



**FRESENIUS
KABI**

caring for life



BiblioM@il

Renal

Búsqueda bibliográfica sobre Síndrome de Desgaste
Proteico-Energético en la Enfermedad Renal Crónica.

Dra Yanet Parodis López
Médico Especialista en Nefrología
Las Palmas de GC

| OCTUBRE 2020





ÍNDICE



Geriatric Nutritional Risk Index Is Predictive of Subjective Global Assessment and Dialysis Malnutrition Scores in Elderly Patients on Hemodialysis

3



Functional iron deficiency in patients on hemodialysis: prevalence, nutritional assessment, and biomarkers of oxidative stress and inflammation

7

La **autora** de la búsqueda bibliográfica y contenido de **BiblioM@il Nefrología** es la **Dra Yanet Parodis Lopez**, médico especialista en Nefrología en Las Palmas de Gran Canarias



Geriatric Nutritional Risk Index Is Predictive of Subjective Global Assessment and Dialysis Malnutrition Scores in Elderly Patients on Hemodialysis

LINK

Leonardo Spatola, MD, Silvia Finazzi, MD, Silvia Santostasi, MD, Claudio Angelini, MD, and Salvatore Badalamenti, MD, PhD

Se trata de un estudio que intenta demostrar la real utilidad del índice de riesgo nutricional geriátrico (GNRI) como predictor de desnutrición, al correlacionar este score, con la valoración global subjetiva (SGA) y con el índice de malnutrición de diálisis (DMS), en 71 pacientes de edad avanzada en hemodiálisis (HD).

Justificación

A pesar de la elevada frecuencia de desnutrición en pacientes en HD (20-60%), su diagnóstico continúa siendo uno de los desafíos más complicados en esta población. La utilidad de los estudios analíticos que habitualmente se utilizan para evaluar y monitorizar este estado (albúmina sérica, transferrina, ferritina y la tasa de catabolismo proteico normalizado) podría verse influenciada por factores como la inflamación, las infecciones o la sobrehidratación que acontece en estos enfermos.

Los scores SGA, DMS y GNRI se han usado en el diagnóstico de desnutrición con resultados exitosos en la práctica clínica médica, al adicionar datos de la historia clínica y del examen físico de los enfermos que complementan a los marcadores bioquímicos. No obstante, la utilidad de su uso en conjunto, necesita ser probada especialmente en pacientes añosos y en HD.

Métodos:

Es un estudio transversal realizado en 71 pacientes cuyos criterios de inclusión fueron pacientes en HD durante al menos 3 meses y con ≥ 65 años de edad.

Los criterios de exclusión fueron enfermos incidentes, aquellos que procedían de diálisis peritoneal o trasplante renal en los 6 meses previos al comienzo del análisis observacional, y pacientes con cáncer.

Los scores SGA, DMS, y GNRI se calcularon por un mismo nefrólogo, que debía de tener al menos 3 años de experiencia en el tratamiento de pacientes en HD.

La SGA es una escala de 4 puntos que consta de seis componentes: tres basados en el historial de pérdida de peso del paciente, ingesta dietética y síntomas gastrointestinales y tres basados en el grado de desgaste muscular, la presencia de edema y la pérdida de grasa subcutánea. Esta escala oscila entre 1 (bien nutrido) y 3 (desnutrido), mientras que el score DMS es un sistema de puntuación semicuantitativo derivado de la anterior SGA y consta de siete elementos para evaluar la desnutrición en pacientes en HD.

En el score DMS los parámetros a considerar están relacionados con el historial médico del paciente en los últimos 6 meses: cambio de peso corporal, ingesta dietética, síntomas gastrointestinales, capacidad funcional y comorbilidad (incluyendo el tiempo en HD y la edad del paciente). Por otra parte se incluyen parámetros relacionados con el examen físico como aumento/disminución de la grasa subcutánea (debajo de los ojos, tríceps, bíceps, pecho) y signos de desgaste muscular (sien, clavícula, escápula costillas, cuádriceps y músculos interóseos).

Cada ítem es puntuado de 1 a 5 según la gravedad, por lo que el DMS tiene un rango entre 7 (normal) y 35 (gravemente desnutrido).

Finalmente, el GNRI se calculó a partir de la albúmina basal y el peso corporal usando la fórmula: $GNRI = (14.89 \times \text{albúmina [mg / dL]}) + (41.7 \times [\text{peso corporal} / \text{peso corporal ideal}])$.

El peso corporal se calculó como el peso promedio pos HD (en kg), durante las 3 últimas sesiones de HD.

El peso corporal ideal se calculó a partir de la altura del paciente y un índice de masa corporal (IMC) de 22. El índice peso corporal/peso corporal ideal se calculó como 1 cuando el peso corporal real excedía el peso corporal ideal según la literatura.

El GNRI se analizó como variable continua y como categórica, y en este último caso, utilizamos $GNRI < 91.2$ como agente predictor que, según datos publicados en la literatura, demostraron este valor como un índice claro de desnutrición en pacientes en HD.

Resultados:

En la siguiente tabla se muestran los datos demográficos, clínicos y analíticos.

Tabla 1

Clinical and Demographical Data of 71 Patients on Maintenance HD

Clinical Data	Value
Age	77.15 ± 5.89
Race	Caucasian
Gender, % (F/M)	34/66
Diabetes, % (Y/N)	48/52
HF/HDF, %	84/16
Albumin (g/dL)	3.36 ± 0.41
nPCR (g/Kg/day)	1.31 ± 0.36
Hb (g/dL)	10.83 ± 1.22
P (mEq/L)	1.54 ± 0.41
Calcium (mEq/L)	2.23 ± 0.18
PTH (pg/mL)	213.53 ± 152.86
BUN (mg/dL)	137.10 ± 35.81
Kt/V	1.35 ± 0.26
BMI (kg/m ²)	24.96 ± 5.68
CVE, % (Y/N)	64/36
SGA	1.76 ± 0.74
DMS	13.34 ± 4.51
GNRI	91.84 ± 6.13

BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; CVE, cardiovascular event; DMS, Dialysis Malnutrition Score; F/M, female/male; GNRI, Geriatric Nutritional Risk Index; Hb, hemoglobin; HD, hemodialysis; HDF, on-line hemodiafiltration; HF, high-flux hemodialysis; nPCR, normalized protein catabolic rate; P, phosphoremia; PTH, Parathyroid Hormone; SD, Standard deviation; SGA, Subjective Global Assessment, Y/N, yes/no. Data are presented as mean ± SD or percentage.

El análisis de regresión lineal entre datos analíticos y las puntuaciones de desnutrición señalaron que tanto la albúmina como el GNRI se relacionaron negativamente y de forma significativa con los scores SGA y DMS (Tabla 2).

Tabla 2

Linear Regression Analysis Between Biohumoral Data and Malnutritional Scores

Data	SGA, B (95% CI) P	DMS, B (95% CI) P
Albumin	-0.81 (-1.20; -0.42) 0.00	-4.57 (-6.96; -2.81) 0.00
nPCR	-0.37 (-0.85; 0.11) 0.13	-1.24 (-4.20; 1.71) 0.40
BUN	-0.00 (-0.01; 0.00) 0.37	0.31 (-3.77; 4.40) 0.87
P	0.10 (-0.33; 0.54) 0.63	0.06 (-2.56; 2.70) 0.95
PH	-1.86 (-4.5; 0.77) 0.16	-9.41 (-25.43; 6.61) 0.24
Hb	-0.01 (-0.1; 0.00) 0.29	-0.02 (-0.06; 0.02) 0.30
Kt/V	0.16 (-0.51; 0.84) 0.64	0.31 (-3.77; 4.41) 0.87
GNRI	-0.05 (-0.08; -0.02) 0.00	-0.30 (-0.46; -0.14) 0.00

B, standardized regression coefficient; BUN, blood urea nitrogen; CI, confidence interval; DMS, Dialysis Malnutrition Score; GNRI, Geriatric Nutritional Risk Index; Hb, hemoglobin; nPCR, normalized protein catabolic rate; P, phosphoremia; PH, Blood, Ph; SGA, Subjective global Assessment.

Albumin and GNRI were significantly related to malnutrition scores SGA and DMS. Statistical significance was set at the level of $P < 0.05$. Albumin and GNRI are written in bold values to highlight the significant results in the statistical analysis.

En los hombres, el score GNRI fue negativamente relacionado con SGA y DMS: B, -0.06 (IC del 95%, -0,10 a -0,36) p=0 y B, -0,38 (IC del 95% -0,59 a -0,17) p=0, mientras que en las mujeres, el score GNRI se relacionó significativamente solo con la SGA (B, -0.05 [IC del 95%, -0,09 a -0,00] p=0,03) y no con el DMS (B, -0,24 [IC del 95%, -0,51 a 0,23] p=0,07), incluso en presencia de una asociación negativa.

Igualmente, el análisis de regresión logística relacionó el score GNRI como un factor protector frente a la desnutrición al encontrar que por cada aumento de 1 unidad del mismo se asoció con aproximadamente un 26% de disminución en el riesgo de tener un SGA=3 y con una disminución del 15% en el riesgo de tener un DMS >13 (Tabla 3).

Este resultado fue confirmado en ambos modelos logísticos complejos: modelo 1, incluída la edad, género, diabetes y modelo 2 que incluyó el modelo 1 más hemoglobina, fosfato, dosis de diálisis (Kt / V) y BUN.

Es de destacar que también evaluamos el GNRI como una variable categórica y valores de este parámetro < 91,2 se asoció con un riesgo seis veces mayor de tener una SGA=3 y un riesgo tres veces mayor de tener un DMS>13 que con un GNRI ≥ 91.2. (Tabla 3).

Tabla 3

Logistic Regression Analysis

Data	Model 1, OR (95% CI) P	Model 2, OR (95% CI) P
With SGA as the dependent variable		
GNRI	0.74 (0.63; 0.87) 0.00	0.71 (0.59; 0.87) 0.00
GNRI < 91.2	6.74 (1.54; 29.45) 0.01	6.68 (1.44; 30.94) 0.01
With DMS as the dependent variable		
GNRI	0.85 (0.76; 0.95) 0.00	0.84 (0.75; 0.95) 0.00
GNRI < 91.2	3.29 (1.08; 10.05) 0.03	3.61 (1.10; 11.83) 0.03

CI, confidence interval; DMS, Dialysis Malnutrition Score; GNRI, Geriatric Nutritional Risk Index; SGA, Subjective Global Assessment. Model 1 includes age, gender (female), and diabetes status. Model 2 includes model 1 plus hemoglobin, phosphate, Kt/V, and blood urea nitrogen. Statistical Significance was set at the level of P < .05.

No existieron diferencias entre los datos analíticos, clínicos y el score GNRI entre pacientes masculinos y femeninos en HD, excepto en relación a la dosis de diálisis (Kt / V) (Tabla 4).

Tabla 4

Clinical and Demographical Data of Female Patients on HD

Data	Male Patients (47)	Female Patients (24)	P Value (24)
Age	77.23 ± 6.14	77 ± 5.51	
Diabetes (%)	25 (53)	9 (38)	.15
HF (%)	39 (83)	21 (86)	.45
Albumin (g/dL)	3.41 ± 0.38	3.27 ± 0.45	.87
nPCR (g/Kg/day)	1.3 ± 0.46	1.31 ± 0.31	.98
Hb (g/dL)	10.95 ± 1.25	10.53 ± 1.13	.15
P (mEq/L)	1.54 ± 0.43	1.54 ± 0.37	.87
Calcium (mEq/L)	2.24 ± 0.2	2.2 ± 0.14	.55
PTH (pg/mL)	201.8 ± 101.8	246 ± 195.6	.5
BUN (mg/dL)	139.71 ± 37.6	132 ± 31.2	.45
Kt/V	1.28 ± 0.2	1.49 ± 0.32	.00
BMI (kg/m ²)	25.76 ± 5.48	23.4 ± 5.84	.08
Previous CVE (%)	33 (70)	12 (50)	.08
SGA	1.79 ± 0.75	1.75 ± 0.79	.80
DMS	13.72 ± 4.55	12.58 ± 4.41	.13
GNRI	92.51 ± 5.75	90.52 ± 6.74	.27

BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; CVE, cardiovascular event; DMS, Dialysis Malnutrition Score; GNRI, Geriatric Nutritional Risk Index, Hb, hemoglobin; HD, hemodialysis; HF, high flux hemodialysis; nPCR, normalized protein catabolic rate; P, phosphorenia, PTH, parathyroid hormone; SD, standard deviation; SGA Subjective Global Assessment. Data are presented as mean ± SD or percentage. Statistical significance was at the level of P < .05.

Finalmente, se analiza por separado el impacto del score GNRI como variable continua y categórica en ambos sexos para predecir SGA=3 y DMS>13, siendo el GNRI un predictor significativo de desnutrición en el sexo masculino (Tabla 5).

Tabla 5

Logistic Regression Analysis Separately for Both Genders

Data	Model 1, OR (95% CI) P	Model 2, OR (95% CI) P
Male patients		
GNRI	0.68 (0.53; 0.86) 0.02	0.72 (0.59; 0.89) 0.00
GNRI < 91.2	22.4 (2.5; 202.3) 0.00	8.17 (2.14; 31.1) 0.00
Female patients		
GNRI	0.82 (0.67; 0.99) 0.04	0.94 (0.82; 1.07) 0.36
GNRI < 91.2	1.35 (1.18; 10) 0.78	0.77 (0.14; 4.26) 0.77

CI, confidence interval; DMS, Dialysis Malnutrition Score; GNRI, Geriatric Nutritional Risk Index; SGA, Subjective Global Assessment. In male patients, GNRI, as both continuous and categorical variables, was a significant predictor for SGA and DMS. In female patients, GNRI, only as continuous data, was significantly related to malnutrition score SGA and not to DMS.

Por el contrario, en pacientes mujeres, solo el GNRI continuo fue un índice de pronóstico confiable para SGA=3.

Conclusiones

El score GNRI fue inicialmente desarrollado para reconocer a los pacientes geriátricos hospitalizados en riesgo de desnutrición. Se basa en el uso de parámetros tan simples como la albúmina sérica y el peso corporal y ha demostrado ser un indicador pronóstico confiable de morbilidad y mortalidad por desnutrición.

Estudios previos han notificado un punto de corte de 98 para este score como criterio de desnutrición en ancianos no en tratamiento de HD, en presencia de una albúmina de 3,8 g/dL y un 95% del ideal peso corporal.

El límite de 98 estipulado para pacientes geriátricos es superior al valor de 91,2 identificado en pacientes ancianos en HD, en presencia de albúmina de 3,5 g / dl y un IMC de 18,5 como criterios de desnutrición.

Generalmente se reconoce un GNRI < 91.2 como índice de desnutrición en pacientes en

HD porque se asocia con un menor porcentaje de grasa corporal y con menores valores tanto de albúmina como del grosor del pliegue cutáneo del tríceps inferior.

En este estudio se encontró una asociación negativa y significativa entre el score GNRI y los scores SGA y DMS de tal manera que los valores más altos de GNRI predijeron mejores valores en estos puntajes de desnutrición.

Basado en la curva ROC, el GNRI mostró un corte óptimo de <100 en predecir la desnutrición con una sensibilidad y especificidad de 61,1% y 56,4%, respectivamente. Igualmente, el score GNRI ha demostrado ser un marcador más confiable de desnutrición en ambos sexos comparado con el score DMS.

El GNRI ha sido evaluado no solo como un score de desnutrición, sino también como marcador pronóstico tanto de mortalidad y progresión de la insuficiencia renal crónica a enfermedad renal crónica avanzada.

Igualmente, varios estudios han señalado el papel de GNRI como un predictor confiable de mortalidad por causas cardiovasculares o por cualquier causa en pacientes sometidos a diálisis crónica.



Comentarios Bibli@Experta

Este estudio presenta varias limitaciones y son: el pequeño tamaño muestral, el diseño transversal y el ser una investigación realizada en un único centro de HD.

No obstante, y a pesar de sus limitaciones, este artículo demostró una notable y bien definida relación entre el GNRI con la SGA y el score DMS, al ser evidente la relación significativa y negativa entre ellos.

Dicho lo anterior, el GNRI podría ser un índice simple y válido para evaluar la desnutrición en pacientes en HD.

A destacar que existen estudios que señalan al GNRI como el marcador de mayor precisión para evaluar el riesgo de desnutrición clasificado según el score MIS entre las diversas herramientas de evaluación nutricional. A pesar de esto, en este estudio, no se evaluó la relación entre GNRI y MIS porque ambas herramientas incluyen el factor "peso corporal", y esto podría conducir un sesgo en el análisis estadístico. Solo se analizó el GNRI como un índice predictivo pero en relación con los scores : SGA y DMS

Estudios previos de pacientes en HD crónica han encontrado que la prevalencia de desnutrición fue mayor en mujeres mediante el uso de DMS e igualmente se ha visto una relación negativa entre DMS y GNRI solo en pacientes femeninas en HD, mientras que en este estudio se ha demostrado una relación negativa pero solo en pacientes masculinos.

Una explicación del porqué los scores DMS y GNRI se relacionaron negativamente pero no significativamente ($p=0.09$) en el sexo femenino en este estudio, puede ser debido al pequeño tamaño de la muestra de pacientes examinados.

Merece mencionar que este estudio demuestra que el GNRI se relaciona tanto con SGA=3 como con DMS >13 de forma independiente con respecto a la edad, el sexo y el estado de diabetes, y esto cobra mayor importancia si se considera que la diabetes es una de las causas más frecuentes de ERT y de inicio de terapia de reemplazo renal en la mayoría de los países industrializados y en desarrollo. Como último comentario, se necesitan otros estudios con un tamaño de muestra mayor para definir mejor la relación entre valoraciones clínicas nutricionales objetivas y subjetivas y para garantizar una adecuada valoración de la desnutrición en personas.





Functional iron deficiency in patients on hemodialysis: prevalence, nutritional assessment, and biomarkers of oxidative stress and inflammation.

LINK

Juliana Carvalho Romagnolli Plastina, Vitor Y. Obara¹ Décio Sabbatini Barbosa, Helena Kaminami Morimoto, Edna Maria Vissoci Reiche, Andrea Graciano, Vinicius Daher Alvares Delfino

Se trata de un estudio en el cual se determinan los factores involucrados en la génesis del déficit funcional de hierro en pacientes en hemodiálisis (HD), la necesidad de usar suplementos férricos en estos enfermos y su relación con nutrición, inflamación y estrés oxidativo.

Justificación

La etiología de la anemia es multifactorial en pacientes en hemodiálisis (HD) siendo el déficit funcional o absoluto de hierro una de las principales causas de la inflamación y del estrés oxidativo.

Se ha descrito que la IL-6 aumenta los niveles séricos de hepcidina, una hormona peptídica derivada del hígado, que inhibe la absorción duodenal de hierro y la movilización de hierro en el sistema reticuloendotelial.

Igualmente la inflamación también se ha relacionado con una menor biodisponibilidad de hierro para la eritropoyesis así como con albúminas más bajas: un marcador sensible de desnutrición.

Por otra parte, el aumento del número de casos de hemosiderosis en pacientes en HD atribuida al excesivo reemplazo de hierro intravenoso ha llamado la atención de investigadores.

Según este artículo, se prescribe hierro intravenoso a pacientes con niveles de ferritina que oscilan entre 500 ng / dL y 1200 ng / dL en HD, cuando en individuos sanos, estos niveles pueden ser indicativos de hemosiderosis.

Dado lo anterior, se realiza esta investigación para evaluar la prevalencia de déficit funcional de hierro (DFH) en estos enfermos y su relación con parámetros clínicos y nutricionales así como con la inflamación y el estrés oxidativo.

Métodos

Estudio realizado en pacientes en dos unidades de HD en el sur de Brasil.

Fueron incluidos pacientes de 18 años o más con fístulas arterio-venosas (FAV) o injertos protésicos que llevaran al menos tres meses en este tratamiento.

Se excluyeron aquellos enfermos con catéteres de hemodiálisis temporales, antecedentes de cáncer o de infección activa que motivara hospitalización dentro de los 15 días previos al inicio del estudio, antecedentes de hepatitis B o C y aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Doscientos pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del estudio siendo excluidos 24.

Los 176 pacientes restantes se dividieron en dos grupos, un grupo con 65 pacientes con anemia y DFH caracterizado por niveles de ferritina >200 ng/dL y porcentaje saturación de transferrina < 20 %, y otro grupo con 111 pacientes con sobrecarga férrica en los cuales los niveles de ferritina eran > 500 ng/dL .

Medición de parámetros de inflamación

Los parámetros de inflamación medidos fueron: interleuquina 6 (IL-6) y PCR.

Los niveles séricos de PCR de alta sensibilidad (hs-CRP) fueron determinados por ensayo turbidimétrico (ARCHITECT c8000, Architecto, Laboratorio Abbott, Abbott Park, IL, EE. UU.).

Los niveles de IL-6 se cuantificaron con la ayuda de un kit disponible de eBioscience. Los resultados fueron expresados en pg/mL de suero.

Los coeficientes de variación intra e interensayo para todas las determinaciones fueron $< 5\%$.

Medición del estrés oxidativo

El estrés oxidativo se estudió por medio de los niveles de metabolitos de óxido nítrico - (NOx) ; cuantificación de productos proteicos de oxidación avanzada (AOPP) ; la valoración de la paraoxonasa; grupos sulfhidrilo; total, reducido, y glutatión oxidado.

Los niveles de NOx se evaluaron indirectamente a través de los niveles de nitritos en plasma basados en una adaptación del método descrito por Navarro-Gonzalez et al.

La AOPP plasmática se cuantificó según el método descrito por Witko-Sarsat et al.

Las lecturas de reacción de AOPP fueron realizadas en un espectrofotómetro Thermo Spectronic® Helios- α (Waltham, MA, EE. UU.) En una longitud de onda de 340 nm. Los niveles de AOPP se expresaron en $\mu\text{mol} / \text{L}$ de equivalentes de cloramina-T.

La actividad total de PON-1 se derivó de la tasa de hidrólisis de acetato de fenilo (fenol) basado en el método descrito por Richter, Jarvink Furlong.

La tasa de hidrólisis de acetato de fenilo se determinó con la ayuda de un lector de microplacas Perkin Elmer® EnSpire (Waltham, MA, EE.UU.) a una longitud de onda de 270 nm medida durante cuatro minutos (16 lecturas con 15 segundos intervalos entre ellos) a una temperatura de 25°C. La actividad se expresó en U/mL basado en el coeficiente de extinción molar del acetato de fenilo (1,31 mMol /Lcm-1).

Se evaluaron los grupos de proteína tiol en plasma con un espectrofotómetro descrito por Miao Lin Hu cuyo análisis se basa en la reacción entre el Ácido 5,5'-ditiobis- (2-nitrobenzoico) (DTNB) y un grupo proteico sulfhidrilo. Las lecturas de reacción fueron tomadas con un espectrofotómetro Thermo Spectronic® Helios- α (Waltham, MA, EE. UU.) en una longitud de onda de 412 nm. Los resultados se expresaron en $\mu\text{M} / \text{mg}$ de proteína.

El glutatión de los eritrocitos se cuantificó basándose en el método descrito por Tietze et al modificado por Anderson. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores al 10%.

Resultados

La prevalencia de anemia con DFH en este estudio fue del 36,9%.

La Tabla 1 muestra los datos clínicos, demográficos y epidemiológicos de todos los pacientes divididos entre aquellos con DFH y pacientes anémicos con sobrecarga de hierro.

Los niveles de hemoglobina fueron significativamente más bajos en individuos anémicos con DFH aunque los parámetros de inflamación y estrés oxidativo no fueron significativamente diferentes cuando los pacientes con DFH se compararon con individuos con sobrecarga de hierro (Tabla 2).

El hierro sérico, la transferrina, la capacidad total de unión al hierro, el porcentaje de saturación de transferrina, el índice de masa corporal (IMC) y la albúmina sérica fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. Igualmente, la ferritina y el óxido nítrico se correlacionaron estadísticamente (Tabla 3).

La tabla 4 muestra que las variables estudiadas fueron incapaces de explicar la leve correlación negativa observada entre ferritina y NOx.

Discusión

El análisis de los datos reveló que los valores de marcadores de la inflamación y el estrés oxidativo fueron similares entre los dos grupos (con o sin DFH).

No obstante, el hierro sérico fue significativamente mayor y el porcentaje de saturación de transferrina, la albúmina sérica, la hemoglobina, el hematocrito, el IMC, la circunferencia de la cintura y la circunferencia media del brazo fueron significativamente menores en el grupo con DFH.

Los niveles más bajos de albúmina sérica observados en el grupo de pacientes con DFH,

junto con los niveles más bajos de hemoglobina y hematocrito y menores valores de la circunferencia media del brazo parece indicar que, en ausencia de una diferencia en los parámetros de inflamación y estrés oxidativo entre los dos grupos, una asociación entre DFH y desnutrición.

Estudios clásicos sobre la síntesis de hemoglobina y hemoproteína, cuya función principal es transportar oxígeno de los pulmones a los tejidos, reveló la importancia de tener niveles adecuados de aminoácidos en suero para la síntesis de las cadenas polipeptídicas de las cadenas de globina presentes en esta proteína.

El hecho de que a los pacientes con DFH se les prescribiera más dosis mensuales de hierro que las personas sin DFH es una preocupación y un reflejo de un posible error en la prescripción de la terapia con hierro, ya que los pacientes de este grupo tienen niveles elevados de ferritina sérica y, por tanto, no deben de recibir dosis parenterales más altas de hierro que los pacientes anémicos con cierto grado de deficiencia absoluta de hierro teniendo en cuenta del riesgo de hemosiderosis.

El régimen prescrito a estos pacientes se basó en las directrices para el tratamiento de la anemia en personas con ERC presente en la Ordenanza 226 emitida por el Ministerio de Brasil Salud el 10 de mayo de 2010.

Aunque descrito por varios autores, los resultados presentados en nuestro estudio no

Tabla 1

Demographic, Epidemiological, Clinical, and Workup Characteristics of Patients with CKD, Functional Iron Deficiency, and Iron Overload

Variable	Functional iron deficiency (n=65)	Iron overload (n=111)	p
Hematocrit (%) (mean) (95%CI)	32.84 (31.47-34.22)	34.66 (33.70-35.62)	0.0288
Hemoglobin g/dL (mean) (95%CI)	11.09 (10.64-11.54)	11.83 (11.52-12.14)	0.0063
Serum iron (median) (µg/dL) (IQR)	47.40 (41.00-55.40)	90.70 (68.45-122.70)	< 0.0001 [†]
Ferritin (ng/mL) (median) (IQR)	1010.0 (568.3-1360.0)	1030.0 (739.4-1455.0)	0.2295

Variable	Functional iron deficiency (n=65)	Iron overload (n=111)	p
% transferrin saturation (median) (IQR)	0.170 (0.150-0.185)	0.310 (0.240-0.481)	< 0.0001 [†]
Transferrin (median) (mg/dL) (IQR)	208.0 (182.4-248.0)	233.3 (209.8-260.2)	0.0100 [§]
TIBC (mg/dL) (median) (IQR)	260.0 (228.0-310.0)	291.6 (262.2-325.2)	0.0100 [§]
Use of parenteral iron	44 (67.7%)	70 (63.1%)	0.6477
Monthly dose of parenteral iron (mg) (median) (IQR)	400 (200.0-400.0)	200 (200.0-400.0)	0.0027
Monthly dose of (IU)	32.000 (32.000-48.000)	32.000 (24.000-48.000)	0.7846
IL-6 (median) (pg/mL) (IQR)	6.78 (4.54-11.81)	6.96 (3.53-12.02)	0.6270
C-reactive protein (median) (mg/dL) (IQR)	9.10 (3.40-16.10)	6.30 (3.05-12.60)	0.1169
AOPP (µM of chloramine T equivalents) (median) (IQR)	175.28 (142.78-224.52)	187.70 (145.33-272.04)	0.2050
NOx (µM) (median) (IQR)	10.43 (8.36-15.16)	11.02(8.08-15.91)	0.7256
Sulfhydryl group (mM/mg of protein) (mean) (95%CI)	265.39 (249.83-280.95)	272.93 (261.47-284.39)	0.4340
Total glutathione (mM/g of Hb)	7.12 (5.99-8.22)	6.98 (6.17-7.95)	0.5188
Reduced glutathione (mM/g of Hb)	5.07 (4.37-5.90)	4.96 (4.28-5.64)	0.2786
Oxidized glutathione (mM/g of Hb) (median) (IQR)	0.94 (0.67-1.22)	0.99 (0.83-1.23)	0.7360
Paraoxonase (U/mL) (median) (IQR)	139.77 (105.48-164.76)	146.59 (124.25-175.49)	0.0919

Tabla 2

Levels of Hemoglobin and Markers of Iron Metabolism, Inflammation, and Oxidative Stress of Patients on Hemodialysis with Functional iron Deficiency and Iron Overload.

Variable	Functional iron deficiency (n=65)	Iron overload (n=111)	p
Females	19 (29.3%)	32 (28.8%)	0.9548
Males	46 (70.7%)	79 (71.2%)	0.9548
Race/ethnicity			0.3253
White	46 (63.0%)	70 (63.6%)	
Black	10 (13.6%)	30 (27.2%)	
Brown	6 (8.2%)	8 (7.2%)	
Yellow	3 (4.1%)	3 (2.7%)	
Age (years) (mean) (95%CI)	55.0 (51.0 - 59.1)	54.5 (21.6 - 57.4)	0.8230
Time on HD (months) (median) (IQR)	48.0 (12.0 - 75.0)	48.0 (24.0 - 81.0)	0.3992
KtV (median) (IQR)	1.370 (1.210-1.480)	1.390 (1.260-1.530)	0.4788
Creatinine (mean) (mg/dL) (95%CI)	8.83 (8.04-9.62)	9.30 (8.71-9.90)	0.3404
Albumin (median) (g/dL) (IQR)	4.05 (3.80-4.30)	4.20 (4.10-4.50)	0.0020 [†]
BMI (median) (IQR)	23.1 (21.0 - 26.1)	25.1 (22.0 - 29.2)	0.0075 [†]
Waist circumference (median) (cm) (IQR)	89.25 (82.00-99.75)	99.00 (87.25-108.00)	0.0036 [†]

Mid-upper arm circumference (median) (cm) (IQR)	26.00 (24.00-29.00)	28.00 (26.00-30.50)	0.0076*
Diabetes	65 (89.0%)	97 (88.2%)	0.8583
Hypertension	58 (89.2%)	97 (87.4%)	0.9020
Smoking	8 (12.3%)	12 (10.8%)	0.9554
Alcohol drinking	10 (9.2%)	18 (16.2%)	0.8843
Previous PTX	13 (20.0%)	15 (23.1%)	0.3565

Median values (interquartile interval) §: Mann-Whitney test

Acronyms: FID functional iron deficiency, CL: confidence interval, IQR: interquartile range, TIBC: total iron-binding capacity, EPO: erythropoietin, IL-6: interleukin-6, AOPP: advance oxidation protein products, NOx: nitric oxide metabolites.

Tabla 3

Correlations Between Ferritin Levels and Saturation and Oxidate Stress Markers

Ferritin Levels			Percent ferritin saturation		
Variables	Spearman's rank correlation coefficient	P	Variables	Spearman's rank correlation coefficient	P
AOPP	rS= 0.07	0.32	AOPP	rS=0.14	0.06
NOx	rS= - 0.18	0.01*	NOx	rS=-0.003	0.97
Sulfhydryl group	rS= - 0.13	0.08	Sulfhydryl group	rS=0.04	0.59
Total glutathione	rS= 0.047	0.53	Total glutathione	rS= 0.08	0.26
Reduced glutathione	rS= 0.058	0.45	Reduced glutathione	rS=0.01	0.88
Oxidized glutathione	rS= -0.01	0.88	Oxidized glutathione	rS= 0.13	0.08
Paraoxonase	rS= -0.01	0.88	Paraoxonase	rS=0.09	0.23

Tabla 4

Multiple Linear Regression: Regression Coefficient After Bivariate Analysis (Non-adjusted Coefficients) and Multivariate Analysis (Adjusted Coefficient) of the Studies Variables and NOx Levels in the Study Population

Variables	Non-adjusted coefficients		Adjusted coefficients	
	Beta	P	Beta	P
Age	- 0.016	0.84	—	—
BMI	0.03	0.67	—	—
Sex	0.11	0.13	0.14	0.07
Hypertension	- 0.07	0.39	—	—
Diabetes mellitus	- 0.003	0.96	—	—
Smoking	0.11	0.16	0.13	0.08
Time on dialysis	- 0.03	0.67	—	—
Use of statins	0.085	0.26	—	—
Ferritin	0.02	0.78	—	—
Percent ferritin saturation	0.002	0.97	—	—

apoyaron la existencia de una asociación entre DFH y el síndrome MIS.

El amplio panel de marcadores de estrés oxidativo e inflamación, los numerosos parámetros nutricionales, y la definición de DFH utilizados en este estudio sugirió una asociación con marcadores de desnutrición, pero no un aumento de la inflamación o del estrés oxidativo.

Conclusiones

El presente estudio no encontró correlaciones significativas entre DFH con inflamación y estrés oxidativo, como se ha sugerido en la literatura.

Los pacientes tenían elevados niveles de inflamación y de estrés oxidativo probablemente debido a la uremia, y su prevalencia fue del 36,9%.

La asociación entre DFH y desnutrición verificado por la presencia de menor IMC, albúmina, transferrina, circunferencia de la cintura y de la parte media del brazo en este grupo parecía indicar que la desnutrición proteico-energética podría haber sido un factor.

El DFH puede ser causado por la producción acelerada de glóbulos rojos inducidos por la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis, y por bajos niveles de transferrina secundaria a desnutrición y / o menor movilización de reservas de hierro en el sistema reticuloendotelial en contextos de inflamación o infección.



Este estudio no encontró asociación entre el DFH y la inflamación y el estrés oxidativo, pero sí demostró una relación consistente entre DFH y desnutrición proteico-energética.

El hecho de que a los pacientes con DFH se les prescribieran mensualmente dosis significativamente más altas de hierro que las personas sin DFH es una preocupación. Este hallazgo, junto con el consideración que las directrices emitidas por el Ministerio de Sa-

lud de Brasil prohíbiendo el uso de EPO cuando el porcentaje de la saturación de transferrina era inferior al 25% incluso cuando los niveles de ferritina eran > 500 ng / dL, plantea preguntas sobre las recomendaciones en vigor y puede abrir espacio para una revisión de las guías brasileñas, ya que la sobreprescripción de la terapia con hierro puede conducir a la hemosiderosis.

Comentarios

Bibli@Experta

El DFH se ha asociado con un aumento de inflamación, estrés oxidativo y desnutrición. Se realiza este estudio con el objetivo de verificar la existencia de aumento del estrés oxidativo e inflamación en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y DFH lo cual no se encontró en esta investigación.

Diferencias entre las poblaciones de estudio, incluidos los factores como la etnia, mutaciones y polimorfismos en proteínas involucradas en el metabolismo del hierro, ingresos, estado socioeconómico, patrones nutricionales, suplementos vitamínicos, prevalencia de anorexia y depresión en servicios de diálisis, pautas para el manejo de la anemia, y las definiciones de DFH pueden haber contribuido a estos resultados.

El diseño transversal de este estudio, la relativamente pequeña muestra de pacientes, y la falta de medición de cofactores en la síntesis de hemoglobina como la vitamina B12 y ácido fólico fueron, también, algunas de las limitaciones encontradas.

Según la Ordenanza 226 emitida por el Ministerio de la Salud, se debía suspender el tratamiento con hierro parenteral temporalmente cuando el porcentaje de saturación de transferrina fuera superior al 50% o la ferritina sérica estuviese por encima de 800 ng /dL o fuera mayor a 1200 ng /dL en pacientes que requiriesen dosis de epoetina alfa superiores a 225 UI / kg /semana o 22.500 UI / semana.

Después que los niveles de ferritina sérica regresaran a 500 ng / dL o 800 ng / dL en pacientes que requiriesen altas dosis de EPO o el porcentaje de transferrina disminuyera a

menos del 50%, el hierro parenteral podría reiniciarse a la mitad de la dosis anterior.

Las directrices brasileñas validan el uso indiscriminado de la terapia con hierro parenteral, ya que lo permiten en pacientes con bajo porcentaje de saturación de transferrina independientemente de la presencia de niveles altos de ferritina, lo que explica las altas dosis de hierro parenteral prescritas para los pacientes con DFH.

La guía internacional más reciente a este estudio (KDIGO 2012) establecía que el hierro parenteral debía suspenderse con niveles de ferritina > 500 ng / dL, mientras que la Ordenanza 226 emitida por el Ministerio de Salud de Brasil permitía en este momento, el uso de hierro parenteral en pacientes con niveles de ferritina de 500-1200 ng / dL.

Este estudio indicó la necesidad de revisar la directrices brasileñas y así como realizar llamamientos para elaborar protocolos más estrictos que permitan prescripciones más racionales de hierro parenteral en pacientes con ERC en HD.

Como otra sugerencia es que la terapia con hierro intravenoso requiere una atención muy cuidadosa, permitiendo que, al reducir sus dosis, la sobrecarga de hierro sea prevenida en pacientes en hemodiálisis.

Estudios con mayor número de pacientes, el empleo de un mayor número de marcadores de estrés oxidativo e inflamación, y su valoración con la desnutrición son necesarios para mejorar el conocimiento y la evaluación del DFH en pacientes en hemodiálisis.



Bibliografia Extra

1. Hwang W, Cho MS, Oh JE, et al. Comparison of creatinine index and geriatric nutritional risk index for nutritional evaluation of patients with hemodialysis. *Hemodial Int.* 2018;22:507-514.
2. Navaneethan SD, Schold JD, Jolly SE, Arrigain S, Winkelmayr WC, Nally JV Jr. Diabetes Control and the risks of ESRD and mortality in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:191-198.
3. Ng JK, Li PK. Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it? *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(Suppl 4):116-120.
4. Del Vecchio L, Longhi S, Locatelli F. Safety concerns about in-travenous iron therapy in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2015;9:260-7.
5. Porto G, Oliveira S, Pinto JP. Hepcidina: a molécula-chave na regulação do metabolismo do ferro. *J Port Gastroenterol* 2012;19:26-32.