230).

B.3 MARCADORES DE INFLAMACIÓN

Proteína C Reactiva, ultrasensible con punto de corte en 0,5 mg/dl. Índice de Saturación de Transferrina, Hb reticulocitaria, % de células hipocrómas. Fibrinógeno con punto de corte en 400 mg/dl.

B.4 OTROS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Los parámetros bioquímicos fueron obtenidos con métodos standard de laboratorio a primera hora de la mañana tras 8 horas de ayuno.

B.5 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

Estimación de la TFG mediante formula EPI, Creatinina sérica y Urea. Na y K. En orina: índice de hidratación.

B.6 MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO-MINERAL

Ca, P, Vit D, PTHi Índice de excreción de Ca, Índice de Excreción de Fósforo ($P_{\text{urinario}} \times Cr_{\text{serica}} / P_{\text{serico}} \times Cr_{\text{urinaria}}$) en orina espontanea de primera hora de la mañana y Magnesio.

B.7 MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

TSH, Fibrinógeno, Ácido úrico con punto de corte en 7 mg/dl, Cociente Albúmina/Creatinina (mg/gr crea), Tanto la creatinina como la albumina en orina se analizaron mediante técnica de ELISA. NT Pro BNP y CEA 125 como marcadores de sobrecarga de volumen. Proteína/creatinina (mg/gr crea) en orina espontánea de primera hora de la mañana.

Se determinaron los productos avanzados de la glicación (AGEs) por acumulación en la piel mediante autofluorescencia dérmica con el analizador AGEs Reader (Diagnoptics Technologies BV, Groningen, the Netherlands) que constituye un dispositivo portátil que lee los AGEs basado en las características fluorescentes de determinados AGEs cuantificando su nivel de acúmulo en la piel (231). El espectrómetro emite la luz de excitación (longitud de onda entre 300 y 420 nm), se refleja en la piel y se mide como fluorescencia emitida (longitud de onda entre 420 y 600 nm), protegido de la luz circundante. La relación entre el promedio intensidad de la luz emitida y la

intensidad media de la luz de excitación se calcula y se multiplica por 100. El valor se expresa en unidades arbitrarias (232).

Todas las mediciones se realizaron a temperatura ambiente en un ambiente semioscuro. Utilizando el resultado de SAF cutánea calculamos la “edad biológica” según la ecuación previamente descrita por Koetsier y cols (233), para la edad y SAF en una población caucásica sana:

$$\text{Edad biológica} = (\text{piel AF} \pm 0,83) / 0,024] \text{ (232)}.$$

En pacientes diabéticos se evaluó el riesgo de hospitalización por IC mediante el cuestionario TIMI score validado para ERC.(234,235), en el que se evalúa la existencia previa de evento cardiovascular, TFG ($< 60\text{ml/min/1.73m}^2$) y UACR ($> 30 \text{ mg/gr crea}$). Con un score > 2 puntos proporciona un alto riesgo de hospitalización por IC (**ANEXO III**).

- **Ecocardiografía:** se realizó con ecógrafo Phillips Pure Vawe Affiniti 70. Las evaluaciones ecocardiográficas las realizó el mismo cardiólogo. Se utilizó un transductor de 2,5 MHz grabación de bucles 2D desde cuatro imágenes del ventrículo izquierdo (apical, vista de dos, tres, cuatro cámaras y eje corto paraesternal). Se evaluaron todas las medidas ecocardiográficas según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes cardiovasculares (236).

Los parámetros medidos fueron:

- Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se calculó mediante $100 \times (\text{volumen telediastólico del VI} - \text{Volumen telesistólico del VI}) / \text{volumen telediastólico del VI}$ utilizando el método de Simpson modificado. Utilizando la vista apical de 4 cámaras se obtuvieron el volumen telediastólico y el volumen sistólico final del VI. La FEVI se categorizó en como reducida ($\leq 50\%$) y preservada ($\geq 50\%$).
- Además se evaluaron onda E/e', onda E/A, Volumen de la Aurícula Izquierda (VAI) corregida para la superficie corporal, Global longitudinal Strain del Ventrículo Izquierdo (GLS) siendo el valor normal -20% (236).

TABLA 6: Valores bioquímicos de referencia

Parámetro	Método	Rango
Hemoglobina	Citometría de Flujo	12-16 gr/dl
Hematocrito	Citometría de Flujo	37-45%
% células Hipocromas	Citometría de Flujo	0-04%
Hb reticulocitaria	Citometría de Flujo	29.7-35.4%
Plaquetas	Citometría de Flujo	150-450*100/mm ³
Fibrinógeno	Citometría de Flujo	200-400 mg/dl
Proteína C Reactiva	Autoanalizador	0-0.5 mg/dl
Glucosa	Autoanalizador	70-110 mg/dl
Urea	Autoanalizador	10-50 mg/dl
Creatinina	ELISA	0.5-1.2 mg/dl
TFG-EPI	Estimado por Ecuación	>60 ml/min/1.73m ²
Prealbúmina	Autoanalizador	20-40 mg/dl
Albúmina	ELISA	3.5-5.0 gr/dl
Fosfatasa Alcalina	Autoanalizador	35-104 U/L
Ac. Úrico	Autoanalizador	2.4-5.7 mg/dl
Calcio	Autoanalizador	8.4-10.2 mg/dl
Fósforo	Autoanalizador	2.7-4.5 mg/dl
Magnesio	Autoanalizador	1.6-2.55 mg/dl
Vitamina D	Autoanalizador	30-70 µ/ml
Parathormona	Autoanalizador	15-65 pg/ml
Colesterol	Autoanalizador	120-240 mg/dl
Triglicéridos	Autoanalizador	40-200 mg/dl
NT ProBNP	Autoanalizador	<200 pg/ml
CEA 125	Autoanalizador	<30 ng/ml

Los valores de referencia así como las unidades de medida son los estándares del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Público da Mariña, Burela, Lugo y cumple con los estándares de calidad acreditada mediante certificación de la Sociedad Española de Bioquímica. Las mediciones analíticas fueron analizadas con el autoanalizador (Cobas 8000 c701, Roche Diagnostics GmbH, Germany) tras ayuno de 8 a 12 horas.

- **Dinamometria:** se realizó con dinamómetro (Baseline Hydraulic Hand Dynamometer, NexGen Ergonomics Inc, Quebec, Canada). Se realizó con el brazo extendido, tanto dominante como no dominante, Calculándose la media de 3 mediciones. La medida se evaluó en Kg.
 - **Valoración de Sarcopenia:** Se definió sarcopenia en varones como Dinamometría <27 Kg y masa muscular <20 Kg; y en mujeres Dinamometría <16 Kg y Masa muscular <15 Kg (100).

5. ESTUDIO DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La progresión de la ERC también fue considerado un objetivo secundario de evolución o progresión a ESRD, definido como el inicio de TRS o la recepción de un injerto renal. Los valores de creatinina sérica se obtuvieron en cada visita y el TFG se calculó usando la ecuación TFG-EPI (TFG Epidemiology Collaboration).

Se estimó el riesgo de progresión mediante la ecuación de TRS con 8 variables (KFRE) que es exacta y validada, y proporciona una forma adicional de valorar el pronóstico, de forma intuitiva y ayudando a tomar las decisiones en la evaluación clínica dependientes del tiempo (238,239).

Se establecieron 3 grupos: 1- Riesgo de inicio TRS a 5 años <10% (bajo), 2- Riesgo inicio TRS a 5 años 11-20% (moderado), 3- Riesgo inicio TRS a 5 años >20% (alto).

6. ESTUDIO DE MORTALIDAD

Hemos realizado el estudio de Mortalidad considerando Mortalidad por todas las causas y MA-CEs, incluida la cardiopatía, insuficiencia cardíaca y ECV ateroesclerótica, Infarto de Miocardio, ACVA y Enfermedad Arterial Periférica.

Los eventos se registraron a través de la historia clínica electrónica IANUS hasta el 26 de Diciembre de 2022. La IC se diagnosticó en base en síntomas, evidencia radiográfica de edema pulmonar, examen físico del corazón y los pulmones, criterios ecográficos y ecocardiográficos basados en los Criterios Framingham (240) y ALLHAT (241).

La ECV ateroesclerótica se definió como IAM, ACVA o EAP. Diagnóstico de IAM se basó en síntomas compatibles con isquemia cardíaca aguda, niveles de biomarcadores y electrocardiogramas según lo definido por las guías de buena práctica clínica (242). El servicio de Neurología revisó y diagnosticó las hospitalizaciones con diagnóstico de Ictus, utilizando las manifestaciones clínicas y las imágenes pertinentes (243).

La determinación de la EAP se basó en los diagnósticos establecidos en la historia clínica electrónica hospitalaria (amputaciones, angioplastia y cirugía vascular), además de la clínica de claudicación intermitente y la realización del índice tobillo-brazo. Si este era <0.9 calcificación y si >1.2 placa ateromatosa (244,245). La muerte que ocurrió antes del evento cardiovascular fue considerado evento competitivo.

A. FRAGILIDAD Y MEDIDAS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADAS CON LA SALUD

Se evaluaron varios resultados secundarios, incluidos funcionamiento físico y calidad de vida relacionada con la salud (EQ-5D-5L), los cuales fueron evaluados al menos una vez al año en los pacientes más estables. La actividad física fue evaluada mediante un cuestionario sobre tipos y frecuencia de actividades en una semana típica en el mes anterior de la visita (246). La fragilidad se evaluó mediante test Clinical Frailty Scale en las visitas programadas en cada paciente al menos una vez al año (247).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describen empleando la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como estimación de la dispersión. Las variables cualitativas se han descrito como la frecuencia absoluta y la relativa (%). Los análisis entre grupos se han llevado a cabo atendiendo a la naturaleza de las variables independientes.

- La comparación entre grupos para las variables cuantitativas se ha realizado mediante la prueba de la t de Student para grupos independiente si la variable dependiente tenía dos grupos; para más de dos grupos se ha empleado el análisis de la varianza (ANOVA) empleando la corrección de Bonferroni para la comparación entre grupos.
- Para la comparación entre grupos para variables cualitativas se ha empleado la prueba exacta de Fisher.

Las variables que suceden a lo largo del tiempo se han tabulado como frecuencia absoluta y relativa y, cuando ha sido necesario, se han representado gráficamente mediante la representación de Kaplan-Meier. La magnitud del efecto, como estimación de riesgo relativo, se ha realizado a partir del cálculo del hazard ratio (HR) y sus respectivos modelos de regresión de Cox para riesgos proporcionales, tal como se describe a continuación:

Se dispone del tiempo hasta la necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS) y de tiempo hasta éxito. Dado que en los análisis de variables del tipo 'tiempo hasta evento', las censuras (seguimientos incompletos o seguimientos sin presencia del evento de interés) se deben considerar como no informativos. El análisis de TRS presenta un claro problema con la mortalidad, que se podría producir en un perfil con un peor pronóstico en general, impidiendo la posibilidad de observar la presencia de TRS. En este caso la utilización de modelos simples de Cox presenta un claro problema con el precepto de que las censuras han de ser no informativas, cosa que en el caso de la mortalidad no lo sería. Para solucionar este problema, el abordaje del pronóstico de los pacientes se ha estudiado a partir de tres variables clínicas:

- End Point: consistente en el análisis del tiempo hasta TRS considerando la mortalidad como un evento competitivo dentro de un modelo de Cox (248).
- End Point combinado: considerando como evento la necesidad de TRS o éxito.
- Exitus: Considerando como evento únicamente la mortalidad, siendo en este caso la necesidad de TRS parte de las censuras.

Los análisis se han realizado empleando el programa estadístico SPSS 28 (Armonk, NY, US, IBM Corp) excepto en el caso de los análisis de Cox con evento competitivo, que se ha empleado el programa SAS v9.4 (Cary, NC, USA). En todos los análisis estadísticos se ha empleado un error de tipo I del 5% bilateral.

8. REQUISITOS LEGALES

1. El estudio cumple con las garantías etico-legales al no ser un ensayo.
2. Cuenta con el informe favorable del Comité de Etica y de Investigación Santiago-Lugo con el número de registro 2016/314 y la autorización de la dirección del centro con fecha de 18 de Octubre de 2016, para utilización de la historia electrónica IANUS.
3. La base de datos anonimizada cumple con la normativa vigente de protección de datos.
4. La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hizo conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente.
5. Todos los pacientes participantes dieron su consentimiento para la utilización de sus datos mediante Consentimiento Informado verbal o escrito (**ANEXO II**).

A wireframe human figure is centered on a dark blue background. The figure is composed of a network of white lines and dots, representing a skeletal or structural model. It stands on a simple rectangular pedestal. The text "IV. RESULTADOS" is written in a bold, white, sans-serif font across the middle of the figure's torso. The overall aesthetic is technical and digital.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron 2126 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

1.272 varones (59,8%) y 854 mujeres (40.2%). La presencia de estatus diabético es de 882 pacientes (41.5%). La edad media de la muestra es 72.07 ± 14.13 años. La distribución por segmentos de edad, muestra que más del 50% de los pacientes son mayores de 65 años tanto en varones como mujeres, dominando el segmento de edad entre mayores de 66 a 85 años (Tabla 7).

TABLA 7: Descripción de la población por género

Grupos de Edad y Género			
	Género		Total
	Varón	Mujer	
Edad >18-30	19	15	34
Edad >30-50	85	68	153
Edad > 50-65	233	109	342
Edad >65-75	360	195	555
Edad >75-85	426	340	766
Edad > 85	149	127	276
Total	1.272	854	2.126

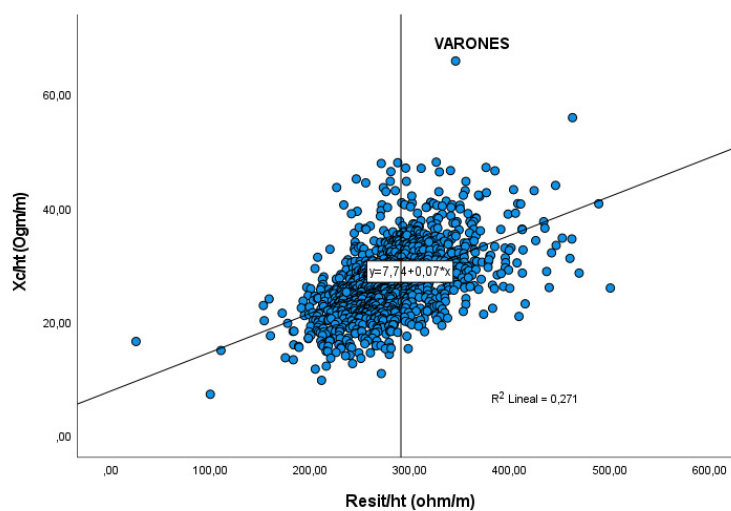
La edad de las mujeres es significativamente mayor que la de los hombres, presentan menor índice de comorbilidad de Charlson, mayor riesgo de fractura vertebral y de cadera. La mujer presenta menor riesgo mortalidad a 5 años, menor riesgo de inicio de TRS a 5 años, y menor calidad de vida (EQ-5D-5L) (Tabla 8).

Desde el punto de vista de la composición corporal, los 3 parámetros básicos comparando entre mujer y varón expresan: mayor Vector Resist, mayor Vector Xc y menor AF° representando una composición corporal diferente entre varones y mujeres con ERC (Figuras 11 y 12).

TABLA 8: Relación de los parámetros demográficos y características de la población estudiada por género

	Género			P
	Total (N 2.126)	Varón (N 1.272)	Mujer (N 854)	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	72.07±14.13	71,43± 13.80	73,02±14.58	0,006
Índice de Comorbilidad de Charlson	6.63±2.90	6,82±2.90	6,36± 2.89	<0,001
Cuestionario EQ-5D-5L	71.90±16.46	73,91±15.17	68,80±18.03	<,0001
Riesgo Mortalidad a 5 años	45.02±28.9	48,79±28.83	39,35±28.22	<0,0001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	12.89±23.17	14,76±25.34	10,13±19.23	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	8.47±7.96	5,32±3.65	13,25±10.08	<0,001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	3.93±5.37	2,47±2.62	6,17±7.36	<0,001
Vector Resistencia (Ohm/m)	311.64±62.33	284,67±49.10	352,22±58	<0,001
Vector XC (Ohm/m)	28.83±7.28	27,19±6.44	31,31±7.76	<0,001
AF (°)	5.33±1.14	5,49±1.10	5,11±1.16	<0,001
AF estandarizado	-1.06±1.03	-1,15±1.16	-1,0195±0.91	0,004

Vector Xc = Reactancia/talla (m); AF= Ángulo de Fase.

**FIGURA 11:** Vector Resistencia y Vector reactancia en Varones

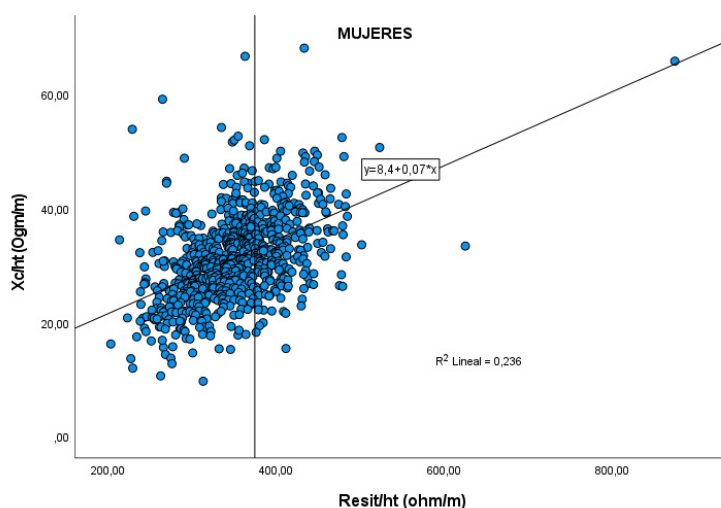


FIGURA 12: Vector Resistencia y Vector reactancia en Mujeres

El estatus de hidratación en las mujeres expresan, por los vectores Resistencia y Reactancia, un estado de sobrehidratación respecto a los varones.

La estratificación de la ERC de la población se expresa en la Tabla 9. Es significativa entre los diferentes estadios de ERC con TFG y UACR.

En la muestra predomina de forma significativa el estadio 3 (TFG 30-60 ml/min /1.73m²) y grado de proteinuria UACR 2 (30-300 mg/gr crea) como se muestra en la Tabla 9.

TABLA 9: La estratificación de la ERC a estudio de acuerdo con las guías KDIGO

		Grupos TFG-EPI/Grupo UACR			Valor de P	
		UACR<30	UACR 30-300	UACR>300		Total
ERC-EPI	TFG ≥ 60	269	182	60	511	<0.001
		30,5%	26,6%	12,8%	25,1%	
	TFG 30-60	501	331	172	1004	
		56,7%	48,3%	36,7%	49,3%	
	TFG < 30	113	172	237	522	
		12,8%	25,1%	50,5%	25,6%	
Total		883	685	469	2037	
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

TFG= Tasa de filtrado glomerular. UACR = Cociente Albúmina/Creatinina en orina.

Se clasificó el origen de la ERC en estatus DM2 en aquellos que cumplían criterios diagnósticos de DM2 y No DM2 que engloba a las otras patologías como Glomerulopatía IgA, Glomerulonefritis Focal y segmentaria, Poliquistosis Renal Autosómica Dominante etc. entre otras.

La comparación entre el estatus DM2 vs NoDM2 muestra diferencias significativas en el TFG, UACR y UPCR.

Los pacientes DM2 evidenciaron menor TFG y mayor proteinuria (Tabla 10).

TABLA 10: Diferencias de TFG y proteinuria entre DM2 y No DM2

	Media ± DE		Valor de P
	DM2 (N 881)	No DM2 (N 1245)	
TFG- EPI	44,63± 24,39	49,22 ± 27,62	<0.001
UACR (mg/gr crea)	523,19 ± 1164,34	289,59 ± 770,68	<0.001
UPCR (mg/gr crea)	458,07 ± 894,89	310,07 ± 634,89	<0.001

TFG= Tasa de Filtrado Glomerular; UACR = Cociente Albúmina /creatinina en orina; UPCR= Cociente Proteína/creatinina en orina DM2= Diabetes Tipo 2.

Los DM2 mayoritariamente se encuadran en el grupo de TFG 30-60 ml/min/1,73 m² y UACR < 30 mg/gr crea (p<0,001). El grupo No DM2, evidencia mayor TFG y menor proteinuria (p<0.001). aunque también se establecen entre TFG 30-60 ml/min y UACR 200-300 (p<0.001) (Tabla 11).

TABLA 11: Clasificación DM2 y No DM2 según TFG y UACR

		TFG-EPI/Grupo UACR				Valor de P			
		UACR<30	UACR 30-300	UACR>300	TOTAL				
No DM2	TFG >= 60	Recuento (%)	192	103	37	332	<0.001		
		% dentro de Grupos TFG-EPI	58	31	11	100			
	TFG 30-60	Recuento	317	170	96	583			
		% dentro de Grupos TFG-EPI	54	29	16	100			
	TFG<30	Recuento	72	94	107	273			
		% dentro de Grupos TFG-EPI	26	34	39	100			
	Total	Recuento	581	367	240	1188			
		% dentro de Grupos TFG-EPI	49	31	20	100			
	DM2	eGFR >= 60	Recuento	77	79	23		179	<0.001
			% dentro de Grupos TFG-EPI	43	44	13		100	
eGFR 30-60		Recuento	184	161	76	421			
		% dentro de Grupos TFG-EPI	44	38	18	100			
eGFR<30		Recuento	41	78	130	249			
		% dentro de Grupos TFG-EPI	16	31	52	100			
Total		Recuento	302	318	229	849			
		% dentro de Grupos TFG-EPI	36	37	27	100			

TFG= Tasa de Filtrado Glomerular. UACR= Cociente Albúmina / creatinina urinaria.

2. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA / DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO

Se definió Malnutrición mediante el test GNRI (Geriatric Nutritional Index Risk) que está validado con otros índices como el de Malnutrition Inflammation Score (MIS) y Valoración Global Subjetiva (VGA) (229).

Se establecieron 2 grupos de acuerdo a la especificación del test GNRI como diagnóstico del riesgo nutricional: GNRI menor de 98 (Malnutrición) y mayor de 98 (No Malnutrición).

Aplicando el GNRI se diagnosticaron 49 pacientes con Malnutrición (2,4%) de los cuales 28 fueron varones (2,3%) y 21 mujeres (2,5%). 2016 no evidenciaron riesgo de Malnutrición (Tabla 12.)

TABLA 12: GNRI e incidencia de Malnutrición

Malnutrición y Género				
		Género		Total
		Varón	Mujer	
Malnutrición GNRI <98	Recuento	28	21	49
	% dentro de sex	2,3%	2,5%	2,4%
No Malnutrición GNRI >98	Recuento	1210	806	2016
	% dentro de sex	97,7%	97,5%	97,6%
Total	Recuento	1238	827	2065
	% dentro de sex	100,0%	100,0%	100,0%

GNRI = Geriatric Nutritional Index Risk.

Las diferencias entre ambos grupos fueron.

- A nivel de parámetros predictivos epidemiológicos. El grupo de Malnutrición evidenció: Peor calidad de vida percibida mediante test EQ-5D-, aumento del riesgo de mortalidad a 5 años, Riesgo de inicio de TRS a 5 años elevado y menor peso (Tabla 13).

TABLA 13: Comparación de Parámetros Epidemiológicos entre Malnutridos y No Malnutridos

	Media±DE		Valor de P
	Malnutrición GNRI <98 (N 49)	No malnutrición GNRI >98 (N 2106)	
Edad (años)	73,12±14,86	72,19±13,96	0,322
Índice de Comorbilidad de Charlson	7,10±3,25	6,63±2,90	0,133
Cuestionario de Salud	58,95±25,3	72,39±15,94	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	55,42±28,63	44,90±28,88	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	26,36±28,80	12,67±23,02	<0,001
DMO por BIVA (gr/cm ²)	0,90±0,10	1,00±0,73	0,004
Peso (Kg)	61,37±12,95	80,30±15,59	<0,001
IMC (Kg/m ²)	23,14±3,40	30,82±5,25	<0,001

IMC = Índice de Masa Corporal

- Desde el punto de vista de la composición corporal: el grupo de Malnutridos evidenció: Na-K ic elevado, MC% disminuída, AT% elevada, AE% elevada; AI% disminuída; Líquido intersticial aumentado, MG% disminuída, Fuerza muscular del brazo dominante mediante dinamometría menor; menor Vector de Reactancia,, y Ángulo de Fase (Tabla 14).

TABLA 14: Diferencia en la Composición Corporal entra Malnutridos y No malnutridos en base a GNRI

	Media±DE		Valor de P
	Malnutrición GNRI <98 (N 49)	No malnutrición GNRI >98 (N 2106)	
Na-K ic	1,43±0,34	1,06±0,22	<0,001
MC %	41,72±8,13	48,82± 6,18	<0,001
AT (%)	57,56±6,91	50,15±6,46	<0,001
AT/MLG (%)	79,35±4,77	78,05± 6,04	0,083
AE (%)	55,92±6,50	49,45±6,01	<0,001
AI (%)	44,08±6,50	50,35±6,11	<0,001
LI (ml/Kg)	227,40±52,13	170,61±31,96	<0,001
MG (%)	27,43±9,61	35,52±8,59	<0,001
Índice Muscular (Kg/m ²)	8,90±2,07	12,16±2,71	<0,001
Kg Fuerza Muscular Brazo. Dominante	22,42±9,64	26,77±10,76	<0,001
Kg Fuerza Muscular Brazo. No dominante	19,34±9,02	23,71±11,41	<0,001
MM (%)	38,16±7,03	37,84±8,52	0,399
Kcal/Kg de peso	20,33±5,59	17,61±3,67	<0,001
MCI (Kg/m ²)	7,01±2,0	9,74±2,45	<0,001
Vector Resist (Ohm/m)	342,29±84,59	311,20±61,61	<0,001
Vector Xc (Ohm/m)	25,57±8,27	28,95±7,25	<0,001
AF (°)	4,29±0,92	5,36±1,14	<0,001
AF estandarizado	-2,01±0,84	-1,04±1,03	<0,001

IMC = Índice de Masa Corporal. Na-K ic= Na-K intercambiable; MC= Masa Celular; AF= Ángulo de Fase, AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. MCI: Índice Masa celular. Vector Resist= Resistencia/ talla (m); Vector Xc= Reactancia/Talla en metros.

Con relación a los marcadores nutricionales e inflamatorios, el grupo de Malnutrición con GNRI <98 evidenció (Tabla 15):

- Tendencia a la anemia Hb, menor función renal TFG-EPI, menor ingesta proteica NPNA, hipoalbuminemia, descenso de Prealbúmina sérica, Transferrina y Vitamina D.
- Refleja un estado inflamatorio evidenciado por mayor Proteína C Reactiva, Fibrinógeno, Proteinuria y mayor de envejecimiento vascular.

En relación GNRI con los parámetros nutricionales e inflamatorios:**TABLA 15: Malnutrición y parámetros nutricionales e inflamatorios**

	Media±DE		
	Grupo GNRI		
	Malnutrición GNRI <98 (N 49)	No Malnutrición GNRI >98 (N 2016)	Valor de P
Hemoglobina (gr/dl)	11,19±2,05	13,00±2,02	<0,001
Cels Hipocromas (%)	2,98±4,09	2,22±3,96	0,233
TFG- EPI (ml/min/1.73m ²)	38,76±21,90	47,17±26,32	<0,001
NPNA (gr/kg/día)	0,96±0,33	1,16±0,45	<0,001
Albúmina (gr/dl)	3,23±0,57	4,28±0,40	<0,001
Prealbúmina (mg/dl)	23,25±9,11	27,71±6,95	<0,001
Proteína C reactiva (mg/dl)	2,34±4,03	0,69±1,60	<0,001
Transferrina (mg/dl)	190,05±50,59	239,5±46,79	<0,001
Calcio (mg/dl)	8,66±0,59	9,33±0,53	<0,001
Fósforo (mg/dl)	3,69±0,80	3,58±0,72	0,334
P Excretion Index	1,07±0,49	1,01±0,58	0,485
Parathormona (pg/ml)	67,53±68,10	47,35±67,7	0,027
Vitamina D (ng/ml)	20,74±13,33	26,19±11,65	<0,001
Mg (mg/dl)	2,02±0,45	2,03±0,28	0,427
Colesterol (mg/dl)	149,47±65,51	154,41±43,81	0,301
Triglicéridos (mg/dl)	115,80±67,09	127,71±77,34	0,113
Fibrinógeno (mg/dl)	517,13±162,61	467,45±101,77	<0,001
UACR (mg/gr crea)	1370,39±2215,14	364,85±901,65	<0,001
Ácido Úrico (mg/dl)	6,41±2,11	6,22±1,78	0,278
Envejecimiento vascular (años)	43,04±37,86	19,73±31,63	<0,001

UACR= Cociente Albúmina/Creatinina urinaria.

A. MARCADORES NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS EN ERC

A.1. MARCADORES NUTRICIONALES

1. Relación albumina con marcadores bioquímicos nutricionales e inflamatorios –BIVA

La Albúmina sérica se dividió en 3 grupos (Tabla 16) Albúmina < 3.5gr/dl, 3,51-4 gr/dl y > de 4 gr /dl. 108 (5,07%) pacientes evidenciaron niveles de Albúmina sérica < 3.5 gr/dl, Este grupo de pacientes comparado con los que presentan Albúmina sérica > 4.0 gr/dl mostraron significativamente ser mayores, mayor comorbilidad, mayor riesgo de mortalidad, riesgo de inicio de TRS, riesgo de fractura osteoporótica a 10 años y riesgo de fractura de cadera a 10 años (Tabla 16).

TABLA 16: Grupos Albúmina sérica y parámetros predictivos epidemiológicos

	Total N=2126	Media±DE			Valor de P
		Alb<3.5 gr/dl N=108	Alb 3.51-4.00 gr/dl N= 424	Alb>4.01 gr/dl N 1594	
Edad (años)	72,18±14,02	72,42±14,10	76,14±12,31	71,08±14,26	<0,001
Índice de Comorbilidad de Charlson	6,64±2,91	7,55±2,83	7,50±2,52	6,34±2,95	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	45,06±28,93	67,41±27,43	57,72±29,14	40,94±27,55	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	12,90±23,20	28,46±31,84	21,70±28,61	9,59±19,70	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	8,52±8,02	9,87±8,43	10,36±9,11	8,03±7,66	<0,001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	3,97±5,42	4,90±4,93	5,01±5,44	3,68±5,41	<0,001
DMO (gr/cm2)	0,99±0,073	0,89±0,11	0,92±0,11	1,01±0,80	0,236
Superficie Corporal (m2)	1,88±0,22	1,88±0,23	1,85±0,22	1,89±0,22	<0,001
IMC (Kg/m2)	30,64±5,34	30,29±5,98	30,71±5,43	30,64±5,27	0,773

IMC = Índice de Masa Corporal

En cuanto a la Composición Corporal, el mismo grupo evidenció significativamente aumento del AT %, estado de hidratación (AT/MLG), Na-K ic, y AE.

También evidenciaron menor MC%, Fuerza muscular (Kg), MM(%), ingesta energética (Kcal),-vector Xc (Ohm/m) y AF(°) (Tabla 17).

TABLA 17: Relación de los grupos de Albúmina sérica con los parámetros de composición corporal

	Total N=2126	Media±DE			Valor de P
		Alb<3.5gr/dl N=108	Alb 3.51-4.00 gr/dl N= 424	Alb>4.01 gr/dl N 1594	
Na-K ic	1,07±0,23	1,25±0,37	1,12±0,24	1,04±0,21	<0,001
MC(%)	48,65±8,24	43,91± 8,4	47,28±8,98	49,37±7,85	<0,001
AT (%)	50,32±6,57	51,46±7,58	50,80±6,93	50,11±6,39	0,034
AT/MLG (%)	78,09±6,02	79,34±3,30	78,87±3,76	77,78±6,62	<0,001
AE (%)	49,60±6,10	53,61±7,56	51,29±6,56	48,85±5,64	<0,001
AI (%)	50,20±6,19	46,49±7,74	48,50±6,29	50,93±5,85	<0,001
(LI /peso)*1000 (ml/Kg)	171,63±33,26	182,96±47,06	177,76±39,39	169,77±30,66	<0,001
MG (%)	35,33±8,70	35,08±9,75	35,63±8,98	35,26±8,55	0,713
MLG (%)	64,56±8,89	64,71±10,06	64,36±9,12	64,60±8,74	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	26,68±10,75	23,93±10,77	23,74±9,06	27,63±11,0	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. No dominante	23,62±11,38	20,91±10,03	20,45±8,81	24,64±11,88	<0,001
MM (%)	37,85±8,48	35,99±7,28	37,66±8,73	38,03±8,48	0,040
Metabolismo Basal (Cal/day)	1389,10±308,44	1331,94±295,11	1341,54±310,29	1406,37±307,15	<0,001
Ingesta calórica (cal/Kg)	18,76±1,77	18,36±1,58	18,75±1,69	18,66±1,68	0,002
Vector Resist (Ohm/m)	311,92±62,40	306,77±67,91	315,29±71,17	311,34±59,30	0,358
Vector Xc (Ohm/m)	28,87±7,29	25,13±7,92	27,47±7,54	29,52±7,05	<0,001
AF (°)	5,33±1,14	4,69±1,17	5,03±1,17	5,47±1,10	<0,001

INa-K ic= Na-K intercambiable; MC= Masa Celular; AF= Ángulo de Fase, AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. Vector Xc= Reactancia/altura en metros.

Comparando los puntos de corte en Albúmina mayor de 4 gr/dl (1604, 79,2%) y menor de 4.0 gr/dl (408, 20,3%) (Tabla 18).

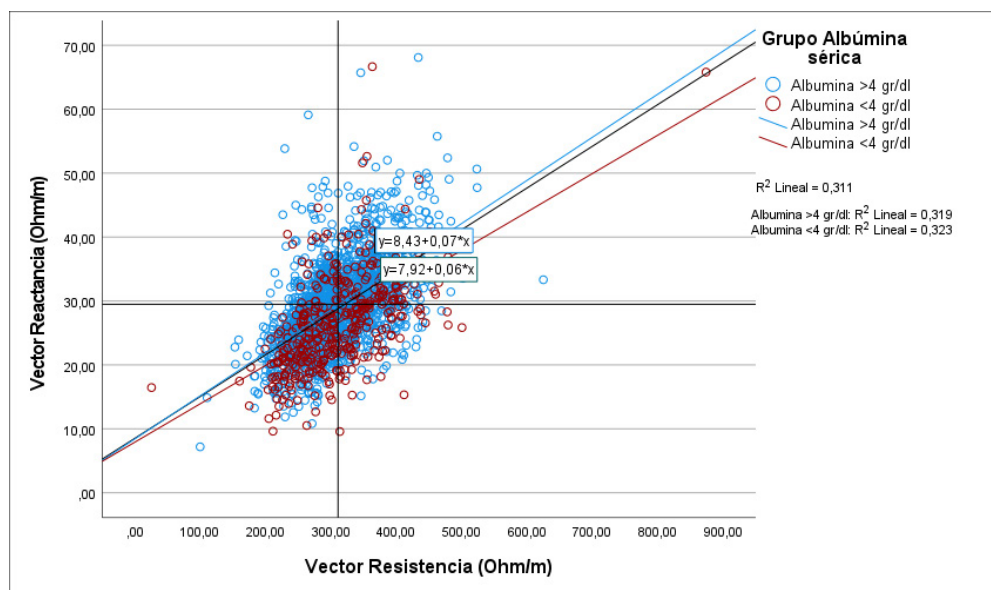
Los pacientes con albumina <4.0 gr/dl evidencian una situación significativa:

- Más añosos, aumento del Na-Kic, aumento del AT (%), índice hidratación (AT/MLG (%)), AE%.
- Significativamente: Menor: MC (%), AI (%), MM (%), Vector Xc y AF(°).

TABLA 18: Comparación entre grupo Albúmina <4 gr/dl y > 4 gr/dl y parámetros BIVA

	Albúmina ≥ 4.0 gr/dl Media ± DE N=1604	Albúmina < 4,00 gr/dl Media ± DE N=408	Valor P
Edad (años)	71,29±14,20	75,74±12,63	<0,001
Na-K ic	1,04 ± 0.21	1,16 ± .28	<0.001
MC (%)	49,23 ± 7.95	46,37 ± 8.95	<0.001
AT(%)	50,14 ± 6.44	51,05 ± 7.03	0.006
AT/MLG (L/Kg)*100	77,84 ± 6.43	79,04 ± 3.91	<0.001
AE (%)	48,97 ± 5.82	52,08 ± 6.54	<0.001
AI (%)	50,79 ± 5. 95	47,89 ± 6.57	<0.001
LI en L	13,81 ± 3.18	14,25 ± 3.63	0.047
MM (%)	38,04 ± 8.51	37,09 ± 8.36	0.022
Vector Resist (Ohm/m)	311,60 ± 59.79	313,19 ± 71.81	0.646
Vector Xc (Ohm/m)	29,42 ± 7.12	26,70 ± 7.58	<0.001
AF (°)	5,44 ± 1.11	4,92 ± 1.16	<0.001

Na-K ic= Na-K intercambiable; MC= Masa Celular; AF= Ángulo de Fase, AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. Vector Xc= Reactancia/altura en metros.

**FIGURA 13: Diferencia en los vectores: Resistencia y Reactancia en los grupos Albúmina.**

Los vectores de Resistencia y reactancia evidenciaron significativamente que el grupo de pacientes con Albúmina ≤ 4 gr/dl presentaban un estado de malnutrición Vector Xc (Figura 13).

En cuanto a la repercusión bioquímica con los marcadores nutricionales e inflamatorios los pacientes con Albúmina sérica < 4.0 gr/dl evidencian (Tabla 19):

- Tendencia a la anemia, disminución de la Ingesta proteica (NPNA), disminución de Prealbúmina sérica, menor función renal TFG-EPI, menor Transferrina, menor Ca, menor Vitamina D, menor Mg y Colesterol.
- Aumento de la resistencia a la Eritropoyetina: IRE, aumento del % cels hipocrómicas, aumento de los marcadores inflamatorios: PCR, Fibrinógeno, aumento de la retención de Fósforo, aumento del Índice Excreción de Fósforo, aumento de la PTHi, aumento de la Proteinuria y mayor Envejecimiento vascular.

TABLA 19: Relación de la Albúmina con marcadores de Nutrición, Inflamación y riesgo cardiovascular

	Media± DE		Valor de P
	Serum Albumin (gr/dl)		
	≥ 4,00 gr/dl (N=1604)	< 4,00 gr/dl (N=408)	
Hb (gr/dl)	13,30±1,94	11,60±1,84	<0,001
Índice de resistencia EPO	0,01±0,04	0,02±0,05	<0,001
% cels Hipocromas	1,92±3,63	3,56±4,88	<0,001
Hb reticulocitaria	34,96± 3,05	35,14± 2,61	0,235
NPNA (gr/kg/día)	1,19±0,47	1,02±0,33	<0,001
Albúmina (gr/dl)	4,41±0,26	3,58±0,33	<0,001
Prealbúmina (mg/dl)	28,40±6,63	24,23± 7,61	<0,001
TFG- EPI (ml/mi/1.73m ²)	49,74± 26,62	36,49± 21,86	<0,001
PCR (mg/dl)	0,52±1,16	1,57±2,85	<0,001
Tranferrina (mg/dl)	246,63±43,9	205,47±46,5	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	459,29±90,9	506,92±138,26	<0,001
Calcio (mg/dl)	9,42± 0,49	8,92±0,55	<0,001
Fósforo sérico (mg/dl)	3,56± 0,69	3,69,84	<0,001
IEP	0,96± 0,54	1,21±0,69	<0,001
Parathormona (pg/ml)	45,37±66,25	57,10±72,38	<0,001
Vitamina D (ng/ml)	26,93±11,23	22,45±12,87	<0,001
Mg sérico (mg/dl)	2,04±0,27	1,97± 0,33	<0,001
Colesterol (mg/dl)	156,23±42,6	147,52± 51,49	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	128,46±76,87	122,96±77,54	0,096
UACR (mg/gr crea)	257,14± 648,88	920,54±1623,54	<0,001
AGEs (mmol/L)	2,96± 0,82	3,43±0,82	<0,001
Años envejecimiento	17,54±30,86	31,73±34,14	<0,001
Potasio Plasmatico (meqv/l)	4,78±0,52	4,84±0,60	,038

EPO= Eritropoyetina; NPNA= ingesta proteica diaria; PCR= Proteína C Reactiva. IEP =Índice de Excreción de Fósforo. UACR= Cociente Albúmina /creatinina en orina. AGEs = productos avanzados de la glicación.

El descenso de Albúmina < 4.0 gr/dl se relaciona negativamente con parámetros de malnutrición y positivamente con parámetros de inflamación y riesgo cardiovascular.

2. Relación Prealbúmina con marcadores bioquímicos nutricionales e inflamatorios –BIVA

Otro importante marcador nutricional, Prealbúmina se dividió en 2 grupos con punto de corte en 27 mg/dl de acuerdo con la mediana de la muestra ajustada a la función renal, como diagnóstico en el Desgaste Proteico Energético en pacientes con ERC no en diálisis.

1.013 (51,23%) pacientes se encuadraron en el grupo > 27 mg/dl, 658 (64,9%) fueron varones y 325 (32,08%) mujeres (test de Fisher <0,001).

964 pacientes (48,7%) lo hicieron en el grupo Prealbúmina ≤ 27 mg/dl. 524 varones (54,3 %) y 490 mujeres (50,7%) (test de Fisher p <0,001).

Epidemiológicamente se evidenciaron diferencias significativas entre ambos Grupos (Tabla 20). El grupo de Prealbúmina <27 mg/ dl evidenció:

- Parámetros de predicción epidemiológica significativamente: Más añosos, mayor Índice de comorbilidad de Charlson, mayor Riesgo de Mortalidad a 5 años (%), aumento del Riesgo de fractura osteoporótica a 10 años (%), de riesgo de fractura de cadera a 10 años (%) y peor percepción personal del Estado de Salud (%).

TABLA 20: Relación Grupo de Prealbúmina con los parámetros predictivos epidemiológicos

	Media±DE		Valor de P
	Prealbúmina		
	≥27,00 (N= 1013)	< 27,00 (N=964)	
Edad (años)	69,82±14,03	74,74±13,41	<0,001
Índice de Comorbilidad de Charlson	6,25±2,95	6,99 ±2,82	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	41,90 ±27,93	47,48±29,61	<0,001
Cuestionario de Salud EQ 5d-5L	74,54±15,17	70,57±16,44	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	7,19±7,33	9,68±8,47	<0,001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	3,26 ± 5,58	4,57±5,27	<0,001
Riesgo de Inicio TRS a 5 años	15,98 ±27,05	9,73 ±17,98	<0,001

- Desde el punto de vista de la composición corporal (Tabla 21): el grupo prealbúmina < 27 mg/dl evidenció menor MC, menor AI (%), menor MLG (%), menor MM (%), así como menor funcionalidad muscular evidenciado por menor Fuerza muscular brazo dominante (Kg). Menor Vector Xc, menor Metabolismo basal e ingesta calórica y menor AF (°).
- Con respecto a los parámetros implicados en la inflamación malnutrición derivados de la BIVA el grupo prealbúmina <27 mg/dl evidencia aumento del Na-K ic, aumento del Índice de Hidratación (AT/MLG)(%), aumento del AE (%), aumento de la Obesidad (MG%), aumento del Vector Resist, y descenso del Vector Xc.

TABLA 21: Relación de Prealbúmina con parámetros de Composición Corporal

	Media±DE		Valor de P
	Prealbúmina		
	≥27,00 (N= 1013)	< 27,00 (N=964)	
Na-K celular intercambiable	1,04±0,20	1,08±0,25	<0,001
MC (%)	49,72±7,62	47,79±8,76	<0,001
AT (%)	50,69±6,09	49,82±6,98	<0,001
AT/MLG (L/Kg)	77,71±5,84	78,51±6,35	<0,001
AE (%)	48,59±5,66	50,45±6,15	0,001
AI (%)	51,14±5,91	49,48±6,22	<0,001
LI (ml/kg)	173,23±30,99	169,34±34,69	0,023
MG (%)	34,40±8,35	36,46±8,91	<0,001
MLG (%)	65,53±8,55	63,36±9,10	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	28,97±11,38	24,66±9,65	<0,001
MM (%)	39,06±8,54	36,77±8,36	<0,001
MCI	9,99±2,53	9,37±2,38	<0,001
Metabolismo basal (cal/día)	1436,8±310,08	1337,74±297,55	<0,001
Vector Resistencia (Ohm/m)	307,30±60,99	317,29±63,28	0,016
AF (°)	5,51±1,08	5,19±1,19	<0,001
Vector XC (Ohm/m)	29,35±6,79	28,64±7,74	<0,001
AF° Standardizado	-0,90±0,98	-1,19±1,08	<0,001

IMC = Índice de Masa Corporal; Na-K ic= Na-K intercambiable; MC= Masa Celular; AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. Vector Xc= Reactancia/altura en metros. AF= Ángulo de Fase. AF° standardizado= Ángulo de Fase standardizado.

Los vectores de Resistencia y Reactancia muestran que el grupo de prealbúmina < 27 mg/dl (puntos y líneas rojas) se desplaza hacia abajo y a la derecha evidenciando malnutrición y aumento del estado de hidratación (Figura 14).

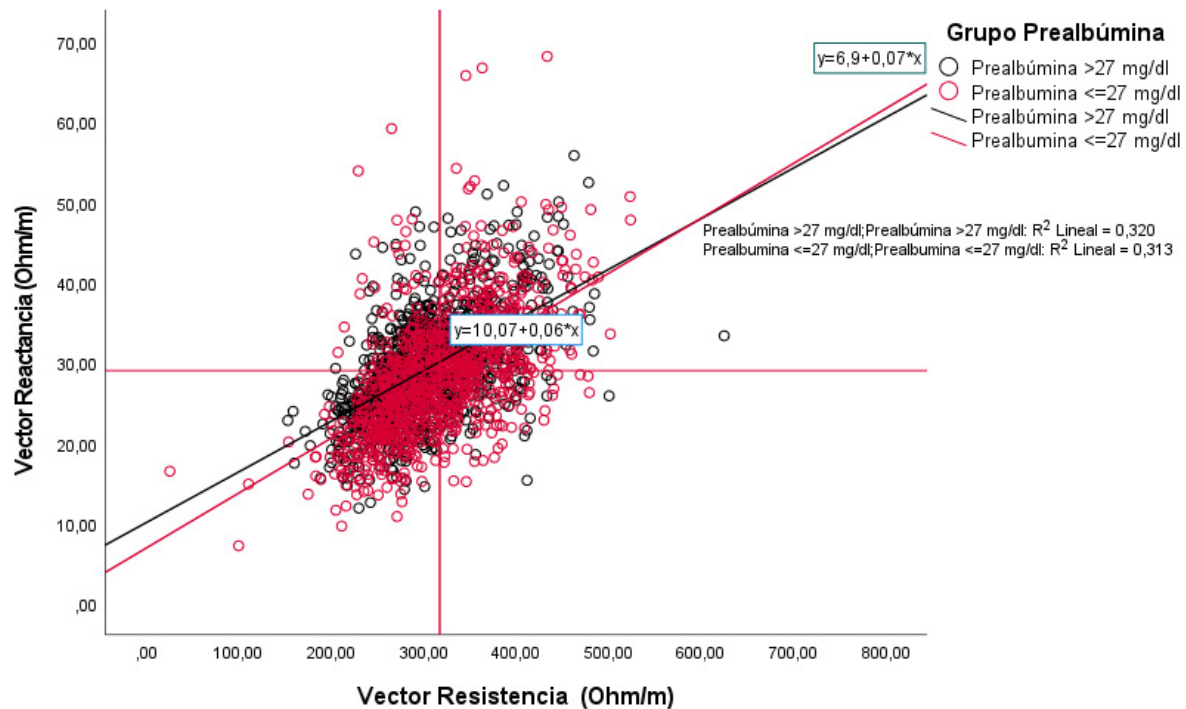


FIGURA 14: Vectores de Resistencia y Reactancia entre grupos de prealbúmina mayor y menor de 27 mg/dl

En cuanto a la relación con los marcadores bioquímicos de nutrición e inflamación el grupo de Prealbúmina < 27 mg/dl evidenció diferencias significativas (Tabla 22):

- Tendencia a la anemia con Hb (gr/dl), descenso de la Albúmina sérica (gr/dl), disminución de la Ingesta proteica (NPNA) (gr/kg/d); mejor TFG-EPI, menor Calcio (mg/dl), Fósforo (mg/dl), Transferrina (mg/dl), Colesterol (mg/dl) y Triglicéridos (mg/dl) y menor Proteinuria.
- Como respuesta al descenso de la Hb aumentan las cels hipocromas (%), aumento del IRE, elevación de la Proteína C Reactiva (mg/dl), elevación del Fibrinógeno (mg/dl), elevación de PTHi (pg/ml).

TABLA 22: Relación de Prealbúmina y marcadores Bioquímicos de inflamación y riesgo cardiovascular

	Media ± DE		Valor de P
	Prealbúmina		
	≥ 27,00 (N=1013)	< 27,00 (N=964)	
Hb (gr/dl)	13,24±2,02	12,71±2,03	<0,001
Índice de resistencia EPO	0,01±0,04	0,01±0,05	<0,001
% cels Hipocromas	1,87±3,49	2,55±4,38	<0,001
TFG- EPI (ml/min/1,73 ²)	46,37±27,23	47,88±25,28	<0,001
NPNA (gr/kg/día)	1,16±0,46	1,15±0,44	<0,001
Albúmina (gr/dl)	4,36±0,40	4,15±0,43	<0,001
Proteína C Reactiva (mg/dl)	0,45±0,71	0,97±2,10	<0,001
Transferrina (mg/dl)	242,98±43,87	233,8±50,54	<0,001
Calcio (mg/dl)	9,38±0,54	9,26±0,52	<0,001
Fósforo (mg/dl)	3,64±0,75	3,51±0,69	<0,001
Índice de Excreción de Fósforo	1,08±0,66	0,94±0,47	<0,001
Parathormona (pg/ml)	43,99±64,69	52,63±70,92	<0,001
Vitamina D (ng/ml)	26,33±11,59	25,69±11,71	0,224
Colesterol (mg/dl)	159,62±43,82	147,32±42,65	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	143,56±83,82	109,82±67,14	<0,001
Mg sérico (mg/dl)	2,03±0,30	2,03±0,26	0,556
Fibrinógeno (mg/dl)	462,45±99,62	475,00±106,30	<0,001
UACR (mg/gr crea)	458,94±1053,07	302,33±846,30	<0,001
Ácido Úrico (mg/dl)	6,32±1,68	6,08±1,85	<0,001
AGEs (mmol/L)	2,96±0,80	3,11±0,87	<0,001
Envejecimiento (años)	19,41±30,58	20,03±33,13	0,700

EPO= Eritropoyetina; NPNA = Ingesta proteica. IEP = Índice de excreción de Fósforo)PTHi = Parathormona. AGEs = productos avanzados de la glicación. UACR Cociente Albúmina /Creatinina en orina.

El descenso de prealbúmina o prealbúmina < 27 mg/dl define un estado de malnutrición, inflamación y aumenta el riesgo cardiovascular, manifestado por cambios de la Composición Corporal y confirmados por los marcadores bioquímicos.

3. Relación NPNA con marcadores nutricionales –BIVA

Se establecieron 3 grupos de NPNA (ingesta proteica/Kg de peso):

- Ingesta proteica reducida (NPNA < 0,8 gr/Kg/d),
- Adecuada (NPNA 0,8-1,2 gr/Kg/d) y ,
- Aumentada ingesta proteica (>1,2 gr/Kg/d).

El test de ANOVA evidenció diferencias significativas entre el grupo ingesta reducida (<0,8 gr/Kg/d) y el grupo total (Tabla 23) significativamente evidencia:

- Los pacientes con nPNA <0.8 gr/kg/d: Son mayores, con mayor comorbilidad Índice de Comorbilidad de Charlson, aumento del riesgo de Riesgo de mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS, aumento del Riesgo inicio TRS a 5 años, aumento del Riesgo de fractura osteoporótica a 10 años y aumento del Riesgo de fractura de cadera a 10 años (Tabla 23).

TABLA 23: Relación de grupos de Ingesta proteica con parámetros epidemiológicos

	ANOVA NPNA				Valor de P
	Media±DE				
	NPNA <0.8 gr/ kg/d (N 499)	NPNA 0.8-1,2 gr/kg/d (N 786)	NPNA >1.2 gr/ kg/d (N 843)	Total N=2126	
Edad (años)	73,36±12,66	73,80±12,51	69,75±15,62	72,07±14,01	<0.001
Índice de Comorbilidad de Charlson	6,68±2,95	6,93±2,75	6,26±3,11	6,60±2,95	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	46,42±29,7	49,43±30,26	40,50±26,89	44,94±28,99	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	19,84±28,57	15,79±25,85	5,99±14,81	12,74±23,51	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	9,60±9,37	9,06±8,23	7,51±7,01	8,53±8,06	<0.001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	4,61±7,10	4,26±5,46	3,37±4,33	3,97±5,47	0.004
Densidad Mineral Ósea por BIA (gr/cm2)	0,95±0,12	0,95±1,4	1,06±1,09	1,00±0,74	0,057
Superficie Corporal (m2)	1,85±0,22	1,88±0,21	1,92±0,23	1,89±0,22	<0,001
IMC (Kg/m2)	30,33±5,41	30,55±4,99	30,91±5,50	30,64±5,30	0,168

IMC= Índice de Masa Corporal

Con respecto a los parámetros derivados de la BIVA los pacientes con nPNA <0.8 gr/kg/d evidencian (Tabla 24):

- Descenso de la MC%, descenso del AI, descenso funcional del músculo evidenciado por la Fuerza brazo dominante (Kg), MM (%), y del AF°.
- Aumento del Na-K ic, aumento del Vector Resistencia y del Vector Xc.

TABLA 24: Anova ingesta proteica (NPNA) y parámetros de bioimpedancia

	ANOVA NPNA				Valor de P
	Media±DE				
	NPNA <0.8 gr/kg/d (N 499)	NPNA 0.8-1,2 gr/kg/d (N 786)	NPNA >1.2 gr/kg/d (N 843)	Total N=2126	
Na-K celular intercambiable	1,07±0,23	1,07±0,23	1,03±1,06	1,06±0,23	0,004
MC (%)	47,96±8,37	48,93±8,32	49,33±8,05	48,88±8,23	0,025
AT (%)	49,55±6,47	50,54±6,87	50,32±6,16	50,23±6,51	0,046
AT/MLG (L/Kg)*100	78,40±5,60	78,36±6,0	77,65±6,73	78,08±6,23	0,049
AI (%)	49,44±6,47	50,38±5,78	51,13±5,96	50,47±6,04	<0,001
(LI /peso)*1000	170,25±33,89	173,28±34,32	170,10±30,36	171,29±32,59	0,319
MG (%)	36,45±8,69	35,32±9,01	34,97±8,23	35,43±8,64	0,019
MLG (%)	63,38±8,95	64,62±9,01	64,87±8,61	64,44±8,85	0,019
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	24,64±10,25	26,30±10,30	28,81±11,24	26,95±10,80	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. No dominante	22,02±11,07	22,91±10,13	25,80±12,57	23,88±11,48	<0,001
MM (%)	37,11±8,31	38,42±8,86	38,02±8,20	37,97±8,49	0,047
Kcal/Kg de peso	17,48±3,95	17,87±3,75	17,53±3,56	17,64±3,72	0,132
Vector Resit (Ohm/m)	323,30±62,15	312,26±65,92	305,73±58,50	312,10±62,49	<0,001
Vector Xc (Ohm/m)	29,17±7,13	28,81±7,50	29,36±7,03	29,11±7,23	<0,001
AF (°)	5,21±1,16	5,32±1,11	5,52±1,12	5,38±1,13	<0,001
Perímetro Abdominal (cm)	103,44±13,2	104,06±12,57	105,26±13,02	104,41±12,88	0,053

IMC = Índice de Masa Corporal; Na-K ic= Na-K intercambiable; MC= Masa Celular; AF= Ángulo de Fase, AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. Vector Xc= Reactancia/altura en metros.

La relación de NPNA con los marcadores bioquímicos se expresa en Tabla 25.

El grupo NPNA <0.8 gr/Kg/d evidencia significativamente:

- Aumento de cels hipocromas (%), aumento del ERI, elevación PCR (mg/dl), aumento del P (mg/dl), aumento del IEP, elevación de Fibrinógeno, aumento UACR mg/gr crea, mayor Envejecimiento vascular y K sérico (meqv/L).
- Descenso de la Hb (gr/dl), descenso de la TFG –EPI, menor Albúmina sérica, y Transferrina (mg/dl).

TABLA 25: Relación ingesta proteica (NPNA) y marcadores bioquímicos

	Media±DE				Valor de P
	NPNA <0.8 gr/kg/d (N 499)	NPNA 0.8-1,2 gr/kg/d (N 786)	NPNA >1.2 gr/kg/d (N 843)	Total (n 2126)	
Hemoglobina (gr/dl)	12,46± 1,96	12,67±1,92	13,64±2,05	13,01±2,05	<0,001
Índice de resistencia EPO	0,02±0,06	0,01±0,04	0,00±0,01	0,01±0,04	<0,001
cels Hipocromas (%)	2,44±4,20	2,56±4,36	1,70±3,36	2,19±3,97	<0,001
Hb reticulocitaria (pg)	35,23±2,65	34,83±3,22	34,99±2,98	34,98±3,01	0,364
TFG- EPI (ml/min/1.73m ²)	38,70±21,78	42,99±23,91	57,01±27,29	47,70±26,09	<0,001
NPNA (gr/kg/día)	0,64±0,12	1,00±0,32	1,58±0,37	1,15±0,45	<0,001
Albúmina Sérica (gr/dl)	4,20±0,47	4,22±0,43	4,34±0,39	4,26±0,43	<0,001
Prealbúmina	27,38±7,30	27,73±7,33	27,57±6,52	27,59±7,03	0,720
PCR (mg/dl)	0,74±1,67	0,75±1,66	0,60±1,30	0,69±1,56	0,015
Transferrina (mg/dl)	230,90±50,30	237,07±45,76	244,84±45,92	238,84±37,3	<0,001
Calcio (mg/dl)	9,30±0,59	9,31±0,54	9,34±0,52	9,32±0,54	0,376
Fósforo Mg/dl)	3,73±0,83	3,57±0,74	3,47±0,61	3,57±0,72	<0,001
Índice de Excreción de P	1,15±0,73	1,07±0,57	0,87±0,44	1,01±0,57	<0,001
PTHi (pg/ml)	46,94±65,17	52,11±73,53	45,89±61,73	48,45±67,15	0,181
Vitamina 25D (ng/ml)	26,49±12,34	26,09±11,4	26,52±11,06	26,35±11,48	0,739
Mg sérico (mg/dl)	2,05±0,32	2,02±0,30	2,03±0,24	2,03±0,28	0,254
Colesterol (mg/dl)	154,21±44,87	149,38±42,45	155,70±43,88	153,01±43,65	0,017
Triglicéridos (mg/dl)	131,57±93,27	125,14±	125,21±73,63	126,59±77,75	0,332
Fibrinógeno (mg/dl)	480,30±105,11	474,17±111,34	456,93±91,82	468,56±102,85	<0,001
UACR (mg/gr crea)	545,18±11560,8	474,44±1122,29	199,88± 510,93	378,95±945,64	<0,001
Ácido Úrico (mg/dl)	6,26±1,69	6,32±1,84	6,05±1,69	6,20±1,75	0,008
AGEs (mmol/L)	3,14±0,77	3,10±0,83	2,94±0,86	3,04±0,83	<0,001
Envejecimiento (años)	23,23±30,52	20,40±33,17	17,41±31,24	19,75±31,86	0,019
Potasio Plasmatico (meqv/l)	4,86±0,58	4,85±0,54	4,72±0,49	4,80±0,54	<0,001

EPO = Eritropoyetina. NPNA: Ingesta proteica. PCR= Proteína C reactiva. PTHi = Hormona Paratiroidea intacta. UACR Cociente Albúmina /Creatinina en orina. AGEs = Productos avanzados de la glicación.

A.2. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE INFLAMACIÓN

Se analizó la relación de los marcadores de inflamación con los parámetros predictivos epidemiológicos y los derivados de la BIVA.

Los marcadores bioquímicos de Inflamación estudiados son: Proteína C Reactiva y Fibrinógeno.

ANÁLISIS DE PROTEINA C REACTIVA

Se estableció de acuerdo con los valores normales de PCR en 2 grupos. Grupo con PCR < 0.6 mg/dl 1566 (76,7%) pacientes y > 0.6 mgr/dl 477 pacientes (23,3%).

Se compararon ambos grupos utilizando T-Student con parámetros demográficos, marcadores bioquímicos y BIVA.

El grupo de inflamación (Proteína C Reactiva >0,60 mg/dl) demostró diferencias significativas en (Tabla 26):

- Son pacientes más añosos con mayor comorbilidad Índice de comorbilidad, mayor Riesgo de Mortalidad a 5 años, mayor Riesgo inicio TRS a 5 años, mayor Riesgo de Fractura osteoporótica a 10 años y aumento de Riesgo de Fractura de cadera a 10 años.

TABLA 26: Proteína C Reactiva y marcadores predictivos epidemiológicos.

	Media ± DE		Valor de P
	Proteína C Reactiva		
	≥ 0,60 mg/dl N 477	<0,60 mg/dl N 1566	
Edad (años)	74,35±12,82	71,29±14,31	<0,001
Superficie Corporal (m ²)	1,87±0,22	1,89±0,22	0,107
IMC (Kg/m ²)	30,82±5,38	30,56±5,34	0,324
Índice de Comorbilidad de Charlson	7,16±2,79	6,43±2,93	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	52,58±29,68	42,41±28,28	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	15,55±23,17	11,87±23,15	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	9,90±9,13	8,05±7,57	<0,001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	4,92±7,04	3,64±4,74	<0,001

IMC= Índice de Masa Corporal

Con respecto a la composición corporal el grupo con PCR >0,6 mg/dl evidenció (Tabla 27):

- Aumento del Na-K ic, aumento del AE%, de la MG (%).
- Descenso de la MC%, descenso del AI%, descenso de la MLG%, disminución de la funcionalidad muscular medida por Fuerza Muscular en brazo dominante(Kg), descenso de la MM%, y descenso del AF°.

TABLA 27: Relación Parámetros BIVA y Marcador de Inflamación (PCR)

	Media ± DE		Valor de P
	Proteína C Reactiva		
	≥ 0,6 mg/dl N 477	<0,6 mg/dl N 1566	
Na-K ic	1,08±0,25	1,06±0,23	<0,001
MC (%)	47,57±8,84	49,12±7,98	<0,001
MCI (Kg/m2)	9,51±5,41	9,75±2,41	0,096
AT (%)	49,84±6,77	50,51±6,49	0,041
AT/MLG (L/Kg)	78,52±5,50	77,93±6,26	0,049
AE (%)	50,50±6,10	49,23±5,97	<0,001
AI (%)	49,42±6,22	50,56±6,12	<0,001
LI (ml/Kg)	170,24±39,69	171,95±30,78	0,258
MG (%)	36,55±8,62	34,85±8,70	<0,001
MLG (%)	63,45±8,79	64,98±8,92	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	24,73±9,77	27,49±11,08	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. No dominante	21,47±9,53	24,52±12,0	<0,001
MM (%)	36,82±8,06	38,32±8,63	<0,001
Vector Resist (Ohm/m)	316,76±62,33	309,96±	0,028
Vector Xc (Ohm/m)	28,57±7,68	29,02±	0,214
AF (°)	5,19±1,21	5,40±1,11	<0,001

IMC = Índice de Masa Corporal; Na-K ic= Na-K intercambiable; MC= Masa Celular;
AF= Ángulo de Fase, AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular;
LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa,
MCI: Índice de Masa Celular. AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa.
Vector Resist= Resistencia/talla (m). Vector Xc= Reactancia/altura en metros.

Relación Proteína C Reactiva con parámetros Bioquímicos

El mismo análisis se realizó entre los grupos de PCR > y < 0.6 mg/dl con los marcadores bioquímicos (Tabla 28).

En el grupo de inflamación se observa las siguientes diferencias significativas:

- Aumento del ERI (mg/kg/gr Hb), del % cel hipocromas, aumento de la Fosfatasa Alcalina, aumento del Fibrinógeno, aumento del Ácido Úrico y mayor Envejecimiento vascular.
- Tendencia a la anemización Hb, descenso de la TFG-EPI, menor ingesta proteica mediante NPNA (gr/Kg/d), descenso de la Albúmina sérica y de la Prealbúmina sérica, descenso de la Transferrina, descenso de la Vitamina D, y del Mg.

TABLA 28: Proteína C Reactiva y parámetros Bioquímicos Nutricionales, inflamatorios y de riesgo cardiovascular

	Media ± DE Proteína C Reactiva		Valor de P
	≥0,60 mg/dl N 477	< 0,60 mg/dl N 1566	
Hb (gr/dl)	12,36±2,0	13,21±2,02	<0,001
Índice de resistencia EPO	0,02±0,05	0,01±0,04	<0,001
% cels Hipocromas	3,41±4,92	1,79±3,46	<0,001
Hb reticulocitaria (N >35 pg)	34,63±2,50	35,08±3,11	0,041
TFG- EPI (ml/min/1.73m ²)	42,25±24,47	49,16±26,75	<0,001
NPNA (gr/kg/día)	1,09±0,43	1,18±0,46	<0,001
Albúmina (gr/dl)	4,05±0,45	4,34±0,39	<0,001
Prealbúmina (mg/dl)	25,09±7,32	28,62±6,66	<0,001
Transferrina(mg/dl)	222,87±49,98	244,76±44,87	<0,001
Fosfatasa Alcalina (UI/L)	98,90±54,36	84,24±34,01	<0,001
Calcio (mg/dl)	9,18±0,57	9,37±0,51	<0,001
Fósforo (mg/dl)	3,58±0,77	3,58±0,71	0,882
P Excretion Index	1,06±0,55	0,99±0,59	0,009
Parathormona (pg/ml)	49,26±60,60	47,24±70,37	0,546
Vitamina 25D (ng/ml)	24,11±12,32	26,76±11,38	<0,001
Mg (mg/dl)	2,00±0,31	2,04±0,27	0,004
Colesterol (mg/dl)	156,39±49,52	153,38±42,39	0,099
Triglicéridos (mg/dl)	134,67±93,69	124,15±69,11	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	515,82±129,04	449,73±84,39	<0,001
UACR (mg/gr crea)	386,15±887,65	382,52±984,03	0,470
Ácido Úrico (mg/dl)	6,45±1,80	6,12±1,76	<0,001
AGEs (mmol/L)	3,24±0,87	2,98±0,82	<0,001
Años envejecimiento	25,66±34,89	17,94±30,59	<0,001
Potasio plasmático (meqv/l)	4,81±0,55	4,79±0,53	0,503
P. cintura (cm)	105,24±12,83	104,06±12,95	0,080

UACR = Cociente Albúmina/creatinina en orina. AGEs= Productos avanzados de la Glicación.

ANÁLISIS FIBRINÓGENO COMO MARCADOR DE INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Se estableció la variable fibrinógeno en función de los límites de la normalidad y patológico en <400 mg/dl y >400 mg/dl. Se crearon 2 grupos y se compararon entre sí, utilizando el T-Student.. 1561 pacientes tuvieron el parámetro en rango normal y 424 pacientes (21,3%) en rango patológico.

Entre ambos grupos se aprecian diferencias significativas destacando en el grupo Fibrinógeno >400 mg/dl (Tabla 29).

Respecto a los factores epidemiológicos de Riesgo:

- Son mayores con mayor comorbilidad Índice de Comorbilidad, mayor Riesgo de Mortalidad a 5 años, y mayor Riesgo de inicio TRS a 5 años.

TABLA 29: Comparación de los grupos de Fibrinógeno con los Factores predictivos epidemiológicos

	Media ± DE		Valor de P
	Fibrinógeno ≤400 mg/dl N= 1561	Fibrinógeno > 400mg/dl N=424	
Edad (años)	69,48±15,38	72,88±13,50	<0,001
Índice de Comorbilidad de Charlson	6,02±2,96	6,77±2,87	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	39,46±27,15	46,07±29,27	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	7,09±18,37	14,51±24,22	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	8,66±8,72	8,51±7,89	0,813
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	3,94±5,37	3,97±5,44	0,850
Superficie Corporal (m2)	1,87±0,22	1,89±0,22	0,297
IMC (Kg/m2)	30,10±5,38	30,75±5,34	0,027

IMC= Índice de Masa Celular.

Respecto a la relación con la composición corporal, evidencian (Tabla 30):

- Aumento del Na-K ic, aumento del AE%, descenso de la MC%, descenso de la MM%, disminución del Metabolismo basal, Menor Vector Xc y del AFº.

TABLA 30: Relación de Fibrinógeno con parámetros epidemiológicos y Composición Corporal

	Media ± DE		Valor de P
	Fibrinógeno ≤400 mg/dl N= 1561	Fibrinógeno > 400mg/dl N=424	
NA-K ic	1,045±0,21	1,06±0,23	0,044
MC %	49,37±7,64	48,53±8,44	0,027
AT (%)	50,37±6,79	50,30±6,55	0,430
AT/MLG (L/Kg)	78,13±6,50	78,10±6,0	0,463
AE (%)	48,91±6,0	49,67±6,11	0,012
AI (%)	50,61±6,39	50,22±6,07	0,132
LI (ml/Kg)	168,94±29,39	171,87±33,94	0,126
MG (%)	35,04±9,02	35,43±8,67	0,213
MLG (%)	64,92±9,19	64,43±8,87	0,167
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	27,47±11,43	26,71±10,60	,0,113
Kg Fuerza Muscular B. No dominante	24,02±11,10	23,76±11,54	0,346
MM (%)	39,21±8,26	37,63±8,57	<0,001
Kcal/Kg de peso	17,93±3,42	17,60±3,85	0,046
MCI	9,66±2,24	9,69±2,54	0,391
Vector Resist (Ohm/m)	315,41±64,42	311,12±61,89	0,114
Vector Xc (Ohm/m)	29,89±7,36	28,71±7,27	0,002
AF (°)	5,46±1,15	5,32±1,14	<0,001

IMC = Índice de Masa Corporal Na-K ic= Na-K intercambiable; MC= Masa Celular; AF= Ángulo de Fase, AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. Vector Xc= Reactancia/altura en metros.

En cuanto a las diferencias con los marcadores nutricionales, inflamatorios y de riesgo CV se observa en el grupo Fibrinógeno > 400 mg/dl (Tabla 31):

- Tendencia a la anemia Hb, menor TFG-EPI, disminución de la ingesta proteica NPNA, disminución de la Albúmina sérica y de la Prealbúmina, descenso de Transferrina y del Colesterol plasmático.
- Aumento del ERI, elevación de la Proteína C Reactiva, del Fósforo y aumento de la proteinuria UACR, del Ácido Úrico y del Envejecimiento (años).

TABLA 31: Relación de Fibrinógeno con marcadores bioquímicos nutricionales, de inflamación y riesgo cardiovascular

	MEDIA ± DE		Valor de P
	Fibrinógeno < 400 mg/dl	Fibrinógeno ≥ 400 (mg/dl)	
	N= 1561	N=424	
Hb (gr/dl)	13,30±2,11	12,88±2,00	<0,001
ERI (mg/Kg/gr Hb)	0,006±0,24	0,11±0,43	<0,001
TFG-EPI	55,17±27,96	45,08±25,50	<0,001
NPNA (gr/kg/día)	1,203±0,46	1,14±0,45	,0,021
Albúmina (gr/dl)	4,32±0,42	4,23±0,43	<0,001
Prealbúmina (mg/dl)	28,69±7,71	27,34±6,87	<0,001
Proteína C reactiva(mg/dl)	0,44±0,95	0,74±1,48	<0,001
Transferrina (mg/dl)	243,53±48,54	237,37±47,12	<0,001
Fósforo (mg/dl)	3,48±0,70	3,60±0,72	<0,001
Índice Excreción P	0,90±0,56	1,03±0,57	,0,001
Colesterol (mg/dl)	161,31±43,8	151,73±43,57	<0,001
UACR (mg/gr crea)	209,97±558,58	432,3670±1043,41	<0,001
Ácido Úrico (mg/dl)	6,04±1,76	6,24±1,76	0,025
AGEs (mmol/L)	2,88±0,89	3,08±0,81	<0,001
Años envejecimiento	16,69±32,42	20,61±31,83	<0,001
Potasio sérico (meqv/l)	4,70±0,54	4,81±0,53	<0,001

UACR = Cociente Albúmina/creatinina en orina. AGEs= Productos avanzados de la Glicación.

El estado inflamatorio repercute en el estado nutricional y de riesgo cardiovascular, cambiando la CC en donde los marcadores de BIVA MC%, Na-K ic y AF° reflejan estos cambios.

B. COMPOSICIÓN CORPORAL POR BIVA EN PACIENTES CON ERC Y SU RELACIÓN CON OTROS MARCADORES NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS

Para contrastar la variación de los parámetros de la BIVA, se utilizó una población de voluntarios representativa de la misma área geográfica. Se incluyeron 670 personas, 300 varones y 370 mujeres mayores de 18 años y sin patología conocida. La población control evidenció diferencias en la composición corporal entre varones y mujeres (Tabla 32).

TABLA 32: Grupo Población Voluntarios Sanos.

Descriptivo III: Grupo Población Voluntarios Sanos			
	Género		Valor de P
	Varón (N 300)	Mujer (N 370)	
	Media±DE	Media±DE	
Edad (años)	68,15±13,93	67,23±12,66	,065
Vector Resistencia Ohm/m	287,91±42,97	374,35±48,93	,001
Vector Xc Ohm/m	33,13±6,11	41,78±8,67	,001
AF (°)	6,59±0,95	6,41±1,28	,041
AF estandarizado (°)	0,01±1,00	0,00±1,01	,480

Vector Xc = Reactancia/talla (m); AF= Ángulo de Fase

Comparando la población de voluntarios sanos con la población con ERC, ésta evidencia diferencias, en ambos sexos. La composición corporal es diferente entre ambos grupos.

Comparando varones sanos con varones ERC muestran diferencias en: menor AF, menor Vector Xc, aumento del Na-K ic, menor AT%, aumento del AE%, menor MM %, mayor MG %. El grupo varones ERC fundamentalment expresa menor AF, masa muscular %, menor AT% y aumento del Na-K ic, AE%, y MG %.

Comparando las mujeres del grupo control con las mujeres del Grupo ERC éstas expresan: menor AF °, menor Vector Resistencia, menor Vector Xc, Na-K ic, menor AT%, mayor AE%, MM %, mayor MG % (Tabla 33)

La mujeres con ERC expresan significativamente: menor AF, masa muscular, menor AT y aumento de Na-K ic, AE, y masa grasa.

TABLA 33: Comparación Composición Corporal de la población de voluntarios sanos con población ERC por género

	N		Media±DE			Valor de P
			Grupo Estudio			
	Control	ERCA N=1272	Control	ERC		
Varón	Edad (años)	300	1272	68,15± 13,93	71,22±13,73	P= 0,149
	Na-K ic	300	1272	0,97±0,14	1,09±0,25	P<0,001
	MC %	300	1272	49,42±7,83	48,64±8,22	P<0,001
	AT %	300	1272	55,58±4,55	53,40±5,59	P<0,001
	AE %	300	1272	43,35±4,17	48,75±6,06	P<0,001
	MG %	300	1272	24,66±6,36	31,23±7,15	P<0,001
	MM %	300	1272	46,19±8,84	40,41±8,08	P<0,001
	MCI (Kg/m ²)	300	1272	12,09±2,25	11,34±2,94	0,266
	Vector Resist (Ohm/m)	300	1272	287,91±42,97	284,67±49,10	0,126
	Vector XC (Ohm/m)	300	1272	33,13±6,11	27,19±6,44	P<0,001
	AF (°)	300	1272	6,59±0,95	5,49±1,14	P<0,001
Mujer	Edad (años)	370	854	67,23±12,66	72,51±14,86	P=0,156
	Na-K ic	370	854	0,95±0,16	1,03±0,24	P<0,001
	MC %	370	854	52,39±10,65	49,79±11,61	P<0,001
	AT %	370	854	51,92±5,76	46,28±6,86	P<0,001
	AE %	370	854	44,36±5,55	50,45±6,59	P<0,001
	MG %	370	854	29,65±7,84	40,70±8,75	P<0,001
	MM %	370	854	45,58±11,36	35,51±11,77	P<0,001
	MCI (Kg/m ²)	370	854	10,61±2,66	10,40±3,22	P<0,001
	Vector Resist (Ohm/m)	370	854	374,35±48,93	352,22±58	P<0,001
	Vector XC (Ohm/m)	370	854	41,78±8,67	31,31±7,76	P<0,001
	AF (°)	370	854	6,41±1,28	5,21±1,29	P<0,001

Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular; AF= Ángulo de Fase, AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; MG= Masa Grasa; MM= Masa Muscular.

La Composición Corporal es diferente entre el varón y la mujer y el status obesidad definido por IMC >30kg/m² supone 1200 pacientes (58.1%) de la muestra de los cuales 703 son varones (56,6%) de los varones y 497 son mujeres 60,2% de las mujeres (Tabla 34).

Utilizando la MG% >25%, en los varones, 1035 (50,1%) de ellos eran obesos y la MG% >35% en mujeres 666 (32,3%) resultaron obesas.

TABLA 34: Diferencia de la composición corporal según el género

	Género			Valor de P
	Total (N 2126)	Varón (N 1272)	Mujer (N 854)	
	Media±DE	Media± DE	Media±DE	
Peso (kg)	79.8 ± 15.87	83,62 ± 15,21	74,27 ± 15.19	<0,001
Talla (cm)	161.18 ± 11.39	166,46 ± 10,55	153,28 ± 7.30	<0,001
Superficie Corporal (m2)	1.88 ± 0.22	1,96 ± 0.21	1,77 ± 0.20	<0,001
IMC (Kg/m2)	30.64 ± 5.35	30,10 ± 4.77	31,46 ± 6.04	<0,001
Na-K intercambiable	1.06 ± 0.23	1,09 ± 0.23	1,03 ± 0.24	<0,001
MC (%)	48.65 ± 8.24	48,67 ± 7.84	48,64 ± 8.82	0,473
AT (%)	50.34 ± 6.55	53,26 ± 5.22	45,95 ± 5.88	<0,001
AE (%)	50.6 ± 19.79	48,75 ± 5.85	50,90 ± 6.23	<0,001
AI (%)	73.7 ± 50.18	50,99 ± 5.94	48,96 ± 6.39	<0,001
LI (L)	13.88 ± 3.27	15,32 ± 2.89	11,43 ± 2.21	<0,001
LI/peso (ml/kg)	171.84 ± 33.25	182,64 ± 30.39	154,09 ± 29.9	<0.001
MG (%)	36.27 ± 8.69	31,45 ± 6.93	41,02 ± 7.88	<0,001
MLG (%)	64.61 ± 8.88	68,38 ± 7.32	58,97 ± 7.99	<0,001
MM (%)	37.77 ± 8.48	40,20 ± 7.70	34,14 ± 3.32	<0,001
AT/MLG (%)	78.04 ± 5.98	78,14 ± 6.67	77,91 ± 4.5	0,197
Metabolismo Basal (Kcal)	1394.06 ± 315.03	1487,62 ± 312.68	1253,40 ± 261.90	<0,001
MCI (Kg/m2)	9.68 ± 2.47	10,10 ± 2.43	9,06 ± 2.41	<0,001
AF °	5.33±1.14	5,49±1.10	5,11±1.16	<0,001

Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular; AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, MM= Masa Muscular, AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. AF= Ángulo de Fase.

B.1. PARÁMETROS BIVA: ÁNGULO DE FASE

Los indicadores de BIVA, especialmente el AF°, se analizaron con la t-student con punto de corte en 4°.

El AF <4° resultó significativo en pacientes mayores, mayor comorbilidad de Charlson, aumento Mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años, aumento riesgo de fractura osteoporótica a 10 años y de cadera a 10 años (Tabla 35).

TABLA 35: Relación Grupos AF^o y parámetros epidemiológicos

	Media± DE		P
	Grupo AF		
	AF<4 ^o N=187	AF>4 ^o N=1387	
Edad (años)	78,11±10,39	74,19±12,54	<0,001
Índice de Comorbilidad de Charlson	7,75±2,52	6,94±2,74	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años (%)	60,91±29,21	46,30±28,84309	<0,001
Riesgo de inicio a 5 años (%)	1,19±1,36	0,71±1,18	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	12,54±9,91	9,07±8,07	<0,001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	6,11±5,62	4,35±5,65	0,004

En el análisis resultó significativo que en el grupo AF<4^o: (Tabla 36)

- Aumenta significativamente: Proteína C Reactiva (mg/dl), UACR, Ácido Úrico, envejecimiento vascular (años).
- Disminuye significativamente: Hb, TFG-EPI, Albúmina, ingesta proteica NPNA (gr/kg/d), Prealbúmina, Transferrina, Densidad Mineral Ósea (gr/cm²), Líquido intersticial (ml/kg).

El AF<4^o expresa significativamente cambios en los marcadores nutricionales e inflamatorios (Tabla 36).

TABLA 36: Análisis relación Ángulo de Fase con marcadores nutricionales e inflamatorios

	AF(°) ≥ 4,0 Media ± DE (N 1830)	AF (°) < 4,00 Media ± DE (N=182)	Valor de P
Hemoglobina (gr/dl)	13,03±2,03	12,02±1,90	<0,001
TFG-EPI (ml/min/1.73m ²)	47,91±26,46	35,54±19,14	<0,001
Albúmina sérica (gr/dl)	4,27 ± 0,42	4,00 ± 0,53	<0,001
NPNA (gr/kg/día)	1,16 ± 0,45	1,07 ± 0,40	<0,001
Prealbúmina (mg/dl)	27,90 ± 7,04	24,83 ± 7,10	<0,001
Metabolismo Basal (Kcal)	1424,55 ± 303,50	1088,86 ± 261,74	<0,001
Proteína C Reactiva (mg/dl)	0,683±1,49	1,21±3,13	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	468,16±104,38	480,18±101,96	0,150
Transferrina (mg/dl)	239,71±46,72	222,07±49,86	<0,001
UACR (mg/gr crea)	378,56 ± 921,94	537,75 ± 1364,23	0,042
Ácido Úrico (mg/dl)	6,21 ± 1,74	6,60 ± 2,20	0,007
Colesterol (mg/dl)	154,89 ± 43,81	146,26 ± 48,32	0,021
Triglicéridos (mg/dl)	129,05 ± 76,35	117,63 ± 89,36	0,058
P.Cintura (cm)	104,87 ± 12,88	99,89 ± 12,71	<0,001
Densidad Mineral Ósea (gr/cm ²)	1,00±0,75	0,86±09	<0,001
LI (ml kg)	170,67±32,12	184,07±42,92	<0,001
Índice Conicidad	1,43 ± 2,41	1,36 ± 0,11	0,072
Años envejecimiento	20,38± 32,39	26,45 ±33,80	0,030

PCR= Proteína C Reactiva. LI = Líquido intersticial. UACR Cociente Albúmina /Creatinina en orina.

B.2. PARÁMETROS BIVA: NA-K INTERCAMBIABLE

Se analizó el parámetro de BIVA, Na-K ic, estableciendo punto de corte en 1,06 según Media 1,06 y Mediana 1,03, ya que no ha sido evaluado en la literatura para la ERC. 1207 (56,77%) pacientes se encuadraron en el Grupo con Na-K ic \leq 1,06. 919 (43,22%) se encuadraron en el grupo Na-K $>$ 1,06. El análisis de la T-Student entre ambos grupos evidenció una relación estadísticamente significativa en la composición corporal (Tabla 37).

Los pacientes con Na-K ic $>$ 1,06 evidenciaron: ser mayores con Mayor riesgo de mortalidad, mayor comorbilidad, mayor riesgo de inicio TRS a 5 años.

TABLA 37: Relación del Na-K ic con parámetros predictivos epidemiológicos

	Grupo Na-K ic MEDIA \pm \pm DE		Valor de P
	Na-K ic \leq 1,06 N 1207	Na-K ic $>$ 1,06 N 919	
Edad (años)	69,23 \pm 14,70	76,16 \pm 11,53	<0,001
Índice de Comorbilidad de Charlson	6,06 \pm 2,94	7,46 \pm 2,61	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años (%)	37,68 \pm 26,25	55,13 \pm 29,28	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años (%)	10,39 \pm 22,32	16,65 \pm 24,21	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	7,83 \pm 7,55	9,37 \pm 8,48	<0,001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	3,42 \pm 5,46	4,66 \pm 5,23	<0,001

Con respecto a los parámetros de composición corporal los pacientes que presentan un Na-K ic mayor de 1.06 evidencian (Tabla 38):

- Menor densidad mineral ósea, aumento del líquido intersticial, disminución de la MC%, aumento del AT%, aumento del status de hidratación AT/MLG, aumento del AE%, menor MG%, disminución de la MM%, menor funcionalidad muscular determinada por Kg de fuerza del brazo dominante, menor vector Resistencia, Vector Xc y AF° (Figura 15).

TABLA 38: Relación Na-K intercambiable y parámetros Composición Corporal

	Grupo Na-K ic MEDIA ± ±DE		Valor de P
	Na-K ic ≤1,06 N 1207	Na-K ic >1,06 N 919	
DMO mediante BIVA (gr/cm ²)	1,05±0,93	0,90±0,10	<0,001
Superficie Corporal (m ²)	1,93±0,22	1,82±0,21	<0,001
IMC (Kg/m ²)	32,29±5,43	28,60±4,47	<0,001
Na-K ic	0,91±0,09	1,26± 0,21	<0,001
MC %	52,24±7,46	44,22±6,90	<0,001
AT %	47,56±5,57	53,79±6,04	<0,001
AT/MLG (L/Kg)	77,27±5,53	78,98±6,26	<0,001
AE %	46,35±4,71	53,65±5,12	<0,001
Li (ml/Kg)	160,21±28,08	188,21±33,32	<0,001
MG %	38,18±7,93	31,63±8,21	<0,001
MLG %	61,78±8,09	68,16±8,50	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	28,33±11,39	24,49±9,45	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. No dominante	25,11±11,42	21,63±11,03	<0,001
MM %	38,09±8,97	37,39±7,83	<0,001
MCI (Kg/m ²)	10,51±2,46	8,67±2,07	<0,001
Vector Resist (Ohm/m)	317,39±60,65	304,51±63,72	<0,001
Vector Xc (Ohm/m)	32,60±6,51	24,17±5,20	<0,001
AF (°)	5,94±1,02	4,59±0,78	<0,001

IMC = Índice de Masa Corporal; Na-K ic = Na-K intercambiable; MC = Masa Celular; AF = Ángulo de Fase, AT = Agua Total; AE = Agua Extracelular; AI = Agua Intracelular; LI = Líquido Intersticial; MG = Masa Grasa; MLG = Masa libre de Grasa, AT/MLG = proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. MCI: Índice Masa celular. Vector Resist = Resistencia/ talla (m); Vector Xc = Reactancia/Talla en metros.

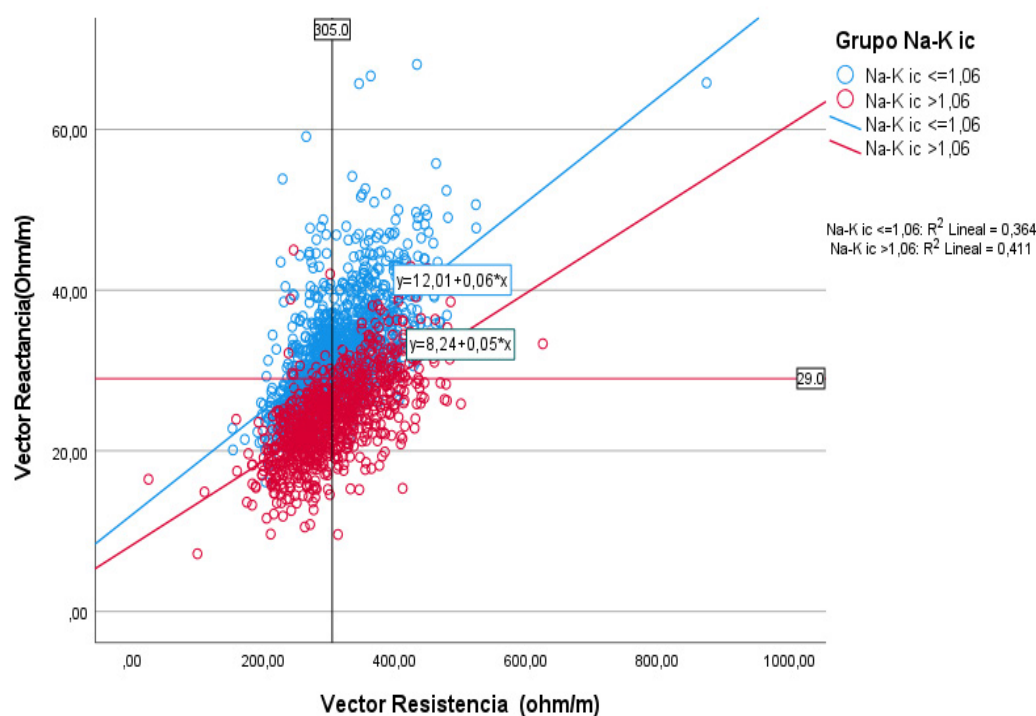


FIGURA 15: Comparación de los Vectores Resistencia y Reactancia en los grupos Na-K ic

Con respecto a los marcadores bioquímicos de nutrición, inflamación y riesgo vascular el grupo Na-K ic ≥ 1.06 significativamente presenta (Tabla 39):

- Descenso de: Hb, menor Metabolismo basal, menor TFG-EPI, descenso de la ingesta proteica NPNA (gr/Kg/d), de la Albúmina sérica y Prealbúmina.
- Aumento de: La resistencia a la EPO (IRE), Proteína C Reactiva, Transferrina proteinuria UACR, aumento del Ácido Úrico, y Envejecimiento vascular.

TABLA 39: Na-K celular intercambiable y parámetros bioquímicos

	Na-K intercambiable		Valor P
	≥ 1.06 Media ± DE N=119	<1.06 Media ± DE N=1938	
Hemoglobina (gr/dl)	11,90 ± 1,81	13,01 ± 2,04	<0.001
Índice de resistencia EPO	0,03 ± 0,07	0,01 ± 0,04	<0.001
Metabolismo Basal (Kcal)	1297,10 ± 293,55	1472,26 ± 310,34	<0.001
TFG-EPI (ml/min/1.73m ²)	35,19 ± 18,40	47,32 ± 25,90	<0,001
NPNA (gr/kg/día)	1,04 ± 0,36	1,16 ± 0,45	<0,001
Albúmina sérica (gr/dl)	3,94 ± 0,60	4,27 ± 0,41	<0.001
Prealbúmina (mg/dl)	25,06 ± 8,01	27,79 ± 7,01	<0.001
Proteína C Reactiva (mg/dl)	0,98 ± 2,33	0,71 ± 1,66	0.051
Transferrina (mg/dl)	239,65 ± 46,84	211,42 ± 46,19	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	468,48 ± 104,56	480,22 ± 97,2	0,117
Fósforo (mg/dl)	3,74 ± ,75	3,58 ± ,73	0.019
UACR (mg/gr crea)	757,55 ± 1560,43	371,21 ± 918,23	<0.001
Ácido Úrico (mg/dl)	6,80 ± 2,38	6,21 ± 1,74	<0.001
Colesterol (mg/dl)	148,74 ± 55,09	154,41 ± 43,49	0.750
Triglicéridos (mg/dl)	119,37 ± 107,22	128,63 ± 75,47	0.207
Perímetro cintura (cm)	96,47 ± 12,81	104,93 ± 12,79	<0.001
Envejecimiento (años)	25,80 ± 33,79	16,64 ± 29,83	<0,001

EPO= Eritropoyetina; NPNA= Ingesta proteica. PCR= Proteína C Reactiva. UACR = Cociente Albúmina/Creatinina urinaria.

B.3. PARÁMETRO BIVA: MASA CELULAR (%) Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Se estableció el punto de corte en 40% según el valor normal establecido en la literatura y el MCI en 7 kg/m². 300 (14%) pacientes mostraron MC% < 40% (Tabla 40).

Comparando ambos grupos se encuentran diferencias estadísticamente significativas epidemiológicas en el grupo <40% (Tabla 40):

- Mayores, aumento de la comorbilidad mediante Índice de Comorbilidad de Charlson, Aumento del riesgo de mortalidad a 5 años, Aumento Riesgo fractura osteoporótica a 10 años, y de Riesgo de Fractura de cadera a 10 años.

TABLA 40: Relación de los Grupos de MC% con parámetros predictores epidemiológicos

	Media±DE		Valor de P
	Grupo % CM		
	MC <40% (N 300)	MC ≥40% (N 1828)	
Edad (años)	75,31±12,67	71,81±14,04	<0,001
Superficie Corporal (m2)	1,86±0,26	1,89±0,22	0,060
Índice de Comorbilidad de Charlson	7,30±2,62	6,58±2,91	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	55,26±29,83	43,71±28,51	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	15,16±23,44	12,82±23,34	0,072
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	10,49±9,18	8,22±7,78	<0,001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	4,88±5,17	3,82±5,41	<0,001

Con respecto a los parámetros de Composición corporal el grupo de MC<40% evidenció (Tabla 41):

- Mayor: Na-K ic, Índice de hidratación %, AE (%), Vector Resistencia.
- Menor: AI %, Fuerza Brazo dominante (kg), MM, Metabolismo Basal (Kcal/kg), Índice de Masa Celular (MCI kg/m²), Menor Densidad Mineral Ósea, MC/AE (Kg/L), Vector Xc y AF°.

TABLA 41: Relación Masa Celular % y parámetros derivados de BIVA

	Media±DE		Valor de P
	Grupo %BCM		
	MC <40% (N 300)	MC ≥40% (N 1828)	
DMO por BIVA (gr/cm²)	0,90±0,12	1,00±0,77	<0,001
IMC (Kg/m²)	29,03±5,21	30,88±5,33	<0,001
Na-K ic	1,34±0,32	1,03±0,19	<0,001
MC (%)	35,28±4,97	50,64±6,62	<0,001
AT (%)	50,66±6,62	50,30±6,55	0,243
AT/MLG (L/Kg)	79,65±8,54	77,79±5,39	<0,001
AE (%)	57,63±6,18	48,42±5,11	<0,001
AI (%)	42,27±6,05	51,36±5,31	<0,001
LI (ml/Kg)	176,78±39,46	171,07±32,36	0,030
MG (%)	35,99±8,58	35,14±8,70	0,038
MLG (%)	63,70±9,22	64,77±8,80	0,036
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	23,22±10,58	27,16±10,69	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. No dominante	20,18±10,27	24,10±11,44	<0,001
MM (%)	30,58± 5,22	38,84±8,36	<0,001
Kcal/Kg de peso	13,94±3,86	18,30±3,52	<0,001
MCI (kg/m²)	6,71±1,45	10,12±2,28	<0,001
MC/AE (Kg/L)	0,82± 0,20	1,38±0,42	<0,001
Vector Resist (Ohm/m)	325,74±72,36	309,59±60,45	<0,001
Vector XC (Ohm/m)	22,61±6,03	29,76±6,99	,<0,001
AF (°)	3,99±0,84	5,53±1,04	<0,001

DMO= Densidad Mineral Ósea. IMC = Índice de Masa Corporal Na-K ic= Na-K intercambiable; MC= Masa Celular; AF= Ángulo de Fase, AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. MC/AE = masa celular / Agua Extracelular. Vector Resist= Resistencia/ talla (m). Vector Xc= Reactancia/talla en metros.

B.4. MASA CELULAR % Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE NUTRICIÓN

Siguiendo la misma metodología se compararon ambos grupos con los marcadores bioquímicos de nutrición e inflamación.

La disminución de la MC% < 40% evidenció una significación estadística consistente en (Tabla 42):

- Disminución de la Hb, disminución del TFG –EPI, descenso de la ingesta proteica NPNA (gr/kg/d), descenso de Albúmina y Prealbúmina, y de la Transferrina.
- Aumento de la resistencia a la EPO (ERI), de la Proteína C Reactiva, Ácido Úrico y mayor envejecimiento vascular.

TABLA 42: Correlación entre Masa Celular (%) y marcadores bioquímicos de Nutrición Inflamación y riesgo Cardiovascular

	Media ± DE		Valor de P
	Grupo MC (%)		
	<40% (N 300)	>=40% (N 1828)	
Hemoglobina (gr/dl)	12,40±2,09	13,03±2,02	<0,001
Índice de resistencia EPO	0,02±0,5	0,01±0,04	0,024
Cels Hipocromas %	2,93±4,14	2,19±3,96	0,010
Hb reticulocitaria	34,74 ± 2,54	35,00±3,08	0,219
TFG- EPI (ml/min/1.73m ²)	41,22 ±22,37	47,59±26,51	<0,001
NPNA (gr/kg/día)	1,10±0,42	1,16±0,45	0,019
Serum Albumin (gr/dl)	4,07±0,51	4,27±0,42	<0,001
Prealbúmina (mg/dl)	25,54±7,38	27,94±7,01	<0,001
Proteína C Reactiva (mg/dl)	1,22±3,04	0,66±1,40	<0,001
Transferrina (mg/dl)	225,06±49,63	240,02±46,63	<0,001
Parathormona (pg/ml)	52,38±75,27	47,59±67,19	0,152
Vitamina 25 D (ng/ml)	25,37±13,29	26,06±11,45	0,194
Mg sérico (mg/dl)	2,02±0,30	2,03±0,28	0,357
Colesterol (mg/dl)	150,19±91,47	154,62±43,24	0,065
Triglicéridos (mg/dl)	125,05±91,47	128,48±75,43	0,253
Fibrinogen (mg/dl)	482,53±104,22	467,49±103,62	0,017
UACR (mg/gr crea)	436,04±1177,32	386,16±934,17	0,223
Ácido Úrico (mg/dl)	6,55±2,01	6,20±1,75	<0,001
AGEs (mmol/L)	3,27±0,82	3,03±0,83	<0,001
Años envejecimiento	26,38±34,33	19,57±31,39	<0,001

C. DINAPENIA Y SARCOPENIA

La dinamometría en varones con < de 27 kg fueron 383 (33,2%) y en las mujeres la dinamometría <16 kg fueron 274 (35,4%).

Los varones dinapénicos significativamente son mayores, mayor comorbilidad, más frágiles, mayor mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años, mayor riesgo de fractura osteoporótica y de cadera (Tabla 43).

TABLA 43: Dinapenia en varones y predictores epidemiológicos

	Dinapenia en Varones		Valor de P
	Media ± DE		
	≥27,0 Kg N=781	< 27,0 Kg N=383	
Edad (años)	68,68± 13,73	77,89±11,16	<0,001
Índice de Comorbilidad de Charlson	6,34±2,97	7,94 ±2,56	<0,001
Escala Fragilidad (cscha)	1,16± 0,64	1,57±1,19	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	42,62 ±26,75	63,45±28,32	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	13,83±26,02	16,75 ±25,19	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	4,72±3,28	6,74 ±4,11	<0,001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	2,01±2,38	3,59±2,86	<0,001

En las mujeres dinapénicas al igual que en los varones son mayores, con mayor comorbilidad, más frágiles, mayor mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años, mayor riesgo de fractura osteoporótica y de cadera (Tabla 44).

TABLA 44: Dinapenia en mujeres y predictores epidemiológicos

	Dinapenia en Mujeres		Valor de P
	Media± DE		
	Kg Fuerza Muscular		
	≥16,0 N= 501	< 16,0 N=274	
Edad (años)	70,30±15,42	78,28± 10,82	<0,001
Índice de Comorbilidad de Charlson	5,93±3,02	7,27±2,51	<0,001
Escala Fragilidad (cscha)	1,29±0,92	1,59±1,18	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	33,99±26,45	50,29±28,54	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	8,55±19,40	12,26±19,00	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	11,83±9,51	16,38±10,54	<0,001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	5,38 ±7,30	7,87±7,27	<0,001

Con respecto a los varones dinapénicos y la relación con los parámetros de BIVA mostraron significativamente: aumento Na-K ic, disminución MC%, aumento AE%, menor AI%, menor MCI, menor MM% y menor AF° (Tabla 45).

TABLA 45: Relación de Dinapenia en varones y parámetros BIVA

	Media±DE		Valor de P
	Dinamometría		
	Varón >27kg N=781	Varón ≤27kg N= 383	
Na-K celular ic	1,03± 0,20	1,18±0,24	<0,001
MC%	50,09±7,79	46,38±7,30	<0,001
AE% percent	47,13±5,05	51,50±5,56	<0,001
AI %	52,59±5,42	48,37±5,62	<0,001
MM (%)	41,01±7,93	38,50±6,96	<0,001
BCM I(kg/ m ²)	10,67±4,80	9,22±2,17	<0,001
AF (°)	5,79±1,03	4,96±0,99	<0,001

Na-K ic: Na-K intercambiable. MC%: Masa Celular %. AE Agua Extracelular. AI: Agua intracelular. MCI: Índice de masa Celular. MM: Masa Muscular. AF: Ángulo de Fase.

En relación con los parámetros de composición corporal las mujeres dinapénicas presentan significativamente: mayor Na-K ic, disminución MC%, aumento AE%, menor AI%, menor MCI, menor MM% y menor AF (Tabla 46).

TABLA 46: Relación Dinapenia en mujeres y parámetros BIVA

	Media± DE		Valor de P
	Kg Fuerza Muscular B. Dominante		
	≥16,0 Kg N=501	< 16,0 Kg N=274	
Na-K celular ic	0,98±0,20	1,11±,27	<0,001
MC %	50,20±8,23	46,41±9,45	<0,001
AE %	49,39±5,57	53,22±6,41	<0,001
AI %	50,41±5,87	46,72±6,47	<0,001
MCI (kg)/ m ²)	9,30±2,24	8,48±2,21	<0,001
MM%	34,88 ±8,52	33,04 ± 8,02	<0,001
AFº (º)	5,36±1,12	4,71±1,07	<0,001

Na-K ic: Na-K intercambiable. MC%: Masa Celular %. AE Agua Extracelular. AI: Agua intracelular. MCI: Índice de masa Celular. MM: Masa Muscular. AF: Ángulo de Fase.

En relación con los parámetros bioquímicos los pacientes dinapénicos (mujeres y varones) significativamente: menor Hb, aumento Índice de Resistencia a la EPO, Menor TFG-EPI, menor ingesta proteica (nPNA), menor albumina, menor prealbúmina, aumento Proteína C Reactiva, menor Vit D, aumento de la PTHi y envejecimiento vascular. La proteinuria no resultó significativa (Tabla 47).

TABLA 47: Relación de Dinapenia con parámetros bioquímicos

	Media± DE		Valor de P
	Dinamometría		
	Mujer o Varón No Dinapénico N= 1269	Mujer o Varón Dinapénico N=655	
Hemoglobina (gr/dl)	13,25±2,06	12,43±1,92	<0,001
Índice de resistencia EPO	0,01±0,03	0,01±0,05	0,004
TFG- EPI (ml/min/1.73m ²)	51,33±28,26	39,66±19,08	<0,001
NPNA (gr/kg/día)	1,18±0,46	1,09±0,40	<0,001
Albumina Sérica (gr/dl)	4,31±0,41	4,17±0,43	<0,001
Prealbúmina sérica (mg/dl)	28,23± 6,96	26,32±6,91	<0,001
Proteína C Reactiva (mg/dl)	0,61±1,39	0,94±2,23	<0,001
Vitamina D (ng/ml)	26,80± 11,01	25,53±12,39	0,013
Parathormona (pg/ml)	45,06±59,81	53,48±76,52	0,005
UACR (mg/gr crea)	372,77±904,86	384,17±972,71	0,401
Envejecimiento Vascular (años)	19,38±31,6	22,39±32,14	0,004

UACR ; Cociente albumina /creatinina.

La dinapenia se relaciona con parámetros de DPE, inflamación, nutricionales y con insuficiencia de Vitamina D.

Se definió de acuerdo con los criterios de la EWGSOP (100) sarcopenia franca en varones como Dinamometría < 27 Kg y masa muscular < 20 Kg; y en mujeres Dinamometría <16 Kg y Masa muscular < 15 Kg. Se definió de acuerdo con los criterios de la EWGSOP (100) sarcopenia franca en varones como Dinamometría < 27 Kg y masa muscular < 20 Kg; y en mujeres Dinamometría <16 Kg y Masa muscular < 15 Kg.

La masa muscular en varones Kg < 20 kg fueron 22 (2.2%) y la masa muscular <15 kg en 23 mujeres (2.9%).

Con estos criterios la incidencia de sarcopenia franca en la muestra fue de 18 varones (0,9%) 1 paciente en el grupo GFR \geq 60 ml/min/1.73 m², 9 en el grupo 30-60 y 8 en el grupo <30; y 28 mujeres (1,5%) distribuidas 4 en el Grupo \geq 60; 15 en el grupo 30-60 y 9 en el grupo <30. (Tabla 48).

TABLA 48: TFG-EPI y Sarcopenia franca. Distribución por género

		TABLA cruzada Grupos TFG-EPI*Sarcopenia				Total	
		Sarcopenia					
		Varón No	Varón SI	Mujer No	Mujer SI		
Grupos TFG-EPI	TFG \geq 60	Recuento	283	1	176	4	464
		% dentro de Grupos TFG-EPI	61,0%	0,2%	37,9%	0,9%	100,0%
	TFG 30-60	Recuento	564	9	369	15	957
		% dentro de Grupos TFG-EPI	58,9%	0,9%	38,6%	1,6%	100,0%
	TFG <30	Recuento	281 _a	8	192	9	490
		% dentro de Grupos TFG-EPI	57,3%	1,6%	39,2%	1,8%	100,0%
Total	Recuento	1128	18	737	28	1911	
	% dentro de Grupos TFG-EPI	59,0%	0,9%	38,6%	1,5%	100,0%	

TFG= Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73m²).

En cuanto a las diferencias estadísticamente significativas se evidencia en los pacientes sarcopénicos en los parámetros epidemiológicos (Tabla 49):

Mayor edad, mayor comorbilidad mediante Índice comorbilidad Charlson, aumento del Riesgo de mortalidad a 5 años, aumento de riesgo de fractura osteoporótica a 10 años y riesgo de fractura de cadera a 10 años.

TABLA 49: Comparación entre Sarcopenia franca y No Sarcopenia de parámetros predictivos epidemiológicos

	SARCOPENIA		Valor de P
	MEDIA ± DE		
	Sarcopenia NO N=1868	Sarcopenia SI N =46	
Edad (años)	72,09±14,02	79,30±8,41	<0,001
Superficie Corporal (m ²)	1,89±0,22	1,59±0,14	<0,001
IMC (Kg/m ²)	30,78±5,33	25,78±4,15	<0,001
Índice de Comorbilidad de Charlson	6,65±2,93	7,98±2,66	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	44,82±28,95	58,93±24,78	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	12,78±23,64	12,21±17,2; 5	0,444
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	8,27±7,76	16,47±11,79	<0,001
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	3,85±5,33	7,52±6,52	<0,001

Con respecto a los parámetros de la Composición Corporal mediante BIVA, los pacientes sarcopenicos mostraron (Tabla 50):

- Mayor: Na-K ic, aumento del AE%, mayor Vector Resistencia y,
- Menor: superficie corporal, Densidad Mineral Ósea, MC%, MCI (kg/m²), AI%, funcionalidad muscular mediante Fuerza brazo dominante (kg) y brazo no dominante, MM% y AF°.

TABLA 50: Composición corporal Sarcopenia Franca vs No Sarcopenia

	SARCOPENIA		Valor de P
	MEDIA ± DE		
	Sarcopenia NO N=1868	Sarcopenia SI N =46	
DMO por BIVA (gr/cm ²)	1,00±0,74	0,84±0,08	<0,001
Na-K ic	1,05±0,22	1,27±0,32	<0,001
MC (%)	49,12±8,08	38,78±8,69	<0,001
MCI (kg/m ²)	9,80±3,35	6,02±1,89	<0,001
AT (%)	50,29±6,54	48,76±6,0	0,047
AT/MLG (L/Kg)	78,04±6,20	77,09±4,33	0,077
AE (%)	49,20±5,84	58,04±6,33	<0,001
AI (%)	50,58±5,97	41,96±6,33	<0,001
LI (ml/Kg)	172,16±33,20	162,18±40,34	0,048
MG (%)	35,31±8,67	36,60±8,26	0,159
MLG	64,55±8,89	63,40±8,26	0,192
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	26,96±10,68	14,33±5,32	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. No dominante	23,86±11,34	12,41±5,52	<0,001
MM (%)	38,08±8,38	26,86±5,40	<0,001
Vector Resist (Ohm/m)	309,29±59,81	424,60±52,71	<0,001
Vector Xc (Ohm/m)	29,04±7,22	29,43±6,83	0,358
AF (°)	5,40±1,11	3,97±0,87	<0,001

DMO= Densidad Mineral Ósea. IMC = Índice de Masa Corporal Na-K ic= Na-K intercambiable; MC= Masa Celular; AF= Ángulo de Fase, AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. MC/AE = masa celular / Agua Extracelular. Vector Resist= Resistencia/ talla (m). Vector Xc= Reactancia/talla en metros.

3. OBESIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En primer lugar, es evidente que la composición corporal es diferente entre el varón y la mujer. En segundo lugar, el status obesidad definido por IMC >30kg/m² supone 1200 pacientes (58.1%) de la muestra de los cuales 703 son varones (56,6%) de los varones y 497 son mujeres, constituyendo el 60,2% de las mujeres (Tabla 51).

Utilizando el punto de corte de la MG% >25%, en los varones, 1035 (50,1%) de ellos eran obesos y de la MG% >35% en mujeres 666 (32,3%) resultaron ser obesas.

TABLA 51: Diferencia de la composición corporal según el género

	Género			Valor de P
	Total (N 2126)	Varón (N 1272)	Mujer (N 854)	
	Media±DE	Media± DE	Media±DE	
Peso (kg)	79.8 ± 15.87	83,62 ± 15,21	74,27 ± 15.19	<0,001
Talla (cm)	161.18 ± 11.39	166,46 ± 10,55	153,28 ± 7.30	<0,001
Superficie Corporal (m2)	1.88 ± 0.22	1,96 ± 0.21	1,77 ± 0.20	<0,001
IMC (Kg/m2)	30.64 ± 5.35	30,10 ± 4.77	31,46 ± 6.04	<0,001
Na-K intercambiable	1.06 ± 0.23	1,09 ± 0.23	1,03 ± 0.24	<0,001
MC (%)	48.65 ± 8.24	48,67 ± 7.84	48,64 ± 8.82	0,473
AT (%)	50.34 ± 6.55	53,26 ± 5.22	45,95 ± 5.88	<0,001
AE (%)	50.6 ± 19.79	48,75 ± 5.85	50,90 ± 6.23	<0,001
AI (%)	73.7 ± 50.18	50,99 ± 5.94	48,96 ± 6.39	<0,001
LI (L)	13.88 ± 3.27	15,32 ± 2.89	11,43 ± 2.21	<0,001
LI/peso (ml/kg)	171.84 ± 33.25	182,64 ± 30.39	154,09 ± 29.9	<0,001
MG (%)	36.27 ± 8.69	31,45 ± 6.93	41,02 ± 7.88	<0,001
MLG (%)	64.61 ± 8.88	68,38 ± 7.32	58,97 ± 7.99	<0,001
MM (%)	37.77 ± 8.48	40,20 ± 7.70	34,14 ± 3.32	<0,001
AT/MLG (%)	78.04 ± 5.98	78,14 ± 6.67	77,91 ± 4.5	0,197
Metabolismo Basal (Kcal)	1394.06 ± 315.03	1487,62 ± 312.68	1253,40 ± 261.90	<0,001
MCI (Kg/m2)	9.68 ± 2.47	10,10 ± 2.43	9,06 ± 2.41	<0,001
AF °	5.33±1.14	5,49±1.10	5,11±1.16	<0,001

Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular; AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, MM= Masa Muscular, AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. AF= Ángulo de Fase.

Una de las cuestiones a resolver para definir la Obesidad son los criterios diagnósticos. Por un lado el IMC (según OMS) y por el % MG (Sociedad Internacional de Obesidad).

Valoramos entre los grupos de IMC ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$, $25\text{-}30 \text{ Kg/m}^2$ y $> 30 \text{ Kg/m}^2$) la proporción que otorga significativamente la composición corporal al IMC, basándonos en la evaluación de la MM (kg), AT (L) y MG (kg) en nuestra población mediante BIVA (Tabla 52).

Se expresa la contribución significativa de MM (Kg); AT (L) y MG (Kg)

Por ello, consideramos que el IMC no es un adecuado parámetro de obesidad, al menos con el actual conocimiento científico.

TABLA 52: Compartimentos corporales que influyen en el Índice de Masa Corporal

		N	Media	IC 95%	Valor de P
MM (Kg)	IMC $\leq 25 \text{ kg/m}^2$	264	25,20 \pm 7,21	24,33-26,07	<0.001
	IMC 25 to 30 kg/m^2	767	28,86 \pm 7,20	28,35-29,37	
	IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$	1022	32,13 \pm 8,75	31,59-32,67	
AT (L)	IMC $\leq 25 \text{ kg/m}^2$	266	34,20 \pm 6,21	33,44-34,95	<0.001
	IMC 25 to 30 kg/m^2	768	38,74 \pm 6,76	38,26-39,21	
	IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$	1027	42,32 \pm 8,40	41,81-42,84	
MG (Kg)	IMC $\leq 25 \text{ kg/m}^2$	265	17,02 \pm 6,07	16,29-17,75	<0.001
	IMC 25 to 30 kg/m^2	769	23,81 \pm 5,37	23,43-24,19	
	IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$	1025	35,10 \pm 8,97	34,55-35,65	

IMC: Índice de Masa Corporal. AT= Agua Total. MM= Masa Muscular. MG = Masa Grasa

En nuestra población el 50.1% de los varones y el 32.3% de las mujeres evidencian obesidad basada en el % MG $> 25\%$ en varones y del 35% en mujeres. La distribución de la Obesidad en la muestra estudio se refleja en la (Tabla 53).

TABLA 53: Distribución de la Obesidad Masa Grasa >35% en la población con ERC

	Frecuencia	%
Varones MG<25%	219	9,9
Varones MG >25%	1050	50,1
Mujeres MG<35%	165	7,7
Mujeres MG >35%	681	32,3
Total	2126	100,0

MG= Masa Grasa.

Tanto los varones obesos como las mujeres obesas son significativamente mayores que los no obesos (Tabla 54).

TABLA 54: Distribución edad obesos vs no obesos por género

	N	Media±DE Edad	IC 95%		Valor de P
			Límite inferior	Límite superior	
Varón MG <25%	219	66,87±16,90	64,53	69,20	
Varón MG >25%	1050	72,61±12,59	71,84	73,37	<0,001
Mujer MG <35%	159	67,88±17,54	65,13	70,63	
Mujer MG >35%	666	74,51±13,21	73,50	75,51	<0,001
Total	2064	72,29±13,91	71,69	72,89	

MG= Masa Grasa.

La incidencia de DM2 en esta población alcanza el 55,2% en los varones obesos y el 31,3% en las mujeres obesas (Tabla 55)

TABLA 55: Incidencia de Diabetes Mellitus entre Obesos

Diabéticos	Frecuencia	Porcentaje
Varón MG<25%	75	8,7
Varón MG >25%	477	55,2
Mujer MG<35%	42	4,9
Mujer MG >35%	270	31,3
Total	864	100,0

MG= Masa Grasa

Como consecuencia de la elevación del MG%, el estado de hidratación ve alteradas las proporciones evidenciando AT está disminuida <55%, AE % elevada >40% y AI % disminuída <60%, tal como cabría esperar en obesos en los que a medida que la MG% aumenta, el AT disminuye (235) (Tablas 56 y 57).

Los varones obesos (MG% >25%) evidencian en sus valores predictivos epidemiológicos (Tabla 56):

- Son mayores, con mayor comorbilidad mediante Índice de comorbilidad.

TABLA 56: Obesidad en varones y parámetros predictivos epidemiológicos

	Media±DE		Valor de P
	Grupo Varón MG%		
	Varón MG <25% N=219	Varón MG>25% N=1050	
Índice de Comorbilidad de Charlson	6,25±3,38	6,99±2,76	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	48,94±30,77	49,13±28,46	0,472
Riesgo de inicio TRS a 5 años	17,00±27,04	14,71±25,26	0,135
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	5,49±3,85	5,29±3,62	0,296
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	2,66±2,87	2,44±2,58	0,202

En cuanto a su composición corporal significativamente evidencian (Tabla 57):

- Menor Masa libre de Grasa %, Menor MM %, Menor fuerza muscular en brazo dominante, menor AT, Mayor Vector Resistencia y mayor vector Xc.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el AF°.

TABLA 57: Diferencia de la Composición corporal en Varones Obesos vs no Obesos

	Media±DE		Valor de P
	Grupo Varón MG%		
	Varón MG <25% N=219	Varón MG>25% N=1050	
DMO por BIVA (gr/cm ²)	0,98±0,11	1,04±1,01	0,268
Superficie Corporal (m ²)	1,86±0,18	1,98±0,20	<0,001
IMC (Kg/m ²)	26,78±3,88	30,76±4,64	0,295
Na-K ic	1,25±0,28	1,06±0,20	<0,001
MC %	49,12±8,04	48,59±7,79	0,380
LI (ml/Kg)	207,19±34,02	176,68±26,37	<0,001
AT %	60,09±5,26	51,92±4,03	<0,001
AT/MLG (L/Kg)	76,21±4,0	78,52±7,14	<0,001
AE %	48,90±6,53	48,72±5,72	0,340
AI %	50,99±6,28	51,00±5,87	0,495
MG %	20,77±4,43	33,55±5,17	<0,001
MLG %	78,94±4,55	66,28±5,80	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	32,76±10,84	31,71±9,79	0,096
Kg Fuerza Muscular B. No dominante	29,00±10,82	28,24±11,25	<0,001
MM (%)	45,79±8,39	39,09±7,05	<0,001
REE (Kcal/kg)	20,12±1,92	18,90±1,15	<0,001
Vector Resist (Ohm/m)	263,53±45,97	288,85±48,64	<0,001
Vectr Xc (Ohm/m)	25,51±7,13	27,52±6,25	<0,001
Ángulo de Fase (°)	5,49±1,21	5,48±1,08	0,471

DMO= Densidad Mineral Ósea. Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular; AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, MM= Masa Muscular, REE = Metabolismo basal AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. AF= Ángulo de Fase.

La relación con los marcadores bioquímicos de los varones obesos (MG%>25%) (Tabla 58) no se evidencian diferencias significativas entre ambos grupos.

TABLA 58: Comparación de marcadores bioquímicos de nutrición e inflamación entre varones Obesos y no Obesos

	Media±DE		
	Grupo Varón MG%		Valor de P
	Varón MG <25% N 219	Varón MG>25% N 1050	
Hb (gr/dl)	13,18±2,06	13,29±2,20	0,903
Índice de resistencia EPO (UI/kg/gr Hb)	0,01±0,04	0,01±0,04	0,825
% cels Hipocromas	1,49±2,50	2,36±4,07	<0,001
Hb reticulocitaria	35,38±2,41	35,28±2,95	0,752
TFG- EPI (ml/min/1.73m ²)	49,32±29,43	46,30±24,98	0,171
NPNA (gr/kg/día)	1,21±0,50	1,19±0,44	0,441
Albúmina (mg/dl)	4,23±0,53	4,27±0,42	0,394
Prealbúmina (gr/dl)	29,58±8,57	28,29±6,85	0,027,
Proteína C Reactiva (mg/dl)	0,66±1,19	0,76±1,79	0,233
Transferrina (mg/dl)	230,67±44,08	235,00±43,93	0,107
Fibrinógeno (mg/dl)	476,76±113,92	474,45±110,14	0,396
Fosfatasa Alcalina (UI/L)	86,67±39,28	88,27±45,98	0,355
Calcio (mg/dl)	9,22±0,58	9,29±0,52	0,056
Fósforo (mg/dl)	3,61±0,87	3,53±0,77	0,256
P Excretion Index	1,11±0,63	1,05±0,62	0,230
Parathormona (pg/ml)	48,60±61,30	53,58±76,35	0,397
Vitamina D (ng/ml)	24,32±11,64	25,55±10,90	0,292
Mg sérico (mg/dl)	2,06±0,35	2,03±0,27	0,161
Colesterol (mg/dl)	155,93±46,41	145,05±43,11	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	128,26±85,05	128,00±81,33	0,463
UACR (mg/gr crea)	632,39±1346,25	430,89±948,56	0,013
Ácido Úrico (mg/dl)	6,67±1,81	6,34±1,77	0,019
AGEs (mmol/L)	3,05±0,92	3,18±0,86	0,096
Años Envejecimiento	25,26±31,66	25,07±32,47	0,948
Potasio Plasmático (meqv/l)	4,83±0,61	4,84±0,54	,0818

Hb= Hemoglobina. TFG-EPI= Tasa de Filtrado EPI. UACR= Cociente Albúmina/cratinina en oina.

En en el grupo de Mujeres obesas frente a las no obesas, el grupo MG% >35% evidencia:

- Mayor Comorbilidad expresada por el Índice de Charlson, no encontrándose relaciones estadísticamente significativas con el resto de los parámetros epidemiológicos (Tabla 59).

TABLA 59: Relación de obesidad en Mujeres con parámetros predictivos epidemiológicos

	Media ± DE		
	Grupo Mujer MG %		Valor de P
	Mujer MG <35% N=159	Mujer MG >35% N=666	
Índice de Comorbilidad de Charlson	5,79±3,76	6,56±2,63	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años (%)	37,31±30,16	39,72±27,67	0,433
Riesgo de inicio TRS a 5 años (%)	9,62±19,09	10,45±19,46	0,639
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	13,53±11,69	13,20±9,72	0,774
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	6,69±8,24	6,06±7,17	0,449

En cuanto a la composición corporal las mujeres obesas evidencian significativamente (Tabla 60):

- Mayor superficie corporal.
- Menor: AT %, MLG %, MM% y del AF°.

TABLA 60: Diferencias en la composición corporal entre mujeres obesas y no obesas

	Media ± DE		
	Grupo Mujer MG %		Valor de P
	Mujer MG <35% N=159	Mujer MG >35% N=666	
DMO (BIVA) (gr/cm ²)	0,97±0,16	0,92±0,13	<0,001
Superficie Corporal (m ²)	1,62±0,16	1,81±0,19	<0,001
IMC (Kg/m ²)	25,40±4,02	32,90±5,51	<0,001
Na-K ic	1,18± 0,27	1,00±0,21	<0,001
MC %	49,78±9,21	48,37±8,70	0,081
LI/peso (ml/Kg)	178,52±26,70	147,78±27,49	<0,001
AT %	54,19±5,11	43,99±4,08	<0,001
AT/MLG (ml/Kg)	76,58±5,71	78,23±4,15	<0,001
AE (%)	50,40±6,27	51,02±6,22	0,262
AI %	49,10±7,12	48,92±6,21	0,765
MG %	29,09±6,08	43,87±5,10	<0,001
MLG %	70,28±7,10	56,26±5,39	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	19,40±7,14	18,73±6,01	0,238
Kg Fuerza Muscular B. No dominante	17,09±6,47	16,34±7,34	0,254
MM (%)	40,44±10,07	32,65±7,08	<0,001
REE (Kcal/kg)	20,32±2,54	17,64±1,49	<0,001
Vector Resist (Ohm/m)	348,04±58,35	353,22±57,92	0,312
Vector Xc (Ohm/m)	31,64±8,27	31,23±7,64	0,566
Ángulo de Fase (°)	5,22±1,21	5,08±1,15	<0,001

DMO= Densidad Mineral Ósea. Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular; AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, MM= Masa Muscular, REE = Metabolismo basal AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. AF= Ángulo de Fase.

En cuanto a los parámetros bioquímicos las diferencias significativas evidencian (Tabla 61):

- Elevación de la Proteína C reactiva, Menor función renal TFG-EPI y de los Triglicéridos (mg/dl).
- No se encontraron diferencias significativas con el resto de los parámetros analizados.

TABLA 61: Diferencias de los parámetros bioquímicos nutricionales e inflamatorios entre mujeres Obesas y No obesas

	Media± DE		
	Grupos Mujer MG%		Valor P
	Mujer MG <35% N 159	Mujer MG >35% N 666	
Hb (gr/dl)	12,69±1,69	12,40±1,70	0,053
Índice de resistencia EPO	0,01±0,04	0,01±0,05	0,559
% cels Hipocromas	1,94±4,11	2,45±4,15	0,182
Hb reticulocitaria	34,52±2,80	34,43±3,34	0,840
TFG- EPI (ml/min/1.73m ²)	51,82±29,95	45,40±25,50	0,007
NPNA (gr/kg/día)	1,10±0,48	1,09±0,42	0,844
Albúmina (gr/dl)	4,29±0,48	4,22±0,42	0,072
Prealbúmina (mg/dl)	26,78±6,43	26,22±6,85	0,375
Proteína C Reactiva (mg/dl)	0,45±0,81	0,77±1,86	<0,001
Transferrina (mg/dl)	237,56±47,27	245,3±51,99	0,374
Fibrinógeno (mg/dl)	458,82±90,61	461,80±94,67	0,731
Fosfatasa Alcalina (UI/L)	81,81±30,25	89,90±33,71	0,074
Calcio (mg/dl)	9,31±0,54	9,40±0,54	0,045
Fósforo (mg/dl)	3,70±0,65	3,63±0,62	0,125
Índice de Excreción de P (%)	0,95±0,50	0,95±0,51	0,480
Parathormona (pg/ml)	35,83±51,78	42,50±59,02	0,102
Vitamina 25D (ng/ml)	28,08±14,14	26,62±12,16	0,123
Mg sérico (mg/dl)	2,04±0,25	2,02±0,30	0,138
Colesterol (mg/dl)	170,71±41,76	163,54±42,76	0,028
Triglicéridos (mg/dl)	114,80±54,74	131,27±73,72	<0,001
UACR (mg/gr crea)	275,76±709,52	289,07±897,53	0,422
Ácido Úrico (mg/dl)	5,88±1,80	6,07±1,78	0,120
AGEs (mmol/L)	2,85±0,82	2,92±0,73	0,143
Años Envejecimiento	16,26±29,95	12,48±29,66	0,096
Potasio Plasmático (meqv/l)	4,69±0,52	4,75±0,52	0,074

4. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN ERC ESTUDIADA

A. ÁCIDO ÚRICO

Se consideró el Ácido Úrico sérico como marcador de riesgo cardiovascular y se establecieron 2 grupos: Ácido Úrico ≤ 7 mg/dl (1420 pacientes) y > 7 mg/dl (624 pacientes), en la población estudiada.

El grupo con Ácido Úrico > 7 mg/dl mostró epidemiológicamente diferencias significativas (Tabla 62):

- Mayor: edad, índice de comorbilidad de Charlson, riesgo de mortalidad a 5 años y riesgo de inicio de TRS a 5 años.

TABLA 62: Comparación de los Grupos de Ácido Úrico y parámetros predictivos epidemiológicos

	Ácido Úrico		Valor de P
	Media \pm DE		
	Ácido Úrico ≤ 7 mg/dl 1420	Ácido Úrico > 7 mg/dl 624	
Edad (años)	71,18 \pm 14,56	74,13 \pm 12,88	<0,001
Superficie Corporal (m ²)	1,88 \pm 0,22	1,89 \pm 0,23	0,520
IMC (Kg/m ²)	30,61 \pm 5,32	30,73 \pm 5,38	0,622
Índice de Comorbilidad de Charlson	6,46 \pm 3,0	6,99 \pm 2,70	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años (%)	41,44 \pm 27,70	53,45 \pm 29,97	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años (%)	10,54 \pm 21,97	17,80 \pm 25,20	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	8,24 \pm 8,09	9,06 \pm 7,72	0,840
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	3,70 \pm 5,09	4,57 \pm 6,09	0,014

El análisis de la composición corporal el grupo > 7 mg/dl evidenció (Tabla 63):

- Mayor: Na-K ic, AT %, Mayor AE %.
- Menor: MC%, AI %, Vector Resistencia, Vector Reactancia y AF°.

TABLA 63: Diferencia composición corporal con el marcador Ácido Úrico

	Ácido Úrico		Valor de P
	Media±DE		
	Ácido Úrico ≤7 mg/dl 1420	Ácido Úrico > 7 mg/dl 624	
DMO por BIA (gr/cm ²)	1,01±0,84	0,94±0,13	0,157
Na-K ic	1,04±0,22	1,10±0,25	<0,001
MC (%)	49,15±8,16	47,76±8,39	<0,001
MCI (kg(m ²))	9,76±3,93	9,55±2,59	0,237
AT (%)	49,98±6,27	50,98±6,99	<0,001
AT/MLG (L/Kg)	77,79±5,49	78,62±7,15	<0,001
AE (%)	49,16±5,95	50,34±6,19	<0,001
AI (%)	50,63±6,04	49,45±6,34	<0,001
LI/ (ml/Kg)	170,14±31,64	175,43±36,45	0,016
MG (%)	35,62±8,42	34,70±9,12	0,014
MLG (%)	64,29±8,62	65,11±9,31	0,019
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	26,96±10,75	26,11±10,73	0,056
Kg Fuerza Muscular B. No dominante	23,93±11,85	22,93±10,18	0,038
MM (%)	37,75±8,55	37,82±8,30	0,427
Vector Resist (Ohm/m)	314,45±61,83	306,28±63,59	<0,001
Vector Xc (Ohm/m)	29,53±7,28	27,56±6,86	<0,001
AF (°)	5,41±1,13	5,20±1,12	<0,001

DMO= Densidad Mineral Ósea. Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular; AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, MM= Masa Muscular, REE = Metabolismo basal AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. AF= Ángulo de Fase.

Los vectores de Resistencia y Reactancia del grupo Ácido Úrico >7 mg/dl, muestran un desplazamiento a la derecha y abajo indicando sobrecarga de volumen e inflamación (Figura 16).

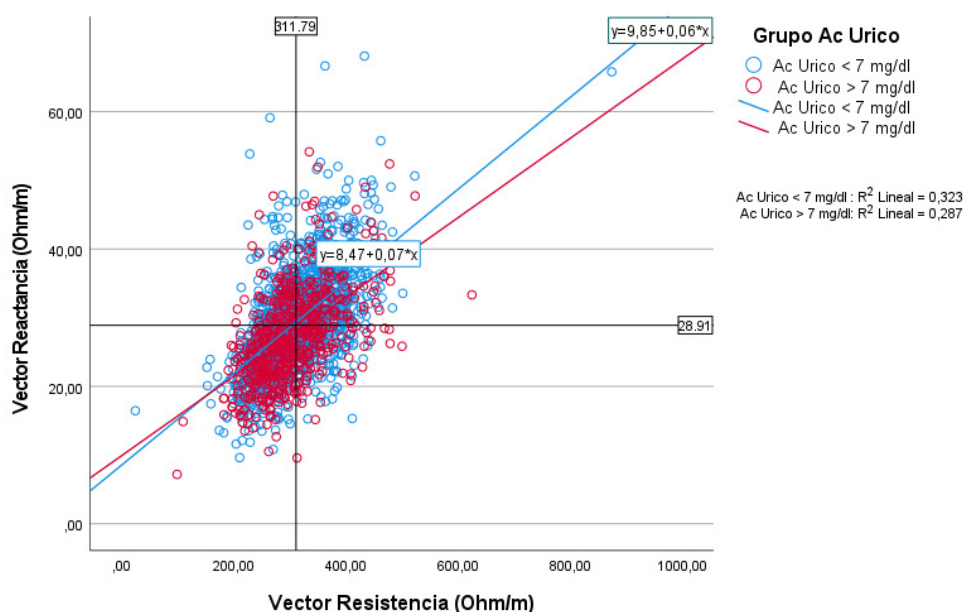


FIGURA 16: Vectores de Resistencia y Reactancia en los Grupos Ácido Úrico

Respecto a los marcadores bioquímicos los pacientes con Ácido Úrico >7 mg/dl presentaron estadísticamente (Tabla 64):

- Mayor: Proteína C reactiva, Fibrinógeno y mayor envejecimiento vascular.
- Menor: Hb, TFG-EPI. Albúmina sérica, Prealbúmina e ingesta proteica.

TABLA 64: Ácido Úrico y relación con Marcadores bioquímicos

	T-Student Ácido Úrico		P Valor
	Ácido Úrico ≤7 mg/dl N=1420	Ácido Úrico >7 mg/dl N= 624	
Hb (gr/dl)	13,15±2,07	12,61±1,95	<0,001
Índice de resistencia EPO	0,01±0,04	0,01±0,04	0,034
TFG-EPI (ml/min/1.73m ²)	52,07± 27,4	37,95±20,67	<0,001
NPNA (gr/kg/día)	1,17±0,47	1,11±,41	0,003
Serum Albumin (gr/dl)	4,28±0,43	4,19±0,44	<0,001
Prealbúmina (mg/dl)	27,26 ±7,59	28,21±7,59	0,007
Proteína C Reactiva (mg/dl)	0,64±1,52	0,88±1,92	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	465,94±103,25	475,54±105,40	0,031
UACR (mg/gr crea)	1394±399,52	365,97±980,69	0,461
Envejecimiento (años)	11,85±30,40	23,50± 35,04	<0,001

Los niveles de Ac. Úrico ≥ 7 mg/dl mostraron un aumento de todas las causas de mortalidad (Log Rank $<0,001$) (Figura 17).

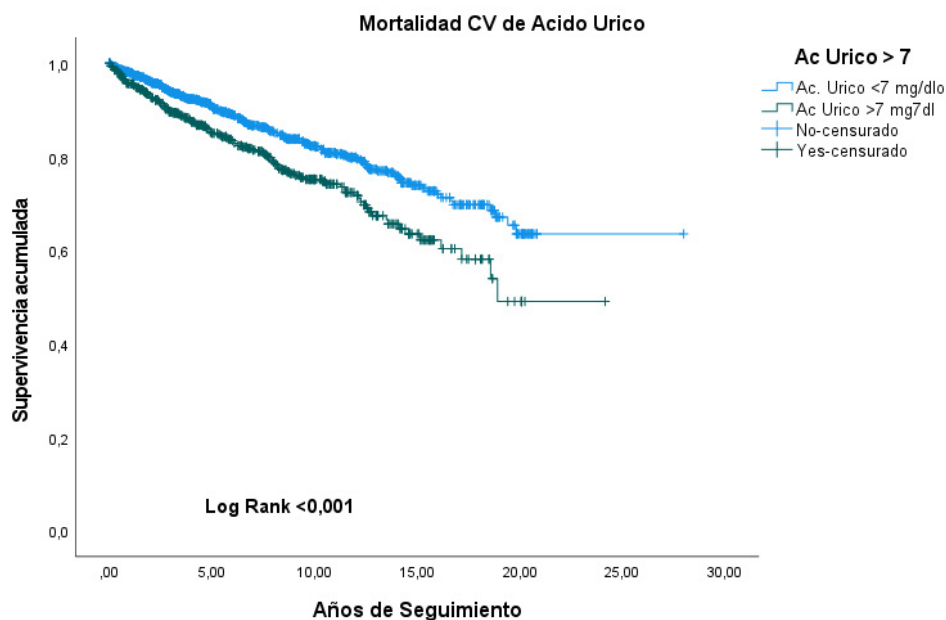


FIGURA 17: Ácido Úrico ≥ 7 mg/dl y mortalidad Cardiovascular

EVENTOS CARDIOVASCULARES

En el periodo estudiado se produjeron 503 eventos cardiovasculares suponiendo una incidencia de 23,6%. Estos eventos se desglosan en: 7,5% IAM, 8,8% ACVA y 1,8% la combinación de ambos. La incidencia del síndrome cardiorenal fue en 88 pacientes (4.1%) (Tabla 65).

TABLA 65: Incidencia de Eventos cardiovasculares

	Evento CVD	
	Frecuencia	%
No	1660	78,1
IAM	160	7,5
ACVA	177	8,3
IAM+ACVA	37	1,7
ICC	88	4,1
ICC+ACVA	4	,2
Total	2126	100,0

IAM= Infarto Agudo de Miocardio. ACVA = Accidente Vascular Cerebral Agudo. ICC = Insuficiencia cardíaca Congestiva.

La supervivencia resultó ser significativa en los que no han tenido evento cardiovascular vs eventos cardiovasculares, en especial el ACVA (Log-Rank, $p < 0,001$). La mortalidad no resultó significativa en los que padecieron IAM ni en el grupo de ICC (Figura 18).

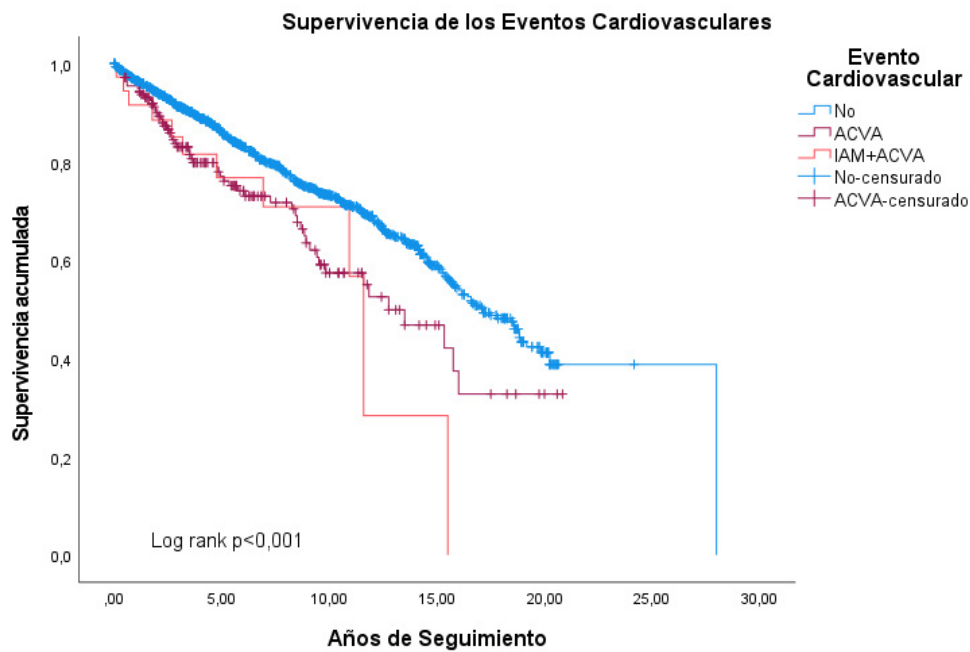


FIGURA 18: Supervivencia en la población renal con eventos cardiovasculares

IAM= Infarto Agudo de Miocardio. ACVA= Accidente vascular Cerebral. ICC= Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

En el análisis multivariante ha sido significativa la incidencia del ACVA, con un aumento de la mortalidad en la población renal de un 59% (HR 1,592; IC95% 1,204-2,106; $p < 0,001$). El tamaño muestral del resto de los eventos CV es probablemente pequeño por lo que no alcanza la significación estadística y porque también porque la mortalidad es menor en la población general (Tabla 66).

TABLA 66: Análisis de mortalidad en los Eventos Cardiovasculares

Análisis Multivariante de Mortalidad de los Eventos Cardiovasculares							
	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI para Exp(B)	
						Inferior	Superior
No Evento			18,453	,002			
IAM	,257	,162	2,505	,114	1,293	,941	1,776
ACVA	,465	,143	10,635	,001	1,592	1,204	2,106
IAM+ACVA	,582	,306	3,620	,057	1,790	,983	3,262
ICC	-,627	,381	2,700	,100	,534	,253	1,129
ICC+ACVA	-7,964	74,095	,012	,914	,000	,000	4,080E+59

IAM= Infarto Agudo de Miocardio. ACVA= Accidente vascular Cerebral. ICC= Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

1053 pacientes (49,5%) evidenciaron cardiopatía en sus diferentes formas suponiendo 813 pacientes (38,2%) con FEVI conservada y 11,3 % con FEVI reducida (Tabla 67).

TABLA 67: Clasificación de la cardiopatía en función de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

Clasificación CARDIOPATÍA (FEVI)		
	Frecuencia	Porcentaje
FEVI>55%	813	38,2
FEVI≤55	240	11,3
Total	1053	49,5

FEVI= Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

Comparando TFG y UACR entre ambos grupos FEVI, predominó el grupo de TFG 30-60 ml/min/1.73m² tanto en FEVI conservada (52,6%) como FEVI reducida (53,3%) sin significación estadística.

En cuanto a UACR, el 37,4% con FEVI conservada y el 36,5 % con FEVI reducida predominó el grupo de UACR >30 mg/gr crea. Más del 50% en ambos grupos mostraban UACR > 30 mg/gr crea (Tabla 68).

TABLA 68: Incidencia del Grupo FEVI con TFG y UACR

		Grupos FEVI			
		FEVI>55%		FEVI≤55	
		Recuento	%	Recuento	%
Grupos TFG-EPI	TFG-EPI ≥ 60	144	17,7%	32	13,3%
	TFG-EPI 30-60	428	52,6%	128	53,3%
	TFG-EPI <30	241	29,6%	80	33,3%
Grupo UACR	UACR<30	299	37,4%	85	36,5%
	UACR 30-300	269	33,6%	89	38,2%
	UACR>300	232	29,0%	59	25,3%

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. FEVI= Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo. UACR= Cociente Albúmina/ creatinina urinaria.

Los pacientes con cardiopatía mostraron diferencias entre los que presentan FEVI conservada y FEVI reducida.

Los pacientes con FEVI reducida expresan mayor comorbilidad por el Índice de Chralson y mayor mortalidad a 5 años (Tabla 69).

TABLA 69: Comparación Grupos FEVI con parámetros predictores epidemiológicos

	Media ± DE		Valor de P
	Grupo FEVI		
	FEVI ≥55% N= 813	FEVI <55 N=240	
Índice de Comorbilidad de Charlson	6,95±2,63	7,91±2,63	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años	46,52±27,47	60,70±28,75	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años	16,46±27,09	17,98±27,64	0,230
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	8,38±7,54	8,27±7,15	0,231
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	3,89±5,58	3,97±4,67	0,437

La composición corporal entre ambos grupos evidenció que el grupo con FEVI<55% presenta (Tabla 70):

- Elevación del Na-K ic, aumento AT %, Menor MC %, mayor Envejecimiento vascular (años), Disminución del AI%, MG %, AFº y Vector Xc. .
- En cuanto a las alteraciones estructurales ecocardiográficas: mayor MVI, mayor onda E/e', GLS más positivo y mayor Vol AI corregida.

TABLA 70: Diferencias entre FEVI conservada y reducida

	Media ± DE		Valor de P
	Grupo FEVI		
	FEVI ≥ 55% N= 813	FEVI < 55% N=240	
Na-K celular intercambiable	1,05±0,22	1,10±0,25	<0,001
MC %	48,98±8,27	47,73±8,23	0,002
(LI /peso)*1000	173,58±33,81	171,35±32,65	0,250
AT %	49,98±6,41	51,08±5,84	0,009
AT/MLG (L/Kg)	78,45±4,93	79,04±7,53	0,079
AE %	49,21±5,87	50,14±6,71	0,027
AI %	50,71±5,89	49,48±6,21	0,004
MG %	36,14±8,37	35,07±7,78	0,035
MLG %	63,74±8,49	64,57±8,37	0,091
MM (%)	38,72±7,97	38,19±8,12	0,185
Vector Resist (Ohm/m)	310,37±61,76	303,56±64,61	0,076
Vector Xc (Ohm/m)	29,07±7,24	27,34±6,82	<0,001
AF (°)	5,39±1,11	5,20±1,10	0,009
Años Envejecimiento	22,34±23,69	29,25±34,58	<0,001
MVI (gr/m^{2.7})	194,09±71,32	240,02±79,04	<0,001
E/E'	11,51±5,01	12,81±6,37	0,018
E/A	1,08±4,24	1,40±4,25	0,267
Volumen AI (ml)	62,80±32,21	73,75±40,88	<0,001
GLS	-15,04±6,22	-10,50±4,43	<0,001
Vol AI corregida (ml/ m2)	33,40±17,52	37,11±19,43	0,023

DMO= Densidad Mineral Ósea. Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular; AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, MM= Masa Muscular, REE = Metabolismo basal AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. AF= Ángulo de Fase. MVI= Masa ventricular izquierda. E/e' = Onda E/e', E/A= Onda E/A, AI= Aurícula izquierda. GLS= Global longitudinal strain.

En la composición corporal existen diferencias significativas importantes entre los pacientes que padecieron eventos cardiovasculares y los que no los padecieron (Tabla 71):

1. El AF(°) disminuyó significativamente en todos ellos siendo más pronunciado el descenso en aquellos que experimentaron ICC+ACVA.
2. El % MC, también disminuyó significativamente en todos los que experimentaron eventos siendo también más pronunciado en el grupo ICC+ACVA.
3. El Na-K ic se elevó entre todos los eventos siendo más pronunciado en el grupo ICC+A-CVA.
4. El % AT también mostro diferencias significativas entre grupos de eventos evidenciando descenso significativo, por probable efecto del tratamiento diurético, siendo el evento ICC+ACVA el de mayor significación.
5. El % AE evidenció un aumento significativo entre los grupos siendo el aumento mayor en el grupo ICC+ACVA.
6. El % AI también evidenció cambios pero no resultaron significativos entre los grupos.

TABLA 71: Diferencias de la Composición Corporal entre los eventos cardiovasculares

	N	Media± DE	IC 95%		Valor de P
			Límite inferior	Límite superior	
No	1604	5,38±1,14	5,33	5,44	REF
IAM	158	5,23±1,02	5,07	5,39	
ACVA	173	5,16±1,21	4,98	5,34	
AF (°) IAM+ACVA	36	5,22±1,22	4,80	5,63	<0,001
ICC	85	5,03±1,04	4,81	5,26	
ICC+ACVA	4	4,38±0,91	2,93	5,82	
Total	2060	5,33±1,14	5,28	5,38	

	N	Media± DE	IC 95%		Valor de P	
			Límite inferior	Límite superior		
MC (%)	No	1602	49,02±8,24	48,62	49,42	REF
	IAM	158	47,92±7,96	46,67	49,17	<0,001
	ACVA	173	47,43±8,50	46,15	48,70	
	IAM+ACVA	36	47,76±7,68	45,16	50,35	
	ICC	85	46,30±7,84	44,60	47,99	
	ICC+ACVA	4	45,03±8,0	32,30	57,75	
	Total	2058	48,66±8,24	48,30	49,02	
Na-K ic	No	1601	1,05±0,23	1,04	1,06	REF
	IAM	158	1,10±0,23	1,07	1,14	<0,001
	ACVA	173	1,10±0,26	1,06	1,14	
	IAM+ACVA	36	1,17±0,28	1,07	1,26	
	ICC	85	1,12±0,26	1,06	1,17	
	ICC+ACVA	4	1,18±0,34	,63	1,72	
	Total	2057	1,07±0,23	1,06	1,08	
AT (%)	No	1603	50,12± 6,53	49,80	50,44	REF
	IAM	158	51,95±5,92	51,02	52,88	<0,001
	ACVA	173	50,29±6,86	49,26	51,32	
	IAM+ACVA	36	54,78±8,22	52,00	57,56	
	ICC	85	49,98±5,93	48,70	51,26	
	ICC+ACVA	4	47,43±5,73	38,31	56,54	
	Total	2059	50,34±6,56	50,06	50,63	
AE (%)	No	1602	19,54±4,13	19,34	19,75	REF
	IAM	159	20,53±3,96	19,91	21,15	<0,001
	ACVA	175	20,37±4,63	19,68	21,06	
	IAM+ACVA	36	21,07±6,34	18,92	23,21	
	ICC	85	21,23±4,52	20,26	22,21	
	ICC+ACVA	4	23,10± 4,36	16,16	30,04	
	Total	2061	19,79±4,25	19,61	19,98	
AI (%)	No	1603	20,22±5,29	19,96	20,48	REF
	IAM	159	20,72±5,51	19,86	21,58	0,712
	ACVA	175	19,77±4,96	19,03	20,51	
	IAM+ACVA	36	20,59±6,30	18,46	22,72	
	ICC	85	20,26±4,76	19,23	21,29	
	ICC+ACVA	4	19,23±5,46	10,53	27,92	
	Total	2062	20,23±5,28	20,00	20,46	

AF= Ángulo de Fase. Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular; AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; IAM = Infarto Agudo de Miocardio. ACVA =Accidente Vascular Cerebral Agudo. ICC= Insuficiencia Crdiaca Congestiva.

B. ATEROMATOSIS CAROTÍDEA

Se realizó evaluación de los troncos supraópticos en 1804 pacientes. La incidencia de ateromatosis carotídea en cualquiera de sus formas uni o bilateral fue de 1324 pacientes (73,4%).

Epidemiológicamente el grupo ateromatosis evidenció (Tabla 72):

- Mayores, Mayor incidencia de Diabéticos, Mayor comorbilidad mediante Índice de Charlson, Mayor en la fragilidad Escala fragilidad, mayor riesgo de mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años.

No resultaron significativos los riesgo de fracturas osteoporóticas y de cadera a 10 años en ambos grupos.

TABLA 72: Comparación Grupo ateromatosis y predictores epidemiológicos

	Media ± DE		
	Ateromatosis group		Valor de P
	No N=480	Ateromatosis (N= 1324)	
Edad (años)	63,93±16,77	75,59±10,43	<0,001
Diabéticos (%)	26	73,4	<0,001
Índice de Comorbilidad de Charlson	4,78±3,08	7,38 ± 2,52	<0,001
Escala Fragilidad (csa)	1,13± 0,70	1,40 ± 1,03	<0,001
Cuestionario de Salud	76,99±13,77	70,19±16,32	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años (%)	28,77±23,24	51,23 ± 28,61	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años (%)	9,10±21,72	14,89± 24,62	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	8,16±8,41	8,73± 7,92	0,092
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	3,53±5,49	4,14 ± 5,44	0,043

- En los parámetros de composición corporal, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 73).
- Menor AFº, aumento del Na-K ic y menor MC% respecto al grupo sin ateromatosis carotídea.

Ateromatosis Carotídea

TABLA 73: Ateromatosis Carotídea. Diferencias con parámetros Composición Corporal

	Grupo Ateromatosis	N	Media± DE	Valor de P
AF (°)	Normal	480	5,67±1,17	,
	Atheromatosis	1324	5,25±1,09	<0,001
Na-K ic	Normal	480	0,99±0,21	,
	Atheromatosis	1324	1,08±0,22	<0,001
MC (%)	Normal	480	50,08±8,14	
	Atheromatosis	1324	48,33±8,20	<0,001

AF= Ángulo de Fase. Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular

- Además el grupo con ateromatosis carotídea evidenció (Tabla 74):
 - Aumento: del AT%, del estado de sobrehidratación I. Hidratación, acumulación del líquido extracelular en el espacio intersticial LI y mayor envejecimiento vascular (años).
 - Descenso: del AI, de la MM %, de la funcionalidad muscular mediante Fuerza del brazo Dominante, disminución del índice de la masa celular MCI, disminución del vector Resistencia, del vector Reactancia

TABLA 74: Correlación de la ateromatosis carotídea con los parámetros de composición corporal

	Media ± DE		
	Grupo Ateromatosis		Valor de P
	Normal (N=462)	Ateromatosis (N=1297)	
Na-K celular intercambiable	0,99 ± 0,21	1,08 ± 0,21	<0,001
MC %	50,08 ± 8,14	48,35 ± 8,22	<0,001
AT %	49,10 ± 6,63	50,71 ± 6,33	<0,001
Índice de Hidratación (L/Kg)	76,72± 6,05	78,69 ± 6,17	<0,001
AE %	47,74± 6,06	49,99 ± 5,75	<0,001
AI %	52,01 ± 6,36	49,93 ± 5,82	<0,001
LI (ml/ Kg)	166,25 ± 29,77	173,28 ± 33,64	<0,001
MG %	35,63 ± 9,02	35,35 ± 8,37	0,270
MLG %	64,41 ± 9,27	64,45 ± 8,57	0,472
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	29,23± 12,44	26,12 ± 9,91	<0,001
MM (%)	38,76 ± 8,84	37,86 ± 8,23	<0,001
MCI (Kg/m ²)	9,97 ± 2,51	9,61 ± 2,38	0,002
Vector Resistencia (Ohm/m)	317,82 ± 64,20	308,30 ± 59,78	0,002
Vector Reactancia (Ohm/m)	31,19 ± 7,46	28,19 ± 6,91	<0,001
AF (°)	5,68 ± 1,18	5,26 ± 1;10	<0,001
Envejecimiento vascular (años)	14,82 ± 27,88	22,79 ± 33,79	<0,001

DMO= Densidad Mineral Ósea. Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular; AT= Agua Total; AE= Agua Extracelular; AI= Agua Intracelular; LI= Líquido Intersticial; MG= Masa Grasa; MLG= Masa libre de Grasa, MM= Masa Muscular, REE = Metabolismo basal AT/MLG= proporción Agua Total/Masa libre de Grasa. AF= Ángulo de Fase.

C. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Se realizó ITB en 1749 pacientes, de los cuales 790 no presentaban EAP. 959 pacientes (54.8%): En 332 calcificación (ITB >1.2) (34,6%) y 627 ateromatosis (ITB<0.9)(65.3%).

Los grupos de EAP vs los que no presentaban EAP los 3 parámetros de composición corporal evidenciaron diferencias significativas en AF°, Na-K ic y MC% (Tabla 75).

TABLA 75: Enfermedad Arterial Periférica y marcadores BIVA

Enfermedad Arterial Periférica(EAP)						
	N	Media	IC 95%		Valor P	
			Límite inferior	Límite superior		
AF (°)	No	790	5,42±1,13	5,34	5,50	Ref
	Calcificación	332	5,17±1,05	5,05	5,28	<0,001
	Ateromatosis	627	5,54±1,12	5,45	5,62	
	Total	1749	5,41±1,12	5,36	5,47	
MC (%)	No	790	49,12±8,53	48,53	49,72	Ref
	Calcificación	332	48,07±	47,26	48,87	0,026
	Ateromatosis	627	49,55±7,88	48,93	50,17	
	Total	1749	49,07±8,12	48,69	49,46	
Na-K ic	No	790	1,04±0,21	1,03	1,06	REF
	Calcificación	332	1,11±0,23	1,08	1,13	<0,001
	Ateromatosis	627	1,03±0,21	1,01	1,04	
	Total	1749	1,05±0,21	1,04	1,06	

AF= Ángulo de Fase. Na-K ic= Na-K celular intercambiable; MC= Masa Celular. EAP= Enfermedad Arterial Periférica.

La influencia de los dos parámetros de diagnóstico de ERC TFG-EPI y UACR no han resultado significativos entre ambos grupos (Tabla 76).

TABLA 76: Enfermedad arterial Periférica y marcadores de ERC

	Media±DE		Valor P
	No EAP N=790	EAP N=959	
TFG- EPI(ml/min/1.73m ²)	47,50±26,02	48,22±26,37	0,282
UACR mg/gr crea	397,76±1005,24	346,03±776,15	0,114

UACR Cociente Albúmina/creatinina Urinaria. TFG-EPI: Tasa de Filtrado Glomerular EPI. EAP: Enfermedad renal periférica.

5. ENVEJECIMIENTO VASCULAR

El envejecimiento vascular se obtuvo de la medición de los AGEs mediante autofluorescencia, según fórmula de Koetsner.

Se calcularon los terciles clasificándose en bajo (menor de 73 años), medio (entre 73-107 años) y alto (> 107 años). Tomándose como referencia el tercil bajo se comparó con los terciles medio y alto (Tabla 77).

Los pacientes con ERC evidencian una diferencia importante entre la edad biológica y cronológica significativa en más de 20 años. La edad vascular determinada en nuestra población de 1064 pacientes fue 20.05 ± 31.85 años.

- En los parámetros epidemiológicos resultó significativa la comorbilidad de Charlson, La fragilidad, el estado de salud percibida, mayor mortalidad a 5 años, Mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años, mayor riesgo de fractura osteoporótica a 10 años, y mayor riesgo de fractura de cadera a 10 años.

TABLA 77: Características epidemiológicas en la cohorte AGEs en relación con los terciles de edad vascular

	GRUPO EDAD VASCULAR				Valor de P
	Media±DE			Total (N=1064)	
	Edad Vascular <73 años Bajo (N=594)	Edad Vascular >73-107 Medio (N=509)	Edad Vascular >107 Alto (N=501)		
Edad Biológica (años)	56,17± 13,85	90,11± 7,87	134,29±19,45	91,34±35,27	<0,001
Edad Cronológica (años)	65,01±16,8	74,39±12,29	77,04±9,22	71,74±14,37	<0,001
Índice de Comorbilidad de Charlson	5,09±3,13	6,94±2,83	7,83±2,46	6,53±3,07	<0,001
Escala Fragilidad (cscha)	1,13±0,59	1,32±0,87	1,52±1,23	1,31±0,93	<0,001
Cuestionario de Salud	76,72±14,80	70,21±15,96	67,11±17,39	72,13±16,36	<0,001
Riesgo Mortalidad a 5 años (%)	32,20±25,71	44,47± 27,03	57,82±28,03	44,66±28,87	<0,001
Riesgo de inicio TRS a 5 años (%)	6,58±18,15	9,45±19,84	22,20±30,34	12,35±24,05	<0,001
Riesgo Fractura a 10 años Osteoporosis (%)	7,59±7,57	9,32±8,98	8,32±6,96	8,43±7,91	0,008
Riesgo de Fractura a 10 años Cadera (%)	3,43±6,04	4,43±5,95	3,80±3,82	3,89±5,36	0,028

Valores de p para la diferencia entre el tercil inferior tomado como referencia, y los terciles medio y superior, ANOVA.

- En cuanto a la composición corporal ha resultado significativa que al progresar los años de envejecimiento se van alterando los compartimentos corporales de forma significativa (Tabla 78) a expensas de el aumento del Na-K intercambiable, la disminución de la Masa Celular %, el aumento del AT%, el aumento del Índice de Hidratación, el aumento del AE %, la disminución del AI y el descenso del Ángulo de Fase.

TABLA 78: Características de los parámetros de BIVA en la cohorte AGEs en relación con los terciles de edad vascular

	ENVEJECIMIENTO				Valor de P
	Media± DE				
	Edad Vascular <73 Bajo (N=594)	Edad Vascular >73-107 Medio (N=509)	Edad vascular >107 Alto (N=501)	Total (N=1064)	
Na-K ic	0,99 ± 0,20	1,04 ± 0,22	1,10 ± 0,24	1,04 ± 0,22	<0,001
MC %	50,51 ± 8,18	48,53±8,57	48,34±8,46	49,19 ± 8,45	<0,001
AT%	49,31±6,54	49,78±6,37	51,56±6,52	50,17±6,54	<0,001
I Hidratación (L/Kg)	76,12±4,21	78,19±6,65	79,38 ± 8,26	77,81±6,63	<0,001
AE %	47,60±5,91	49,52±5,91	50,18 ± 5,87	49,03±6,00	<0,001
AI %	52,17±6,07	50,27±6,04	49,71±6,10	50,79±6,16	<0,001
AF (°)	5,71±1,21	5,36±1,10	5,23±1,08	5,44±1,15	<0,001

Valores de p para la diferencia entre el tercil inferior tomado como referencia, y los terciles medio y superior, ANOVA. AF= Ángulo de Fase. Na-K ic= Na-K celular intercambiable. MC= Masa Celular. AT = Agua Total. AE =Agua Extracelular. AI= Agua Intracelular.SAF = Autofluorescencia Dérmica

Comparando los terciles con los parámetros bioquímicos evidenciaron (Tabla 79): Descenso de los niveles de Hb, la edad vascular aumenta a medida que la ERC progresa TFG-EPI, disminuyen la Albúmina y Prealbúmina sérica, se eleva la Proteína C Reactiva y el Fibrinógeno, aumenta la proteinuria UACR y desciende el Colesterol.

No ha resultado significativo el aumento de la parathormona ni los Triglicéridos.

TABLA 79: Características de los parámetros bioquímicos en la cohorte AGEs en relación con los terciles de edad SAF

	ENVEJECIMIENTO				Valor de P
	Media ± DE				
	SAF <73 Bajo (N=594)	SAF >73-107 Medio (N=509)	SAF >107 Alto (N=501)	Total (N=1064)	
Hemoglobina (gr/dl)	13,72 ±1,83	13,07 ±2,14	12,43 ±1,99	13,11 ±2,05	<0,001
TFG- EPI (ml/min/1.73m ²)	60,78 ±29,82	47,20 ±22,51	36,28 ± 19,31	48,82 ±26,62	<0,001
Albúmina sérica (gr/dl)	4,43 ±,36	4,26 ± 0,43	4,13 ± 0,45	4,28 ± 0,43	<0,001
Prealbúmina (mg/dl)	27,93 ±6,01	26,86 ±6,50	26,66 ± 7,54	27,20 ± 6,69	0,004
Proteína C Reactiva (mg/dl)	0,45 ±0,74	0,74 ± 2,02	0,94 ±2,23	0,70 ± 1,76	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	451,39 ±85,84	474,29 ±96,01	486,48 ±112,62	469,56 ±99,09	<0,001
UACR (mg/gr crea)	250,93 ± 847,72	287,59 ±708,28	561,19 ±1090,94	357,99 ± 901,09	<0,001
Colesterol (mg/dl)	164,80 ± 42,15	153,59 ±41,96	137,07 ±42,06	152,59 ±43,57	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	130,27 ± 75,75	129,50 ±85,81	124,45 ±79,40	128,21 ± 80,18	0,435
Parathormona (pg/ml)	41,97 ±48,72	45,94 ±73,80	50,05 ±67,55	45,73± 63,51	0,119

Valores de p para la diferencia entre el tercil inferior tomado como referencia, y los terciles medio y superior, ANOVA
UACR: Cociente Albúmina /creatinina urinaria. SAF: Autofluorescencia Dérmica

CALIDAD DE VIDA SEGUN ESTADIOS DE FRAGILIDAD EN LA POBLACIÓN CON ERC ESTUDIADA

Se realizó escala de Fragilidad en 1497 pacientes resultando pacientes en riesgo o vulnerables 24 (1,6%), y frágiles 38 (4.1%) y no frágiles (Tabla 80):

TABLA 80: Descriptivos de la Fragilidad

	Escala Fragilidad	
	Frecuencia	%
Muy bien	1263	84,4
Bien	123	8,2
Bien con tratamiento de las comorbilidades	49	3,3
Aparentemente vulnerable	24	1,6
Medianamente frágil	17	1,1
Moderadamente frágil	11	0,7
Severamente frágil	10	0,7
Total	1497	100,0

La fragilidad afectó a 32 varones (3.5%) y 30 mujeres (5.1%) ($p=0.098$) (Tabla 81).

TABLA 81: Fragilidad según Género

		Fragilidad y Género			
		Género		Total	
		Varón	Mujer		
Grupo Fragilidad	No Frágil	Recuento	871	564	1435
		% Género	96,5%	94,9%	95,9%
	Frágil	Recuento	32	30	62
		% Género	3,5%	5,1%	4,1%
Total	Recuento	903	594	1497	
	% Género	100,0%	100,0%	100,0%	

Solamente el 4.8% de los DM2 resultaron ser frágiles y el 3.6% de los no diabéticos. (Fisher $p=0,155$) (Tabla 82).

TABLA 82: Fragilidad y estatus DM2

		Fragilidad y estatus DM2			
		Diabéticos y no Diabéticos		Total	
		No	Si		
Grupo Fragilidad	No Frágil	Recuento	823	612	1435
		% dentro de Diabéticos y no Diabéticos	96,4%	95,2%	95,9%
	Frágil	Recuento	31	31	62
		% dentro de Diabéticos y no Diabéticos	3,6%	4,8%	4,1%
Total	Recuento	854	643	1497	
	% dentro de Diabéticos y no Diabéticos	100,0%	100,0%	100,0%	

En la evaluación cardiovascular de los pacientes con DM2 mediante TIMI y la fragilidad evidenció que los pacientes frágiles con DM2 resultaron significativamente un 3% de alto riesgo de ICC. (Fisher test $P= 0.026$) (Tabla 83).

TABLA 83: Fragilidad y riesgo de Insuficiencia cardíaca en DM2

Fragilidad y riesgo ICC en DM2 (TIMI score) (>=2 svero)					
		TIMI score (>=2 svero)		Total	
		No Riesgo	Alto Riesgo		
Grupo Fragilidad	No Frágil	Recuento	143	356	499
		% dentro de TIMI score (>=2 svero)	100,0%	97,0%	97,8%
	Frágil	Recuento	0	11	11
		% dentro de TIMI score (>=2 svero)	0,0%	3,0%	2,2%
Total	Recuento	143	367	510	
	% dentro de TIMI score (>=2 svero)	100,0%	100,0%	100,0%	

En cuanto a la sarcopenia franca en paciente frágil, solamente 4 pacientes (10,8%) evidenciaron sarcopenia franca y fragilidad. La incidencia en los pacientes no sarcopenicos, la fragilidad fue de 4%. (Fisher test $p=0,066$) (Tabla 84).

TABLA 84: Fragilidad y Sarcopenia franca

Fragilidad y Sarcopenia					
		sarcopenia_		Total	
		Sarcopenia NO	Sarcopenia SI		
Fragilidad	No Frágil	Recuento	1315	33	1348
		% dentro de sarcopenia_	96,0%	89,2%	95,8%
	Frágil	Recuento	55	4	59
		% dentro de sarcopenia_	4,0%	10,8%	4,2%
Total	Recuento	1370	37	1407	
	% dentro de sarcopenia_	100,0%	100,0%	100,0%	

En el análisis de la composición corporal entre no frágiles y frágiles éstos evidenciaron significativamente ser mayores, con elevación del Na-K ic, aumento del AE%. Disminuyó significativamente la MC%, AI%, Fuerza de Brazo y AF° (Tabla 85).

TABLA 85: Composición corporal en Grupo de Fragilidad

	Media ± DE Grupo Fragilidad		Valor P
	No Frágil N=1439	Frágil N= 62	
Edad (años)	71,36±14,72	80,38±8,73	<0,001
Na-K ic	1,05±,23	1,13±0,27	<0,001
Masa Celular %	49,26±8,53	47,13±8,00	<0,001
Agua Total %	50,29±6,60	50,58±6,72	0,365
Agua ExtracelularE %	48,88 ±6,03	51,35±6,28	<0,001
Agua Intracelular %	50,87±6,30	48,64±6,27	<0,001
Kg Fuerza Muscular B. Dominante	27,82±11,06	22,17±9,27	<0,001
Masa Muscular (%)	37,54 ±8,93	37,03±6,60	0,364
A Ángulo de Fase (°)	5,47±1,15	5,07±1,19	<0,001

6. PROGRESIÓN E INICIO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA

En el análisis con modelos de regresión de Cox, en los datos demográficos se observa que la edad y género no afecta al inicio de TRS o Muerte. Sin embargo, la comorbilidad (HR 1.08; $p < 0,001$) y el status DM2 (HR 1:65; $p < 0,001$) suponen un riesgo de inicio de TRS. La fragilidad también afecta al inicio TRS o mortalidad evidenciando que el riesgo aumenta a medida que progresa la fragilidad. Desde el estatus “Bien con tratamiento” al “frágil severo” el HR 3,2 pasa a HR 6,12 (IC 95% 1,96; 19,12), ($p < 0,001$) (Tabla 86).

TABLA 86: Análisis de necesidad de TRS en el seguimiento. Datos clínico demográficos

Factor		Censura N=1592	TRS N=174	Exitus (evento competitivo) N=357	HR (IC95%)	valor de p	
Edad (años)	Media (DE)	71,15 (14,94)	71,31 (13,78)	76,42 (8,83)	0,99 (0,98 - 1,00)	0,154	
Género	Varón	N (%)	932 (58,54%)	115 (66,09%)	223 (62,46%)	Ref	
	Mujer	N (%)	660 (41,46%)	59 (33,91%)	134 (37,54%)	0,79 (0,58 - 1,08)	0,149
Diabéticos y no Diabéticos	No	N (%)	952 (59,80%)	91 (52,30%)	198 (55,46%)	Ref	
	Si	N (%)	640 (40,20%)	83 (47,70%)	159 (44,54%)	1,65 (1,23 - 2,22)	<0,001
I. de Charlson	Media (DE)	6,34 (3,02)	7,16 (2,44)	7,71 (2,24)	1,08 (1,02 - 1,13)	<0,001	
	Muy bien	N (%)	1117 (87,33%)	55 (67,07%)	90 (66,67%)	Ref	
	Bien	N (%)	103 (8,05%)	6 (7,32%)	14 (10,37%)	1,67 (0,72 - 3,90)	0,2305
	Bien con tratamiento comorbid disease	N (%)	29 (2,27%)	8 (9,76%)	12 (8,89%)	3,26 (1,63 - 6,52)	<0,001
	Escala Fragilidad (csa)	Aparentemente vulnerable	N (%)	10 (0,78%)	5 (6,10%)	9 (6,67%)	4,27 (1,64 - 11,12)
	Medianamente frágil	N (%)	11 (0,86%)	3 (3,66%)	3 (2,22%)	3,23 (1,11 - 9,40)	0,031
	Moderadamente frágil	N (%)	5 (0,39%)	1 (1,22%)	5 (3,70%)	1,06 (0,15 - 7,63)	0,956
	Severamente frágil	N (%)	4 (0,31%)	4 (4,88%)	2 (1,48%)	6,12 (1,96 - 19,12)	<0,001

Datos expresados como media y desviación estándar o frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Riesgo estimado mediante hazard ratio (HR; IC 95%) mediante modelos de regresión de Cox para TRS tomando la mortalidad como evento competitivo.

El cálculo de la estimación de riesgo de necesidad de TRS al inicio de seguimiento se relacionó con que el paciente llegase a la TRS, tomando la mortalidad como riesgo competitivo (Tabla 87). Se observa un incremento de riesgo de necesidad futura de TRS; el HR fue de 1,03 (IC95% 1,02; 1,03), representando un incremento del 3% por cada punto de incremento de riesgo estimado. Respecto a un riesgo bajo (0-10%) hay un incremento de riesgo de TRS, con un HR 3,34 (IC95% 1,77; 6,31) en los casos de riesgo moderado (11-20%) elevándose a un HR 13,12 (IC95% 8,52; 20,20) para los casos de alto riesgo (>20%).

TABLA 87: Inicio TRS o muerte como evento competitivo en función de la estimación del riesgo

	Censura N= 1592	TRS N= 174	Muerte (evento competitivo) N=357	HR (IC 95%)	Valor de P	
Riesgo de inicio a 5 años	Riesgo bajo (0-10%)	1224 (82,76%)	25 (15,06%)	138 (41,69%)	REF	REF
	Riesgo Moderado (11-20%)	111 (7,51%)	15 (9,04%)	62 (18,73%)	3.34 (1.77 - 6.31)	0.0002
	Alto Riesgo (>20%)	144 (9,74%)	126 (75,90%)	131 (39,58%)	13.12 (8.52 - 20.20)	0.0000
Riesgo de inicio a 5 años (%)	6,75 (15,69)	50,78 (34,76)	21,43 (23,33)	1.03 (1.02 - 1.03)	0.0000	

TRS= Terapia Renal sustitutiva.

La estimación de riesgo de necesidad de TRS también se relacionó con el evento combinado (Tabla 88), TRS o mortalidad, con un incremento de HR 3,30 (IC95% 2,49; 4,38) por pasar de bajo riesgo a riesgo moderado y de HR 5,09 (IC95% 4,19; 6,18) por pasar a un riesgo elevado (Figura 19). El riesgo de inicio de TRS de alto riesgo >20% constituye un marcador independiente de inicio de TRS.

TABLA 88: Riesgo inicio TRS con evento combinado TRS o Mortalidad

	Censura N= 1592	TRS o Exitus N= 531	HR (IC 95%)	Valor de P	
Riesgo de inicio a 5 años	Riesgo bajo (0-10%)	1224 (82,76%)	163 (32,80%)	REF	REF
	Riesgo Moderado (11-20%)	111 (7,51%)	77 (15,49%)	3.30 (2.49 - 4.38)	<0,001
	Alto Riesgo (>20%)	144 (9,74%)	257 (51,71%)	5.09 (4.19 - 6.18)	<0.001
Riesgo de inicio a 5 años (%)	6,75 (15,69)	31,24 (30,92)	1.02 (1.01 - 1.02)	<0,001	

TRS= Terapia Renal sustitutiva.

Entre riesgo moderado y alto, el 50% de los pacientes iniciaron TRS a los 8,42 años y los de riesgo moderado a los 14 años de seguimiento (Tabla 89).

Tanto los pacientes con riesgo moderado y alto evidencian un enlentecimiento de la progresión de la ER durante los 7 primeros años de tratamiento a partir del cual la progresión es mayor en los de alto riesgo aunque supone un 0,2% cada 5 años. Los de riesgo bajo progresan 0,2% en 10 años (Figura 19).

TABLA 89: Inicio TRS y Estimación de Riesgo de Inicio de TRS

	Riesgo de Inicio de TRS o Muerte Riesgo de inicio a 5 años	
	Estimación Años (mediana)	IC 95%
Riesgo bajo (0-10%)	REF.	REF.
Riesgo Moderado (11-20%)	14,42	(12,17 -16,66)
Alto Riesgo (>20%)	8,42	(7,41-9,43)
Global	16,58	(15,27-17,89)

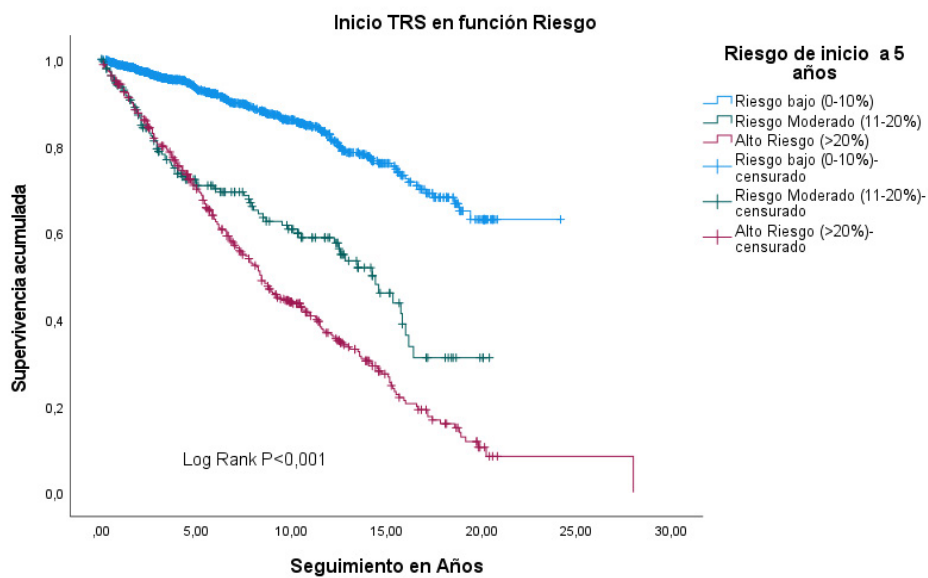


FIGURA 19: Inicio de TRS según los Grupos de Riesgo de TRS a 5 años

Los parámetros derivados de la BIVA

El Na-K ic evidenció ser un parámetro de riesgo de inicio independiente para el evento inicio de TRSo Muerte como evento competitivo. (Log Rank $P < 0,001$) (Figura 20).

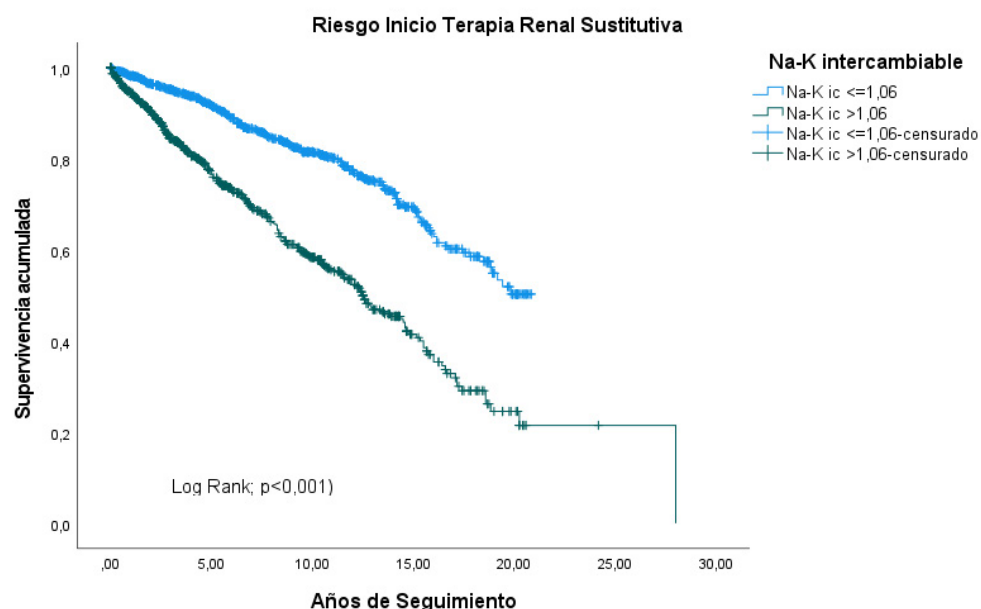


FIGURA 20: Na-K ic Riesgo de inicio TRS o Muerte.

El grupo Na-K ic $< 1,06$ inicia TRS o se muere de media a los 16,29 años y el Na-K ic $> 1,06$ a los 13,57 años. Globalmente el Grupo Na-K ic inicia como termino medio TRS o Muerte a los 17,14 años de seguimiento. El 50% (Mediana) del grupo Na-K $> 1,06$ lo hacen a los 12,5 años y globalmente a los 16,58 años (Tabla 90).

TABLA 90: Riesgo de inicio de TRS o Muerte entre grupos Na-K intercambiable

Medias y medianas para el tiempo de Inicio de Terapia Renal sustitutiva o Muerte								
Na-K group	Media				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Na-K ic $\leq 1,06$	16,29	,26	15,78	16,81
Na-K ic $> 1,06$	13,57	,56	12,48	14,67	12,50	,77	10,98	14,02
Global	17,14	,40	16,35	17,93	16,58	,64	15,34	17,83

La MC % también constituye un marcador de riesgo independiente de inicio de TRS o Muerte como evento competitivo. El porcentaje de MC<40% (Log Rank; P<0,001) (Figura 21).

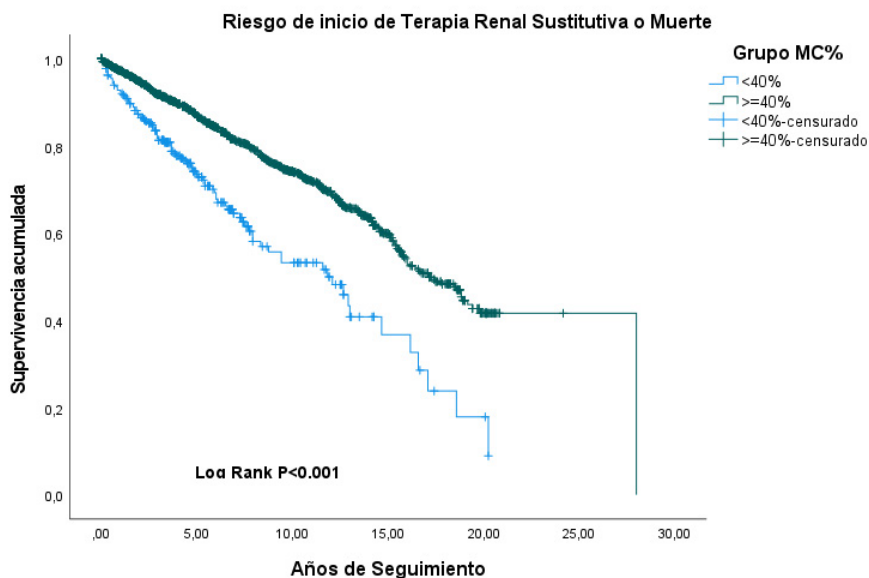


FIGURA 21: MC% como riesgo de Inicio de TRS o Muerte

Los pacientes con MC% <40% inician TRS o muerte a los 11.07 años. El 50% de ellos lo hacen a los 11.8 años. Los pacientes con MC≥40% lo hacen a los 17,88 años y el 50% de ellos lo hacen a los 18,68 años. Globalmente la MC% inicia TRS o Muerte a los 17,146 años (Tabla 91).

TABLA 91: Riesgo de inicio de TRS o Muerte entre grupos MC%

Grupo MC	Medias y medianas MC% Inicio TRS o Muerte							
	Media ±DE				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
MC <40%	11,078	,635	9,83	12,32	11,83	1,59	8,72	14,95
MC ≥40%	17,881	,409	17,08	18,68	17,17	,70	15,79	18,55
Global	17,146	,402	16,36	17,93	16,58	,64	15,33	17,84

El Ángulo de Fase constituye otro marcador independiente de riesgo de inicio de TRS o Muerte como evento competitivo. (Log Rank p<0,001) (Figura 22).

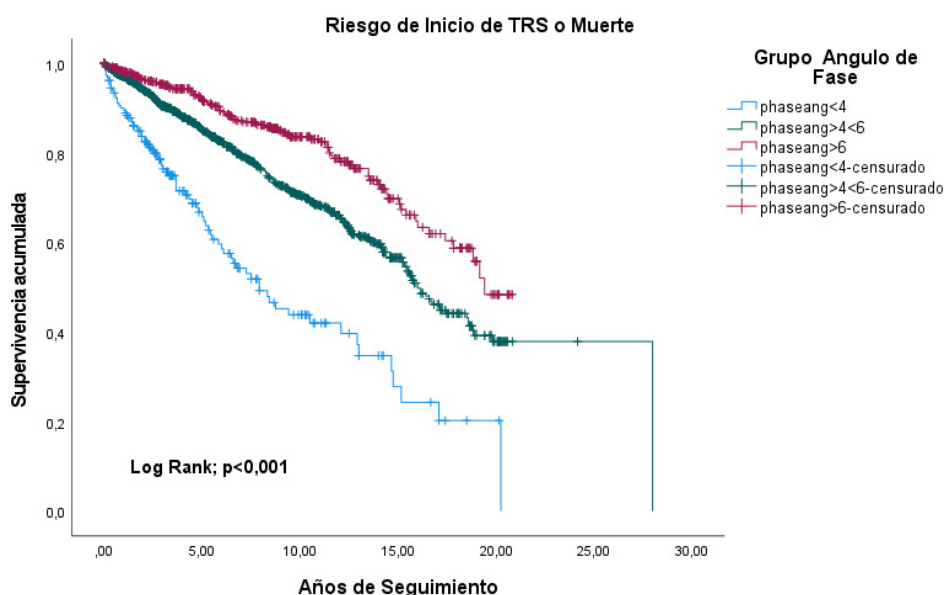


FIGURA 22: Ángulo de Fase como inicio de TRS o Muerte

Los pacientes con AF^o <4° inician TRS o muerte, de media a los 9,74 años. El 50% de ellos lo hacen a los 7,92 años. El grupo de AF 4-6° inician TRS o muerte a los 17,02 años de media y el 50% de ellos lo hacen a los 16 años. El grupo > 6° inician TRS o muerte a los 16,43 años de media siendo el 50% de ellos a los 19,42 años.

Globalmente, el Grupo de AF inicia TRS o Muerte a los 17,14 años de media y el 50% a los 16,58 años (Tabla 92).

TABLA 92: Riesgo de TRS o muerte en los Grupos AF

Medias y medianas del Ángulo de Fase para el tiempo de Inicio de TRS o Muerte								
Grupo AF	Media				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Ángulo de Fase <4°	9,74	,72	8,33	11,16	7,92	1,18	5,60	10,23
Ángulo de Fase ≥4° ≤6°	17,02	,47	16,10	17,94	16,00	,47	15,08	16,92
Ángulo de Fase >6°	16,43	,39	15,66	17,20	19,42	.	.	.
Global	17,14	,40	16,36	17,93	16,58	,64	15,34	17,83

El envejecimiento vascular, resultó también ser un factor de riesgo independiente para el inicio de TRS o Muerte como evento competitivo. Los años de envejecimiento vascular superiores a 15.6 años (Log Rank; $p < 0,001$) (Figura 23).

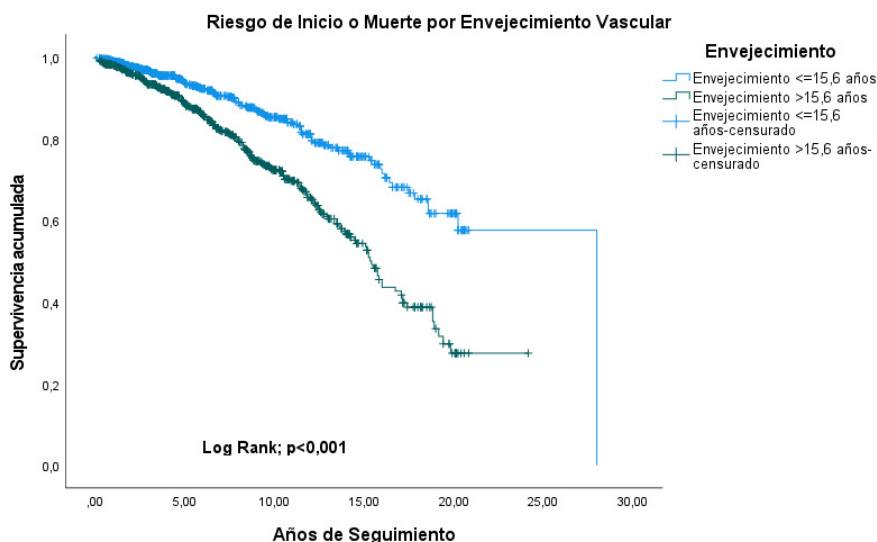


FIGURA 23: Envejecimiento vascular. Influencia en inicio de TRS o Muerte

Los pacientes con edad vascular $\geq 15,6$ años, tienen un tiempo de inicio de TRS medio a los 15,08 años y el 50% de ellos lo hacen a los 15,33 años. Los pacientes con $\leq 15,6$ años tienen un tiempo medio de inicio de TRS a los 21,30 años, iniciando el 50% a los 28 años. Globalmente el tiempo medio del grupo Envejecimiento es de 18,57 años y el 50% de ellos lo harían a los 19,49 años. La diferencia estimada es de 13 años entre ambos grupos (Tabla 93).

TABLA 93: Envejecimiento vascular influencia de inicio de TRS o muerte como evento competitivo.

Medias y medianas del Envejecimiento Vascular para el tiempo de Inicio TRS o Muerte								
Envejecimiento	Media				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Envejecimiento $\leq 15,6$ años	21,30	,66	20,00	22,60	28,00	,00	.	.
Envejecimiento $> 15,6$ años	15,08	,45	14,20	15,97	15,33	,45	14,45	16,21
Global	18,57	,47	17,64	19,49	18,58	,81	16,99	20,17

El DPE determinado por GNRI <98, constituyó un parámetro independiente de inicio de TRS o muerte. (Log Rank ; $p<0,001$) (Figura 24).

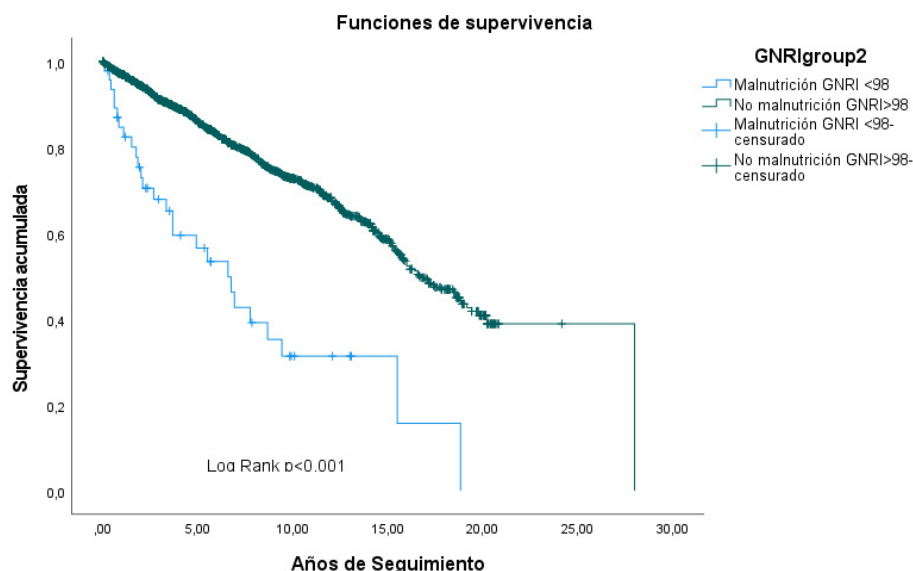


FIGURA 24: Influencia del Desgaste Proteico Energético en Inicio de TRS o Muerte.

El grupo de DPE (GNRI <98) inició TRS o muerte a los 6.58 años y el 50% de estos pacientes lo hicieron a los 4.29 años. Mientras que en el grupo de No malnutridos (GNRI >98) inició TRS o muerte a los 16.7 años y el 50% de estos pacientes en los no malnutridos. Iniciaron a los 15,44 años (Tabla 94).

Globalmente la población, en función de su estado nutricional, inicia TRS o muerte a los 16,58 años y el 50% de ellos a los 15,33 años.

TABLA 94: Desgaste Proteico Energético e Inicio TRS o muerte

Grupo GNRI	Inicio de TRS o Muerte en DPE			
	Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Malnutrición GNRI ≤98	6,583	1,196	4,239	8,927
No malnutrición GNRI>98	16,750	,664	15,449	18,051
Global	16,583	,636	15,338	17,829

GNRI= Geriatric Nutrition Risk Index.

La dinapenia tanto en el hombre como en la mujer resultó ser un factor de riesgo independiente en la variable combinada. (Log Rank ; $p < 0.001$) Figuras 25 y 26.

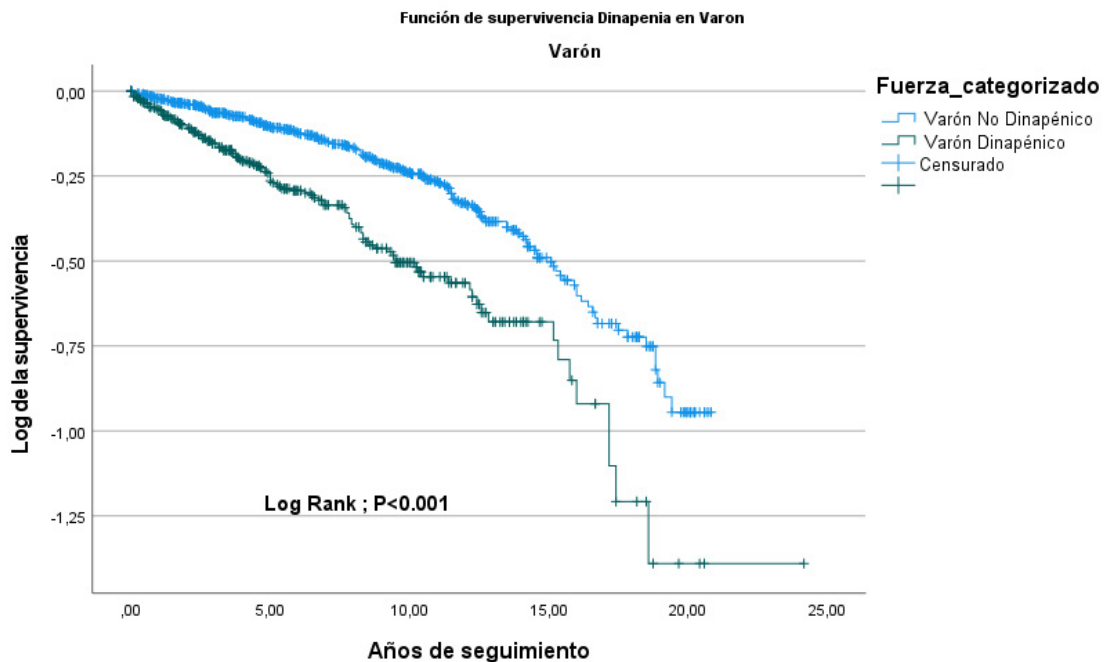


FIGURA 25: Influencia de la Dinapenia en el varón sobre Inicio de TRS o Muerte

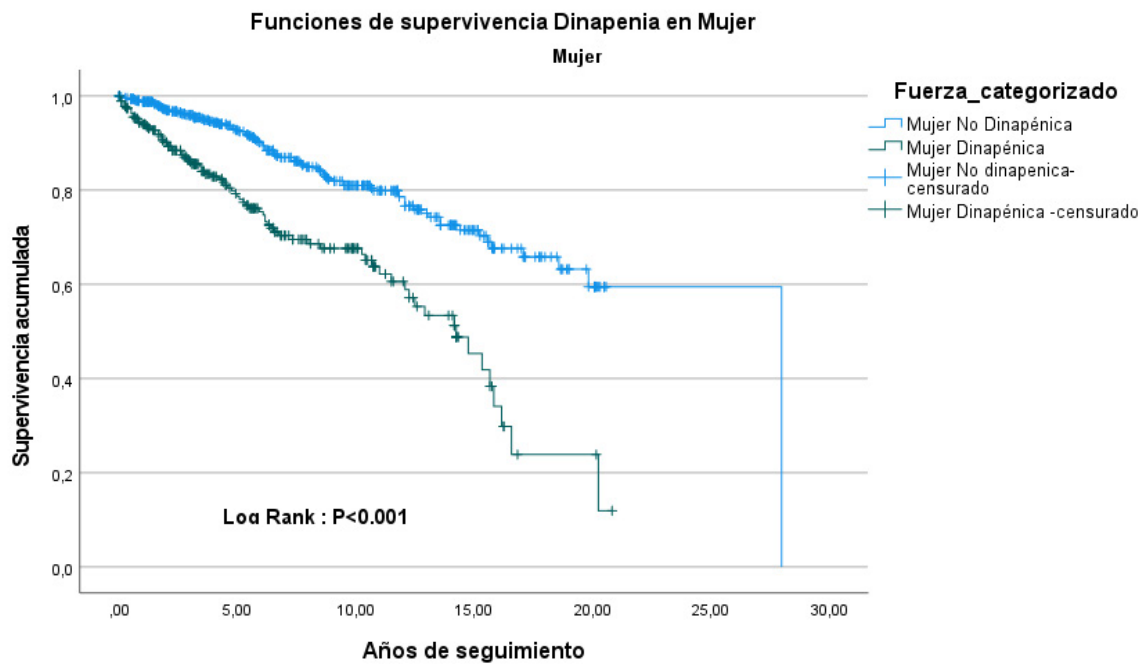


FIGURA 26: Influencia de la dinapenia en la mujer sobre Inicio de TRS o Muerte

En el varón dinapénico con dinamometría < 27 kg, inició TRS a los 13.3 años de media y el 50% (mediana) de ellos lo hizo a los 15.1 años. El grupo de los No dianpénicos lo hizo a los 15.5 años y el 50% a los 17.1 años. La mujer dinapénica inició TRS/Muerte a los 12.37 años de media, estimándose que el 50% de ellas a los 14.25 años mientras que las No dinapénicas la media sería a los 21 años y el 50% a los 28 años (Tabla 95).

TABLA 95: Relación de Dinapenia en varones y mujeres y el riesgo de TRS o Muerte

Fuerza	Medias y medianas para el tiempo de supervivencia							
	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Varón No Dinapénico	15,338	,324	14,703	15,973	17,500	,878	15,779	19,221
Varón Dinapénico	13,330	,720	11,919	14,742	15,167	1,287	12,643	17,690
Global	15,625	,381	14,878	16,371	16,167	,623	14,945	17,388
Mujer No Dinapénica	21,035	,737	19,591	22,479	28,000	,000	.	.
Mujer Dinapénica	12,376	,638	11,125	13,627	14,250	1,190	11,917	16,583
Global	18,548	,725	17,127	19,969	19,833	1,520	16,855	22,812

En el análisis univariante (Tabla 96):

Los parámetros epidemiológicos que más influyen en el inicio de TRS o muerte son: la edad >75 años (HR 1,87 IC 95% (1,47,2,26); p<0,001), el estatus diabético (HR 1,57, IC 95% (1,23-2,22) p<0,001), Riesgo TRS alto >20% (HR 5,08 IC 95% (4,19-6,18) p<0,001), Riesgo de Mortalidad >70% (HR 6,24 IC 95% (4,12-9,44) ;p <0,001), el envejecimiento vascular > 15.6 años (HR 2,10 IC 95% (1,65-2,66) p<0,001) y la Fragilidad (HR 3,66 IC 95% (2,50-5,35); p<0,001).

Los parámetros de Composición Corporal que influyen en el inicio TRS o Muerte son: el Na-K intercambiable donde un Na-K ic >1.06 constituye un riesgo (HR 2,52 IC 95% (2,11-3,0; p <0.001), el Ángulo de Fase <4° (HR 2,90 IC 95% (2,37-3,55); p<0,001), Masa Celular <40% (HR 1,11 IC 95% (1,68-2,64) ; p<0,001), Agua Extracelular >45% (HR 1,84 IC 95% (1,45-2,33) p<0,001), la malnutrición con GNRI >98 (HR 3,53 IC 95% (2,35-5,32) p<0,001) y la Dinapenia tanto en varones como mujeres (HR 1,42 IC 95% (1,14- 1,76) p<0,001).

En los parámetros bioquímicos: el deterioro de la Función renal $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (HR 9,32 IC 95% (6,33-13,73); $p < 0,001$), la proteinuria $> 300 \text{ mg/gr crea}$ (HR 3,09 con IC 95% (2,48-3,85); $p < 0,001$), Albúmina sérica $< 4.0 \text{ gr/dl}$ (HR 2,67 IC 95% (2,24-3,19); $p < 0,001$) y la Proteína C Reactiva $> 0,6 \text{ mg/dl}$ (HR 1,88; IC 95% (1,56-2,25); $p < 0,001$).

TABLA 96: Análisis Univariante de Terapia Renal Sustitutiva o Muerte como evento competitivo

Variable	Parámetro	HR (IC 95%)	Valor de P
Edad (años)	Edad > 75 años	1,87 (1,47-2,26)	$< 0,001$
Diabéticos y no Diabéticos	Diabético	1,57 (1,32- 1,87)	$< 0,001$
Riesgo de inicio a 5 años	Riesgo Moderado (11-20%)	3,30 (2,48 – 4,38)	$< 0,001$
	Alto Riesgo $\geq 20\%$	5,08 (4,19 – 6,18)	$< 0,001$
Riesgo de Mortalidad a 5 años	Riesgo Mortalidad entre 20-40%	1,48 (0,91-2,41)	0,112
	Riesgo Mortalidad 40-70%	2,90 (1,85 – 4,55)	$< 0,001$
	Riesgo Mortalidad $> 70\%$	6,24 (4,12-9,44)	$< 0,001$
Fragilidad	Frágil	3,66 (2,50 – 5,35)	$< 0,001$
Envejecimiento	Envejecimiento $> 15,6$ años	2,10 (1,65-2,66)	$< 0,001$
Dinapenia	Varón Dinapénico/Mujer Dinapénica	1,43 (1,14-1,76)	$< 0,001$
Na-K ic	Na-K ic $> 1,06$	2,52 (2,11-3,00)	$< 0,001$
AE (%)	Agua Extracelular $> 45\%$	1,84 (1,45-2,33)	$< 0,001$
AF°	AF $\leq 4.0^\circ$	2,90 (2,37-3,55)	$< 0,001$
MC%	MC $< 40\%$	2,11 (1,68 – 2,64)	$< 0,001$
GNRI	Malnutrición GNRI > 98	3,53 (2,35 – 5,32)	$< 0,001$
Grupos TFG-EPI	TFG 30-60 ml/min/1.73m ²	3,94 (2,65 – 5,86)	$< 0,001$
	TFG $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$	9,32 (6,33 – 13,73)	$< 0,001$
UACR (mg/gr crea)	ACR 30-300	1,39 (1,09 – 1,77)	0,007
	ACR > 300	3,09 (2,48-3,85)	$< 0,001$
Albúmina (gr/dl)	Albúmina $< 4 \text{ mg/dl}$	2,67 (2,24 – 3,19)	$< 0,001$
Prealbúmina (mg/dl)	Prealbúmina $\leq 27 \text{ mg/dl}$	1,00 (0,84 – 1,19)	0,963
Proteína C Reactiva (mg/dl)	PCR $\geq 0.6 \text{ mg/dl}$	1,88 (1,56- 2,25)	$< 0,001$

Na-K ic= Na-K intercambiable. AF= Ángulo de Fase. TFG= tasa de Filtrado Glomerular. GNRI (Geriatric Nutrition Risk Index).

En el análisis multivariante (Tabla 97):

Los parámetros epidemiológicos más influyentes son el estatus Diabético (HR 1.65 IC 95% (1.23 - 2.22); $p < 0,001$), el Riesgo de inicio de TRS a 5 años $> 20\%$ (HR 2,76 IC 95% (6,01 (2,18-16,59); $p < 0,001$), el envejecimiento vascular $> 15,6$ años (HR 0,46 IC 95% (0,25-0,83) $p = 0,014$), la fragilidad (HR 3,74 IC 95% (1,58 -8,88); $p < 0,001$) y la Dinapenia tanto en hombres como mujeres (HR 1,80(1,26-2,50) $p < 0,001$).

De los parámetros de la bioimpedancia el parámetro más relevante es el Na-K ic (1.35 IC 95% (1.01 - 1.82); $p = 0,042$).

Los parámetros bioquímicos más influyentes son: La TFG-EPI < 30 ml/min/1.73m² constituye el parámetro bioquímico de mayor influencia en el inicio de TRS (HR 12,18 IC 95% (1,30-114,04) $p = 0,028$) y la prealbúmina < 27 mg/dl (HR 0,58 IC 95% (0,34-0,99; $p = 0,046$).

TABLA 97: Análisis Multivariante de Inicio TRS o Muerte como evento competitivo

Variable	Parámetro	HR (IC 95%)	Valor de P
Edad (años)	Edad > 75 años	0,27 (0,12-0,59)	$< 0,001$
Diabéticos y no Diabéticos	Diabético	1.65 (1.23 - 2.22)	$< 0,001$
Riesgo Inicio TRS a 5 años	Alto Riesgo $> 20\%$	6,12 (2,18-16,59)	$< 0,001$
Riesgo de Mortalidad a 5 años	Riesgo $> 70\%$	2,76 (0,75-10,17)	0,127
Fragilidad	Frágil	3,66 (1,54 -8,68)	$< 0,001$
Envejecimiento vascular	Envejecimiento $> 15,6$ años	0,47 (0,26-0,86)	0,014
Dinapenia	Varón y Mujer Dinapénico	1,80 (1,26-2,50)	$< 0,001$
Na-K ic	Na-K ic $> 1,06$	1.58 (0,76 - 3,31)	0,042
AE (%)	Agua Extracelular $> 45\%$	0,74 (0,38-1,44)	0,371
Ángulo de Fase (°)	AF ≤ 4.0 °	1.04 (0.42 - 2.57)	0.934
MC%	MC $< 40\%$	1,84 (0.85 - 4,02)	0,123
GNRI	Malnutrición GNRI > 98	0.54 (0.08 -3,87)	0.542
TFG-EPI	TFG < 30 ml/min/1.73m ²	12,18 (1,30 - 114,04)	0,028
UACR	UACR > 300 mg/gr crea	0,46 (0,18-1,18)	0,094
Albúmina (gr/dl)	Albúmina < 4 mg7dl	0,96 (0,98-1,41)	0,915
Prealbúmina	Prealbúmina < 27 mg/dl	0,58 (0.34-0,99)	0,046
Proteína C Reactiva (mg/dl)	PCR ≥ 0.6 mg/dl	1.11 (0.79 - 1.56)	0.534

Na-K ic= Na-K intercambiable. AF= Ángulo de Fase. TFG= tasa de Filtrado Glomerular. GNRI (Geriatric Nutrition Risk Index).

7. ESTUDIO DE MORTALIDAD

En el período de seguimiento se produjeron 357 muertes que suponen una tasa de mortalidad del 16,8% en los 14 años de seguimiento.

No hubo diferencia en la mortalidad en cuanto al género. Fallecieron 223 (17,6%) varones y 134 (15,7%) mujeres (Figura 27).

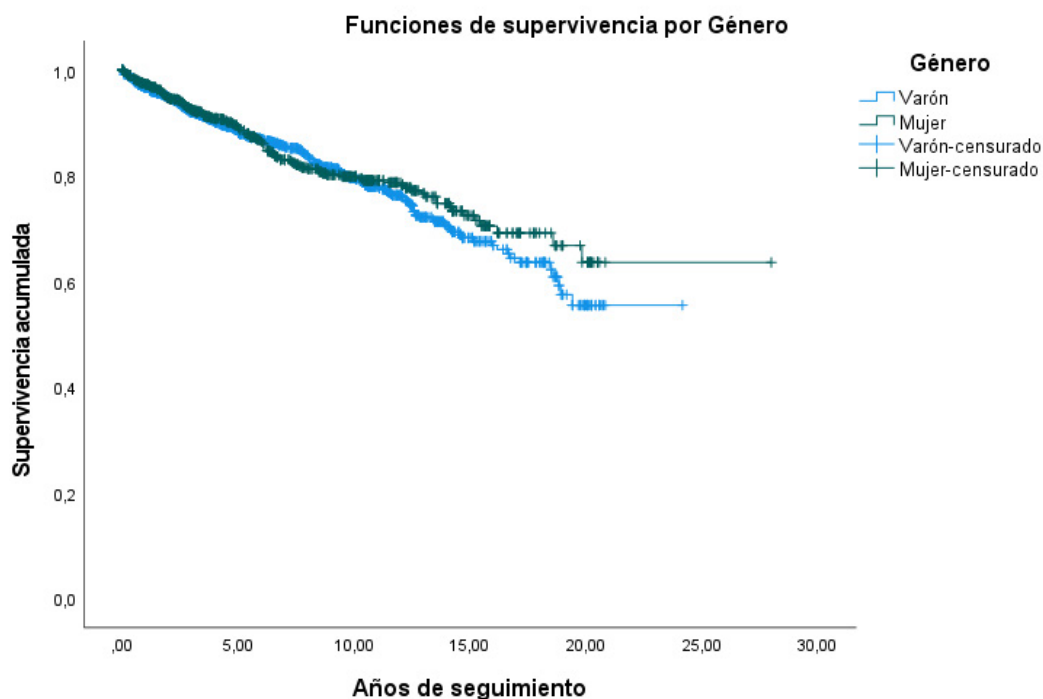


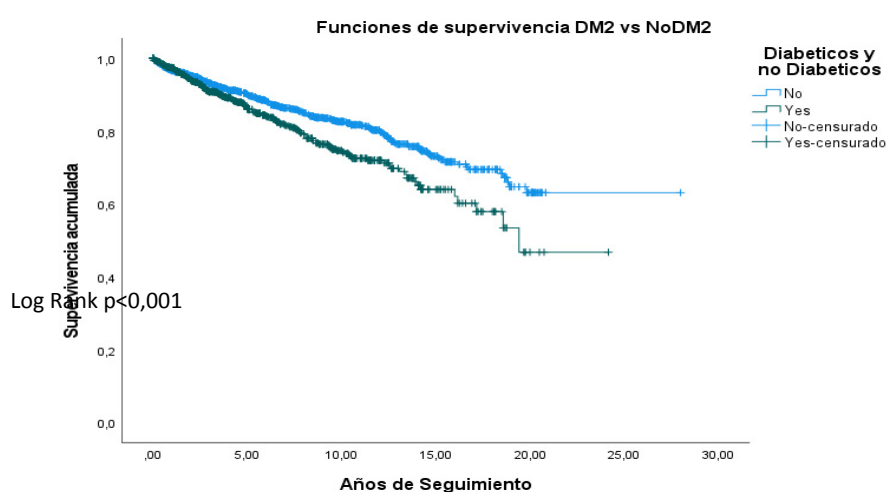
FIGURA 27: Test de Kaplan Meier de mortalidad según género

Los pacientes DM2 tienen un tiempo medio de mortalidad de 16,99 años y el 50% a los 19,41 años ($p < 0,001$) (Tabla 98).

El status DM2 se relacionó con la mortalidad que fue significativamente mayor en el grupo de los DM2 vs NDM2 159 (18%) vs 198 (16%) ($p < 0,001$) (Figura 28).

TABLA 98: Mortalidad en status diabético y No diabético

Diabéticos y no Diabéticos	Mortalidad en DM2				
	Estimación	Desv. Error	Media		Mediana Estimación
			Intervalo de confianza de 95 %		
			Límite inferior	Límite superior	
No Diabético	21,42	,458	20,53	22,32	
Diabético	16,99	,594	15,82	18,15	19,41
Global	20,57	,401	19,79	21,36	

**FIGURA 28: Test de Kaplan Meier de Mortalidad entre Diabéticos y No Diabéticos**

La función renal se relacionó con la mortalidad en esta serie de pacientes. Se produjeron 357 muertes (16,8%). En los pacientes con un filtrado ≥ 60 la mortalidad fue del 6,7%, en los casos con filtrado 30-60 la mortalidad fue del 51,8% y en los casos con un filtrado < 30 el porcentaje de mortalidad fue del 41,5% siendo estadísticamente significativo (Log-Rank, valor de $p < 0,001$) (Figura 29).

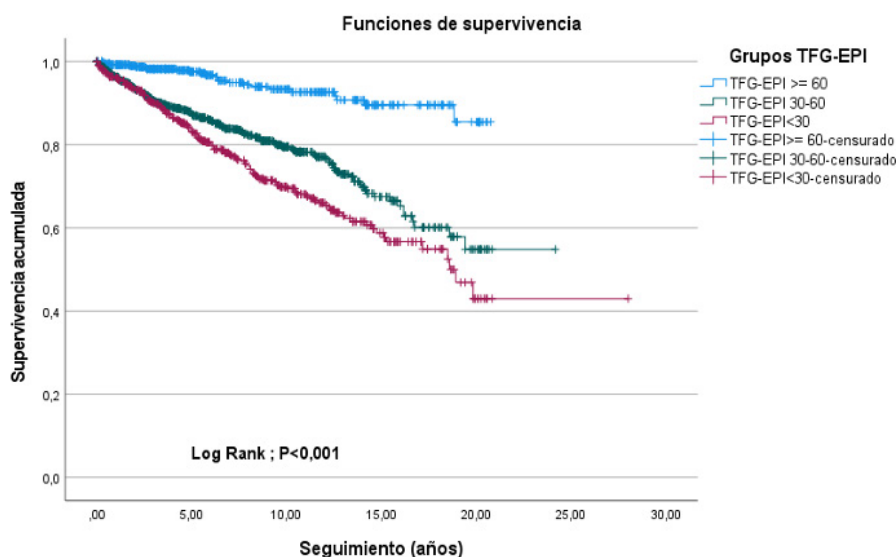


FIGURA 29: Mortalidad en los grupos de Función Renal

La estimación de la mortalidad expresada por la mediana, el 50% fallecieron a los 18,9 años (Tabla 99).

TABLA 99: Mortalidad según Función renal

Mortalidad según Función Renal								
Grupos TFG-EPI	Media				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			TFG-EPI > 60	19,34			,28	18,78
TFG-EPI 30-60	17,85	,45	16,97	18,73				
TFG-EPI < 30	17,72	,75	16,24	19,20	18,92	1,80	15,38	22,45
Global	20,55	,40	19,76	21,34				

El estado de nutrición basado en GNRI, evidenció que la mortalidad fue mayor en el grupo de DPE falleciendo el 50% a los 6.7 años determinado por la mediana. Log Rank $p < 0.001$ (Figura 30 y Tabla 100). (HR 3.53; IC 95% 2,400-5,160; $P < 0,001$).

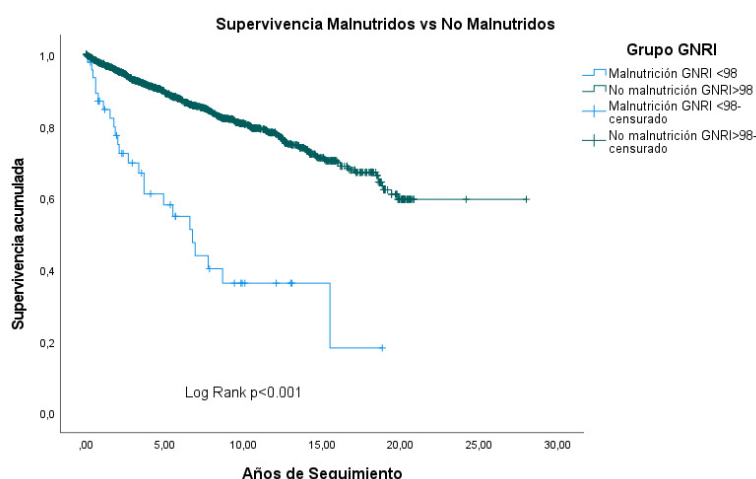


FIGURA 30: Mortalidad según estado de Nutrición GNRI

TABLA 100: Mortalidad en Desgaste Proteico Energético

Mortalidad en Desgaste Proteico Energético								
GNRI	Media				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
DPE GNRI ≤98	8,60	1,23	6,20	11,00	6,75	1,20	4,39	9,11
No DPE GNRI >98	20,88	,41	20,08	21,68				
Global	20,63	,40	19,84	21,42				

DPE: Desgaste Proteico Energético.

Los años de envejecimiento (edad vascular- edad biológica) con la media en los 15 años de envejecimiento, resultó significativa para la mortalidad en el grupo mayor de 15 años. La tasa de mortalidad fue de 70 (7,7%) pacientes con < 15 años de envejecimiento y 123 (16,2%) en los de >15 años. (Log Rank; $p<0.001$) (Figura 31).

La estimación de la mortalidad expresada por la mediana, el 50% fallecieron a los 18.5 años. En los menores de 15 años de envejecimiento la supervivencia alcanza los 28 años mientras que en los mayores supone casi un 50% menos (15,3 años). (HR 2,01; IC 95% 1,654-2,669; $p<0,001$) (Tabla 101).

TABLA 101: Supervivencia del envejecimiento vascular

Envejecimiento (años)	Medianas de Tiempo de Supervivencia			
	Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Envejecimiento <=15,6 años	28,000	,000	.	.
Envejecimiento >15,6 años	15,333	,449	14,454	16,212
Global	18,583	,812	16,993	20,174

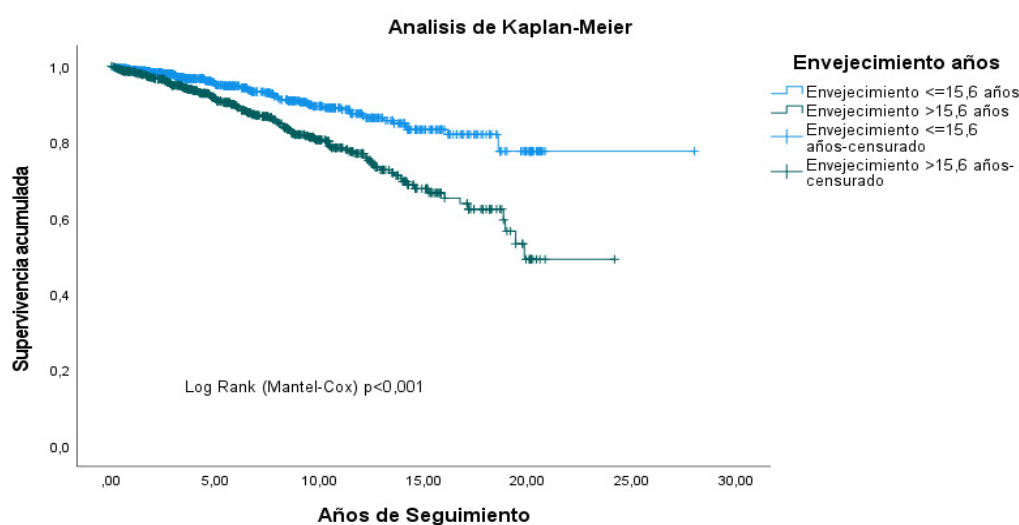


FIGURA 31: Mortalidad según años de envejecimiento vascular

La diferencia entre los años biológicos y cronológicos analizados por terciles: Bajo riesgo (< 73 años), Medio (73-107 años) y Alto (> 107 años) resultó significativa para la mortalidad en los grupos Medio y Alto. La tasa de mortalidad en el grupo de riesgo Bajo 53 pacientes 9,6%, en grupo de riesgo Medio 83 pacientes 16,3%, y de riesgo Alto 154 pacientes 30,6%. (Log Rank; $p < 0,001$) (Figura 32).

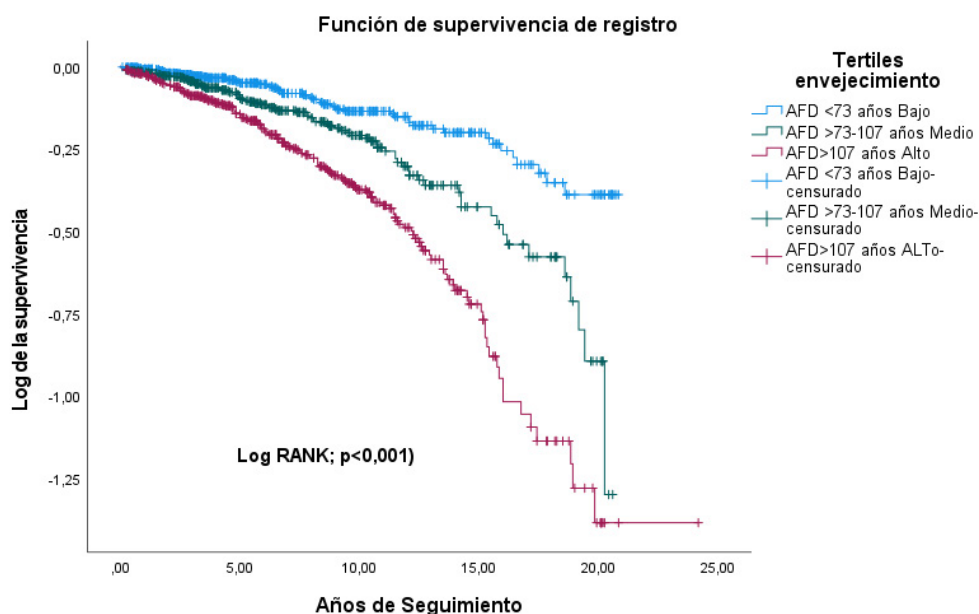


FIGURA 32: Mortalidad según terciles de años de envejecimiento vascular

La estimación de la mortalidad expresada por la mediana, el 50% fallecieron a los 18,58 años. En los menores de 73 años de envejecimiento la supervivencia alcanza los 28 años, los del grupo medio (>73-107 años) los 18,83 años, mientras que los de riesgo ALTO (>107 años) su pone casi un 50% menos (14,50 años). (HR 2,70; IC 95% 1,669-4,399; p<0,001) (Tabla 102).

TABLA 102: Supervivencia del envejecimiento vascular según años de envejecimiento

Terciles envejecimiento	Medianas para el tiempo de supervivencia			
	Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
AFD ≤73 años BAJO	28,00	,00	.	.
AFD >73-107 Años MEDIO	18,83	1,23	16,42	21,25
AFD >107 años ALTO	14,50	,71	13,11	15,89
Global	18,58	,88	16,85	20,31

AFD: Autofluorescencia Dérmica

La relación de la proteinuria con la mortalidad ha sido del 16,1% siendo en 93 pacientes (10,5%) en pacientes que expresaban UACR < 30 mg/gr crea; 104 pacientes (15,2%) en el grupo UACR 30-300 mg/gr crea y 131 pacientes (28,1%) en el grupo con UACR >300 mg/gr crea. La mortalidad estimada expresada por la mediana, el 50% de los pacientes con UACR >300 mg/gr fallecieron a los 18,5 años de seguimiento.

La proteinuria constituyó un factor importante que influyó en la mortalidad que aumenta a medida que progresa la proteinuria. (Log Rank; $p < 0,001$) (Figura 33).

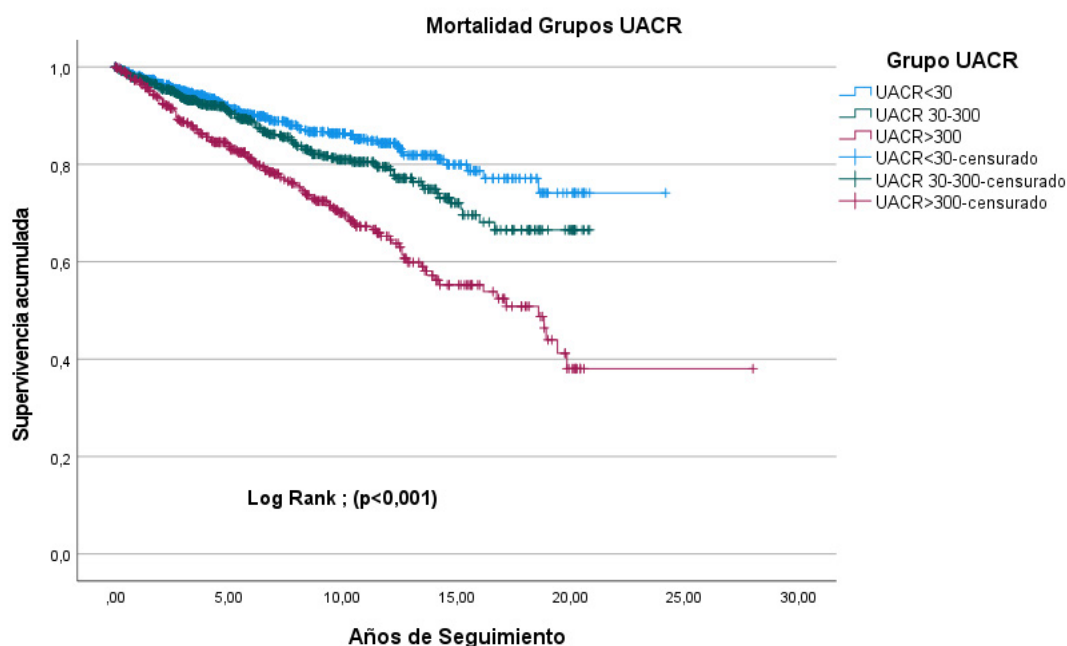


FIGURA 33: Mortalidad según el grado de proteinuria

UACR= Cociente Albúmina/Creatinina urinaria

El Na-K ic también mostró diferencias significativas en la mortalidad. Comparando ambos grupos en el grupo $\leq 1,06$ se produjeron 121 (10,6%) fallecimientos y en el grupo $>$ de 1,06 se produjeron 231 (25,6%) (Pearson $p < 0,001$). El aumento de la mortalidad resultó ser significativo en el grupo Na-K ic $> 1,06$. Log Rank; $p < 0,001$ (Figura 34).

El 50% de los fallecimientos, expresado por la mediana, se produjo a los 17,16 años. El Na-K ic $> 1,06$ aumenta la mortalidad en un 90% (HR 1,903; IC95% 1,361-2,366; $P < 0,001$).

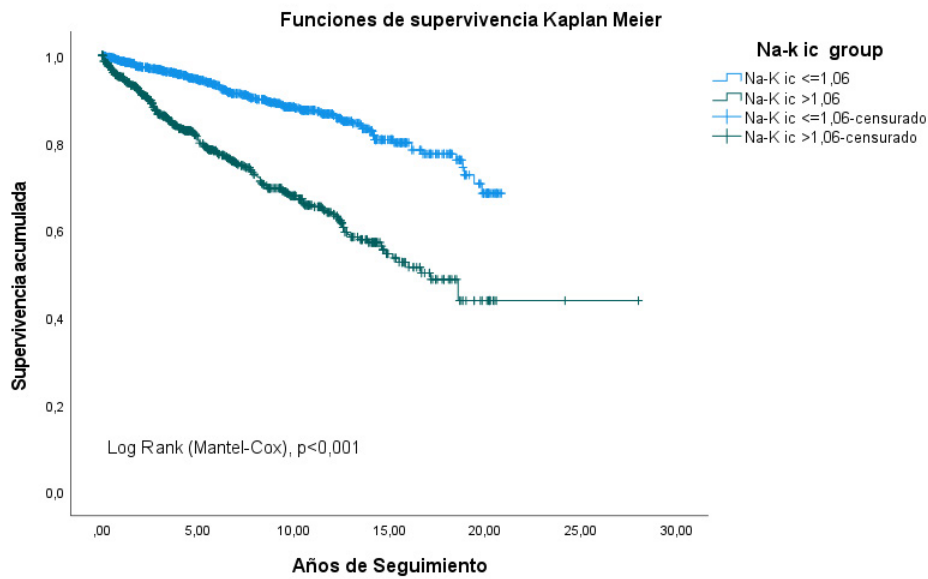


FIGURA 34: Supervivencia según grupo Na-K intercambiable

Analizando los factores que afectan a la mortalidad se ha observado que el aumento en el AF desde $<4^\circ$ al grupo de 4° - 6° disminuye la mortalidad o protege en un 36,2% (HR 0,638; IC95% 0,404-1,1009; $p=0,055$) y al grupo $>6^\circ$ protege o disminuye la mortalidad en un 60% (HR 0,403; IC 95% 0,218-0,742; $P < 0,001$) (Figura 35).

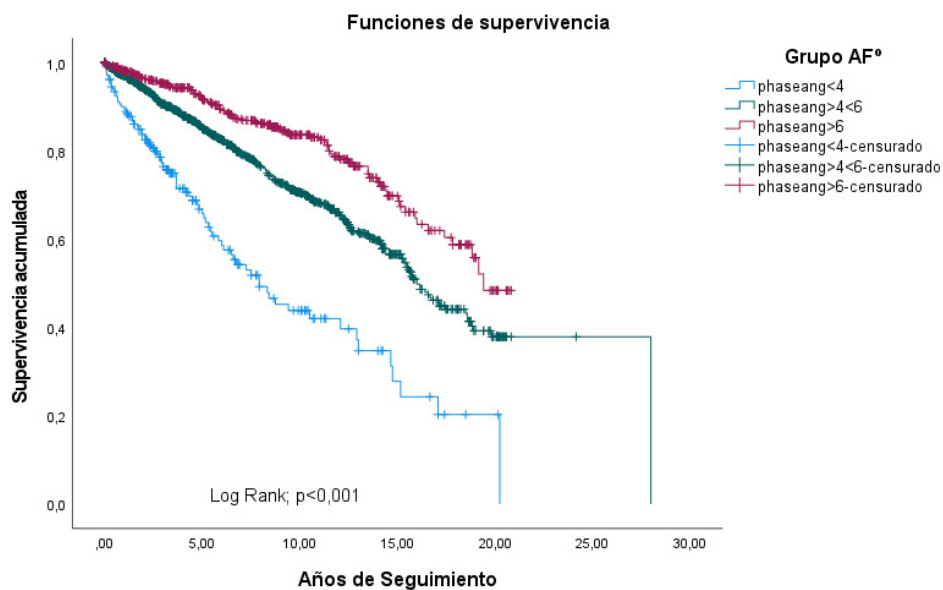


FIGURA 35: Supervivencia según grupos de Ángulo de Fase

La mortalidad en los hombres y mujeres dinapénicos ha sido significativamente alta (Log Rank; $p < 0,001$) (figura 36).

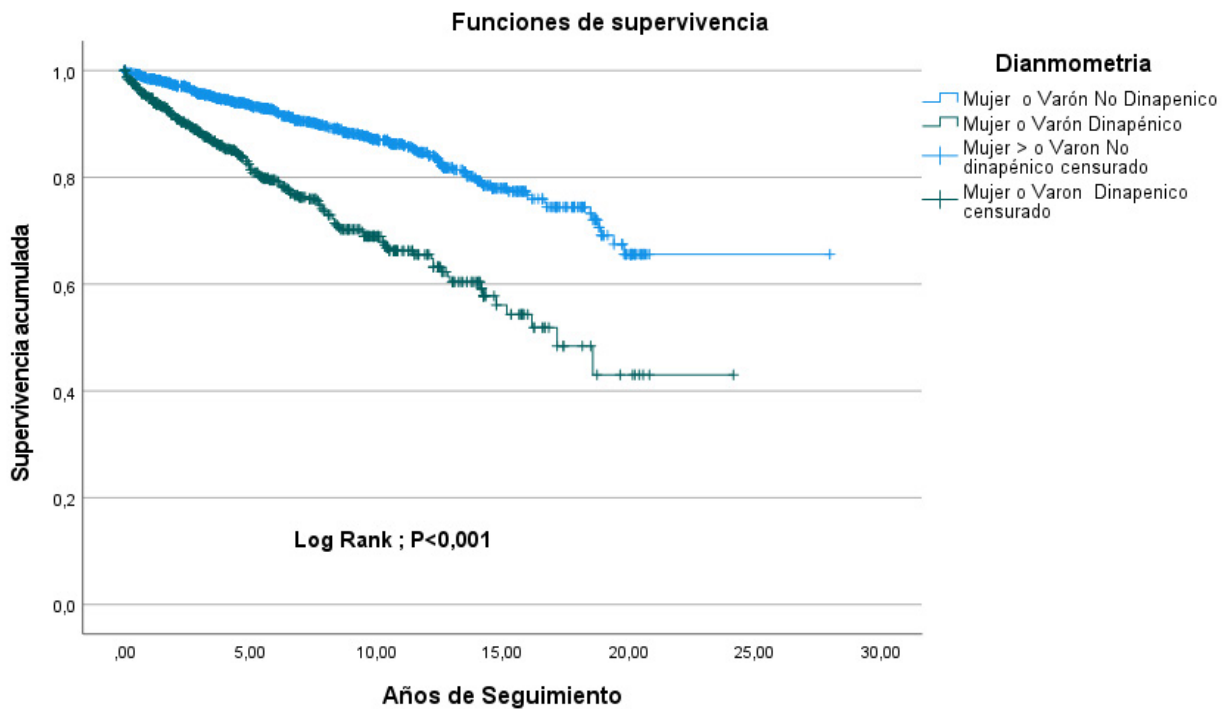


FIGURA 36: Supervivencia de Dinapenia en Varones y Mujeres

La mediana de seguimiento supone una mortalidad del 50% de los pacientes dinapénicos a los 17,17 años, mientras que en los no dinapénicos 22,42 años (Tabla 103).

TABLA 103: Tiempo de Mortalidad por Dinapenia

Fuerza_categorizado	Media				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Mujer o Varón No Dinapénico	22,42	,48	21,49	23,36
Mujer o Varón Dinapénico	15,65	,64	14,39	16,91	17,17	1,60	14,04	20,30
Global	20,89	,42	20,07	21,72

Analizando la supervivencia mediante el análisis de Kaplan-Meier, la mortalidad en los pacientes frágiles tienen una alta mortalidad, resultó ser significativa. (Log Rank $p < 0,001$) (Figura 37).

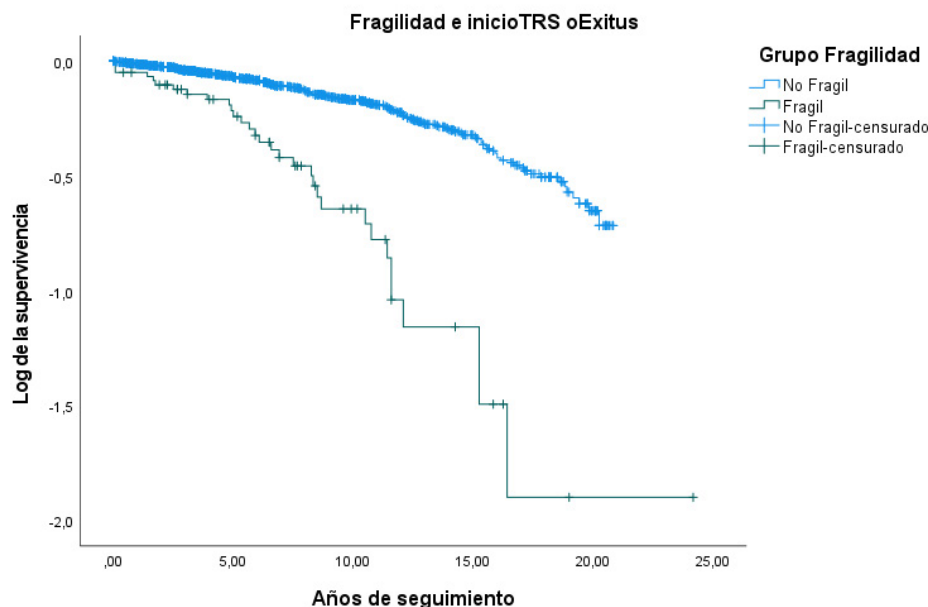


FIGURA 37: Mortalidad por Fragilidad

La mediana de seguimiento supone una mortalidad del 50% de los pacientes frágiles a los 10,5 años, mientras que en los no frágiles supone 20,2 años (Tabla 104).

TABLA 104: Tiempo de Mortalidad por Fragilidad

Grupo Fragilidad	Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
No Frágil	20,250	.	.	.
Frágil	10,500	1,753	7,065	13,935
Global	19,833	.	.	.

En el análisis univariante (Tabla 105):

El resultado del análisis univariante de riesgo de mortalidad evidencia que entre los parámetros epidemiológicos que más influencia tienen son: el riesgo de mortalidad mayor del 70% (HR 4,79 IC 95% (2,89-7,94) $p < 0,001$), la Fragilidad (HR 3,53 IC 95%(2,20 - 5.65); $p < 0,001$), Riesgo moderado de inicio de TRS (HR 3,19 IC 95% (2,33-4,35), la edad mayor de 75 años (HR 3,05 IC

95%(2,16-4,33); p<0,001), la dinapenia tanto en hombres como mujeres (HR 2,00 IC 95% (1,14-3,49); p=0,014) el envejecimiento vascular (HR 2,09 IC95% (1,55 - 2.83); p<0,001).

En los parámetros BIVA resultan significativos: el Na-K intercambiable (HR 3,07 IC 95% (2,46 – 3,82); p<0,001), el ángulo de fase (HR 3,37 IC 95% (2,67-4,25); p<0,001), la masa celular <40%(HR 2,32 IC 95% (1,78-3,02); p<0,001), Agua extracelular >45% (HR 2,84 IC 95% (2,01-4,02); p<0,001) y malnutrición con GNRI <98 (HR 4,58 (2,95 – 7,10); p<0,001).

En los parámetros bioquímicos: el TFG-EPI <30 ml/min/1,73m² (HR 5,53 (3,59-8,50); p<0,001), UACR >300 mg/gr crea (HR 2,41 IC 95% (1,85 – 3,14); p<0,001), Albúmina sérica <4.0 gr/dl (HR 2,92 IC95% (2,35- 3,62); p<0,001), Proteína C Reactiva >0.6 mg/dl (HR 2,20 IC 95% (1,77 – 2,73); p<0,001) y Prealbúmina <27 mg/dl (HR 1,33 IC 95% (1,06 – 1,65); p<0,001).

TABLA 105: Análisis Univariante del Riesgo de Mortalidad

Variable	Parámetro	HR (IC 95%)	Valor de P
Edad (años)	Edad > 75 años	3,05 (2,16-4,33)	<0,001
Diabéticos y no Diabéticos	Diabético	1.43 (1.16 – 1,76)	<0,001
Fragilidad	Frágil	3,53(2,20 - 5.65)	<0,001
Dinapenia	Varones y mujeres dinapénicos	2,00 (1,14-3,49)	0,014
Envejecimiento	Envejecimiento >15,6 años	2,09 (1,55 - 2.83)	<0,001
Riesgo de inicio a 5 años	Riesgo Moderado (11-20%)	3,19 (2,33-4,35)	<0,001
	Alto Riesgo ≥20%	3,09 (2,44 – 3,93)	<0,001
Riesgo de Mortalidad a 5 años	Riesgo Mortalidad 40-70%	3,08 (1,82 - 5.21)	<0,001
	Riesgo Mortalidad >70%	4,79 (2,89-7,94)	<0,001
Na-K ic	Na-K ic >1,06	3,07 (2,46 – 3,82)	<0,001
Ángulo de Fase °	AF=<4.0 °	3,37 (2,67-4,25)	<0,001
MC%	MC <40%	2,32 (1,78-3,02)	<0,001
AE (%)	Agua Extracelular >45%	2,84 (2,01-4,02)	<0,001
GNRI	Malnutrición GNRI > 98	4,58 (2,95 – 7,10)	<0,001
TFG-EPI	TFG <30 ml/min/1.73m ²	5,53 (3,59-8,50)	<0,001
UACR (mg/gr crea)	ACR 30-300	1.34 (1,01 – 1,78)	0,036
	ACR>300	2,41 (1,85 – 3,14)	<0,001
Albúmina (gr/dl)	Albúmina <4 mg7dl	2,92 (2,35- 3,62)	<0,001
Prealbúmina (mg/dl)	Prealbúmina ≤27 mg/dl	1,33 (1,06 – 1,65)	0,011
Proteína C Reactiva (mg/dl)	PCR ≥ 0.6 mg/dl	2,20 (1,77 – 2,73)	<0,001

Na-K ic = Na-K intercambiable. MC: Masa Celular. UACR: Cociente Albúmina Creatinina Urinaria.

En el **análisis multivariante** los parámetros epidemiológicos no resultaron con significación estadística (Tabla 106).

TABLA 106: Análisis Multivariante de Mortalidad factores implicados en la mortalidad

Variable	Parámetro	HR (IC 95%)	Valor de P
Edad (años)	Edad > 75 años	1,90 (0,83-4,39)	0,131
Diabéticos y no Diabéticos	Si	0,96 (0,62 – 1,49)	0,854
Fragilidad	Frágil	1,64 (0,81 – 3,32)	0,176
Envejecimiento	Envejecimiento >15,6 años	1,25 (0,78 - 2,01)	0,349
Dinapenia	Dinapenia en Varón y Mujer	1,69 (1,30-2,21)	<0,001
Riesgo de inicio a 5 años	Riesgo Moderado (11-20%)	0,81 (0,41-1,57)	0,526
	Alto Riesgo ≥20%	0,63 (0,26-1,52)	0,304
Riesgo de Mortalidad a 5 años	Riesgo Mortalidad 40-70%	1,73 (0,87-3,44)	0,118
	Riesgo Mortalidad >70%	1,61 (0,74-3,52)	0,230
Na-K ic	Na-K ic >1,06	1,58 (0,93-2,66)	0,048
Ángulo de Fase °	AF=<4.0 °	2,10 (1,03-1,43)	0,040
MC%	MC <40%	0,91 (0,43-1,93)	0,806
AE (%)	Agua Extracelular >45%	1,59 (0,84-3,02)	0,158
GNRI	Malnutrición GNRI > 98	0,58 (0,18-1,86)	0,362
TFG-EPI	TFG <60 ml/min/1.73m ²	6,12 (1,44-25,95)	0,014
UACR (mg/gr crea)	ACR 30-300	1,55 (0,85-2,86)	0,155
	ACR>300	2,95 (1,40-6,23)	0,004
Albúmina (gr/dl)	Albúmina <4 mg/dl	1,77 (1,09-2,88)	0,021
Prealbúmina (mg/dl)	Prealbúmina ≤27 mg/dl	1,20 (0,73-1,97)	0,466
Proteína C Reactiva (mg/dl)	PCR ≥ 0.6 mg/dl	1,65 (1,01 – 2,69)	0,046

Na-K ic = Na-K intercambiable. TFG-EPI: Tasa de Filtrado Glomerular UACR= Cociente Albúmina/creatinina urinaria.

Los marcadores de la bioimpedancia que resultan significativos en el análisis multivariante son el Na-K intercambiable (HR 1,58 IC 95% (0,93-2,66); $p = 0,048$), Ángulo de Fase (HR 2,10 IC 95% (1,03-1,43); $p = 0,040$) y la Dinapenia tanto en Varones como Mujeres (HR 1,69 IC 95% (1,30-2,21); $p < 0,001$).

Los marcadores bioquímicos significativos son el TFG-EPI < 60 ml/min/1.73m² (HR 7,29 IC 95% (1,55-34,28); $p = 0,011$); UACR > 300 mg/gr crea (HR 2,95 IC 95% (1,40-6,23); $p = 0,004$), Albúmina sérica < 4 gr/dl (HR 1,77 IC 95% (1,09-2,88); $p = 0,021$), y Proteína C reactiva $> 0,6$ mg/dl (HR 1,65 IC 95% (1,01 - 2,69); $p = 0,046$).

A wireframe human figure, composed of a network of interconnected lines and dots, stands on a rectangular pedestal. The figure is centered and occupies most of the frame. The text "V. DISCUSIÓN" is overlaid in the center of the figure's torso. The entire scene is set against a solid blue background.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

1. IMPORTANCIA Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La ERC afecta a más de 697 millones de personas en todo el mundo y está asociada a mayor morbilidad y mortalidad. La ERC sigue ocupando la novena causa de muerte en el mundo occidental y en 2040 será la segunda (14,15).

Los avances en la atención sanitaria han ampliado la expectativa de vida en la población, y por tanto las enfermedades crónicas sean ahora una condición común.

Este trabajo analiza la situación de la ERC considerando de a los pacientes de forma holística. Es un estudio protocolizado de intervención que analiza la progresión de la ERC durante 14 años., intentando ampliar el conocimiento de la evolución natural de la enfermedad, relacionado con el estado nutricional, inflamatorio, el papel de la composición corporal analizada mediante bioimpedancia eléctrica. Constituye en la actualidad un área emergente de conocimiento en ERC-ND (249-251).

Los resultados del estudio ponen de manifiesto la utilidad de las mediciones de composición corporal, junto con los marcadores inflamatorios y los cambios biológicos fueron predictores de riesgo de morbi-mortalidad claves en pacientes con ERC. Estos hallazgos sugieren que las alteraciones tempranas en la composición corporal medida mediante BIA pueden ser un marcador de riesgo en esta población.

El estudio tiene una serie de limitaciones que requieren consideración. Primero, el estudio no tiene un diseño longitudinal a largo plazo. Segundo, la población pertenece a un solo centro y de ámbito rural por lo que se necesita un tamaño de muestra diferente para confirmar las conclusiones del estudio. El número de pacientes en los diferentes estadios de ERC es heterogéneo. Tercero, el test de GNRI no se ha establecido como indicador consensuado del estado nutricional en pacientes con ERC-ND. Sin embargo, nuestro estudio encontró que el GNRI está asociado con la composición corporal y predice el pronóstico del paciente. Cuarto, la sarcopenia franca no contempla el test de la marcha ni el ejercicio físico realizado ni tampoco la diferencia del

medio rural con el urbano. Quinta, la definición de Fragilidad es muy variable en la literatura y no hay consenso en la elección del test para identificarla. Sexta, respecto a la dinamometría no se conocen los valores de referencia para la población española, por lo que su evaluación solamente se basa en la recomendación del grupo de trabajo internacional (100).

Composición Corporal y Bioimpedancia

Los cambios en la composición corporal ocurren a lo largo de la vida en ambos sexos, hombres y mujeres, y a menudo estos cambios surgen independientemente.

de cambios en el peso corporal. Generalmente, como individuos una vez que vamos envejeciendo, la masa grasa aumenta, disminuye el agua y el tejido magro, o masa muscular, tiende a disminuir. Estos cambios pueden repercutir en la salud y bienestar, a la vez que deben ser considerados cuando se evalúa la composición corporal. El proceso de envejecimiento conlleva varios cambios físicos y cambios fisiológicos que pueden afectar la funcionalidad y riesgo de enfermedad. La disminución de la composición corporal óptima es similar entre grupos de género y raza y comienza alrededor de los 30 años, con mayor influencia en hombres que en mujeres (252).

Otra consideración a tener en cuenta son las diferencias raciales observadas en la composición corporal. Sólo un estudio longitudinal ha evaluado los cambios de composición corporal en el género y las diferencias raciales producidos por el envejecimiento, destacando la importancia de medir la composición corporal para obtener una imagen clara de los cambios y que no se dan igual en todos los individuos según comorbilidad y actividad física realizada (253). Por ello, la evaluación de la composición corporal juega un importante papel en el diagnóstico nutricional y manejo de enfermedades crónicas, en especial la ERC en la que puede considerarse un poderoso marcador precoz de morbilidad, DPE y deterioro de la capacidad funcional. La disminución de la función renal, ingesta dietética de sal puede sobrecargar la capacidad de los riñones para mantener el equilibrio hidro-electrolítico.

Las medidas clínicas, como el IMC, edema, hipertensión y nivel de albúmina sérica, son medidas inespecíficas y a menudo no se manifiestan hasta etapas avanzadas de la ERC proporcionando información pronóstica limitada.

Las herramientas diagnósticas pueden identificar cambios precoces en la composición corporal de los pacientes con ERC. Existen múltiples técnicas y métodos para determinar la composición corporal, que van desde simples mediciones indirectas hasta complejas mediciones volumé-

tricas directas (254). En la actualidad, los métodos de detección de la composición corporal que son bien conocidos y utilizados para las investigaciones incluyen principalmente antropometría, método de dilución, densitometría con absorciometría de rayos X (DEXA), Pletismografía por desplazamiento de aire, resonancia magnética (MRI), tomografía computarizada (CT) y análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) (139). Con el desarrollo de la tecnología de impedancia bioeléctrica, BIA ha desarrollado gradualmente desde BIA monofrecuencia (SF-BIA) hasta BIA multifrecuencia (MF-BIA). A pesar del cuestionamiento de la precisión en la medición de la composición corporal por las críticas que se centran en su supuesta pobre precisión absoluta y que diferentes analizadores de impedancia o ecuaciones de predicción no logran medir la composición corporal de manera idéntica, BIA se usa ampliamente en la investigación clínica y científica, y muchos estudios han confirmado su relevancia en el manejo nutricional y pronóstico en la ERC (255).

El análisis de la BIA cobró importancia por primera vez como un método para el análisis de la composición corporal con la publicación del artículo fundamental de Lukaski y cols en 1985 (256).

La utilización de la BIA permite conocer la composición corporal, BIA produce mediciones de impedancia (Z) y sus componentes, resistencia (R) y reactancia (X_c), que están relacionados geométricamente como ángulo de fase. BIA se ha consolidado durante las últimas cuatro décadas como una técnica relevante en la evaluación de la composición corporal (257). Su uso ha sido en procesos patológicos como en población sana, demostrando su utilidad detectando alteraciones del estado de nutrición e hidratación evaluado asociándose con un mayor riesgo de mortalidad (258-261). En HD se ha utilizado para intentar calcular el índice de ultrafiltración y con ello mejorar los resultados a corto plazo, incluyendo los riesgos de la enfermedad cardiovascular (217).

Dado que no existe una herramienta única de diagnóstico de malnutrición debemos elegir varias en conjunto en la valoración del estado nutricional en pacientes con ERC-ND.

Así pues en este estudio destacamos:

1. Estudio con tamaño de muestra elevado en el que se pone de manifiesto la importancia de la BIVA en el estudio de la composición corporal en pacientes con ERC en sus diferentes estadios, siendo algunos de los parámetros obtenidos como predictores de mortalidad.
2. Podemos determinar de forma directa el estado de hidratación y distribución del ACT y a partir de ello establecer masa grasa, masa magra, masa muscular. Así mismo Ángulo de fase, Na/K intercambiables así como masa celular influirán en el pronóstico evolutivo de la ERC.
3. Influencia de algunos parámetros de BIVA en la mortalidad

2. DEMOGRAFÍA DE LA MUESTRA

Demográficamente los participantes en el estudio fueron 2126 pacientes de los que 1272 varones (59,8%) y 854 mujeres (40,2%), siendo similar a las series publicadas en nuestro país, con un ligero aumento de la incidencia en las mujeres según reciente publicación que identifica en torno al 31% su incidencia (262).

Existen disparidades epidemiológicas en todo el espectro de la enfermedad renal crónica en la mujer, incluida la enfermedad renal terminal y trasplante renal. El año 2018 fue dedicado a “Los Riñones y la Salud de la Mujer” por la Sociedad Internacional de Nefrología, centrandose en los aspectos únicos de la enfermedad renal en la mujer.

Los datos sobre la prevalencia de ERC han aumentado dramáticamente durante la última década. sin embargo, el estudio sobre las diferencias de género en la carga de ERC ha recibido poca atención.

Un análisis de estudios poblacionales muestra una amplia variación en la prevalencia de las etapas de la ERC 3-5 entre países. La diferencia en la prevalencia de ERC entre hombres y las mujeres tampoco es constante entre países y es más evidente en países como Francia, Tailandia, Portugal y Turquía, donde la prevalencia de la ERC entre las mujeres es dos veces mayor que entre los hombres (263).

En nuestra muestra las mujeres son de mayor edad que los hombres (aunque hay mayor número), tienen menos comorbilidad, menor riesgo de mortalidad, menor riesgo de inicio de TRS a 5 años, mayor riesgo de fractura osteoporótica y de cadera y menor calidad de vida percibida según cuestionario de EQ 5D-5L. Su composición corporal refleja un mayor vector de Resistencia y mayor vector Reactancia y mayor AF°.

La diabetes tipo 2 es la causa más común de ERC en todo el mundo siendo en Europa y en nuestro país la incidencia superior al 40% (264). La presencia de estatus diabético en nuestra serie es de 882 pacientes (41,5%). La incidencia de nefropatía DM2 ha aumentado drásticamente junto con la epidemia de diabetes. En 2015, en el mundo la incidencia fue del 8,8% o 415 millones de personas vivían con diabetes, casi el doble del 4,6% (151 millones) estimado en el año 2000, y se espera que este número aumente al 10,4% (642 millones) en el 2040 (265). A la luz de su prevalencia generalizada y su enorme coste sanitario y financiero, el diagnóstico y manejo de la DM2 es de gran relevancia clínica y social.

Las causas del aumento de la incidencia de la ERC no están del todo claras, pero es probable que el envejecimiento de la población y la mayor prevalencia de diabetes mellitus y tendencia al sedentarismo en el mundo occidental sean factores importantes. La edad media de la muestra es 72.07 ± 14.13 años. La distribución por segmentos de edad, muestra que más del 50% de los pacientes son mayores de 65 años tanto en varones como mujeres, dominando el segmento de edad entre mayores de 66 a 85 años y la edad de las mujeres es significativamente mayor que la de los hombres (73.02 ± 14.0 vs 71.43 ± 13.80 ; $p = 0.006$). Los pacientes mayores de 85 años supusieron un 13% de la muestra. En la actualidad suponen un 60-70% según las series (266,267).

3. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA / DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO

Los pacientes fueron atendidos en nuestra unidad de ERC formada por un nefrólogo, enfermera de ERC y nutricionista. Todos los pacientes fueron evaluados con los propios protocolos elaborados en la unidad y que ha sido acreditada en el proyecto ACERCA con el Grado Avanzado.

El área sanitaria comprende, según el último estudio poblacional de 2020, una población de 72.000 habitantes, siendo nuestra unidad la única de referencia.

La muestra del estudio está formada por 2126 pacientes con ERC estadios 1-5ND de acuerdo con la clasificación de las guías KDIGO 2012 (1), lo que supone el 2,95% de la población, muy lejano de la incidencia que publican los diferentes estudios epidemiológicos, que oscila entre el 8-16%. (4,5,268). Esto supondría atender a una población entre 5760 y 7920 pacientes.

De los 2126 pacientes, presentan un TFG-EPI ≥ 60 ml/min/1.473m² 511 pacientes (25.1%), TFG-EPI 30-60 ml/min/1.473m² 1004 pacientes (49.3%) y 522 (25.6%) pacientes con TFG-EPI ≤ 30 ml/min/1.473m². Por tanto la incidencia de los estadios 3a y 3b suponen casi el 50% de la incidencia y el 75% de la muestra se incluyen en el grupo TFG-EPI < 60 ml/min/1.473m².

La proteinuria que constituye un importante factor de progresión de la ERC, la incidencia de UACR ≤ 30 mg/gr/crea fué de 883 (43,3%) pacientes, UACR 30-300 mg/gr crea 685 (33,6%) pacientes y UACR > 300 mg/gr crea 469 (23,02%) pacientes. Esta situación evidencia la proteinuria en UACR > 30 mg/gr crea en más de un 56%.

El estudio cohorte transversal MERENA reaalizado en España aporta importantes diferencias entre ERC 3 y 4. Demostró que los pacientes con ERC 4 tuvieron más procesos cardiovasculares 42,3% vs 35,6% ERC 3 y mas cardiopatía 19,7% frente a 15,1%, respectivamente, pero sin diferencias en la prevalencia de enfermedad coronarias, IAM, EAP o ACVA (269).

Debido a que los pacientes con ERC 3 tienen mayor mortalidad que los que están en ERT parece adecuado enfatizar en la reducción de la morbi-mortalidad más que en la elección de TRS. Por el contrario, aunque la ERC 3 es un momento para retrasar la progresión, ERC 4 es un momento para prepararse porque, en muchos pacientes, la mayor probabilidad de necesitar TRS es más alta (270).

Así pues, ERC 4 es un período de ERC que requiere un enfoque en la atención coordinada y una excelente educación del paciente de cara a TRS o tratamiento conservador.

DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO

La evaluación nutricional es esencial para establecer una intervención de forma individualizada en pacientes con ERC y para identificar aquellos que están en riesgo o detectar los que presentan DPE al objeto de proporcionar un consejo nutricional adecuado. El concepto de DPE fue acuñado en 2007 por la Sociedad Internacional de Nutrición y Metabolismo Renal (ISRNM) como estado de trastornos nutricionales y metabólicos en pacientes con ERC caracterizados por la pérdida simultánea de reservas proteicas y energéticas, lo que en última instancia conduce a la pérdida de masa muscular, grasa y ocasiona caquexia.

El grupo de trabajo del ISRNM ha hecho importante énfasis en la distinción entre DPE y desnutrición al evaluar la salud y el estado nutricional de los pacientes con ERC. Aunque la desnutrición a menudo se asocia con la ingesta nutricional de un paciente, El DPE se correlaciona con factores asociados a los mecanismos fisiopatológicos observados en la ERC, que puede o no depender de la ingesta de nutrientes relacionada con la anorexia y/o con la disponibilidad y restricción de la dieta.

El DPE es altamente prevalente en la ERC y esta prevalencia es, hasta la fecha, poco definida. Oscila entre el 18-75% según la literatura. Los datos en la literatura existente sobre la ERC se ven afectados por múltiples factores, incluida la falta de definiciones estandarizadas de DPE, variabilidad de las herramientas de evaluación existentes, estudios con tamaño de muestra pequeño y diferencias en las realidades socioeconómicas de los países en los que se realizaron los

estudios. Una evaluación del DPE basada en evidencias y más objetiva es necesaria para sopesar la magnitud del problema (90-93).

El grupo de trabajo ISRNM propone evaluar los siguientes bioquímicos parámetros como parte del diagnóstico clínico de DPE: nivel de albúmina sérica < 3,8 g/dL, prealbúmina sérica (transtiretina) < 30 mg/dL (exclusivamente para pacientes en hemodiálisis) y colesterol total sérico < 100 mg/dL. Como criterios de evaluación adicionales recomienda la identificación de cualquier disminución y/o cambio significativo en la masa corporal, la masa muscular y la ingesta dietética (90).

Los parámetros bioquímicos que analizamos que forman parte del diagnóstico del DEP fueron: Albúmina, Prealbúmina y Proteína C reactiva.

La Albúmina menor de 4.0 gr/dl la presentaron 408 pacientes que supone un 20,3% de la muestra. Este grupo de Albúmina sérica lo conforman pacientes de mayor edad y se correlacionó con los parámetros predictores de evolución de ERC como mayor comorbilidad, mayor riesgo de mortalidad y de inicio de TRS comparados con los que presentan Albúmina sérica mayor de 4.0 gr/dl.

Según diferentes series la hipoalbuminemia, independientemente de su valor pronóstico nutricional, ha demostrado una relación con todas las causas de mortalidad en los pacientes con ERC (271-273). En nuestra serie un nivel <4.0 gr/dl se relacionó con indicadores predictores de mortalidad, comorbilidad y riesgo de TRS coincidiendo con la literatura.

Comparando con los marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular, evidenciaron aumento de estos marcadores de riesgo con aumento de la proteína C reactiva, Fibrinógeno, IRE, anemia, proteinuria, ingesta proteica y mayor envejecimiento vascular. Por contra, disminución de la Prealbúmina, menor TFG, vitamina D, Magnesio sérico y colesterol.

Estos resultados se confirman en la literatura por diferentes autores que estudiaron esta influencia con la Albúmina sérica, una proteína que tiene una vida media de aproximadamente 14 a 21 días, sigue siendo un marcador universal de nutrición e inflamación que repercute en la composición corporal en los pacientes con ERC. Además, la albúmina es el principal componente proteico en el suero y juega un papel vital en el mantenimiento de la nutrición, transporte metabólico y presión osmótica plasmática (273).

Por tanto, su medición es requerida cuando se utiliza para evaluar la salud, estado nutricional y requerimientos nutricionales. Según diferentes autores los pacientes diagnosticados de ERC

con Albúmina sérica menor de 3.8 gr/dl presentan mayor estatus inflamatorio y riesgo de DPE en comparación con la población sana.

En estados de inanición crónica, en un intento de mantener la homeostasis y satisfacer las demandas de energía y proteínas celulares, se vuelve capaz de nuestro organismo comienza a utilizar eficientemente las reservas de proteínas endógenas para compensar la inadecuada ingesta de proteínas exógenas. Uno de los aspectos relevantes es que la evidencia previa establece que los factores reguladores de la albúmina sérica de los pacientes con ERC son similares a los de individuos con TFG normal y que la TFG reducida en sí misma, rara vez conduce a la reducción del nivel de albúmina sérica (273).

Además la concentración de Albúmina sérica constituye uno de los más potentes predictores de mortalidad en pacientes diagnosticados con ERC.(274-277). En nuestra serie el nivel de Albúmina sérica de <4.0 gr/dl, superior a 3.8 gr/dl, ha resultado ser significativo tanto en asociación con marcadores inflamatorios, de composición corporal, de envejecimiento y de riesgo cardiovascular.

La prealbúmina utilizando el punto de corte en 27 mg/dl, se incluyeron 1013 (51,23%) pacientes se encuadraron en el grupo > 27 mg/dl y 658 (64,9%) fueron varones y 325 (32,08%) mujeres. 964 pacientes (48,7%) lo hicieron en el grupo Prealbúmina ≤ 27 mg/dl. 524 varones (54,3 %) y 490 mujeres (50,7%).

Los pacientes con prealbúmina ≤ 27 mg/dl lo conforman pacientes significativamente de mayor edad, mayor índice de comorbilidad, mayor mortalidad a 10 años, aumento del riesgo de inicio de TRS y mayor riesgo de fractura osteoporótica y de cadera a 10 años con respecto a prealbúmina mayor a 27 mg/dl. Ello indica que el DPE incipiente se asocia desde un principio a pacientes más añosos, con importante correlación con mayor comorbilidad y riesgo de mortalidad, de la misma forma que se ven afectados los pacientes en hemodiálisis con valores inferiores a 30 mg/dl (278, 279). En este aspecto la prealbúmina en nuestros pacientes con ERC 1-5ND es un predictor de mortalidad con niveles inferiores a 27 mg/dl.

En relación con los marcadores de inflamación, nutrición y riesgo cardiovascular, el grupo de prealbúmina ≤ 27 mg/dl se correlacionó con mejor TFG, aumento del estado inflamatorio con aumento de la proteína C reactiva, aumento del índice de resistencia a los AEE, Fibrinógeno, proteinuria, y mayor envejecimiento vascular derivado del acúmulo de AGEs. También evalúa el estado nutricional expresado por disminución de la albúmina sérica, menor ingesta proteica, disminución de la hemoglobina y descenso de la Transferrina, Colesterol y Triglicéridos.

La definición de DEP por la IRSM referente a la prealbúmina establece el punto de corte en < 30 mg/dl únicamente en pacientes en hemodiálisis, sin referenciar al paciente con ERC no en diálisis. Con una vida media de 2 días, la prealbúmina es otro marcador utilizado para evaluar el estado nutricional. Se considera un sensible indicador de cambios agudos en el DPE pudiéndose utilizar como marcador de la evaluación de la eficacia y de la respuesta a las medidas nutricionales empleadas (90, 275-279).

El punto de corte en < 27 mg/dl en pacientes no en diálisis, es el primero que se propone hasta donde llega nuestro conocimiento. Como proteína reactante de fase aguda negativa, evalúa la influencia reciente sobre el estado nutricional, de la presencia de una infección, inflamación o enfermedad activa reciente. Su medición aislada no constituye un marcador diagnóstico de DPE ya que sus niveles se pueden ver anormalmente aumentados con el progreso de la ERC, como resultado de la degradación de la proteína fijadora de retinol por los túbulos renales y el consiguiente aumento en la cantidad de prealbúmina unida a él.

Sin embargo, la prealbúmina sérica baja, y especialmente evaluada en el tiempo ha demostrado ser un marcador de pobre evolución incluso en pacientes con albúmina sérica normal, lo que sugiere que su utilidad es mayor cuando se asocia a otros biomarcadores, como la albúmina y parámetros de composición corporal, consideración ampliamente aceptada en la literatura (280-282).

Tanto albúmina como prealbúmina, tomadas conjuntamente, son excelentes marcadores de DPE aunque en el caso de la prealbúmina se requieren estudios longitudinales para evaluar el valor y la especificidad de la prealbúmina en el DPE en pacientes no en diálisis.

La Proteína C reactiva, marcador de inflamación, se estableció con punto de corte en 0.6 mg/dl, debido a que conceptualmente es superior al límite de la normalidad en nuestro laboratorio. En el grupo no inflamado (PCR < 0.6 mg/dl) lo conformaron 1566 pacientes (70,9%) de los que 942 (60,2%) varones y 624 (39,8%) mujeres. El grupo inflamado (PCR > 0.6 mgr/dl) lo conformaron 619 pacientes (29.1%) de los que 283 (50,3%) eran varones y 194 (40,7%) mujeres.

Las características del grupo inflamado conformaron pacientes de mayor edad, mayor índice de comorbilidad, mayor mortalidad a 10 años, aumento del riesgo de inicio de TRS y mayor riesgo de fractura osteoporótica y de cadera a 10 años.

La ERC per se, aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, aumento del estado inflamatorio y de la mortalidad prematura (43). El estado urémico, produce anomalías en la respuesta

inmunitaria caracterizada por una activación anormal y un funcionamiento reducido de los componentes del sistema inmunológico innato y adaptativo lo que contribuye a la inflamación sistémica y al aumento de susceptibilidad a complicaciones infecciosas (283). Esto podría proporcionar una explicación para el riesgo mucho mayor de morbilidad y mortalidad en ERC y una aceleración del envejecimiento prematuro (284). Nuestros resultados confirman tal situación.

Con respecto a los marcadores bioquímicos el grupo PCR >0,6 mg/dl nuestros hallazgos confirmaron que los pacientes inflamados presentan un menor TFG, menor hemoglobina con el consiguiente aumento del IRE, disminución de la albúmina y prealbúmina sérica, asociada a un descenso de la ingesta proteica (nPNA). El estado inflamatorio afecta a la Vitamina D disminuyéndola, donde su deficiencia y el estado inflamatorio contribuyen al aumento de riesgo cardiovascular (285). Así mismo desciende la transferrina y aumenta el riesgo cardiovascular con aumento de Fibrinógeno, Triglicéridos, Ácido Úrico y mayor envejecimiento vascular (61,286)

Es ampliamente aceptado que el aumento del nivel de PCR se correlaciona negativamente con el estado nutricional y con una disminución en la concentración de albúmina y prealbúmina, hallazgos coincidentes en nuestro estudio (61,287).

La respuesta de fase aguda constituye un fenómeno fisiopatológico importante que acompaña a la inflamación. Con esta reacción, los mecanismos homeostáticos normales son reemplazados por nuevos puntos de ajuste que presumiblemente contribuyen a las capacidades defensivas o adaptativas (43).

nPNA constituye otro marcador relevante en la detección de DPE. La aparición de nitrógeno proteico (NPNA), también conocido como tasa catabólica de proteínas (PCR), puede proporcionar una indicación objetiva del metabolismo proteico neto, aunque su uso para evaluar la ingesta de proteínas en pacientes diagnosticados con ERC no ha sido completamente respaldado en la literatura (275).

Nueva evidencia muestra que los adultos mayores necesitan más proteínas en la dieta que los adultos más jóvenes para sustentar buena salud, promover la recuperación de enfermedades y mantener la funcionalidad. Se sabe que una ingesta dietética superior a 1.2 g/kg/día afecta negativamente a la función renal, provocando hiperfiltración y dañando al glomérulo. (288). En ERC no en diálisis se considera adecuada una ingesta proteica entre 0,8-1.0 gr/Kg/día e inadecuada < 0.8 gr/Kg/día (43).

En nuestra serie los pacientes con déficit de ingesta proteica, nPNA <0.8 gr/kg/d, supusieron 499 pacientes (23,4%) con las características de tener mayor edad, mayor Índice de Comorbilidad de Charlson, con aumento del riesgo de mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años, riesgo de fractura osteoporótica a 10 años y aumento del riesgo de fractura de cadera a 10 años. Todo ello coincidente con la literatura publicada hasta la fecha en la que el déficit de ingesta proteica promueve la malnutrición, DPE aumenta la mortalidad y la progresión de la ERC (288).

La relación del déficit de ingesta proteica con nPNA $<0,8$ gr/kg/día con los marcadores bioquímicos evidencia tendencia a la anemia con elevación de las células hipocromas y aumento del ERI, elevación de la Proteína C reactiva, Fibrinógeno, Proteinuria y mayor envejecimiento vascular. También se asocia a menor TFG, albúmina sérica y transferrina. Por tanto se asocia a DPE, inflamación y aumento de riesgo cardiovascular y de la lesión endotelial coincidiendo con lo referenciado en la literatura.(43,288,289).

El grupo de trabajo KDOQI 2020 considera la nPNA es un predictor significativo de la concentración de la albúmina sérica y la mortalidad en pacientes sometidos a HD pero esta correlación no ha sido estudiada en pacientes con ERC no en diálisis hasta el presente estudio (43). Por ello, una evaluación cuidadosa de los hábitos proteicos en la dieta combinados con otros parámetros bioquímicos relacionados con la nutrición, inflamación y riesgo cardiovascular debe considerarse para evaluar con precisión el estado nutricional del paciente y proporcionar tratamiento dietético individualizado (276, 288-291).

GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) constituye un método simplificado para detectar los pacientes en riesgo de desarrollar DPE (229). Constituye una medida de detección nutricional simple y validada tanto para personas ancianas como para pacientes con ERC, se basa únicamente en tres parámetros objetivos: peso corporal, altura y nivel de albúmina sérica (229). La utilidad de GNRI como determinante significativo de los eventos cardiovasculares en pacientes con ERC no en diálisis (229).

En el estudio se estableció el punto de corte en 98 puntos. Siendo los menores de 98 puntos los pacientes con riesgo y > 98 puntos sin riesgo. Se diagnosticaron 49 pacientes con DPE (2,4% de la población estudiada) de los cuales 28 fueron varones (2,3%) y 21 mujeres (2,5%), afectando por igual a ambos sexos.

El grupo en riesgo de DPE evidenció peor calidad de vida percibida mediante test EQ-5D-5L, aumento del riesgo de mortalidad a 5 años, riesgo de inicio de TRS a 5 años, tendencia a la anemización, menor función renal, menor ingesta proteica (NPNA), hipoalbuminemia, descenso de Prealbúmina sérica, Transferrina y Vitamina D. Además evidencia un status inflamatorio caracterizado por mayor Proteína C Reactiva Fibrinógeno, Proteinuria y mayor de envejecimiento vascular.

La prevalencia de DPE es muy variable oscilando entre el 20 al 70% debido a la utilización de diferentes herramientas y puntos de corte para diagnosticarla. Aunque en nuestra serie la prevalencia es baja 2,4% coincide con diferentes series publicadas en su asociación al aumento del riesgo de mortalidad y alteraciones de los marcadores nutricionales, inflamatorios y de riesgo cardiovascular junto con un mayor envejecimiento vascular (292). El DPE descrito en otro grupo español detecta una prevalencia del 3.30%, siendo la de nuestra serie del 2.4% (293,294).

Un estudio evidenció que un GNRI bajo se asoció con una pobre respuesta a la Eritropoyetina similar a lo que sucede en nuestra serie (295). Un GNRI bajo indica DPE, mientras que una buena condición nutricional es un fuerte indicador de supervivencia.

Recientes estudios epidemiológicos también han utilizado el GNRI para predecir la evolución de las enfermedades cardiovasculares y han demostrado que el GNRI se relaciona de forma independiente con eventos CV en pacientes con enfermedad cardíaca crónica (296,297). La inflamación es un contribuyente potencial a la ECV y la proteína C reactiva (PCR) es un marcador significativo de inflamación asociado con la mortalidad CV, por ello la combinación de GNRI y Proteína C Reactiva aumenta su valor predictivo para el riesgo de mortalidad relacionada con las enfermedades cardiovasculares y por todas las causas en los pacientes con ERC.

En una serie de 133 pacientes, seguidos durante 6 años fallecieron el 30.9%, presentando éstos niveles más bajos de albúmina y GNRI <98, sugiriendo que la mortalidad fue asociada con un estado de malnutrición e inflamación respecto a los supervivientes (229). Además, el análisis ROC de la curva de mortalidad por todas las causas a 6 años mostró un aumento significativo de mortalidad CV y por todas las causas en pacientes con un GNRI de 96 en comparación con aquellos con un GNRI >96, lo que sugiere que un GNRI de 96 podría ser un predictor de mortalidad en pacientes con ERC aunque este límite fue más alto en estudios anteriores, similares al nuestro.

Parámetros BIVA

Con respecto a la Composición corporal, motivo de esta tesis, se evidenciaron cambios sugestivos de deterioro en los parámetros de Composición Corporal por BIVA consistentes en aumento del Na-K intercambiable, disminución del Ángulo de Fase, descenso de la masa celular % e índice de Masa celular, aumento del estado de hidratación (Agua Total y Agua extracelular) confirmado con el índice de hidratación (Agua Total/ Masa libre de grasa) y descenso del Agua intracelular, de la Masa Muscular y menor vector Reactancia en los grupos Albúmina menor de 4.0 gr/dl, prealbúmina < 27 mg/dl, GNRI < 98 y Proteína C Reactiva > 0,6 mg/dl.

Estos hallazgos confirman los datos publicados en la literatura en las diferentes series que determinan la composición corporal y su relación con parámetros bioquímicos de inflamación y de riesgo cardiovascular, en donde la sobrehidratación, alteraciones de la composición corporal inducidas por uremia e inflamación son predictores significativos de morbilidad, mal pronóstico y mortalidad en pacientes con ERC.

En un reciente estudio comparando 200 pacientes con ERC y voluntarios sanos, los pacientes ERC, más inflamados y con DPE mostraron significativamente un aumento del % Agua Total, aumento del % Agua Extracelular y descenso del % Agua Intracelular (293).

Es bien conocido que las proteínas y su síntesis hepática se ven deprimidas por la inflamación. Varios investigadores han demostrado que un porcentaje significativo de pacientes con ERC evidencian niveles elevados de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF alfa) que sugieren que una respuesta inflamatoria sistémica.

Además, los estudios transversales sugieren que la inflamación es responsable de la evidencia serológica y antropométrica de DPE (298). Es relevante que los niveles de PCR e IL-6 aumentan progresivamente junto con la disminución con la función renal en pacientes con ERC (299).

Este estado inflamatorio produce disminución de las proteínas viscerales provocando disminución de la masa muscular y por ello disminución del Agua Intracelular, aumento del Agua extracelular y aumento del Agua Total, simulando un estado de sobrecarga de volumen.

En la composición corporal también influyó la ingesta proteica diaria que en el grupo ≤ 0.8 gr/Kg/ día aumentó el intercambio Na/K y % AE fueron significativamente mayores y el AF menor.

Además, los parámetros derivados de la BIVA como % MM y MLG resultaron significativamente disminuidos. Estos hallazgos coinciden con los de otros investigadores que han estudiado los cambios de la composición corporal inducidos por la ingesta proteica y la inflamación en pacientes con ERC 3-5 (300,301).

Una de las reflexiones que se plantea es que desde la primera publicación sobre el DPE, el término ha sido utilizado en más de 1.600 publicaciones científicas en PUBMED. Sin embargo, hoy en día, el diagnóstico y los criterios propuestos del DPE pueden estar lejos de ser actuales, difícilmente comprensibles con los criterios clínicos y de investigación (302).

Los parámetros de BIVA que han resultado ser diagnósticos y pronósticos han sido:

- A. El AF**, el parámetro más relevante, que evalúa el tamaño celular y la integridad celular derivado de la BIVA se ha relacionado en la literatura como predictor de morbi-mortalidad (303). Además se ve menos afectado por el estado de hidratación (304). Los cambios en la fluidez de la membrana celular juegan un papel clave en la regulación de propiedades estructurales, funcionales y dinámicas de las membranas.

El AF $<4^\circ$ resultó significativo en pacientes mayores, mayor comorbilidad de Charlson, aumento Mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años, aumento riesgo de fractura osteoporótica a 10 años y de cadera a 10 años, hallazgos de gran importancia pronóstica y no publicados previamente.

El AF ha resultado ser significativamente más bajo tanto en ERC como en hemodialisis, en los estados de inflamación, DPE y riesgo cardiovascular al igual que en el riesgo de mortalidad (305). Esto significa que el menor AF en pacientes con ERC sugieren daño celular, disminución de la integridad celular, y menor masa celular evidenciando afectación de las membranas celulares. La literatura muestra varios artículos en este sentido (158, 183, 306) y en los estudios previos que han investigado la relación de AF con diferentes indicadores de salud consideran el AF un buen indicador de la salud celular, en el que un mayor AF expresa mayor celularidad, integridad de la membrana y mejor función celular (204).

Nuestros hallazgos son similares a los referenciados en la literatura pero con mayor robustez debido al tamaño muestral. El AF se ve afectado precozmente por los cambios en el estado nutricional con descenso de la masa muscular que se originan por estados inflamatorios crónicos.

La fuerza de prensión es una herramienta sencilla para evaluar la función muscular y es un método eficaz para evaluar el estado nutricional en pacientes con ERC. Esta, unida a la BIVA, constituye una excelente evaluación del estado nutricional y funcional.

Sin embargo, aún no se ha realizado una evaluación más comprensiva de la composición corporal ni tampoco un análisis de los cuatro compartimentos a nivel molecular (307). A pesar del alto potencial del AF en condiciones de salud y enfermedad, la relación con la composición corporal ofrece resultados todavía inciertos y contradictorios.

En 31 estudios mostraron asociaciones distintas entre la AF y la masa grasa corporal, en los que nueve de ellos establecieron relaciones directas y once expresaron relaciones asociaciones inversas y once no encontraron relación alguna.

La gran diversidad de métodos que tienen como objetivo analizar la grasa corporal puede ser una de las razones de los resultados contradictorios encontrados. La mayoría de los estudios evaluados Masa grasa corporal mediante BIA y antropometría. (307, 308).

En nuestro estudio, con una muestra de 2026 pacientes, la relación entre el AF y la Obesidad diagnosticada mediante %MG, no encontramos relación entre AF y obesidad en varones con %MG mayor del 25% y sí una relación significativa inversa en mujeres obesas con %MG mayor del 35%.

Además, el tejido adiposo que es un órgano complejo con funciones más allá del mero almacenamiento energético, libera una serie de adipocinas proinflamatorias, como la leptina, la resistina, factor de necrosis tumoral e interleucina-6, así como una adipocina antiinflamatoria, la adiponectina. Es en alguna medida un contribuyente al estado inflamatorio que sucede en la ERC.

El AF constituye un parámetro de la BIA que disminuye en la inflamación, DPE y en la obesidad, considerándose ésta como un estado de DPE (309, 310).

La relación del AF con la MLG ha sido analizada en 24 estudios de los cuales 21 encontraron asociaciones directas y tres estudios no encontraron asociación (307). Nuestro estudio muestra una relación directa, es decir al disminuir MLG disminuye el AF y se asocia con los marcadores de DPE y los marcadores bioquímicos de inflamación, nutrición y riesgo cardiovascular.

La MM también fue objeto de investigación en 13 estudios, de los cuales 11 mostraron asociaciones directas entre la masa muscular y el AF y solamente dos estudios no encontraron asociación (307, 311). Las células musculares, o fibras musculares, están

compuestas de agua, aproximadamente 70-85%, 1-3% de iones (bicarbonato, calcio, cloruro, fosfato, magnesio, sulfato, sodio, potasio), 10-20% de proteínas, 2% de lípidos y carbohidratos, que varían del 1% al 6% (123).

Como el agua es un excelente conductor eléctrico, la resistencia a la corriente eléctrica es baja. Por otro lado, la reactancia refleja la excitación de las membranas celulares. y se comporta como un campo electrostático, almacenando voltaje (energía) y está directamente asociado con la salud celular (204, 311).

El AF disminuye con la edad, debido a una reducción en la reactancia, junto con la pérdida de masa muscular. Esta reducción en el AF también ocurre debido a una mayor resistencia debido a la disminución de la proporción del agua corporal. Estos cambios en la resistencia y la reactancia (utilizada para el cálculo de AF) parece ser la justificación para la relación directa entre AF y masa muscular (311).

Estos hallazgos se reproducen en nuestro estudio en el que el AF disminuye con la masa muscular y en el envejecimiento por el aumento de la resistencia y disminución de la reactancia por disminución del agua total en los pacientes con ERC.

El agua es el componente más abundante del cuerpo humano, constituye aproximadamente el 60% y el 70% de un individuo sano. El agua se distribuye en dos compartimentos, AI y AE. AI representa el líquido dentro de la célula y corresponde aproximadamente al 60% del AT y AE es el líquido que se ubica fuera de la célula representando el 40% AT. El AI suele ser mayor al objeto de mejorar el funcionamiento de las membranas celulares ya que el aumento del AE puede estimular la inflamación y agravar el daño tisular (311).

En relación al AT, seis estudios que analizaron la asociación con AF, en los cuales cinco reportaron asociaciones directas y un estudio no encontró asociación. ICW fue estudiado en dos estudios que mostraron asociaciones directas con AF. AE se relacionó con AF en siete estudios en los que tres mostraron asociaciones directas, tres asociaciones inversas y uno no encontró asociación (311).

En nuestro estudio en población con ERC la relación AT y AF evidencia una relación inversa. Hecho que contrasta con lo publicado ya que al aumentar el AT disminuye la resistencia y la reactancia de cuya relación deriva el AF. Al aumentar el AT disminuye el AF, asociándose al estado de inflamación y DPE y en los sobrehidratados. Con respecto al AE sigue una relación similar, inversa. Con el AI, el AF mantiene una relación directa (312,313).

La sobrecarga de volumen disminuye el AF, especialmente cuando la relación AE/AI no es adecuada, es decir, con aumento de AE o disminución del AI, o incluso de ambas situaciones, lo que favorece la deplección. (300,312). Esta sobrehidratación también se observa entre las dos técnicas de TRS, hemodiálisis y diálisis peritoneal mostrando una relación inversa entre la sobrehidratación y el AF (311,312,313).

Otros parámetros estudiados como AE/AT se encontraron ocho estudios, siete de ellos mostraron asociaciones inversas con el AF y un estudio no encontró asociación. AE/AI y AE/MC fueron evaluados en cuatro y dos estudios, respectivamente, en los que en todos observaron una asociación inversa con el AF (311).

En particular AF, han demostrado su utilidad pronóstica en múltiples aspectos de la salud y de la enfermedad a lo largo de las últimas décadas. Coincidiendo con una reciente publicación en la que se evalúan fortalezas y líneas de estudio futuras (314), nuestros resultados coinciden en que el AF tiene importante relevancia clínica pronóstica en la ERC.

El AF añade valor pronóstico y clínico abriendo un nuevo campo en Áreas de investigación clínica que incluyen pacientes con cáncer, enfermedades digestivas y hepáticas, pacientes críticos y quirúrgicos, enfermedades respiratorias, infecciosas y COVID-19, obesidad y enfermedades metabólicas, insuficiencia cardíaca y renal, DPE y sarcopenia) (314).

B. Na-K intercambiable. Este parámetro de la BIVA aunque citados en varios estudios no ha recibido atención como tal en la literatura desde 1987 cuando ha sido conceptualizado y validado en 1990 (281,293,300, 315).

En nuestro estudio el Na-Kic se relaciona de forma inversa con el AF y al igual que éste tiene relación pronóstica y clínica aumentando con la edad, estados de inflamación, DPE, sarcopenia, sobrehidratación y riesgo cardiovascular. Además se relaciona inversamente con la MM y MLG. Respecto a los parámetros epidemiológicos el Na-k ic aumenta con el riesgo de inicio TRS y de mortalidad a 5 años. Además el riesgo de fractura vertebral y de cadera, se encuentra aumentado teniendo una importancia diagnóstica y pronóstica en la salud del hueso.

Una elevación del Na.Kic por encima de 1.06 se relaciona en nuestro estudio con anemia, índice de resistencia a la EPO, marcadores inflamatorios (PCR, fibrinógeno), nutricionales (albúmina sérica, prealbúmina, ingesta proteica), estados de sobrehidratación (AT, AI y AE).

Un hallazgo relevante en nuestro estudio y, no publicado hasta donde tenemos conocimiento, es su papel sobre la mortalidad y riesgo de inicio TRS. Na-K ic mayor de 1.06 aumenta la mortalidad. El 50% de los pacientes del grupo Na-K >1.06 inician TRS o se mueren 5 años antes de los que lo expresan <1.06.

Hacen falta estudios para confirmar estos hallazgos del parámetro Na-K ic en relación con los tests epidemiológicos y parámetros bioquímicos diagnósticos de la inflamación, nutrición, DPE, y riesgo cardiovascular.

C. Masa Celular y MCI. El concepto de MC fue propuesto en 1963 y refleja los componentes celulares del organismo implicados en procesos bioquímicos y metabolismo energético, siendo validada con el K^{40} y DEXA (316-318). MC es metabólicamente el componente activo de la masa magra, es el mejor predictor individual del estado nutricional de un sujeto. El punto de corte de normalidad es >40% (319).

El MCI que se calcula como MC dividido por la altura al cuadrado (kg/m^2), ha demostrado ser más sensible a los cambios en el estado de las proteínas y tejido magro en comparación con el IMC (320). El MCI ha demostrado ser más sensible que el IMC evidenciando diferencias en la masa muscular y proteínas tisulares entre hombres y mujeres sanas, por lo que podría ser utilizado en ciertas situaciones patológicas.

La relación de la MC y el MCI en pacientes con ERC ha sido escasamente estudiada y en los pocos artículos publicados se centran en pacientes con ERC con TFG-EPI < 60 ml/min/1.73 m², con tamaño muestral reducido, no incluyendo a los pacientes con TFG-EPI >60 ml/min/mg/gr crea /1.73 m² con UACR > 30 mg/gr crea (293,300,301).

En nuestro estudio que abarca ERC desde ERC 1-5 con UACR > 20 mg/gr crea con un tamaño muestral de 2126 pacientes, la prevalencia fue 300 (14%) pacientes con MC% < 40%.

La relación entre la MC y el MCI ha sido inversa con los parámetros inflamatorios, nutricionales, DPE, riesgo cardiovascular y envejecimiento vascular, confirmando que un valor de MC inferior al 40% y un MCI inferior a 7 kg/m^2 tienen valor pronóstico en los estados enunciados previamente, coincidiendo con los resultados de las series publicadas, añadiendo un valor en los estadios de ERC más precoces con disminución de la Hb, disminución del TFG -EPI aunque con TFG-EPI superiores a 47 ml/min/1.73m², descenso de la ingesta proteica NPNA (gr/kg/d), descenso de Albúmina y Prealbúmina, y de la Transferrina y aumento de la PCR y Fibrinógeno. Un descenso del % MC <40%,

se relaciona con causas bien conocidas como inflamación, sobrecarga de líquidos y DPE hallazgos similares a los descritos en la literatura (300).

También como innovación de nuestro estudio se evidencia que la MC disminuye con la edad y los pacientes con $MC < 40\%$ e $MCI < 7 \text{ kg/m}^2$ presentan: aumento de la comorbilidad mediante Índice de Comorbilidad de Charlson, Aumento del riesgo de mortalidad a 5 años, Aumento Riesgo fractura osteoporótica a 10 años, y de Riesgo de Fractura de cadera a 10 años.

Estudios comapando los efectos de la composición corporal sobre la mortalidad %MC inferior a 40%, mostraron un aumento de la mortalidad a 10 años (281), hallazgos similares encontramos en nuestro estudio.

4. DINAPENIA Y SARCOPENIA

El concepto de dinapenia es la pérdida de fuerza muscular asociada a la edad que no es causada por enfermedades neurológicas o musculares. Esta situación predispone a los adultos mayores a un aumento del riesgo de sufrir limitaciones funcionales y mortalidad. Durante las últimas décadas, la literatura se ha centrado en gran medida en el descenso de la masa muscular como factor primario de dinapenia; sin embargo, hallazgos recientes han demostrado claramente que la masa muscular representa un papel menor. Estudios longitudinales recientes y basados en intervenciones han demostrado claramente que la atrofia muscular contribuye relativamente muy poco a la pérdida de fuerza de la masa muscular (321,322).

En nuestro estudio los varones con $< 27 \text{ kg}$ fueron 383 (33,2%) y las mujeres la dinamometría $< 16 \text{ kg}$ fueron 274 (35,4%). La población dinapénica, tanto en varones como mujeres, evidenció una relación significativa con los parámetros epidemiológicos: mayor edad, con mayor comorbilidad, más frágiles, mayor mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años, mayor riesgo de fractura osteoporotica y de cadera.

Con respecto a la composición corporal también expresan significativamente: mayor Na-K ic, disminución MC%, aumento AE%, menor AI%, menor MCI, menor MM% y menor AF.

La relación de la dinapenia con los parámetros bioquímicos han resultados ser significativos: menor Hb, aumento Índice de Rsistencia a la EPO, Menor TFG-EPI, menor ingesta proteica

(nPNA), menor albumina, menor prealbúmina, aumento Proteína C Reactiva, menor Vit D, aumento de la PTHi y envejecimiento vascular. La proteinuria no resultó significativa.

Los hallazgos relacionan claramente la dinapenia con un aumento del riesgo de mortalidad, inicio de TRS, aumento de la fragilidad con cambios de composición corporal de DPE, inflamación y riesgo cardiovascular asociado a los parámetros bioquímicos que añaden la insuficiencia de Vitamina D y el envejecimiento vasvular.

Estos hallazgos han sido publicados parcialmente por otros autores (321) añadiendo la novedad los nuestros en cuanto al Na-Kic y el envejecimiento vascular.

En cuanto a la sarcopenia franca, según los criterios propuestos la guía EWGSOP2 (100), se define sarcopenia en varones como Dinamometría < 27 Kg y masa muscular < 20 Kg; y en mujeres Dinamometría <16 Kg y Masa muscular < 15 Kg.

La prevalencia de sarcopenia en pacientes con ERC sin diálisis varía entre 5.99%-28,7% (100). En nuestro estudio la prevalencia con 2126 pacientes la prevalencia fue de 18 varones (0,9%) y 28 mujeres 1.5%.

Un estudio que evaluó 287 pacientes con ERC no en diálisis y utilizando criterios EWGSOP1, ha descrito una prevalencia de sarcopenia del 5,9% utilizando la misma metodología que nosotros (322).

Como limitación de estudio de la sarcopenia es la no realización de velocidad de la marcha, para evaluar el rendimiento muscular de los pacientes y establecer sarcopenia franca.

Esta prevalencia tan baja puede ser explicada porque los criterios diagnosticos en la ERC no han sido estudiados adecuadamente en la literatura y la medición en Kg de la MM en vez de su porcentaje no parece un criterio adecuado, ya que 2 personas con la misma medición pueden tener una proporción variable en su composición corporal. Es importante aclarar que no existe una guía clínica específica para el estudio de sarcopenia para la población con ERC no en diálisis.

Por otro lado existe confusión en el concepto de sarcopenia franca obviando patologías del músculo, como por ejemplo la presencia aislada de dinapenia (deterioro funcional del musculo) sin alteración de la cuantia de la MM (323), como expresamos anteriormente.

Aunque el término sarcopenia se introdujo hace bastantes años, en este momento está en boga, debido a su implicación clínica con la fragilidad y dependencia, especialmente en el paciente geriátrico o inflamado (324).

5. OBESIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La prevalencia de obesidad en la ERC ha aumentado en las últimas décadas y con frecuencia coexiste con otras enfermedades como diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica (325).

Una de las cuestiones a resolver para definir la Obesidad son los criterios diagnósticos. Por un lado el IMC (según OMS) y por el % MG (Sociedad Internacional de Obesidad). En primer lugar, es evidente que la composición corporal es diferente entre el varón y la mujer. En segundo lugar, el status obesidad definido por $IMC >30\text{kg/m}^2$ supone 1200 pacientes (58.1%) de la muestra de los cuales 703 son varones (56,6%) de los varones y 497 son mujeres, constituyendo el 60,2% de las mujeres.

En nuestro estudio utilizando el punto de corte de la $MG\% >25\%$, en los varones, 1035 (50,1%) de ellos eran obesos y la $MG\% >35\%$ en mujeres 666 (32,3%) resultaron ser obesas. Según la aplicación del criterio diagnóstico de la OMS o de la Sociedad Internacional de Obesidad existen discrepancias en la prevalencia, en un 8% de los varones y un casi 50% de las mujeres.

En nuestro estudio evaluamos la influencia de la composición corporal sobre el IMC, resultando que MM (Kg); AT (L) y MG (Kg) aumentan a medida que aumenta el IMC, por lo que influyen de forma significativa en el valor de IMC, por ello se debería de forma específica elegir el % Grasa.

La obesidad presenta una prevalencia creciente a medida que las poblaciones envejecen, son menos activas y con mayores comorbilidades que incluyen diabetes tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad vascular coronaria y ERC (325) y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de cada enfermedad hace que la Obesidad aumente la morbilidad y mortalidad.

Nuestros resultados coinciden con los de la literatura en los que como consecuencia de la elevación del $MG\%$, el estado de hidratación ve alteradas las proporciones evidenciando AT está disminuida $<55\%$, AE % elevada $>40\%$ y AI % disminuída $<60\%$, tal como cabría esperar en obesos en los que a medida que la $MG\%$ aumenta, el AT disminuye (235, 325). Esta composición corporal coincide con un estado inflamatorio.

Tanto los varones como las mujeres obesas son significativamente mayores que los no obesos y la incidencia de DM2 en esta población alcanza el 55,2% en los varones obesos y el

31,3% en las mujeres obesas. Hallazgos ligeramente superiores a los relatados en la literatura en donde la prevalencia de DM2 en la obesidad en pacientes con ERC supone un 48.8% (327).

Los varones y mujeres obesas evidencian en su composición corporal menor MLG %, Menor MM, %, Menor fuerza muscular en brazo dominante y menor AT.

En cuanto a la relación con parámetros bioquímicos tanto varones como mujeres obesas presentan un estado inflamatorio con elevación de la Proteína C reactiva, menor función renal TFG-EPI y de los Triglicéridos comparados con los no obesos. Este estado ha sido ampliamente relatado en la literatura y con los que coincidimos plenamente (328).

Concluimos en este apartado que la implicación de los profesionales de nefrología (nefrólogos, enfermeras y nutricionistas) en la obesidad requiere prestar atención a los factores del estilo de vida, como dieta y ejercicio, así como educar a los pacientes y sus familias sobre el mayor riesgo de diabetes, enfermedades cardiovasculares y otras afecciones, y fomentar el autocuidado y la adherencia a estas medidas.

6. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN ERC ESTUDIADA

Los pacientes con ERC tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte cardiovascular. La ECV es la principal comorbilidad de la ERC y la mayoría de los pacientes con ERC morirán por causas cardiovasculares antes de progresar a insuficiencia renal terminal, por ello es muy importante el diagnóstico y el manejo preventivo en la ERC (329). Los riesgos de todas las causas de ECV y todas las causas de muerte cardiovascular aumenta exponencialmente con la disminución de la función renal. Además de la hipertensión las causas más importantes de muerte son el IAM, ACVA y EAP (330).

La prevalencia de ECV es mayor en personas con ERCA: 75,3 % en pacientes con ERC en estadios G4-5, 66,6 % en pacientes con ERC estadio G3, 63,4% en pacientes con ERC estadios G1-2 y 37,5% en población en general (331).

En nuestro estudio analizamos el Ácido Úrico como marcador de riesgo CV en 2051 pacientes de los cuales 624 (30.4%) presentaban un nivel de Ac > 7mg/dl. Estos pacientes evidenciaron comparando con los valores de normalidad, ser mayores, índice de comorbilidad de Charlson, riesgo de mortalidad a 5 años y riesgo de inicio de TRS a 5 años. La diferencia en la composición evidenció Na-K ic, AT %, Mayor AE % y disminución de MC%, AI % y AF. El ac urico > 7mg/dl se correlacionó significativamente con elevación de la Proteína C reactiva, disminución del TFG-EPI, albúmina sérica, prealbúmina sérica, envejecimiento vascular y con todas las causas de mortalidad.

Nuestros hallazgos coinciden con la importante evidencia epidemiológica derivada de estudios problemas epidemiológicos, clínicos y experimentales que respaldan la hiperuricemia como un riesgo cardiovascular en la ERC. Sin embargo todavía existe controversia sobre el papel del ac úrico en la ERC mostrando resultados contradictorios en diferentes estudios (332).

El ácido úrico puede ser uno de los factores de riesgo ignorados de la ERC, por lo que se requieren más ensayos clínicos aleatorizados al objeto de evaluar si la reducción del ácido úrico tiene influencia sobre la función renal, enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con ERC.

En el periodo estudiado de 16 años se produjeron 503 eventos cardiovasculares suponiendo una prevalencia del 23,6%. La prevalencia de estos eventos fueron: 7,5% IAM, 8,8% ACVA y 1,8% la combinación de ambos. La incidencia del síndrome cardiorenal fue en 88 pacientes (4.1%). Datos que coinciden con la literatura en donde una serie con más de 1 millón de pacientes seguidos durante 98 meses presentó una incidencia de IAM del 6.3%, y ACVA del 2.6% (333).

La supervivencia resultó ser significativa en los que no han tenido evento cardiovascular vs eventos cardiovasculares, en especial el ACVA (Log-Rank, $p < 0,001$). La mortalidad no resultó significativa en los que padecieron IAM ni en el grupo de ICC. En el análisis multivariante ha sido significativa la incidencia del ACVA, con un aumento de la mortalidad en la población con ERC de un 59% (HR 1,592; IC95% 1,204-2,106; $p < 0,001$).

Cardiopatía la presentaron 1053 pacientes (49,5%) evidenciaron cardiopatía en sus diferentes formas suponiendo 813 pacientes (38,2%) con FEVI conservada y 11,3 % con FEVI reducida. Los pacientes se encontraban en situación estable En ambos grupos predominó el TFG-EPI < 60 ml/min/1.73m² y una proteinuria > 30 mg/ gr crea.

Los pacientes con FEVI reducida resultaron ser más añosos, con mayor comorbilidad, y mayor riesgo de mortalidad a 5 años. Evidenciaron también alteraciones de los parámetros BIVA con aumento del Na-K ic, aumento AT %, Menor MC %, mayor Envejecimiento vascular (años), disminución del AI%, MG %, AF°.

Los resultados son coincidentes en un reciente estudio que engloba a pacientes con fallo cardiaco con FEVI preservada y reducida. Los pacientes con FEVI reducida evidencian una significativa alteración de la composición corporal con aumento del AT%, disminución del AF <5° y disminución de la MM% y de la MG%, estableciendo un riesgo de DPE (334, 335).

Los 2 cambios estructurales cardíacos diferenciadores entre ambas funcionalidades cardíacas los constituyen el mayor VAI coregido y el valor más positivo GLS, datos coincidentes en la literatura y por el propio grupo, en que la estructura cardíaca se ve afectada por el descenso del TFG-EPI y el aumento de UACR (70,71,336,337).

La ateromatosis carotídea fue diagnosticada en en cualquiera de sus formas uni o bilateral 1324 pacientes (73,4%).

La literatura refleja una prevalencia del 68.5% (338, 339) y una progresión en el 59,8% de los pacientes después de 24 meses. La progresión de la ERC se asoció con la progresión de la ateromatosis, lo que sugiere una estrecha asociación entre patologías (338).

La ateromatosis carotídea, en nuestro estudio, se asoció a pacientes añosos, predominantemente diabéticos, con mayor comorbilidad, frágiles, mayor riesgo de mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años. Estos datos no han sido recogidos en la literatura excepto la edad y el status diabético (338).

Respecto a la composición corporal los parámetros de la BIVA que mostraron variación significativa respecto a pacientes sin ateromatosis en menor AF°, aumento del Na-K ic y menor MC%. Hallazgos coincidentes con un estado inflamatorio que se inicia en los estadios precoces de la ERC y constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de ateromatosis (339). La variación en los distintos compartimentos corporales se evidenció un aumento del AT%, del estado de sobrehidratación, la acumulación del líquido extracelular a nivel del espacio intersticial LI y mayor envejecimiento vascular (años). En contrapartida disminuyó el AI%, y una disminución de la MM %, de la funcionalidad muscular mediante Fuerza del brazo Dominante y disminución del índice de la masa celular MCI. Hallazgos no publicados en la literatura y que sugieren inicio de DPE.

La enfermedad arterial periférica fue estudiada mediante ITB en 1749 pacientes, de los cuales 790 no presentaban EAP y en 959 pacientes (54.8%) fue diagnosticada de los cuales: 332 (34.6%) (ITB >1.4) calcificación y 627 ateromatosis (ITB <0.9)(65.3%). En la literatura la prevalencia en ERC oscila entre un 17-48% (65). Esto es relevante en pacientes con ERC porque la prevalencia de pacientes con EAP (25,2%) con ERC publicada en la literatura es mayor que la del IAM y ACVA con una prevalencia de 9,3% y 16,1%, respectivamente. En nuestra serie 7,5% IAM, 8,8% ACVA (340,341).

Los pacientes con EPA a los que se les añade la proteinuria ésta constituye un fuerte riesgo de amputación por lo que el riesgo en los pacientes de nuestra serie es muy alto comparado con otras series publicadas (341).

Por ello, en la ERC < 60 ml/min/1.73m² y UACR > 30 mg/gr crea confiere un mayor riesgo de enfermedad arterial periférica incidente, con una fuerte asociación entre albuminuria y amputación.

Se debería prestar atención clínica al desarrollo de síntomas y signos de enfermedad arterial periférica en personas con cualquier etapa de enfermedad renal crónica (342).

Comparando EAP con los no EAP los 3 parámetros de composición corporal evidenciaron diferencias significativas consistentes en disminución del AFº, aumento del Na-K Ic y disminución del MC%, aunque todos ellos se encuentran dentro de los valores de normalidad.

Este análisis no ha sido referido en la literatura pero a la vista de nuestros resultados se puede sugerir que éstos van en consonancia con una alteración de la integridad celular, presencia de un estado inflamatorio y desarrollo de DPE incipientes.

7. ENVEJECIMIENTO VASCULAR

La evaluación del envejecimiento vascular en la ERC constituye un parámetro emergente e innovador. Derivado de la medición de los productos avanzados de la glicación (AGEs) mediante autofluorescencia dérmica con la fórmula de Koetsier (233).

Los AGEs causan cambios reticulares aberrantes, lo que resulta en una disminución de la elasticidad en los vasos que conduce a rigidez arterial e hipertensión y por ende acelerando el envejecimiento vascular (61).

Los AGEs y la edad vascular se han asociado a eventos cardiovasculares y riesgo de mortalidad tanto en ERC como en trasplantados renales (231,232). En nuestra población fue evaluada en 1064 pacientes y su edad vascular fue 20.05 ± 31.85 años superior a la edad cronológica.

Se calcularon los terciles de la edad vascular y se clasificaron los pacientes en bajo (menor de 73 años), medio (entre 73-107 años) y alto (> 107 años). Tomándose como referencia el tercil bajo se comparó con los terciles medio y alto.

En los parámetros epidemiológicos, la comparación entre terciles, resultaron significativos en los pacientes > 73 años de edad vascular que evidencian mayor comorbilidad de Charlson, ser más frágiles, peor estado de salud percibida, mayor mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años, mayor riesgo de fractura osteoporótica a 10 años, y mayor riesgo de fractura de cadera a 10 años. Estos resultados coinciden con los descritos en la literatura donde el envejecimiento prematuro constituye un proceso asociado a una acumulación progresiva de cambios nocivos a lo largo del tiempo, un deterioro de las funciones fisiológicas y un aumento en el riesgo de enfermedad y muerte. Independientemente de la genética.

Además, el envejecimiento puede verse acelerado por las elecciones de estilo de vida y las condiciones ambientales a las que los genes están expuestos. La ERC es una afección común que promueve la senescencia celular, la muerte prematura y envejecimiento a través de alteraciones tóxicas en el medio interno (41).

Los cambios en la composición corporal, ha resultado significativa que al progresar los años de envejecimiento se van alterando los compartimentos corporales de forma significativa a expensas del aumento del Na-K intercambiable, la disminución de la Masa Celular %, el aumento del AT%, el aumento del Índice de Hidratación, el aumento del AE %, la disminución del AI% y el descenso del AF. Todos ellos confirman el envejecimiento prematuro de los pacientes por encima de su envejecimiento cronológico.

Estos hallazgos no han sido publicados todavía pero una reciente publicación indirectamente confirma estos hallazgos ya que utilizando marcadores bioquímicos, fenotípicos con DNA y edad vascular llega a la conclusión que en los pacientes con ERC aumenta la edad biológica estimada por DNAm en comparación con controles basados en la población. Los resultados sugieren que el trasplante renal, pero no la diálisis, parcialmente reduce la aceleración de la edad (343).

Los cambios bioquímicos entre los terciles evidenciaron significativamente un descenso de los niveles de Hb, la edad vascular aumenta a medida que la ERC progresa TFG-EPI,, disminuyen la Albúmina y Prealbúmina sérica, se eleva la Proteína C Reactiva y el Fibrinógeno, aumenta la proteinuria UACR y desciende el Colesterol.

Estos hallazgos coinciden con los publicados en la literatura (344) en la que la progresión de la ERC, según los autores, se añade la disrupción del gen Klotho y la toxicidad del fosfato. El envejecimiento vascular se asocia con los parámetros bioquímicos de DPE e inflamación.

Numerosos estudios han demostrado que la edad epigenética, grado de envejecimiento de un individuo basado en patrones de metilación del ADN, se puede calcular y está asociado con una serie de factores que incluyen Dieta, Estilo de vida, genética y enfermedad (344).

8. FRAGILIDAD

Una población vulnerable en ERC la constituyen las personas mayores de 75 años que aportan una proporción cada vez mayor de pacientes, incluidos los pacientes en TRS. A esta población se añaden a los procesos fisiológicos de envejecimiento y senescencia los derivados de las patologías asociadas como DPE, sarcopenia, dinapenia y caquexia convirtiéndolos en pacientes frágiles haciéndolos vulnerables y con una adversa evolución.

En nuestro estudio documentamos que el 4.6% de los pacientes con ERC son frágiles. En la literatura se describe entre 7-20%.(345) En cualquier caso, la literatura encuentra una enorme dificultad para elegir un test que de forma fehaciente y fiable contemple las comorbilidades, la ERC y algo relevante como definición de estado prefrágil ya que con 2 items sin tener en cuenta la ERC la mayoría de los cuestionarios el paciente se encuadra como prefrágil (346).

La fragilidad es señalada por distintos autores como un fuerte predictor de discapacidad, hospitalización, caídas, pérdida de la movilidad y enfermedad cardiovascular (96,97). En adultos con ERC, la fragilidad se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad. Se necesitan estudios futuros evaluar el impacto de las intervenciones para reducir fragilidad en los resultados cardiovasculares en esta población (347).

En nuestro estudio se realizó escala de Fragilidad en 1497 pacientes resultando pacientes sin riesgo fué de 1435 (94,3%), en riesgo o vulnerables 24 (1,6%), y frágiles 38 (4.1%), con un seguimiento de 20 años. El estudio CRIC (345) con 2539 pacientes seguidos durante 11.4 años de media el estado de fragilidad fue el siguiente: 12% frágiles, 51% prefrágiles y 37% no frágiles.

La variabilidad encontrada entre nuestro estudio se puede explicar por el tipo de escala de fragilidad usada, las características y el ámbito geográfico de la población estudiada.

En la evaluación cardiovascular de los pacientes con DM2 mediante TIMI y la fragilidad evidenció que los pacientes frágiles con DM2 resultaron significativamente un 3% de alto riesgo de ICC, similar al publicado en la literatura.

Por género la fragilidad afectó a 32 varones (3.5%) y 30 mujeres (5.1%) y el 4.8% de los DM2 y el 3.6% de los NDM2 resultaron ser frágiles.

En el análisis de la composición corporal los pacientes frágiles son significativamente mayores de 80 años, con elevación del Na-K ic, aumento del AE%. Disminuyó significativamente la MC%, AI%, Fuerza de Brazo y AF°. Datos coincidentes con la literatura publicada que expresan el inicio de DPE e inflamación y pérdida funcional (348).

Los pacientes añosos que padecen ERC tienen una expresión clínica que combina los síntomas derivados de la ERC con la sobrecarga de líquidos, la comorbilidad, la fragilidad, polifarmacia y cuestiones psicosociales, requiriendo un soporte multidisciplinar en las que se ven implicadas las unidades ACERCA.

9. PROGRESIÓN E INICIO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA

Durante los 20 años de seguimiento de 2126 pacientes, el análisis combinado de inicio de TRS con éxitus como evento competitivo se observa que la edad y el género no influyen en inicio TRS/Exitus. En nuestro estudio iniciaron TRS 174 (8.18%) pacientes y fallecieron 357 (16,7%).

Los estudios epidemiológicos han demostrado claramente una relación entre el deterioro de la función renal, la proteinuria, los parámetros epidemiológicos predictivos, parámetros de composición corporal, marcadores bioquímicos, predicción de riesgo TRS y de fragilidad y el inicio de TRS / Exitus en grandes estudios americanos, europeos y asiáticos.

La comorbilidad (HR 1.08; $p < 0,001$) y el status DM2 (HR 1:65; $p < 0,001$) suponen un riesgo de inicio de TRS. La fragilidad también afecta al inicio TRS o mortalidad evidenciando que el riesgo aumenta a medida que progresa la fragilidad HR 6,12 (IC 95% 1,96; 19,12), ($p < 0,001$). Hallazgos similares a los publicados en la literatura en una reciente revisión sistemática y metanálisis (349).

Los parámetros estimativos en el análisis combinado, la formula de KFRE utilizada (238,239) comparando el incremento de riesgo respecto a riesgo bajo se observa en los casos de riesgo moderado (11-20%) un HR 3.34 (IC95% 1,77; 6,31) elevándose a un HR 13,12 (IC95% 8,52; 20,20) para los casos de alto riesgo (>20%).

Los parámetros de composición corporal, derivados de la BIVA, como $AF^{\circ} < 4^{\circ}$, MC%, <40%, MCI <7 y Na-K intercambiable > 1.06 han demostrado estar implicados como factores pronósticos de la variable combinada. Hallazgos similares a los publicados en las 2 series recientes publicadas, con la única excepción en el punto de corte del AF° . En un estudio transversal retrospectivo observacional con seguimiento de 10 años de pacientes con ERC en estadio 3, los supervivientes expresaron MC% y niveles de AF° significativamente mayores. $AF^{\circ} < 4$ se asociaba con un mayor riesgo de inicio de TRS y mortalidad (281,350, 351).

Los pacientes con $AF^{\circ} < 4^{\circ}$ inician TRS o muerte, de media a los 9,74 años de seguimiento. El 50% de ellos lo hacen a los 7,92 años, frente a los 17 años de seguimi en aquellos con $AF^{\circ} > 4^{\circ}$. Indicando que el daño celular asociado a los procesos de inflamación y DPE afectan a la evolución hacia TRS o muerte que ha sido bien descrito en la literatura (157,315).

La MC% que engloba la MM% y las proteínas tisulares, muestra que MC% <40% y MCI <7 kg/m², ser un importantes factores de riesgo de TRS/Exitus. Los pacientes con MC<40% y MCI <7 kg/m² inicia el 50% a los 11.8 años de seguimiento. Los pacientes con MC≥40% lo hacen a los 17,88 años de seguimiento. Su papel relevante en los procesos patológicos incluída la ERC ha sido publicado en 2003 (319). El seguimiento de la MC% y MCI no ha sido contemplado como riesgo en la variable combinada. Pero sí su influencia en la mortalidad a 10 años, coincidiendo nuestros resultados con los publicados (281).

El 50% de los pacientes con Na-K >1.06 lo hacen a los 12.5 años y globalmente a los 16,58 años, acortando en 4 años el inicio de TRS/muerte. Este parámetro no ha sido referenciada su influencia sobre la variable combinada y en nuestro estudio ha resultado ser un parámetro relevante. Su papel pronóstico en la inflamación es relevante.

El envejecimiento vascular resultó que los pacientes con edad vascular ≥15.6 años, tienen un tiempo de inicio de TRS medio a los 15,08 años y el 50% de ellos lo hacen a los 15,33 años. Los pacientes con ≤ 15.6 años inician TRS con un tiempo medio a los 21,30 años y el 50% de ellos a los 28 años. La diferencia estimada es de 13 años entre ambos grupos. Estos datos coinciden en con el concepto ampliamente estudiado de que la ERC constituye un proceso de envejecimiento prematuro (41,43).

El DPE determinado por GNRI <98, constituyó un parámetro independiente de inicio de TRS / muerte. El grupo de DPE (GNRI <98) inició TRS o muerte a los 6.58 años y el 50% de estos pacientes lo hicieron a los 4.29 años. Mientras que en el grupo de No malnutridos (GNRI >98) inició TRS o muerte a los 16.7 años y el 50% de estos pacientes en los no malnutridos iniciaron TRS/Muerte a los 15,44 años. Los datos coinciden con los hallazgos en la literatura (89,131, 281,301).

La limitación del uso del test GNRI, aunque validado en la literatura, en vez del MIS y SGA en combinación con los parámetros bioquímicos y de BIVA, constituye un dato a tener en cuenta. La amplia variabilidad y la escasez de datos en ERC hace a esta patología atractiva para su estudio y convierte al DPE en una complicación que abarca todo el espectro de la ERC.

La dinapenia tanto en el varón como en la mujer constituyó un parámetro de riesgo independiente de inicio TRS o muerte.

En el varón dinapénico con dinamometría < 27 kg, inició TRS a los 13.3 años de media y el 50% (mediana) de ellos lo hizo a los 15.1 años. El grupo de los no dinapénicos lo hizo a los 15.5 años y el 50% a los 17.1 años. La mujer dinapénica inició TRS/Muerte a los 12.37 años de media, estimándose que el 50% de ellas a los 14.25 años mientras que las No dinapénicas la media sería a los 21 años y el 50% a los 28 años.

En el análisis multivariante resultaron significativos: Los parámetros epidemiológicos más influyentes son el estatus Diabético (HR 1.65), el Riesgo de inicio de TRS a 5 años > 20% (HR 2,76), el envejecimiento vascular >15,6 años (HR 0,46 IC 95%, la fragilidad (HR 3,74) y la dinapenia tanto en hombre como la mujer (HR 1,42).

De los parámetros de la bioimpedancia el parámetro más relevante es el Na-K ic (HR 1.35).

Los parámetros bioquímicos significativos son: La TFG-EPI < 30 ml/min/1.73m² constituye el parámetro bioquímico de mayor influencia en el inicio de TRS (HR 12,18) y la prealbúmina <27 mg/dl (HR 0,58).

10.MORTALIDAD

Durante el periodo estudiado de 14 años se produjeron 357 pacientes (16,8%), siendo el dato recogido en la literatura del 12% en 5 años. Resultando nuestro estudio ser mucho más bajo (212).

En el análisis univariante. No hubo diferencia en el género. El status DM2 se relacionó con la mortalidad que fue significativamente mayor en el grupo de los DM2 vs NDM2 159 (18%) vs 198 (16%). P<0,001.

Los factores epidemiológicos que resultaron ser significativos fueron: el riesgo de mortalidad mayor del 70%, la Fragilidad, Riesgo moderado de inicio de TRS (11-20%), la edad mayor de 75 años y el envejecimiento vascular. Hallazgos coincidentes en la literatura excepto en la edad vascular que no ha sido evaluada en la literatura aunque sí lo será en un futuro próximo (24,25, 61, 238, 239, 258, 345,348,349, 352).

La función renal se relacionó con la mortalidad en esta serie de pacientes. Se produjeron 357 muertes (16,8%). En los pacientes con un filtrado ≥60 la mortalidad fue del 6,7%, en los casos

con filtrado 30-60 la mortalidad fue del 51,8% y en los casos con un filtrado < 30 el porcentaje de mortalidad fue del 41,5% siendo estadísticamente significativo. La mortalidad aumenta a medida que progresa la ERC, datos coincidentes con la revisión sistemática realizada en 2006. La estimación de la mortalidad expresada por la mediana, el 50% fallecieron a los 18,9 años.

El estado de nutrición basado en GNRI, evidenció que la mortalidad fue mayor en el grupo de DPE falleciendo el 50% a los 6.7 años determinado por la mediana. Datos coincidentes con la literatura (89, 131, 281, 299, 309,310,330).

Los años de envejecimiento (edad vascular- edad biológica) con la media en los 15 años de envejecimiento, resultó significativa para la mortalidad en el grupo mayor de 15 años. La tasa de mortalidad fue de 70 (7,7%) pacientes con < 15 años de envejecimiento y 123 (16,2%) en los de >15 años. Los datos confirman las hipótesis recientemente publicadas en la que se están comenzando a predecir no sólo la edad cronológica sino también resultados del envejecimiento como la mortalidad por todas las causas y la aparición de enfermedades incluida la ERC, o que integran señales de envejecimiento a través de múltiples procesos biológicos (344). La mortalidad aumenta con los años de envejecimiento vascular.

La relación de la proteinuria con la mortalidad es muy estrecha. La mortalidad aumenta a medida que progresa la proteinuria de un 10,5% en el grupo UACR <30 mg/gr crea a 28,1% en el grupo UACR >300 mg/gr crea. Datos coincidentes en la literatura en los que establecen la evidencia científica que el descenso de TFG-EPI y la progresión de la proteinuria constituyen los 2 parámetros de influencia en la mortalidad de todas las causas y en especial en la aparición de eventos cardiovasculares (353).

En los parámetros de BIVA resultan significativos: el Na-K intercambiable, AF, MC <40%, Agua extracelular >45% y malnutrición con GNRI <98 Hallazgos concordantes con los descritos en la literatura (157,158, 183,281, 314).

La Dinapenia tanto en varón como en mujer resultaron significativamente relacionadas con la mortalidad, coincidente con la literatura (321).

Los parámetros bioquímicos resultaron significativos En los parámetros bioquímicos: el Albúmina sérica <4.0 gr/dl, Proteína C Reactiva >0.6 mg/dl y Prealbúmina <27 mg/dl. Hallazgos coincidentes en las series publicadas (43,51,58,61,106,210,211,277, 285,293,298, 309).

En el **análisis multivariante** los parámetros epidemiológicos no resultaron con significación estadística.

Los marcadores de la bioimpedancia que resultan significativos en el análisis multivariante son el Na-K intercambiable y Ángulo de Fase, datos coincidentes con la literatura (83,158,281).

Los marcadores bioquímicos significativos predictores de mortalidad son el TFG-EPI < 60 ml/min/1.73m², UACR >300 mg/gr crea, Albúmina sérica < 4 gr/dl y Proteína C reactiva >0,6 mg/dl. Resultados coincidentes con un estado inflamatorio y de DPE, que afecta a la salud celular referenciados en la literatura (281).

La dinapenia tanto en varones como mujeres es predictora de mortalidad tal como es recogida en la literatura (321).



**VI. PUBLICACIONES DEL AUTOR
RELACIONADAS CON LA TESIS**

VI. PUBLICACIONES DEL AUTOR RELACIONADAS CON LA TESIS

Cigarrán Guldris S, González Parra E, Cases Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrología* 2017;37(1):9–19.

Cigarrán Guldris S. Gut-derived toxins and chronic kidney disease: time for action? *Am J Clin Nutr.*2020;111:948-949.

Cigarrán Guldris S. Aplicaciones futuras de la bioimpedancia vectorial (BIVA) en Nefrología. *Nefrología* 2011;31:635-43.

Calviño J, Cigarrán S, Gonzalez-Tabares L, Menendez Granados N, Latorre J, Cillero S, Millan B, Cobelo C, Sanjurjo-Amado A, Quispe J, Garcia-Enriquez A, J. Carrero JJ. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. *PLoS One* 2018 Aug 1;13(8):e0201118.

Sánchez Tocino ML, Cigarrán S, Ureña P, González Casaus ML, Mas-Fontao S, Gracia Iguacel C, Ortiz A y Gonzalez Parra E. Definición y evolución del concepto de sarcopenia *Nefrología* 2023 DOI: 10.1016/j.nefro.2023.08.001.

A wireframe human figure, composed of a network of interconnected lines and dots, stands on a rectangular pedestal. The figure is rendered in a light blue color against a solid blue background. The text "VII. CONCLUSIONES" is overlaid in the center of the figure in a bold, white, sans-serif font. The figure's arms are slightly out to the sides, and its legs are straight. The overall aesthetic is futuristic and technological.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

La BIVA constituye una herramienta útil en el diagnóstico y monitorización del estado de nutrición en pacientes con ERC. En la actualidad es una herramienta no invasiva, portátil, no observador dependiente, de fácil uso, y que puede ser utilizada a pie de cama, con un bajo coste.

El AF $<4^\circ$ resultó significativo en pacientes mayores, mayor comorbilidad de Charlson, aumento Mortalidad a 5 años, mayor riesgo de inicio de TRS a 5 años, aumento riesgo de fractura osteoporótica a 10 años y de cadera a 10 años, hallazgos de gran importancia pronóstica.

Los parámetros de BIVA el Na-K intercambiable y Ángulo de Fase, aparecen estrechamente relacionados con los marcadores bioquímicos representantes del binomio nutrición-inflamacion anteriormente descritos.

La dinapenia tanto en varones como mujeres constituye un importante marcador predictor de inicio TRS como de mortalidad. Los datos hay que considerarlos con cautela ya que no existen en la actualidad valores de referencia para la población en general por género y grupos de edad. No se puede evaluar la influencia de la progresión de la ERC sobre la dinapenia inducida por la edad y las comorbilidades. Sin embargo, una detección precoz de la alteración en la fuerza muscular podría alertarnos para iniciar medidas correctoras.

Existe una necesidad, sin precedentes, de estandarizar las definiciones de sarcopenia y conceptos clínicos relacionados con la masa muscular, calidad y función por la importancia clínica que tiene. Las herramientas utilizadas para diagnosticar la sarcopenia franca en la práctica necesitan poblaciones de referencia sanas, aunque entendemos que es complejo.

GNRI se asoció con la composición corporal, por todas las causas mortalidad y eventos de enfermedades cardiovasculares, pero no con resultados renales adversos. Restringir la proteína. La ingesta puede perjudicar a los pacientes con GNRI bajo, y la prescripción dietética debe basarse en criterios nutricionales y estado inflamatorio. Mejorar el estado nutricional debe ser una prioridad en el tratamiento de los pacientes con ERC-ND.

En el presente estudio, la fragilidad se relacionó con la composición corporal, la edad y la dinapenia. Estos hallazgos son importantes, ya que el envejecimiento y una reducción de la masa y funcionalidad muscular son condiciones predisponentes para el desarrollo de la fragilidad. La fragilidad se asocia también a un aumento de mortalidad.

El envejecimiento vascular resultó ser un parámetro emergente que afecta a la composición corporal, parámetros evolutivos inicio de TRS y mortalidad. En los próximos años será un parámetro de alto valor predictivo de riesgo cardiovascular y mortalidad.

El inicio de Terapia renal sustitutiva en nuestra población es del 8,17% . Las unidades ACERCA son fundamentales en el enlentecimiento de la progresión de la Enfermedad Renal Crónica, así como en la disminución de la mortalidad. El enfoque holístico del paciente es de importancia capital.

Los parámetros epidemiológicos relacionados con la Mortalidad en el presente estudio son: el riesgo de mortalidad mayor del 70%, la Fragilidad, Riesgo moderado de inicio de TRS (11-20%), la edad mayor de 75 años, el envejecimiento vascular y la dinapenia, tanto en varones como mujeres. Los parámetros bioquímicos implicados resultaron la función renal, proteinuria, malnutrición determinada por GNRI y la inflamación.

A wireframe human figure, composed of a network of interconnected lines and dots, stands on a rectangular pedestal. The figure is centered against a solid blue background. The text 'VIII. BIBLIOGRAFÍA' is overlaid on the figure's torso in a bold, white, sans-serif font.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150.
2. Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Fernandez-Fernandez B, Martin-Cleary C, et al. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. *Clin Kidney J.* 2019;12:258–326.
3. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:514–25.
4. Verberne WR, Gupta ZD, Allegretti AS, Bart HAJ, Van Biessen W, García García G, Gibbons E, Parra E, et al. Development of an international standard set of value-based outcome measures for patients with Chronic Kidney Disease: A report of the International Consortium for Health Outcomes measurement (ICHOM) TFG Working Group. *Am. J. Kidney Dis* 2019; 73 372-384.
5. Matthew Denker, Suzanne Boyle, Amanda H. Anderson, Lawrence J. Appel, Jing Chen, Jeffrey C. Fink, John Flack, Alan S. Go, Edward Horwitz, Chi-yuan Hsu, John W. Kusek, James P. Lash, Sankar Navaneethan, Akinlolu O. Ojo, Mahboob Rahman, Susan P. Steigerwalt, Raymond R. Townsend, and Harold I. Feldman. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study (CRIC): Overview and Summary of Selected Findings. *CJASN* 2015 10: 2073-2083.
6. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global health problem: approaches and initiatives- a position statement from kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int.* 2007; 72: 247-259.
7. Mapes DL, Bragg-Gresham JL, Bommer J et al. Health related Quality of life in Dialysis Outcomes and Practice patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis* 2004; 44 (suppl 2): 54-60.
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N. Engl. J Med* 2004; 351: 1296-1305.
9. Rondeau E, Luyckx VA, Anders HJ, et al. Challenges and opportunities for nephrology in Western Europe. *Kidney Int.* 2019;95:1037–1040.
10. Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. Brussels, Belgium: International Society of Nephrology; 2017.

11. World Health Organization. European health report 2018: more than numbers—evidence for all. Available at: <https://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/european-health-report/european-health-report-2018>. Acceso en Abril 7, 2023.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered,retrospective, observational study. *The Lancet Respir Med*. 2020;8:475–481.
13. Boyarsky BJ, Chiang TP, Werbel WA, et al. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transplant*. 2020;20:1809–1818.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; TFG-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150: 604–612, 2009.
15. AIRG-E, EKPF, ALCER, FRIAT, REDINREN, RICORS2040, SENEFRO, SET, ONT. TFG: The burden of disease invisible to research funders. *Nefrología* 2022;4 2(1):65–84.
16. Ortiz A. More on the invisibility of TFG.. .. and counting. *Clin Kidney J*. 2021.
17. Hannan M, Ansari S, Meza N, Anderson AH, Srivastava A, Waikar S, et al.; CRIC Study Investigators; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators: Risk factors for TFG progression: Overview of findings from the CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 648–659.
18. Beyer-Westendorf, J.; Kreutz, R.; Posch, F.; Ay, C. The CHA2DS2-VASc score strongly correlates with glomerular filtration rate and predicts renal function decline over time in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int. J. Cardiol*. 2018, 253, 71–77.
19. Bowling CB, Sharma P, Fox CS, O’Hare AM, Muntner P. Prevalence of reduced estimated glomerular filtration rate among the oldest old from 1988-1994 through 2005-2010. *JAMA*. 2013;310(12):1284-1286.
20. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038-2047.
21. Matsushita K, Ballew SH, Astor BC, et al. Cohort profile: the chronic kidney disease prognosis consortium. *Int J Epidemiol*.2013;42(6):1660-1668.
22. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*.2012;308(22):2349-2360.
23. Prakash S, O’Hare AM. Interaction of aging and chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2009;29(5):497-503.
24. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, et al. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):861-867.

25. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, KT M, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med.* 2009;122(7):664-671 e662.
26. Fung E and Kurella Tamura M. Epidemiology and Public Health Concerns of TFG in Older Adults. *Adv. Chronic Kidney Disease*, 2016;23:pp 8-11.
27. Fried TR, Tinetti ME, Towle V, O'Leary JR, Iannone L. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med.* 2011;171(10):923-928.
28. Bitzer M and Wiggins J. Aging Biology in the Kidney. *Adv. Chronic Kidney Disease* 2016; 23: 12-18.
29. Kuro-o M. Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(10):1049-1058.
30. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2013;180:47-63.
31. Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev.*2009;8:43-51.
32. Babickova, J. et al. Regardless of etiology, progressive renal disease causes ultrastructural and functional alterations of peritubular capillaries. *Kidney Int.*2017; 91: 70–85.
33. Zeisberg, M. & Kalluri, R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*2012; 304: C216–C225.
34. Leaf, I. A. & Duffield, J. S. What can target kidney fibrosis? *Nephrol. Dial. Transpl.* 2017 32: i89–i97.
35. Meng, X.-M., Nikolic- Paterson, D. J. & Lan, H. Y. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; 10: 493–503.
36. Marta Ruiz- Ortega, Sandra Rayego- Mateos, Santiago Lamas, Alberto Ortiz, and Raul R. Rodrigues-Diez. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 16:269-288
37. Sato Y. and Yanagita M. Immunology of the ageing kidney. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:625-640.
38. Nikolich- Zugich, J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat. Immunol.*2018; 19, 10–19.
39. Goronzy, J. J. & Weyand, C. M. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat. Immunol.*2013 14, 428–436.
40. Goronzy, J. J., Li, G., Yang, Z. & Weyand, C. M. The janus head of T cell aging – autoimmunity and immunodeficiency. *Front. Immunol.*2013; 4: 131.
41. Peter Stenvinkel and Tobias E. Larsson. Chronic Kidney Disease: A Clinical Model of Premature Aging. *Am J Kidney Dis.*2013; 62(2):339-351.

42. Tanaka Y, Joki N, Hase H, Iwasaki M, Ikeda M, Ando R, Shinoda T, Inaguma D, Sakaguchi T, Komatsu Y, Koiwa F, Yamaka T, Shigematsu T. Effect of erythropoietin-stimulating agent on uremic inflammation.. *J Inflamm (Lond)* 2012; 9: 17-26
43. Jeroen P. Kooman, Marijke J. Dekker, Len A. Usvyat, Peter Kotanko, Frank M. van der Sande, Casper G. Schalkwijk, Paul G. Shiels, and Peter Stenvinkel. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease.. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313: F938–F950.
44. Carl P. Walther and Sankar D. Navaneethan. Inflammation as a Therapeutic Target To Improve Vascular Function in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:723-725.
45. Deban L, Bottazzi B, Garlanda C, de la Torre YM, Mantovani A. Pentraxins: multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation. *Biofactors* 2009; 35: 138–145.
46. Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Activation of innate immunity system during aging: NF- κ B signaling is the molecular culprit of inflammaging. *Ageing Res Rev* 2008; 7:83–105.
47. Watroba M, Szukiewicz D. The role of sirtuins in aging and age-related diseases. *Adv Med Sci* 2016;61: 52–62.
48. Sun YM, Lin KY, Chen YQ. Diverse functions of miR-125 family in different cell contexts. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 6-14.
49. Marcelli D, Brand K, Ponce P, Milkowski A, Marelli C, Ok E, Merello Godino JI, Gurevich K, Jirka T, Rosenberger J, Di Benedetto A, Ladanyi E, Grassmann A, Scatizzi L, Bayh I, Kooman J, Canaud B. Longitudinal changes in body composition in patients after initiation of hemodialysis therapy: results from an international cohort. *J Ren Nutr* 2016 26: 72–80
50. Carrero JJ, Stenvinkel P, Fellström B, Qureshi AR, Lamb K, Heimbürger O, Bárány P, Radhakrishnan K, Lindholm B, Soveri I, Nordfors L, Shiels PG. Telomere attrition is associated with inflammation, low fetuin-A levels and high mortality in prevalent haemodialysis patients. *J Intern Med* 2008; 263: 302–312.
51. Dekker MJ, Marcelli D, Canaud B, Konings CJ, Leunissen KM, Levin NW, Carioni P, Maheshwari V, Raimann JG, van der Sande FM, Usvyat LA, Kotanko P, Kooman JP. Unraveling the relationship between mortality, hyponatremia, inflammation and malnutrition in hemodialysis patients: results from the international MONDO initiative. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 779–784.
52. David. H. Ellinson. SGLT2 inhibitors, hemodynamics, and kidney protection. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021; 321: F47–F49.
53. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* 2011;364: 656–665.

54. Tetsuhiro Tanaka, and Kai-Uwe Eckardt. HIF Activation Against CVD in TFG: Novel Treatment Opportunities. *Semin Nephrol* 2018;38(3):267-276.
55. Cigarrán Guldris S, González Parra E, Cases Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrología* 2017;37(1):9–19.
56. Cigarrán Guldris S. Gut-derived toxins and chronic kidney disease: time for action? *Am J Clin Nutr.*2020;111:948-949.
57. Wu I-W, Hsu K-H, Lee C-C, Sun C-Y, Hsu H-J, Tsai C-J, Tzen C-Y, Wang Y-C, Lin C-Y, Wu M-S. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(3):938–947.
58. Vaziri ND, Liu S-M, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH, Kieffer DA, Adams SH, Martin RJ. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One* 2014;9:e114881.
59. Naila Rabbani¹ and Paul J. Thornalley. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93:803-813.
60. Agalou S, Ahmed N, Babaei-Jadidi R, et al. Profound mishandling of protein glycation degradation products in uremia and dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1471–1485.
61. Luigi Ferrucci and Elisa Fabbri. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(9):505-522.
62. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment to cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl2):S49-73.
63. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:217-224.
64. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.*2015;3:514-525.
65. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, et al. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.*2017;5:718-28.
66. Shoshana H. Ballew and Kunihiro Matsushita. Cardiovascular Risk Prediction in TFG. *Seminars in Nephrology* 2018; 38:3:pp 208–216.
67. Bansal N, Anderson AH, Yang W, Robert H. Christenson, de Filippi CR, Deo R y cols. High-Sensitivity Troponin T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Risk of Incident Heart Failure in Patients with TFG: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(4):946-56.

68. Gregorio Romero-González, Arantxa González, Begoña Lopez, Susana Ravassa and Javier Díez. Heart failure in chronic kidney disease: the emerging role of myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37: 817–824.
69. Moharram MA, Lamberts RR, Whalley G et al. Myocardial tissue characterisation using echocardiographic deformation imaging. *Cardiovasc Ultrasound* 2019; 17: 27
70. Ravera M, Rosa GM, Fontanive P et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain among patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease and renal transplant recipients. *Cardiorenal Med* 2019; 9:61–68
71. Cigarran S, Lomban J, Sanjurjo Amado AM, Coronel D, Casas S, Latorre J, Calviño J. Left Ventricular Global Longitudinal Strain as Early Detection of Subclinical Myocardial Dysfunction in Chronic Kidney Disease Patients. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:211A. PO540.
72. Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate toxicity in TFG: the killer among us. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11:1088-1100.
73. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444:770-774.
74. Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014;10:268-278.
75. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1119-1127.
76. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:503-511.
77. Melamed M, Michos E, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch. Intern. Med.* 2008;168:1629-1637.
78. Gungor O, Kocyigit I, Yilmaz MI, Sezer S. Role of vascular calcification inhibitors in preventing vascular dysfunction and mortality in hemodialysis patients. *Semin. Dial.* 2017;31:72-81.
79. Chen NX, Moe SM. Pathophysiology of vascular calcification. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2015;13:372-80.
80. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014;348: g2035.
81. Bozic M, Panizo S, Sevilla MA, Riera M, Soler MJ, Pascual J, et al. High phosphate diet increases arterial blood pressure via a parathyroid hormone mediated increase of renin. *J Hypertens*. 2014;32:1822-32.

82. De Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross-talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;22:1603-1609.
83. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009;119:2545-52.
84. Tranaeus L, Lindblad Y, Olauson H, Vavilis G, Hammar U, Herthelius M, Axelsson J, et al. The FGF23-klotho axis and cardiac tissue Doppler imaging in pediatric chronic kidney disease. A prospective cohort study. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33: 147-57.
85. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell. Metab.* 2015;22:1020-32.
86. Grabner A, Faul C. The role of fibroblast growth factor 23 and klotho in uremic cardiomyopathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016;25:314-24.
87. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:674-84.
88. Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc Nephrol.* 2013;8:797-803.
89. Peter Stenvinkel. What Can be Done to Limit Protein Energy Wasting and Its Consequences in Dialysis Patients?. *Seminars in Dialysis* 2013; 26: 16–18.
90. Juan J. Carrero, Fridtjof Thomas, Krist of Nagy, Fatiu Arogundade, Carla M. Avesani, Maria Chan, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr.* 2018;28(6):380-392.
91. Orozco-González CN, Márquez-Herrera RM, Cortés-Sanabria L, Cueto-Manzano AM, Gutiérrez-Medina M., Gómez-García EF et al. Severity of protein-energy wasting and obesity are independently related with poor quality of life in peritoneal dialysis patients. *Nefrologia (Engl Ed)* 2022;42(2):186-195.
92. Han, S.-H., Han, D.-S. Nutrition in patients on peritoneal dialysis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012 8, 163–175.
93. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Mahillo I, Ortiz A. Criteria for classification of protein-energy wasting in dialysis patients: impact on prevalence. *Br J Nutr* 2019;121(11):1271-1278.
94. Dukkipati R, Kopple JD: Causes and prevention of protein-energy wasting in chronic kidney failure. *Semin Nephrol* 2009; 29:39–49.

95. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egido J, Ortiz-Ardúan A., Carrero JJ. Definiendo el síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas. *Nefrología* 2014;34(4):507-19
96. FitzGerald TJ, Joosten H 2, Van Buren M, Vinen K, A Brown E.A. A review of supportive care for older people with advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022 ;16(4):635-646.
97. Delano MJ, Moldawer LL: The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract* 2006; 21:68–81.
98. Clark BC, Manini TM: Sarcopenia \neq dynapenia.. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008 63:829–834.
99. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop: Sarcopenia with limited mobility: An international consensus. *J Am. Med Dir Assoc* 2011;12:403–409.
100. Cruz-Jentoft AJ, Gülistan Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48(1): 16–31.
101. AACE/ACE Obesity Task Force. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract* 1998 ; 4:297–350.
102. Moonseong Heo, Myles S Faith, Angelo Pietrobelli, and Steven B Heymsfield. Percentage of body fat cutoffs by sex, age, and race-ethnicity in the US adult population from NHANES 1999–2004 *Am J Clin Nutr* 2012;95:594–602.
103. World Health Organization Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee; 2012. Geneva, Switzerland: WHO; 1995.
104. McClellan WM, Laura C. Plantinga LC. A public health perspective on TFG and obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (Suppl. 4): iv37–iv42.
105. Awan NM, Meurling IJ, O’Shea D. Understanding obesity: the role of adipose tissue microenvironment and the gut microbiome. *Saudi J Med Med Sci.* 2021;9:10-15.
106. Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev.* 2012;249:218-38.
107. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;9:191-200.
108. Arora P. Obesity genetics and epigenetics: dissecting causality. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7:395-396.
109. Dougkas A, Yaqoob P, Givens DI, et al. The impact of obesity related SNP on appetite and energy intake. *Br J Nutr.*2013;110:1151-6.

110. Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:51-61.
111. Yang Chen, Walaa Dabbas, Antonio Gangemi, Enrico Benedetti, James Lash, Patricia W. Finn, and David L. Perkins. Obesity Management and Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2021; 41:392–402.
112. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat. Genet.* 2008;40:768-75.
113. Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694,649 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet.* 2019;28:166-74.
114. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in approximately 700,000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet.* 2018;27:3641-9.
115. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet.* 2018;50:1505-1513.
116. Burgoine T, Monsivais P, Sharp SJ, et al. Independent and combined associations between fast-food outlet exposure and genetic risk for obesity: a population-based, cross-sectional study in the UK. *BMC Med.* 2021;19:49.
117. Sykes RW. *Kindred: Neanderthal Life, Love, Death and Art.* London: Bloomsbury Sigma; 2020.
118. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013;341:1241-1244.
119. Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, Singh M, Zybaylov BL, Arthur JM. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 ;316(6):F1211-F1217.
120. De Oliveira Matos B, Da Costa Rosa CS, Ribeiro HS, et al. Obesity phenotypes are, in part, associated with physical activity in diabetic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2021; 54:1751–1759
121. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, et al. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 18:388–395.
122. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* 2001;17:534-541.
123. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard VL, Michel JP, Slosman DO, et al. Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1633-1640.

124. Ting-Yun Lin, Ching-Hsiu Peng, Szu-Chun Hung and Der-Cherng Tarng. Body composition is associated with clinical outcomes in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018; 93(3):733-740.
125. Bunn D, Hooper L, Welch A. Dehydration and malnutrition in residential care: recommendations for strategies for improving practice derived from a scoping review of existing policies and guidelines. *Geriatrics.* 2018;3:77
126. Cheuvront SN, Kenefick RW, Charkoudian N, Sawka MN. Physiologic basis for understanding quantitative dehydration assessment. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:455-62.
127. AACE/ACE Obesity Task Force. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract* 1998 ; 4:297-350.
128. Barreto Silva MI, Picarda K and Simas Torres Klein M.R. Sarcopenia and sarcopenic obesity in chronic kidney disease: update on prevalence, outcomes, risk factors and nutrition treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2022, 25:371-377
129. Abdulla K. Salahudeen. Obesity and Survival on Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; Vol 41 (5): pp 925-932.
130. Srinivasan Beddhu. The Body Mass Index Paradox and an Obesity, Inflammation, and Atherosclerosis Syndrome in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis* 2004; 17 (3), No 3: pp. 229-232.
131. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013;84:1096-1107.
132. Palmera B.F and Clegg D.J. Fluid overload as a therapeutic target for the preservative management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020, 29:22-28.
133. Chen S, Su H, Hung C, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2750-2758.
134. Hung S, Lai Y, Kuo K, et al. Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: pii: e001918.
135. Damman K, van Deursen V, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:582-588.
136. Ganda A, Onat D, Demmer R, et al. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompressed heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7:66-74.
137. Tsai Y, Tsai J, Chen S, et al. Association of fluid overload with kidney disease progression in advance TFG: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63:68-75.

138. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986;44:417-24.
139. Kyle UG, Piccoli A, Pichard C. Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003 Jul;6(4):387-93.
140. Lukaski HC. Evolution of bioimpedance: a circuitous journey from estimation of physiological function to assessment of body composition and a return to clinical research. *European Journal of Clinical Nutrition* 2013; 67, S2–S9.
141. Ellis KJ, Bell SJ, Chertow GM, Chumlea WC, Knox TA, Kotler DP, Lukaski HC, Schoeller DA Bioelectrical impedance methods in clinical research: a follow-up to the NIH Technology Assessment Conference. *Nutrition* 1999; 15:874–880.
142. A. Battezzati • S. Bertoli • C. Testolin • G. Testolin. Body composition assessment: an indispensable tool for disease management. *Acta Diabetol* 2003; 40:S151–S153.
143. Steve Haltiwanger The Electrical Properties of Cancer Cells. Obtenible en <http://www.royalrife.com/haltiwanger1.pdf>
144. Reilly JP. *Applied Bioelectricity: From Electrical Stimulation to Electropathology*. New York: Springer, 1998
145. Brown G. *The Energy of Life: The Science of What Makes Our Minds and Bodies Work*. New York, NY: The Free Press, 1999.
146. Becker RO. *Cross Currents*. London, England: Bloomsbury Publishing, 1990.
147. Hermann L. Ueber eine Wirkung galvanischer Strome auf Muskeln und Nerven. *Pflügers Arch gesamte Physiol* 1871;5:223–75.
148. Thomasset A. Bio-electrical properties of tissues. *Lyon Med* 1963;209:1325–52.
149. Hoffer EC, Clifton KM, Simpson DC. Correlation of wholebody impedance with total body volume. *J Appl Physiol* 1969;27:531–4.
150. Nyboer J. *Electrical impedance plethysmograph*, 2nd ed. Springfield, IL: CC Thomas; 1970.
151. Boulier A, Fricker J, Thomasset A-L, Apfelbaum M. Fat-free mass estimation by the two-electrode impedance method. *Am J Clin Nutr* 1990;52:581–5.
152. Andrés Sánchez-Iglesias, Milagros Fernández-Lucas, José L. Teruel. Fundamentos eléctricos de la bioimpedancia. *Nefrología* 2012;32(2):133-135.
153. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM et al. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* (2004) 23, 1226–1243.
154. Piccoli A, Rossi B, Pilon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int* 1994;46:534-9.

155. Piccoli A, Pillon L, Favaro E. Asymmetry of the total body water prediction bias using the impedance index. *Nutrition* 1997;13:438–41.
156. Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition* 2002;18:153–67.
157. Lukaski HC, Garcia-Almeida JM. Phase angle in applications of bioimpedance in health and disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2023 24:367–370
158. Ceolin J, Lucas de Borba E, Mundstock E, Rodrigues de Oliveira J, Mattiello R, Bodanese LC. Phase angle of bioimpedance as a marker of inflammation in cardiovascular diseases: A systematic review. *Nutrition* 2023; 112:112064
159. Norman K, Pirlich M,*, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, Lochs H, Kondrup J. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clinical Nutrition* 2009; 28:78–82.
160. Piccoli A, Rossi B, Pilon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int* 1994;46:534–9.
161. Cigarran Guldris S. Future uses of vectorial bioimpedance (BIVA) in nephrology. *Nefrologia* 2011;31:635–43.
162. Lukaski HC, Hall CB and Siders WA. Assessment of change in hydration in women during pregnancy and postpartum with bioelectrical impedance vectors. *Nutrition* 2007; 23: 543–550.
163. Campa, F; Toselli, S. Bioimpedance Vector Analysis of Elite, Subelite, and Low-Level Male Volleyball Players. *Int. J. Sport. Physiol. Perform.* 2018;13:1250–1253.
164. Norman, K.; Pirlich, M.; Sorensen, J.; Christensen, P.; Kemps, M.; Schütz, T.; Lochs, H.; Kondrup, J. Bioimpedance Vector Analysis as a Measure of Muscle Function. *Clin. Nutr.* 2009; 28:78–82.
165. Toselli, S.; Marini, E.; Maietta Latessa, P.; Benedetti, L.; Campa, F. Maturity Related Differences in Body Composition Assessed by Classic and Specific Bioimpedance Vector Analysis among Male Elite Youth Soccer Players. *Int. J. Env. Res. Public Health* 2020;17:729.
166. Lukaski, H.C, Siders, W.A.; Nielsen, E.J.; Hall, C.B. Total Body Water in Pregnancy: Assessment by Using Bioelectrical Impedance. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59:578–585.
167. Pirani, B.B.; Campbell, D.M.; MacGillivray, I. Plasma Volume in Normal First Pregnancy. *J. Obs. Gynaecol. Br. Commonw.* 1973; 80:884–887.
168. Kuriyan, R. Body composition techniques. *Indian J. Med. Res.* 2018, 148, 648–658.
169. Paradisi, G.; Biaggi, A.; Savone, R.; Ianniello, F.; Tomei, C.; Caforio, L.; Caruso, A. Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women with Previous Gestational Hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91:1233–1238.

170. Lu HK., Lai CL., Lee, LW., Chu, LP., Hsieh, KC. Assessment of Total and Regional Bone Mineral Density Using Bioelectrical Impedance Vector Analysis in Elderly Population. *Sci.Rep.*2021;11: 21161.
171. Antunes, M., Cyrino, E.S., Silva, DRP., Tomeleri, C.M.; Nabuco, H.C.G.; Cavalcante, E.F.y cols. Total and Regional Bone Mineral Density are Associated with Cellular Health in Older Men and Women. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2020, 90, 104156.
172. Ngai, H.H.Y., Cheung, C.L., Yao, T.J., Kung A.W.C. Bioimpedance: Can Its Addition to Simple Clinical Criteria Enhance the Diagnosis of Osteoporosis? *J. Bone Min. Metab.*2009; 27: 372–378
173. Yuichi Onoa Y.,Kasukawab Y, Kana Sasakic K. Naohisa MiyakoshibAssociation of the Bioimpedance Phase Angle and Quality of Life in Postmenopausal Osteoporosis. *Med Princ Pract* 2023;32:71–76.
174. Gray, D.S.; Bray, G.A.; Gemayel, N.; Kaplan, K. Effect of Obesity on Bioelectrical Impedance. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989, 50, 255–260.
175. Piccoli, A.; Brunani, A.; Savia, G.; Pillon, L.; Favaro, E.; Berselli, M.E.; Cavagnini, F. Discriminating between Body Fat and Fluid Changes in the Obese Adult Using Bioimpedance Vector Analysis. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998, 22, 97–104
176. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM et al. Bioelectrical impedance analysis part II: utilization in clinical practice. *Clinical Nutrition* 2004 23, 1430–1453.
177. Moonseong Heo, Myles S Faith, Angelo Pietrobelli, and Steven B Heymsfield. Percentage of body fat cutoffs by sex, age, and race-ethnicity in the US adult population from NHANES 1999–2004 *Am J Clin Nutr* 2012;95:594–602.
178. Piccoli, A.; Brunani, A.; Savia, G.; Pillon, L.; Favaro, E.; Berselli, M.E.; Cavagnini, F. Discriminating between Body Fat and Fluid Changes in the Obese Adult Using Bioimpedance Vector Analysis. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998, 22, 97–104.
179. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years. *Nutrition* 2001;17:248–53.
180. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Piccoli A, Müller MJ. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jul;82 (1):60-8.
181. Coppini, LZ.; Waitzberg, DL.; Campos, AC. Limitations and Validation of Bioelectrical Impedance Analysis in Morbidly Obese Patients. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2005, 8, 329–332.
182. Badrooj, N.; Keshavarz, S.A.; Yekaninejad, M.S.; Mirzaei, K. Association between Dietary Inflammatory Index with Bioelectrical Impedance Parameters and Characteristics Health in Overweight/Obese Women: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Prev. Med.* 2021: 12, 79.

183. Barrea, L.; Muscogiuri, G.; Pugliese, G.; Laudisio, D.; de Alteriis, G.; Graziadio, C.; Colao, A.; Savastano, S. Phase Angle as an Easy Diagnostic Tool of Meta-Inflammation for the Nutritionist. *Nutrients* 2021, 13, 1446.
184. Bordelon DJ, Wingfield WE. Monitoring acute fluid shifts with bioelectrical impedance analysis: a review. *J Vet Emerg Crit Care* 2002; 12: 153-161.
185. Piccolli A. Bioelectric impedance measurement for fluid status assessment. *Contrib Nephrol.* 2010;164:143-52.
186. Byoung-Geun Han, Jun Young Lee, Mi Ryung Kim, Hanwul Shin, Jae-Seok Kim, Jae-Won Yang, Jong Yeon Kim. Fluid overload is a determinant for cardiac structural and functional impairments in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease stage 5 not undergoing dialysis. *Plos One* 2020 Jul 30;15(7):e0235640.
187. Caldwell MA, Peters KJ, Dracup KA. A simplified education program improves knowledge, self-care behavior, and disease severity in heart failure patients in rural settings. *Am Heart J* 2005;150:983. e7-e12.
188. Kataoka H. A New Monitoring Method for the Estimation of Body Fluid Status by Digital Weight Scale Incorporating Bioelectrical Impedance Analyzer in Definite Heart Failure Patients. *J Cardiac Fail* 2009;15:410-418.
189. Koratala A, Ronco C, Kazory A. dDiagnosis of Fluid Overload: From Conventional to Contemporary Concepts. *Cardiorenal Med* 2022;12:141–154.
190. Scicchitano P, Massari F. Bioimpedance vector analysis in the evaluation of congestion in heart failure. *Biomark Med.* 2020;14:81–5.
191. Massari F, Scicchitano P, Iacoviello M, Passantino A, Guida P, Sanasi M, Piscopo A, Romito R, Valle R, Caldarola P, Ciccone MM. Multiparametric approach to congestion for predicting long-term survival in heart failure. *J Cardiol.* 2020;75:47–52.
192. Queiroz SA, Gonzalez MC, da Silva AMB, Costa JKA, de Oliveira CDR, de Sousa IM, Fayh APT. Is the standardized phase angle a predictor of short-and long-term adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction? A cohort study. *Nutrition.* 2022;103–104:111774.
193. Scicchitano P, Ciccone MM, Passantino A, Valle R, De Palo M, Sasanelli P, Sanasi M, Piscopo A, Guida P, Caldarola P, Massari F. Congestion and nutrition as determinants of bioelectrical phase angle in heart failure. *Heart Lung.* 2020;49:724–8.
194. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, y cols. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–726.
195. Rivas-Lasarte M, Maestro A, Fernández-Martínez J, López-López L, Solé-González E, Vives-Borrás M y cols. Prevalence and prognostic impact of subclinical pulmonary congestion at discharge in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:2621–2628.

196. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, y cols. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;258:185–91.
197. Massari F, Iacoviello M, Scicchitano P, Mastropasqua F, Guida P, Riccioni G, y cols. Accuracy of bioimpedance vector analysis and brain natriuretic peptide in detection of peripheral edema in acute and chronic heart failure. *Heart Lung.* 2016;45:319–26.
198. Alves FD, Souza GC, Aliti GB, Rabelo-Silva ER, Clausell N, Biolo A. Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure. *Nutrition.* 2015;31:84–89.
199. Castillo Martínez L, Colín Ramírez E, Orea Tejeda A, Asensio Lafuente E, Bernal Rosales LP, Rebollar González V y cols. Bioelectrical impedance and strength measurements in patients with heart failure: comparison with functional class. *Nutrition.* 2007;23:412–8.
200. Kawakami W, Umehara T, Iwamoto Y, Takahashi M, Katayama N. Phase Angle Is Associated With Handgrip Strength in Older Patients With Heart Failure. *Ann Rehabil Med* 2023;47(2):129-137.
201. Garlini LM, Alves FD, Kochi A, Zuchinali P, Zimmerman L, Pimentel M y cols. Results of Bioelectrical Impedance Analysis in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35:169–174.
202. Nielsen BM, Dencker M, Ward L, Linden C, Thorsson O, Karlsson MK, y cols. Prediction of fat-free body mass from bioelectrical impedance among 9- to 11-year-old Swedish children. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(4):521–39.
203. Ellis KJ, Shypailo RJ, Wong WW. Measurement of body water by multifrequency bioelectrical impedance spectroscopy in a multiethnic pediatric population. *Am J Clin Nutr.* 1999 ;70(5):847–853.
204. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösby-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2012 ;6:854–61.
205. Tanabe RF, de Azevedo ZMA, Fonseca VM, Peixoto MVM, dos Anjos LA, Gaspar-Elsas MIC, et al. Distribution of bioelectrical impedance vector values in multi-ethnic infants and pre-school children. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2012;31:144–8.
206. Bozzetto S, Piccoli A, Montini G. Bioelectrical impedance vector analysis to evaluate relative hydration status. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2010 ;25:329–34.
207. Brantlov S, Jødal L, Frydensbjerg Andersen R, Lange A, Rittig S and Ward LC. An evaluation of phase angle, bioelectrical impedance vector analysis and impedance ratio for the assessment of disease status in children with nephrotic syndrome. *BMC Nephrology* 2019; 20:331-341.

208. Simone Utaka, Carla M Avesani, Sergio A Draibe, Maria A Kamimura, Solange Andreoni, and Lilian Cuppari. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:801–805.
209. Yoshitsugu Obia, Hemn Qadera, Csaba P. Kovesdy, and Kamyar Kalantar-Zadeh. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015, 18:254–262.
210. Kamyar Kalantar-Zadeh, Vaidyanathapuram S. Balakrishnan. The kidney disease wasting: Inflammation, oxidative stress, and diet-gene interaction. *Hemodialysis International* 2006; 10:315–325.
211. Hassan MO, Duarte R, Dix-Peek T, et al. Correlation between volume overload, chronic inflammation, and left ventricular dysfunction in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol.*2016;86:131-135.
212. Marcello Tonelli, Natasha Wiebe, Bruce Culleton, Andrew House, Chris Rabbat, Mei Fok, Finlay McAlister, and Amit X. Garg. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034–2047.
213. World Health Organization Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee; 2012. Geneva, Switzerland: WHO; 1995.
214. Shyamal Palit, Michel Chonchol, Alfred K. Cheung, James Kaufman, Gerard Smits, and Jessica Kendrick. Association of BP with Death, Cardiovascular Events, and Progression to Chronic Dialysis in Patients with Advanced Kidney Disease. *CJASN ePress*. Published on May 15, 2015 as doi: 10.2215/CJN.08620814.
215. Sankar D. Navaneethan, Jesse D. Schold, Susana Arrigain, Stacey E. Jolly, and Joseph V. Nally Jr. Cause-Specific Deaths in Non-Dialysis-Dependent TFG. *J Am Soc Nephrol* 26: 2015. doi: 10.1681/ASN.2014101034.
216. Jeroen P. Kooman, Paul G. Shiels, and Peter Stenvinkel Premature aging in chronic kidney disease and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015 ;18:528-34.
217. Bansal N, Zelnick LR, Himmelfarb J, and Chertow GM. Bioelectrical Impedance Analysis Measures and Clinical Outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.*2018; 72(5):662-672.
218. Cigarrán Guldrís S. Aplicaciones futuras de la bioimpedancia vectorial (BIVA) en Nefrología. *Nefrología* 2011;31:635-43.
219. Caravaca F, Martínez del Viejo C, Villa J, Martínez-Gallardo R, Ferreira F. Estimación del estado de hidratación mediante bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia en la enfermedad renal crónica avanzada prediálisis. *Nefrología* 2011;31(5):537-44.
220. Piccoli A. Patterns of bioelectrical impedance vector analysis: learning from electrocardiography and forgetting electric circuits models. *Nutrition* 2002;18:520-521.

221. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, Earthman CP. Bioimpedance at the Bedside: Current Applications, Limitations, and Opportunities. *Nutr Clin Pract*. 2015 Apr;30(2):180-93.
222. Bansal N, Katz R, De Boer IH, Peralta CA, Fried LF, Siscovick DS, Rifkin DE, Hirsch C, Cummings SR, Harris TB, Kritchevsky SB, Sarnak MJ, Shlipak MG, Ix JH. Development and validation of a model to predict 5-year risk of death without ESRD among older adults with TFG. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Mar 6;10 (3):363-371.
223. Piccoli A, Pastori G. BIVA software. Padova, Italy: University of Padova. Dept. of Medical and Surgical Sciences; 2002.
224. Bosity-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Piccoli A, Müller MJ. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. *Am J Clin Nutr*. 2005 ;82: 60-8.
225. Ellis K. Human Body Composition: In Vivo Methods. *Physiological Review* 2000; 80, 650-671
226. Kavouras S. Assessing hydration status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5:519-24.
227. Barbosa-Silva MCG and Barros AJD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:311–317.
228. Azevedo Queiroz S, Cristina Gonzalez C, Bispo da Silva AM, de Araújo Costa JK, Ramos de Oliveira CD, de Sousa IM, Trussardi Fayh AP. Is the standardized phase angle a predictor of short- and long-term adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction? A cohort study. *Nutrition*. 2022;104:111774.
229. Nakagawa N, Maruyama K, Naoyuki Hasebe N. Utility of Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Chronic Kidney Disease: A Mini-Review. *Nutrients*. 2021;20;13(11):3688.
230. DuBois D, DuBois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Int. Med* 1916 17: 863-871.
231. Calviño J., Cigarrán S., Gonzalez-Tabares L., Menendez Granados N., Latorre J, Cillero S, Millan B., Cobelo C., Sanjurjo-Amado A., Quispe J., Garcia-Enriquez A., J. Carrero J.J. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. *PLoS One*. 2018 Aug 1;13(8):e0201118.
232. Mukai H, Svedberg O, Lindholm B, Dai L, Heimbürger O, Barany P, et al. Skin autofluorescence, arterial stiffness and Framingham risk score as predictors of clinical outcome in chronic kidney disease patients: a cohort study. *Nephrol Dial. Transplant*. 2019;34:442–48. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx371>.
233. Koetsier M, Lutgers HL, de Jonge C, Links TP, Smit AJ, Graaff R. Reference values of skin autofluorescence. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 399-403.

234. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A. y cols. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-357.
235. Cannistraci R., Mazzetti S., Mortara A., Perseghin G, Ciardullo S. Risk stratification tools for heart failure in the diabetes clinic. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020 Jun 25;30:1070-1079.
236. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
237. Kramann R, Erpenbeck J, Schneider RK et al. Speckle tracking echocardiography detects uremic cardiomyopathy early and predicts cardiovascular mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2351–2365.
238. Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *JAMA.* 2016;315(2):164-174.
239. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney Int.*2018;93:1442-1451.
240. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441-1446.
241. Einhorn PT, Davis BR, Massie BM, et al. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Heart Failure Validation Study: diagnosis and prognosis. *Am Heart J.* 2007;153(1):42-53.
242. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116(22):2634-2653.
243. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke.* 1999;30(4):736-743
244. Garimella PS and Hirsch AT. Peripheral Artery Disease and Chronic Kidney Disease: Clinical Synergy to Improve Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:460-71
245. Doobay AV, Sonia S Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1463-1469.
246. Ds Fraser S, Barker J, Roderick PJ, Yuen HM, Shardlow A, Morris JE y cols. Health-related quality of life, functional impairment and comorbidity in people with mild-to-moderate chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020 Aug 6;10(8):e040286.
247. Hubbard RE, Peel NM, Smith M, Dawson B, Lambat Z, Bak M, et al. Feasibility and construct validity of a Frailty index for patients with chronic kidney disease. *Australas J Ageing.* 2015;34:E9–12.

248. Klein JP. Modelling competing risks in cancer studies. *Statistics in Medicine*. 2006;25(6):1015–34. doi: 10.1002/sim.2246.
249. Ohashi Y, Saito A, Yamazaki K, et al. Brain natriuretic peptide and body fluid composition in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study to evaluate the relationship between volume overload and malnutrition. *Cardiorenal Med*. 2016;6(4):337–346.
250. Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, et al. Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1481–1487.
251. Macdonald JH, Marcora SM, Jibani M, et al. Bioelectrical impedance can be used to predict muscle mass and hence improve estimation of glomerular filtration rate in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3481–3487.
252. Cree MG, Newcomer BR, Katsanos CS, et al. Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3864–3871.
253. Visser M, Pahor M, Tylavsky F, et al. One- and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based cohort of older men and women. *J Appl Physiol* 2003; 94:2368–2374.
254. Lemos, T.; Gallagher, D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2017,24, 310–314.
255. Ward, L.C. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: Reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2019, 73, 194–199.
256. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr*. 1985;41:810–7.
257. Ward LC. Electrical bioimpedance: from the past to the future. *J Electr Bioimpedance*. 2021;12:1–2.
258. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Horwitz RI, Chertow GM. Phase angle, frailty and mortality in older adults. *J Gen Intern Med*. 2014;29(1):147–154.
259. Buscemi S, Batsis JA, Parrinello G, et al. Nutritional predictors of mortality after discharge in elderly patients on a medical ward. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(7):609–618.
260. Avram MM. Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2003;87:S53–S56.
261. Pillon L, Piccoli A, Lowrie EG, Lazarus JM, Chertow GM. Vector length as a proxy for the adequacy of ultrafiltration in hemodialysis. *Kidney Int*. 2004;66(3):1266–1271.
262. Amarpali Brar and Mariana Markell. Impact of gender and gender disparities in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Mar;28(2):178–182.

263. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC and Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018 14 (3):151-164.
264. Valma Harjutsalo and Per-Henrik Groop. Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Disease* 2014; 21:260-266.
265. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87: 4-14.
266. Shastri S, Tighiouart H, Katz R, Rifkin DE, Fried LF, Shlipak MG, y cols. Chronic Kidney Disease in Octogenarians. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1410–1417.
267. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS y cols. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2758-2765.
268. Vandana Menon and Mark J. Sarnak. The Epidemiology of Chronic Kidney Disease Stages 1 to 4 and Cardiovascular Disease: A High-Risk Combination. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45:223–232.
269. Martinez-Castelao A, Gorriz JL, Portoles JM, y cols. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2011;12:53.
270. Hazzan AD, Halinski C, Agoritsas S, Fishbane S and DeVita MV. Epidemiology and Challenges to the Management of Advanced CKD. *Adv. Chronic Kidney Dis* 2016; 23: 217-221
271. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein–energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol.* 2009;29:3–14.
272. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr.* 2015;18(3):254–62.
273. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(2):223–230.
274. Jones C, Akbani H, Croft D, Worth D. The relationship between serum albumin and hydration status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2002;12:209–12.
275. Ikizler TA, Burrowes J, Byham-Gray L, Campbell K, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(3 Suppl 1):S1-S107.
276. Piccoli GB, Cederholm T, Avesani CM, Bakker SJL, Bellizzi V, Cuerda C y cols. Nutritional status and the risk of malnutrition in older adults with chronic kidney disease e implications for low protein intake and nutritional care: A critical review endorsed by ERN-ERA and ESPEN. *Clinical Nutrition* 2023; 42:443-457.

277. Myron Johnson A, Merlini G, Sheldon J, Ichihara K. Clinical indications for plasma protein assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:419-426.
278. Chertow GM, Ackrt K, Lew NL, Lazarus M, Loerie EG. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 2552-2517
279. Rambod M, Kovesdy CP, Bross R, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of serum prealbumin and its changes over time with clinical outcomes and survival in patients receiving hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:1485–1494.
280. Lee JL, Oh ES, Lee RW, Finucane TE. Serum albumin and prealbumin in calorically restricted, nondiseased individuals: a systematic review. *Am J Med.* 2015;128(9):1023.e1–22.
281. Barril G, Nogueira A, Alvarez-García G, Núñez A, Sánchez-González C and Ruperto M. Nutritional Predictors of Mortality after 10 Years of Follow-Up in Patients with Chronic Kidney Disease at a Multidisciplinary Unit of Advanced Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2022;14:3848.
282. Kopple JD, Mehrotra R, Suppasundh O, Kalantar-Zadeh K. Observations with regard to the National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines concerning serum transthyretin in chronic renal failure. *Clin Chem Lab Med.* 2002; 40:1308–1312.
283. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, y cols Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1526–1533, 2008.
284. Kooman JP, Broers NJ, Usvyat L, Thijssen S, van der Sande FM, Cornelis T y cols. Out of control: accelerated aging in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 28: 48–54, 2013.
285. Isakova T, Gutierrez OM, Patel NM, Andress DL, Wolf M, and Levin A. Vitamin D Deficiency, Inflammation, and Albuminuria in Chronic Kidney Disease: Complex Interactions. *Journal of Renal Nutrition*, 2011;21:295–302.
286. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G et al. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *J. Intern. Med.* 2003; 254: 132–139.
287. T. Alp Ikizler. Using and Interpreting Serum Albumin and Prealbumin as Nutritional Markers in Patients on Chronic Dialysis. *Semin Dial* 2014; 27:590-592.
288. Koa GJ, Obia Y, Tortoricia AR, and Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017, 20:77–85.
289. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE y cols. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group. *JAMDA* 2013; 14: 542-559.

290. Isaka Y. Optimal Protein Intake in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Sarcopenia: An Overview. *Nutrients* 2021; 13: 1205.
291. Dąbek B, Dybiec J, Frąk W, Fularski P, Lisińska W, Radzioch E, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Novel Therapeutic Approaches in the Management of Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023;11:2746.
292. Kiuchi A, Ohashi Y, Tai R, Aoki T, Mizuiri S, Ogura T y cols. Association between Low Dietary Protein Intake and Geriatric Nutrition Risk Index in Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Nutrients* 2016; 8:662.
293. Ruperto M, and Barril G. Nutritional Status, Body Composition, and Inflammation Profile in Older Patients with Advanced Chronic Kidney Disease Stage 4–5: A Case-Control Study. *Nutrients* 2022, 14, 3650.
294. Ramon, J.M.; Subira, C. Prevalence of malnutrition in the elderly Spanish population. *Med. Clin.* 2001, 117, 766–770.
295. Tsai, M.-T.; Liu, H.-C.; Huang, T.-P. The impact of malnutritional status on survival in elderly hemodialysis patients. *J. Chin. Med. Assoc.* 2016, 79, 309–313.
296. Kato, M.; Sugihara, S.; Hirai, M.; Yamada, K.; Yanagihara, K.; Yamamoto, K. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. J.* 2013; 77: 705–711.
297. Nishi, I.; Seo, Y.; Hamada-Harimura, Y.; Yamamoto, M.; Ishizu, T.; Sugano, A.; Sato, K.; Sai, S.; Obara, K.; Suzuki, S. y cols. Geriatric nutritional risk index predicts all-cause deaths in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Hear. Fail.* 2019; 6: 396–405.
298. Stenvinkel, P.; Haimburger, O.; Paultre, F.; Diczfalusy, U.; Wang, T.; Berglund, L.; Jogestrand, T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999, 55, 1899–1911.
299. Bonanni A, Mannucci I, Daniela Verzola D, Sofia A, Saffioti S, Gianneta E and Garibotto G. Protein-Energy Wasting and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011; 8: 1631-1654.
300. Barril G, Nogueira A, Ruperto M, Castrod Y, Sánchez-Tomero JA. Influence of dietary protein intake on body composition in chronic kidney disease patients in stages 3–5: A cross-sectional study. *Nefrología* 2018; 38(6):647–654.
301. Pérez-Torres A, González García ME, San José-Valiente B, Bajo Rubio MA, Celadilla Díez O, López-Sobalerc AM. y Selgas R. Síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica avanzada: prevalencia y características clínicas específicas. *Nefrología* 2018;38(2):141–151.
302. Koppe L and Mak RH. Is There a Need to “Modernize” and “Simplify” the Diagnostic Criteria of Protein-Energy Wasting?. *Semin Nephro* 2023; 43:151403.

303. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clin Nutr* 2013;32:294-299.
304. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J.Parenter Enteral Nutr* 2006; 30:309-16.
305. Beberashvili I, Azar A, Sinuani I, et al. Bioimpedance phase angle predicts muscle function, quality of life and clinical outcome in maintenance hemodialysis patients. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 683-9.
306. Cavalcanti de Pontes Araújo A, Coelho Cabral P, de Cássia da Silva Almeida Lira R, Corrêa Viana A C, da Silveira Silva R L, da Silva Diniz A, Oliveira dos Santos A C. Is low phase angle a risk indicator for frailty and pre-frailty among community-dwelling older adults?. *Medicine* 2023; 102:22.
307. Custodio Martins P, Alencar Souza Alves Junior C, Monica Silva A, Santos Silva DA. Phase angle and body composition: A scoping review. *Clinical Nutrition ESPEN* 2023; 56: 237-250.
308. Jensen B, Braun W, Both M, Gallagher D, Clark P, Gonzalez DL, Bosy-Westphal A. Configuration of bioelectrical impedance measurements affects results for phase angle. *Med Eng Phys* 2020;84:10-15.
309. Avesani CM, Carrero JJ, Axelsson JQ, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: partners in crime. *Kidney international* 2006; 70:S8-13.
310. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Adipose Tissue and its Relation to Inflammation: The Role of Adipokines. *J Ren Nutr* 2005;15:131-136.
311. Wang ZM, Pierson Jr RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(1):19-28.
312. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH, Kooman JP. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(1):243-248.
313. Cigarran, S. Barril, G. Cirugeda, A. Bernis, C. Aguilera, A. Sanz, P. Herraes, I. Alegre, L. Selgas, R. Hypoalbuminemia is also a marker of fluid excess determined by bioelectrical impedance parameters in dialysis patients. *Ther Apher Dial*.2007 Apr;11(2):114-20.
314. Bellido D, García-García C, Talluri A, Lukaski HC, García-Almeida JM. Future lines of research on phase angle: Strengths and limitations. *Rev Endocr Metab Disord*.2023 Jun;24(3):563-583.
315. H.M. Shizgal. Validation of the Measurement of Body Composition from Whole Body Bioelectric Impedance. *Infusionstherapie* 1990 ; 17 (suppl 3): 67 - 74.

316. De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J Appl Physiol* 1997;82(5):1542-1558.
317. Wang Z, St-Onge MP, Lecumberri B, Pi-Sunyer FX, Heshka S, Wang J, Kotler DP, Gallagher D, Wielopolski L, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. Body cell mass: Model development and validation at the cellular level of body composition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 ;286 (1):E123-E128.
318. Dittmar M and Reber H. Validation of Different Bioimpedance Analyzers for Predicting Cell Mass Against Whole-Body Counting of Potassium (40K) as a Reference Method. *Am. J. Hum. Biol.* 2004;16:697-703.
319. Talluri A, Liedtke R, Mohamed EI, Maiolo C, Martinoli R, De Lorenzo A. The application of body cell mass index for studying muscle mass changes in health and disease conditions. *Acta Diabetol.* 2003;40 (Suppl 1):S286-289.
320. Talluri T. Qualitative human body composition analysis assessed with bioelectrical impedance. *Coll Antropol* 1998;22:427-432.
321. Clark BC, Manini TM. What is dynapenia?. *Nutrition* 2012 May;28(5):495-503.
322. de Amorim GJ, Calado CKM, Souza de Oliveira BC, Araujo RPO, Filgueira TO, de Sousa Fernandes MS, Castoldi A, Vajgel G, Valente LM, de Lima-Filho JL, Carvalho PRC, Souto FO. Sarcopenia in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients: Prevalence and Associated Factors. *Front Med (Lausanne).* 2022 ; 7;9:854410.
323. Sánchez Tocino ML, Cigarrán S, Ureña P, González Casaus ML, Mas-Fontao S, Gracia Iguacel C, Ortiz A y Gonzalez Parra E. Definición y evolución del concepto de sarcopenia. *Nefrología* 2023 DOI: 10.1016/j.nefro.2023.08.001
324. Wang C, Guo X, Xu X, Liang S, Wang W, Zhu F, Wang S, Wu J, Zhang L, Sun X, Chen X, Cai G; Association between sarcopenia and frailty in elderly patients with chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023 Aug;14(4):1855-1864.
325. Câmara, N.O.; Iseki, K.; Kramer, H.; Liu, Z.H.; Sharma, K. Kidney disease and obesity: Epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017, 13, 181-190.
326. Strain GW, Wang J, Gagner M, Pomp A, Inabnet WB, Heymsfield SB. Bioimpedance for severe obesity: comparing research methods for total body water and resting energy expenditure. *Obesity (Silver Spring)* 2008 (8):1953-1956.
327. Hill CJ, Cardwell CR, Maxwell AP, Young RJ, Matthews B, O'Donoghue DJ, Fogarty DG. Obesity and kidney disease in type 1 and 2 diabetes: an analysis of the National Diabetes Audit. *QJM.* 2013 ;106 (10):933-942.
328. Pérez de Heredia F, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2012 ;71(2):332-338

329. Zoccali C, Mark PB, Sarafidis P, Agarwal R, Adamczak M, Bueno de Oliveira R y cols. Diagnosis of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023 Nov;19: 733-746.
330. Tonelli, M., Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M y cols. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2034–2047.
331. Matsushita K, Ballew SH, Wang AYM, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022; 18: 696-707.
332. Duk-Hee Kang, Wei Chen. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: New Understanding of an Old Problem. *Semin Nephrol* 2011;31:447-452.
333. Alan S Go 1, Glenn M Chertow, Dongjie Fan, Charles E McCulloch, Chi-yuan Hsu. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 ;351(13):1296-1305.
334. González-Islas D, Arámbula-Garza E, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Keirns-Davies C, Salgado-Fernández F, y cols. Body composition changes assessment by bioelectrical impedance vectorial analysis in right heart failure and left heart failure. *Heart Lung.* 2020;49(1):42-47.
335. Castillo-Martínez L, Colín-Ramírez E, Orea-Tejeda A, González Islas DG, Rodríguez García WD, Santillán Díaz C y cols. Cachexia assessed by bioimpedance vector analysis as a prognostic indicator in chronic stable heart failure patients *Nutrition.* 2012;28(9):886-891.
336. Krishnasamy R, Isbel NM, Hawley CM, Pascoe EM, Burrage M, Leano R y cols. Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PLoS One.* 2015 May 15;10(5):e 0127044.
337. Christensen J, Landler NE, Olsen FJ, Feldt-Rasmussen B, Hansen D, Kamper AL y cols. Left ventricular structure and function in patients with chronic kidney disease assessed by 3D echocardiography: the CPH-CKD ECHO study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021. epub ahead doi: 10.1007/s10554-021-02507-6.
338. Gracia M, Betriu A, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernández E, Valdivielso JM and NEFRONA Investigators. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 ;11(2):287-296.
339. Arroyo D, Betriu A, Martínez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E; investigators from the NEFRONA study: Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: Baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol* 15: 168, 2014.

340. Fowkes G.F.R, Aboyans V, Fowkes F.J.I, McDermott M.M., Sampson UKA, and Michael H. Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Mar;14(3):156-170.
341. Hishida M, Menez S, and Matsushita K. Peripheral Artery Disease in CKD: Anatomically Peripheral But Clinically Central *Am J Kidney Dis.* 2020 ; 75(5):687-68.
342. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, et al. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):718-728.
343. Neytchev O, Erlandsson H, Witasp A, Nordfors L, Qureshi AR, Iseri K, y cols Epigenetic clocks indicate that kidney transplantation and not dialysis mitigate the effects of renal ageing. *J Intern Med.* 2024; 295(1):79-90.
344. Li A, Koch Z and Trey Ideker T. Epigenetic aging: Biological age prediction and informing a mechanistic theory of aging. *J Intern Med.* 2022;292:733–744.
345. Hannan M, Chen J, Hsu J, Zhang X, Saunders MR, Brown J, y cols on behalf of CRIC Study Investigators. Frailty and Cardiovascular Outcomes in Adults With CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2024; 83(2):208-215.
346. Nagarajua SP, Shenoya SV, Gupta A. Frailty in end stage renal disease: Current perspectives. *Nefrología* 2022;4 2(5):531–539
347. Sergi G, Veronese N, Fontana L, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10):976-983.
348. de Pontes Araújo AC, Cabral PC, da Silva Almeida Lira RdC, Corrêa Viana AC, da Silveira Silva RL, da Silva Diniz A y cols. Is low phase angle a risk indicator for frailty and pre-frailty among community-dwelling older adults? *Medicine (Baltimore).* 2023;102(22):e33982.
349. Zhang F, Wang H, Bai Y, Zhang Y, Huang L and Huachun Zhang. Prevalence of physical frailty and impact on survival in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology* 2023; 24:258.
350. Guo Y, Zhang M, Ye T, Wang Z and Yao, Y. Application of Bioelectrical Impedance Analysis in Nutritional Management of Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2023; 15: 3941.
351. Han, B.G.; Lee, J.Y.; Kim, J.S.; Yang, J.W. Decreased Bioimpedance Phase Angle in Patients with Diabetic Chronic Kidney Disease Stage 5. *Nutrients* 2019, 11, 2874.

352. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep 7;12(9):1386-1398.
353. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Saunak S, Kala Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages?. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):846-853.

A wireframe human figure is centered on a solid blue background. The figure is composed of a network of white lines and dots, representing a skeletal or digital structure. The figure stands on a small, white, rectangular platform. Two thin white lines extend from the platform, curving upwards and outwards to frame the lower part of the figure. The text "IX. ANEXOS" is overlaid in the center of the figure's torso in a bold, white, sans-serif font.

IX. ANEXOS

ANEXO I. CERTIFICACIÓN DE BUENA PRACTICA CLÍNICA



ANEXO II. MODELO CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL/LA PARTICIPANTE ADULTO/A

NOTA: Utilizar en estudios de investigación OBSERVACIONALES en los que se recojan SOLO DATOS. Descartar las opciones que no corresponden con las características del estudio, eliminar todas las anotaciones que aparecen en azul y cubrir los apartados punteados. Se debe tener en cuenta que el comité tras la evaluación de cada estudio concreto podrá solicitar que se amplíen o retiren algunos de los contenidos.

TÍTULO DEL ESTUDIO:

INVESTIGADOR (Nombre y apellidos):

CENTRO:

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de _____ . Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea puede llevar el documento, consultarlo con otras personas y tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no. La participación en este estudio es completamente voluntaria. Ud. puede decidir no participar o, se acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con con los profesionales sanitarios que le atienden ni a la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho. ¿Cuál es la finalidad del estudio? [En este apartado deben relatarse, en lenguaje no técnico y de manera simple, los objetivos genéricos del estudio, su importancia para la investigación y la razón por la que se precisa la participación de personas] ¿Por qué me ofrecen participar a mí? Ud. es invitado a participar porque padece/está diagnosticado de...../ o si es grupo control por qué no padece el problema/enfermedad objeto de estudio. ¿En que consiste mi participación? [Explicar los procedimientos que serán de aplicación en el sujeto de investigación: consulta de datos en la historia clínica, entrevista, cuestionarios, utilización de resultados de pruebas ya realizadas... Aclarar si existe la posibilidad de contactar con el participante con posterioridad para conseguir nuevos datos. Es especialmente importante aclarar en que varía de la práctica clínica habitual su participación en el estudio] Su participación tendrá una duración total estimada de.....

[Indicar el tiempo que tendrá que dedicarle el participante al estudio, por ej. los veinte minutos adicionales a una visita programada para cubrir una encuesta] Versión: [número da versión], data [data da versión] Se deberán firmar dos modelos, uno será entregado al participante y otro será conservado por el responsable del estudio de investigación ¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación? [Relatar las posibles molestias/inconvenientes que puede llevar su participación en el estudio, por ej. el tiempo dedicado a tener que responder a una encuesta; o incluir “Su participación no implica molestias adicionales a las de la práctica asistencial habitual”] ¿Obtendré algún beneficio por participar? No se espera que Ud. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre..... [enfermedad o condición de estudio]. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas. ¿Recibiré la información que se obtenga del estudio? Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. ¿Se publicarán los resultados de este estudio? Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que permita la identificación de los participantes. Información referente a sus datos: La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente. La institución en la que se desarrolla esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos, pudiendo contactar con el Delegado/a de Protección de Datos a través de los siguientes medios: correo electrónico:/Tfno.:..... Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados de modo: (escoger una de las dos opciones de tratamiento de datos y descartar la otra) - Anonimizados, es decir, que usted no podrá ser identificado ni siquiera por el equipo investigador. (Es importante que se tenga en consideración que en este caso no se recogerá fecha de nacimiento, ni iniciales, ni número de historia, ni ningún otro dato que pueda facilitar la re-identificación del participante) - Seudonimizados (Codificados), la seudonimización es el tratamiento de datos personales de manera tal que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se use información adicional. En este estudio solamente el equipo investigador conocerá el código que permitirá saber su identidad. La normativa que regula el tratamiento de datos de personas, le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de los mismos. También puede solicitar una copia de éstos o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad). Para ejercer estos derechos puede Ud. dirigirse al Delegado/a de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto antes indicados o al investigador/a principal de este estudio en el correo electrónico:

y/o tño Así mismo, Ud. tiene derecho a interponer una reclamación ante la haya sido respetado. (En el caso de que los datos sean recogidos anónimos no procede el párrafo previo dado que la información recogida no tiene relación con una persona física identificada o identificable). Únicamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información se transmita a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al establecido por la normativa española y europea. Versión: [número da versión], data [data da versión] Se deberán firmar dos modelos, uno será entregado al participante y otro será conservado por el responsable del estudio de investigación Al finalizar el estudio, o el plazo legal establecido, los datos recogidos serán eliminados o guardados anónimos para su uso en futuras investigaciones según lo que Ud. escoja en la hoja de firma del consentimiento. (No será de aplicación si ya han sido recogidos anonimizados). ¿Existen intereses económicos en este estudio? Esta investigación es promovida por..... con fondos aportados por [organismo, empresa, etc. que aporta fondos para el estudio]. [Elegir una de las opciones]: El investigador será remunerado por las actividades de captación y seguimiento de los pacientes [o]: El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio. Ud. no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes; en este caso, Ud. no participará de los beneficios económicos originados. ¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio? Ud. puede contactar con..... [Nombre del investigador] en el teléfono..... [Teléfono en el que pueda responder el investigador] y/o el correo electrónico..... Muchas gracias por su colaboración Versión: [número da versión], data [data da versión] Se deberán firmar dos modelos, uno será entregado al participante y otro será conservado por el responsable del estudio.

ANEXO III. TEST TIMI RIESGO DE HOSPITALIZACIÓN POR IC EN DIABÉTICOS

TIMI Risk Score for HF in Diabetes

1. Prior heart failure? Yes (+2)
2. History of atrial fibrillation? Yes (+1)
3. Coronary artery disease? Yes (+1)
4. E GFR < 60 ml/min/1.73*m2? Yes (+1)
5. Urine albumin-to-creatinine ratio >300 mg/g? Yes (+2)
6. – or –
7. Urine albumin-to-creatinine ratio 30-300 mg/g? Yes (+1)

SIGNIFICADO

0 Points	Incidence rate of hospitalization for heart failure: 2.4 (per 1000 patient-years)
1 Point	Incidence rate of hospitalization for heart failure: 4.4 (per 1000 patient-years)
2 Points	Incidence rate of hospitalization for heart failure: 13.1 (per 1000 patient-years)
3 Points	Incidence rate of hospitalization for heart failure: 28.7 (per 1000 patient-years)
4 Points	Incidence rate of hospitalization for heart failure: 56.1 (per 1000 patient-years)
5 Points	Incidence rate of hospitalization for heart failure: 56.1 (per 1000 patient-years)
6 Points	Incidence rate of hospitalization for heart failure: 56.1 (per 1000 patient-years)
7 Points	Incidence rate of hospitalization for heart failure: 56.1 (per 1000 patient-years)
8 Points	Incidence rate of hospitalization for heart failure: 56.1 (per 1000 patient-years)

