



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**Influencia de la obesidad en la evolución de la
infección por SARS-CoV-2 en pacientes con
enfermedad renal crónica avanzada en
hemodiálisis**

D. Paz Andrea Bersano Reyes

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**Influencia de la obesidad en la evolución de la
infección por SARS-CoV-2 en pacientes con
enfermedad renal crónica avanzada en
hemodiálisis**

Autor: D. Paz Andrea Bersano Reyes

Directoras: Dra. Gema Nieto Martínez

Dra. Alicia García Testal

Declaración autoría y originalidad



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTICULOS PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**
Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Paz Andrea Bersano Reyes

doctorando del Programa de Doctorado en

Tecnología de los Alimentos, Nutrición y Bromatología

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Influencia de la obesidad en la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis

y dirigida por,

D./Dña. Gema Nieto Martínez

D./Dña. Alicia García Testal

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 16 de mayo de 2024

Fdo.:

Firmado digitalmente
por BERSANO REYES
PAZ ANDREA -
Fecha: 2024.05.15
11:03:12
+02'00'

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del 1

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

"La investigación es ver lo que todo el mundo ha visto y pensar lo que nadie más ha pensado".

Albert Szent-Gyorgyi

AGRADECIMIENTOS

Comenzar agradeciendo a mi familia, en especial a mi hija y marido, quienes siempre han sido un pilar clave, me motivan, animan y acompañan. A mi familia y amigos en España, en especial a mi suegra que está siempre atenta a lo que necesito y mi amigo jefe Ismael. Fundamental mi familia Chilena, mi hermano Jaime, Marcelo, Juan, Miguel motores impulsores, junto a mi familia elegida Sonia, Valeria, Carolina, Karla, Paula y Hernán, con ellos y sus palabras de aliento, más aún en momentos difíciles, han hecho todo más llevadero. Por supuesto a mi Mamá, que no está físicamente, pero me da señales de luz y amor siempre, gracias Mamá me ayudas con solo sentirte.

A mi directora de Tesis Dra. Gema Nieto que desde un primer momento confió en mi, me acompañó y me motivó, a la Dra. Alicia García, otro gran referente para mi crecimiento y superación. Al Dr. Rafael García jefe del Servicio de Nefrología del Hospital de Manises que me permitió trabajar con los datos de pacientes de hemodiálisis de su centro y creyó en este proyecto.

No ha sido fácil, pero el fruto es lo que muestra que vale la pena, que sí se puede.

Agradecida por este camino de formación, aprendizaje, motivación para siempre seguir creciendo en lo profesional y personal.

INDICE GENERAL

I. RESUMEN.....	19
II. INTRODUCCIÓN	24
III. OBJETIVOS.....	26
IV. METODOLOGÍA	26
V. OBESIDAD ASPECTOS GENERALES	29
V.1. Epidemiología de la obesidad.....	29
V.2. Tipos de obesidad	32
V.3. Causas de la obesidad	34
V.4. La obesidad y su relación con la enfermedad renal crónica	34
V.5. Paradoja de la obesidad o epidemiología inversa	36
VI. LOS RIÑONES	38
VI.1. Funcionamiento de los riñones.....	39
VII. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	40
VII.1. Prevalencia de enfermedad renal crónica por grupos de edad	41
VII.2. Epidemiología de la enfermedad renal crónica.....	44
VII.3. Urea.....	47
VII.3.a. Tóxicas urémicas.....	48
VII.3.b. Síndrome urémico	49
VII.3.c. Malnutrición urémica	50
VII.4. Diálisis	51
VII.4.a. Diálisis adecuada $Kt/V - KT$	56
VII.5. Nutrición en la enfermedad renal crónica	59
VII.6. Importancia de la composición corporal y su relación con la inflamación y riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis	60
VII.7. Tipos de desnutrición en pacientes en diálisis	61
VII.8. Evaluación del estado nutricional durante la enfermedad renal crónica.....	63
VII.8.a. Evaluación global subjetiva	64
VII.8.b. Score de desnutrición e inflamación	65
VII.8.c. Métodos de evaluación de la ingesta y hábitos alimentarios	65

VII.8.d. Bioimpedancia y hemodiálisis	66
VII.8.d.1. Ángulo de fase	69
VII.9. Clasificación nutricional según masa grasa y magra	71
VII.10. Peso seco	72
VII.11. Índice de masa corporal	73
VII.12. Otras mediciones en diálisis que orientan sobre la hidratación	74
VII.13 Valoración del volumen plasmático.....	75
VIII. SARCOPENIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	75
IX. DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO	81
IX.1. Criterios clínicos para el diagnóstico de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica.....	85
X. GUÍAS KDOQI Y NUTRICIÓN	88
XI. AUMENTO DEL GASTO ENERGÉTICO.....	89
XI.1. Requerimientos nutricionales en pacientes en diálisis	90
XII. HIPOALBUMINEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	94
XIII. ANEMIA EN LA ERC.....	95
XIV. HIPERPARATOIDISMO SECUNDARIO.....	96
XV. SARS-CoV-2	97
XV.1. COVID-19 y obesidad	99
XV.2. Obesidad sarcopénica	100
XV.3. COVID-19 y enfermedad renal.....	100
XVI.4. COVID-19 y diálisis.....	101
XVII. DISCUSIÓN	102
XVIII. ARTÍCULO PUBLICADO EN REVISTA NUTRICIÓN HOSPITALARIA	104
XX. BIBLIOGRAFÍA.....	126
XXI. ANEXOS.....	139

INDICE FIGURAS

Figura 1. Distribución de la obesidad por comunidades autónomas (CCAA)	32
Figura 2. Mecanismos responsables de daño renal en la obesidad.....	35
Figura 3. Vías urinarias	39
Figura 4. El Riñón	39
Figura 5. La Nefrona	40
Figura 6. Clasificación de la enfermedad renal crónica según la KDIGO	45
Figura 7. Accesos vasculares para diálisis: Fístula arteriovenosa y catéter venoso central .	59
Figura 8. Ángulo de fase.....	70
Figura 9. Criterios y resultados clínicos de desnutrición calórico proteica, sarcopenia, caquexia y atrofia muscular en la enfermedad renal crónica.....	77
Figura 10. Diagnóstico y cuantificación de la severidad en la práctica	80
Figura 11. Desgaste proteico energético.....	83
Figura 12. Relación entre la estaficación de la enfermedad renal crónica y la contribución de los factores relativos a la disfunción nutricional.	87

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. IMC en población española año 2020	31
Gráfico 2. Prevalencia de la enfermedad renal crónica por grupos de edad	41
Gráfico 3. Evolución de la prevalencia de la terapia renal sustitutiva en España	42

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. IMC en población de 18 y más años	30
Tabla 2. Tipos de obesidad	33
Tabla 3. Mortalidad según terapia renal sustitutiva.....	42
Tabla 4. Causas de mortalidad frecuentes en los tres tipos de terapia renal sustitutiva	42
Tabla 5. Clasificación de los grados de Enfermedad renal crónica en función del filtrado glomerular y albuminuria o proteinuria.....	44
Tabla 6. Marcadores de daño renal.....	46
Tabla 7. Indicaciones y contraindicaciones de hemodiálisis	54
Tabla 8. Dosis de diálisis	58
Tabla 9. Características de la desnutrición tipo 1 y tipo 2.....	62
Tabla 10. Porcentajes normales de masa grasa.....	71
Tabla 11. Definiciones de conceptos importantes en nutrición y enfermedad renal crónica	
Tabla 12. Causas de desarrollo de desgaste calórico proteico en la enfermedad renal crónica	84
Tabla 13. Criterios para el diagnóstico clínico de desgaste proteico energético en lesión renal aguda o enfermedad renal crónica	86
Tabla 14. Recomendaciones nutricionales para aquellos pacientes cuyos requerimientos proteicos y energéticos no pueden ser alcanzados.....	93
Tabla 15. Obesidad y COVID-19	100

INDICE DE ABREVIATURAS

ACE2:	Enzima convertidora de angiotensina 2
ACT:	Agua corporal total
AEE:	Agente estimulante de eritropoyetina
AF:	Ángulo de fase
AGPI:	Ácidos grasos poliinsaturados
BIA:	Impedancia bioeléctrica
BIS:	Bioimpedancia espectroscópica
BIVA:	Enfoque vectorial
BPN:	Bajo peso al nacer
CCAA:	Comunidades autónomas
CDC:	Centros para el control y la prevención de enfermedades
CEIM:	Comité ético de investigación con medicamentos
COSI:	Iniciativa de Vigilancia de la Obesidad Infantil (siglas en inglés)
CC:	Circunferencia de cintura
CVC:	Cáteter venoso central
DM:	Diabetes mellitus
DPE:	Desgaste proteico energético
DP:	Diálisis peritoneal
DXA:	Energía dual
EASO:	Asociación europea estudios de la obesidad
ECA:	Enzima convertidora de angiotensina
ECV:	Enfermedad cardiovascular
ECW:	Espacio extracelular
EERC:	Estadío de la enfermedad renal crónica
eGFR:	Filtración glomerular estimada
EGS:	Evaluación global subjetiva
ENPE:	Encuesta nutricional de la población Española

ENRICA:	Estudio de nutrición y riesgo cardiovascular en España
EPA:	Activador tisular
EPO:	Eritropoyetina
ERC:	Enfermedad renal crónica
ERCT:	Enfermedad renal crónica terminal
ESRD:	Enfermedad renal en etapa terminal (End stage renal disease)
EUTox	Grupo de trabajo Europeo sobre toxinas urémicas
EWGSOP:	Grupo de trabajo Europeo sobre sarcopenia en personas mayores (European Working Group on Sarcopenia in Older People)
FA:	Fibrilación auricular
FAV:	Fístula arterio venosa
FG:	Filtrado glomerular
FGF-23:	Factor de crecimiento de fibroblastos 23
FTI:	Índice de tejido graso (Fat tissue index)
GNRI:	Índice de riesgo nutricional geriátrico
HCO ₃ :	Bicarbonato
HD:	Hemodiálisis
HDL:	Lipoproteína alta densidad
HTA:	Hipertensión arterial
HPTS:	Hiperparatoidismo secundario
IC:	Insuficiencia cardíaca
ICC:	Índice cintura cadera
ICW:	Espacio intracelular
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina
IMC:	Índice de masa corporal
IL-1 β :	Interleucina 1 beta
IL:	Interleucina
IST:	Índice de saturación de transferrina
IGF1:	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
ISRNM:	Sociedad internacional de nutrición renal y metabolismo

KDIGO:	La enfermedad renal mejora los resultados globales (Kidney disease improving global outcomes)
KDOQI:	Iniciativa para la calidad de los resultados de la enfermedad renal (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)
Kt/V:	Índice basado en la cantidad de urea aliminada en una sección (Kt) y volumen de distribución de urea en el paciente (V) que coincide con el ACT
LDL:	Lipoproteína de baja densidad
LTI:	Índice de tejido magro (Lean tissue index)
LUS:	Ultrasonido pulmonar
LRA:	Lesión renal aguda
MDM:	Infiltración de macrófagos derivados de monocitos
MG:	Masa grasa
MIS:	Puntuación de inflamción por desnutrición (Malnutrition inflammation score)
MLG:	Masa libre de grasa
nPCR:	Normoproteína corregida por el catabolismo proteico
NPT:	Nutrición parenteral total
NPID:	Nutrición parenteral intradiálisis
OH:	Agua
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ONT:	Organización nacional de transplantados
PCR:	Proteína C reactiva
PEW:	Pérdida de energía proteica (Protein-energy wasting)
PH:	Potencial de hidrógeno
PLADO:	Dieta baja en proteínas con predominio de plantas
PRU:	Porcentaje de reducción de urea
PTH:	Hormona paratoidea
R:	Resistencia
SARC-F:	Nivel de debilidad muscular pacientes con sarcopenia
SEC:	Sociedad Española de cardiología.
SEEDO:	Sociedad Española para el estudio de la obesidad

SEN:	Sociedad Española de nefrología
SCA:	Síndrome coronario agudo
SM:	Síndrome metabólico
SNA:	Sistema nervioso autónomo
SNC:	Sistema nervioso central
SON:	Suplementos nutricionales orales
SPBB:	Batería corta de rendimiento físico
TG:	Triglicéridos
TFG:	Tasa de filtración glomerular
TPAIV:	Activador tisular del plasminógeno intravenoso
TRS:	Terapia renal de reemplazo
TRRC:	Terapia renal de reemplazo continuo
TNF- α :	Factor de necrosis tumoral alfa
TGF- β :	Factor de crecimiento transformante beta
TGF:	Factor de crecimiento transformante
TNF:	Factor de necrosis tumoral.
VGS:	Valoración global subjetiva
Xc:	Reactancia
WOS:	Web de la ciencia (Web of science)

INDICE DE ANEXOS

XXI.1. Tabla escala SARC-F.....	139
XXI.2. Valoración global subjetiva generada por el paciente.....	141
XXI.3. Escala MIS.....	1142

I. RESUMEN

Antecedentes/ Objetivos

La Organización Mundial de la Salud define obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud.

En la población general, el parámetro más utilizado y de fácil cálculo para el diagnóstico de obesidad y riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, entre otros) es el índice de masa corporal, definido como peso (kg)/talla(m) ². Sin embargo, su aplicabilidad en pacientes en diálisis ha sido cuestionada en diferentes publicaciones. Existen estudios observacionales que han relacionado el aumento del IMC con una mayor supervivencia en este grupo de pacientes. Este fenómeno denominado “la paradoja de la obesidad”, ha dado lugar a numerosas publicaciones que intentan explicar las ventajas que podría tener la obesidad. En la enfermedad renal crónica existe una gran carga inflamatoria crónica que conduce a importantes cambios corporales, como la pérdida gradual de peso y un alto riesgo de desnutrición. Sin embargo, el tejido graso genera mediadores asociados a vías metabólicas e inflamatorias. Es por ello que el índice de masa corporal podría no ser un indicador preciso de obesidad en estos pacientes; por tanto, contar con dispositivos, como la bioimpedancia, para la medición de la composición corporal, en la que se estima la masa magra, masa grasa e hidratación, podría proporcionar información más fidedigna sobre la verdadera relación entre la obesidad y la mortalidad en los pacientes en diálisis.

Cuando se relaciona la obesidad y la COVID-19 representa desafíos significativos para la salud pública a nivel mundial. La obesidad es una epidemia global que se asocia con un mayor riesgo de enfermedades crónicas, incluida la enfermedad renal crónica. Por otro lado, la COVID-19 ha generado una crisis sanitaria sin precedentes, impactando a millones de personas en todo el mundo, afectando especialmente a poblaciones vulnerables y pluripatológicas como son los enfermos en diálisis.

En el contexto de la hemodiálisis, un tratamiento vital para los pacientes con enfermedad renal crónica, surge la pregunta sobre cómo la obesidad influye en la evolución de la COVID-19.

El objetivo es describir las características nutricionales y su potencial asociación con el pronóstico de COVID-19 en pacientes en tratamiento crónico de hemodiálisis.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo descriptivo de pacientes en tratamiento crónico con hemodiálisis incluidos desde el inicio de la pandemia por COVID-19 hasta iniciar la vacunación contra el virus causante de la enfermedad, SARS-CoV-2.

Resultados

Durante el período de estudio (marzo 2020 hasta abril 2021), se observó una incidencia del 12% (22 pacientes) de infección por SARS-CoV-2 entre los 189 pacientes que recibieron tratamiento crónico de hemodiálisis. La edad media de los pacientes fue de 71 años, con un índice de Charlson promedio de 6,59 puntos. 10 pacientes eran mujeres, y se registraron antecedentes de diabetes mellitus en 10 casos. El tiempo promedio de hemodiálisis fue de 51,6 meses. Dos pacientes habían experimentado previamente un trasplante renal que actualmente no era funcionante. La mayoría de los pacientes presentaban fístula arteriovenosa (16 casos), mientras que seis tenían acceso vascular central.

El tiempo medio de sesión de diálisis fue de 220,14 minutos, y la dosis única inicial Kt/V monocompartimental era 1,7. Se realizó medición de la composición corporal a 16 pacientes. Se identificó una fuerte asociación ($p < 0,05$) entre mortalidad e índice de masa corporal, así como mortalidad e índice de tejido graso. Además las diferencias entre los grupos de fallecidos y sobrevivientes en los niveles séricos de diversas variables relacionadas

con el estado nutricional fueron analizados, encontrando diferencias significativas con $p < 0,05$ en el valor de triglicéridos y ferritina.

Conclusiones

La obesidad se muestra como un factor de riesgo significativo en la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en hemodiálisis, mostrando una correlación con tasas más altas de mortalidad, lo que puede tener importantes implicaciones clínicas y de salud pública.

La relación de un índice de masa corporal más alto, mayor contenido de grasa corporal, niveles basales bajos de triglicéridos y ferritina serían los factores que más se relacionan con la mortalidad en este grupo.

Estos hallazgos sugieren que el estado nutricional inicial de estos pacientes puede influir significativamente en el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2.

Se requieren estudios adicionales para comprender mejor los mecanismos biológicos subyacentes que conectan la obesidad, la función renal comprometida y la evolución de la infección por SARS-CoV-2, lo que podría guiar futuras estrategias terapéuticas.

Palabras claves: Obesidad, SARS-CoV-2, COVID-19, Enfermedad renal crónica, Hemodiálisis.

Background/Objectives

The World Health Organization defines obesity as an abnormal or excessive accumulation of body fat that may be harmful to health.

In the general population, the most commonly used and easily calculable parameter for diagnosing obesity and cardiovascular risk (diabetes mellitus, hypertension, among others) is the body mass index, defined as weight (kg)/height (m)². However, its applicability in dialysis patients has been questioned in various publications. There are observational studies that have linked an increase in body mass index with higher survival rates in this patient group. This phenomenon, called "the obesity paradox," has led to numerous publications attempting to explain the potential advantages of obesity. In chronic kidney disease, there is a significant chronic inflammatory burden that leads to important bodily changes, such as gradual weight loss and a high risk of malnutrition. The adipose tissue continues to generate mediators associated with metabolic and inflammatory pathways. Therefore, the body mass index may not be a precise indicator of obesity in these patients; thus, having devices like bioimpedance for measuring body composition, which estimates lean mass, fat mass, and hydration, provides more reliable information on the true relationship between obesity and mortality in dialysis patients.

When obesity and COVID-19 are related, it represents significant challenges for global public health. Obesity is a global epidemic associated with an increased risk of chronic diseases, including chronic kidney disease. On the other hand, COVID-19 has generated an unprecedented health crisis, impacting millions of people worldwide, especially affecting vulnerable and multimorbid populations such as dialysis patients.

In the context of hemodialysis, a vital treatment for patients with chronic kidney disease, the question arises about how obesity influences the course of COVID-19. The aim is to describe the nutritional characteristics and their potential association with the prognosis of COVID-19 in patients on chronic hemodialysis treatment.

Materials and Methods

A descriptive retrospective observational study was conducted with patients undergoing chronic hemodialysis treatment from the onset of the pandemic until before vaccination.

Results

During the study period (March 2020 to April 2021), a 12% (patients 22) incidence of SARS-CoV-2 infection was observed among the 189 patients receiving chronic hemodialysis treatment. The average age of the patients was 71 years, with an average Charlson index of 6.59 points. Ten patients were female, and a history of diabetes mellitus was recorded in 10 cases. The average duration of classic hemodialysis was 51.6 months, with two patients having previously undergone a non-functioning kidney transplant. Most patients had arteriovenous fistulae (16 cases), while six had central vascular access.

The average dialysis session time was 220.14 minutes, and the initial single dose of Kt/V pool was recorded at 1.7. Body composition measurement was performed in 16 patients. When analyzing differences between deceased and surviving patient groups, significant discrepancies were observed in serum levels of triglycerides and ferritin ($p < 0.05$), suggesting a possible association between these markers and the clinical outcome of patients. Furthermore, a strong association ($p < 0.05$) was identified between mortality and body mass index, as well as between mortality and fat tissue index.

Conclusions

Obesity is shown to be a significant risk factor in the evolution of SARS-CoV-2 infection in hemodialysis patients, showing an elevation with higher rates of mortality, which may have important clinical and public health implications.

The relationship of a higher body mass index, higher body fat content, low basal levels of triglycerides and ferritin would be the factors most related to mortality in this group.

These findings suggest that the initial nutritional status of these patients can significantly influence the prognosis of SARSCoV-2 infection.

Additional studies are required to better understand the underlying biological mechanisms connecting obesity, compromised kidney function, and the progression of SARS-CoV-2 infection, which could guide future therapeutic strategies.

Keywords: Obesity, SARS-CoV-2, COVID-19, Chronic kidney disease, Hemodialysis.

II. INTRODUCCIÓN

La obesidad y la COVID-19 son dos problemas de salud pública que han adquirido una gran relevancia en los últimos años. La obesidad se ha convertido en una epidemia mundial, con un impacto significativo en la morbilidad y la mortalidad de diversas enfermedades crónicas, dentro de las que se encuentra la enfermedad renal crónica (ERC). Por otro lado, la COVID-19 ha afectado a millones de personas en todo el mundo, generando una crisis sanitaria sin precedentes.

En el contexto de la hemodiálisis (HD), un tratamiento vital para los pacientes con ERC, la influencia de la obesidad en la evolución de la COVID-19 plantea importantes interrogantes. ¿Cómo afecta la obesidad a la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en HD? ¿Existen diferencias en los resultados clínicos entre pacientes obesos y no obesos?.

Para abordar estas preguntas, numerosos estudios han examinado la relación entre la obesidad y la COVID-19 en diferentes poblaciones. Según Petranova et al. (1), la obesidad se ha identificado como un factor de riesgo independiente para una mayor gravedad y peores

resultados en pacientes con COVID-19. Estos hallazgos se respaldan en investigaciones realizadas por Demeulemeester et al. (2) y Singh et al. (3), quienes también encontraron una asociación significativa entre la obesidad y un mayor riesgo de complicaciones en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Sin embargo, es importante destacar que algunos estudios, como el de Hernández et al (4), han planteado resultados contradictorios y sugieren que la relación entre la obesidad y la evolución de la COVID-19 puede ser más compleja de lo que se creía inicialmente, ya que los primeros estudios publicados se centraron en factores demográficos, edad y factores clínicos en relación con el pronóstico de la COVID-19, no se consideró a la obesidad como un posible factor de riesgo para una evolución más grave. En la actualidad, esto ha variado y la asociación entre la obesidad y la infección por SARS-CoV-2 y cómo ésta influye en la evolución clínica de la COVID-19 despierta el interés de la comunidad científica, relacionando el aumento de morbimortalidad en este grupo, principalmente producto del exceso de grasa corporal .

La paradoja de la obesidad que se ha observado en pacientes sometidos a HD crónica, muestra una asociación contraintuitiva entre un mayor índice de masa corporal (IMC) y una mejor supervivencia. Los estudios en pacientes en diálisis peritoneal (DP) han arrojado resultados mixtos. La relación inversa entre el IMC y la mortalidad en pacientes en HD puede explicarse por factores como las discrepancias temporales entre riesgos competitivos, el secuestro de toxinas urémicas en el tejido adiposo y la selección de un acervo genético favorable a una supervivencia más larga. Además, los cambios en la masa muscular, indicados por la disminución de los niveles de creatinina sérica, pueden desempeñar un papel en la paradoja de la obesidad. Sin embargo, es importante señalar que estos hallazgos son específicos de pacientes sometidos a HD y no incluyen los efectos de la COVID-19 (5) (6) (7).

Ante esta divergencia de hallazgos y la necesidad de una comprensión más profunda sobre la influencia de la obesidad en la evolución de la COVID-19 en pacientes en HD, esta

tesis tiene como objetivo analizar detalladamente la evidencia científica disponible y proporcionar una visión más clara sobre este tema.

III. OBJETIVOS

- 1.- Análisis de la incidencia y evolución de la de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con ERC en HD.
- 2.- Determinar la prevalencia de obesidad y su influencia en la evolución de la COVID-19 en pacientes con HD crónica.
- 3.- Describir otros factores de riesgo asociados y evolución.

IV. METODOLOGÍA

Para el desarrollo del estudio se realizó un diseño de investigación no experimental, observacional descriptivo retrospectivo (caracterización de pacientes con ERC, Obesidad y COVID-19), correlacional y explicativo. La investigación abordó el problema y alcanzó los objetivos mediante revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de ERC en tratamiento crónico con HD. Para ello, se analizó su evolución desde el inicio de la pandemia COVID-19 (11/3/2020), hasta la fecha en que completaron su vacunación frente a COVID-19 en abril de 2021, considerando parámetros clínicos, analíticos y antropométricos.

El diagnóstico de COVID-19 se realizó mediante:

- Antígeno+ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) + para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo.
- Inmunoglobulina A o G sérica anti SARS-CoV-2 y síndrome clínico compatible con COVID-19. Este último supuesto solo se mantuvo durante la primera ola, de marzo a mayo de 2020, en la que la crisis sanitaria estuvo acompañada de una falta de medios reactivos de diagnóstico.

Se registraron las siguientes variables descriptivas basales: edad (años), sexo (femenino/masculino), residencia (hogar-institución), comorbilidad por índice de Charlson, diabetes mellitus (sí/no), insuficiencia respiratoria (sí/no), insuficiencia cardíaca congestiva (sí/no), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (sí/no), calcificaciones vasculares (sí/no), duración del tratamiento en HD (meses), acceso vascular para diálisis como fístula arteriovenosa (FAV) o catéter venoso central (CVC), duración de las sesiones de diálisis (minutos) como promedio de los 6 meses previos al contagio de COVID-19 y dosis de diálisis medida por Kt/V de pool único del control mensual más reciente antes de la infección (Índice basado en la cantidad de urea eliminada en una sesión (Kt) y el volumen de distribución de la urea en el paciente (V), que coincide con el agua corporal (ACT). También se registraron variables de control nutricional con base en la última medición previa a contraer COVID-19. Los niveles séricos registrados incluyeron albúmina (g/dL), triglicéridos (TG) (mg/dL), colesterol de lipoproteína baja densidad (LDL) (mg/dL), ferritina (ng/mL), transferrina (mg/dL), índice de saturación de transferrina (IST) (%), hormona paratiroidea (PTHc) (pg/mL), calcio (milimol/L), fósforo (mg/dL), vitamina D (ng/mL), ácido fólico (ng/mL), potencial de hidrógeno (pH), bicarbonato (HCO_3) (mEq/L) y PCR (mg/dL). También se registraron los parámetros de composición corporal basal antes de la enfermedad, incluido el IMC (kg/m^2), el índice de tejido graso (FTI) (kg/m^2), el índice de tejido magro (LTI) (kg/m^2), el índice extracelular/ agua intracelular y ángulo de fase (grados) ($^\circ$). La composición corporal se determinó mediante análisis de bioimpedancia multifrecuencia con equipo estereoscópico BCM Fresenius, basado en la resistencia u oposición al paso de una corriente eléctrica aplicada (8). La evolución del cambio de peso en el último año se calculó como Peso final (en el momento de la infección) – Peso inicial (un año antes de la infección) (9).

Para el tamaño de la muestra: Suponiendo un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en una prueba bilateral, se requirió que 17 sujetos en el primer grupo y 3 sujetos en el segundo grupo detectaran una diferencia igual o mayor a 10 unidades de IMC. Se supone que la desviación estándar común es 5 y se consideró una tasa de pérdida de seguimiento del 30%. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó utilizando la calculadora de tamaño

y potencia de la muestra Versión 7.12 de abril de 2012 del Programa de Investigación en Trastornos Inflamatorios y Cardiovasculares, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, España.

Presentación de datos y análisis estadístico.

Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar, mientras que las variables categóricas se presentan como valor absoluto y su correspondiente frecuencia (%). Se realizó un análisis univariante para estudiar la relación entre exitus como variable independiente y las características clínicas de los pacientes, identificando marcadores que podrían predecir o impactar en el pronóstico de la COVID-19. Se utilizó la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney/Wilcoxon para variables continuas no paramétricas no apareadas y la prueba exacta de Fisher para variables categóricas no paramétricas no apareadas. Posteriormente se realizó una regresión logística binaria con exitus (sí/no) como variable de resultado y las variables edad, sexo, IMC, TG, FTI, LTI, Ferritina e IST como variables independientes. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando paquetes de software disponibles para este tipo de estudio, como "R" versión 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Consideraciones éticas

El estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del (CEIM)- Hospital Universitario y Politécnico de la Fe, y el Comité Ético de Investigación de la Universidad de Murcia. El tratamiento de los datos de los pacientes, generados durante el desarrollo del proyecto de investigación, cumplió con el Reglamento de la Unión Europea 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, de Protección de Datos (GDPR) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre sobre Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. En la base de datos de pacientes, los datos de identificación personal fueron disociados de los datos de atención

clínica. Se trata de un estudio retrospectivo sin intervención sobre el paciente y con protección de datos, por lo que se renunció al consentimiento informado de los pacientes.

Se complementó a través de una revisión bibliografía exhaustiva para el desarrollo de la tesis en: Obesidad, ERC, COVID-19, HD, riesgos, complicaciones, citación e impacto de la investigación, usando las principales bases de datos (Web of science (WOS), Pubmed, Google Scholar, Science direct). Para la gestión bibliográfica se utilizó Zotero.

V. OBESIDAD ASPECTOS GENERALES

V.1. Epidemiología de la obesidad

La obesidad es una enfermedad compleja de etiología multifactorial, la cual se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, siendo catalogada como pandemia. Cumple con la definición médica de enfermedad en cuanto es una disfunción fisiológica del organismo con anomalías en el sistema de equilibrio energético, etiologías ambientales, genéticas, endocrinológicas como la hormona adipocitaria (adipocina), trastorno sistémico de grasa blanca (tejido adiposo blanco), la homeostasis metabólica y tiene un conjunto característico de signos y síntomas con alteraciones anatómicas consistentes (10)(11). La obesidad troncal es la principal causa del síndrome metabólico (SM); a diferencia de la grasa periférica, los adipocitos viscerales son más resistentes a la insulina (12).

La mayoría de las definiciones de obesidad están basadas en el IMC el cual es fácil de calcular, pero proporciona una pobre estimación de la distribución de la grasa corporal, ya que individuos musculosos o aquéllos con más tejido graso subcutáneo pueden tener un IMC tan alto como aquellos individuos con mayor masa grasa intraabdominal (visceral). Los parámetros alternativos para medir de forma más precisa la grasa visceral incluyen la circunferencia de la cintura (CC) y el índice cintura/cadera (ICC) > 102 cm y $0,9$, respectivamente para hombres, y > 88 cm y $> 0,8$ para mujeres. El ICC ha demostrado ser superior al IMC para la correcta clasificación de la obesidad en ERC (13).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad no solo está asociada a un aumento de la tasa de incidencia, mortalidad y reducción de la esperanza de vida, sino que también es el principal factor de riesgo de muchas enfermedades crónicas, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), la hipertensión arterial (HTA), las enfermedades cardiovasculares (ECV), dislipidemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico y ERC (14).

La OMS estima que más de mil millones de personas tienen sobrepeso y, de ellas, 300 millones pueden considerarse obesas con un IMC superior a 30 kg/ m² (15)(16). El IMC no se utiliza para niños y adolescentes de 2 a 18 años; en su lugar, se recomienda utilizar una escala de percentiles basada en el sexo y la edad del niño. En esta población, el sobrepeso se define como un IMC en el percentil 85 al 94, y la obesidad es un IMC en el percentil 95 o superior (17).

Por cada aumento de 5 unidades en el IMC por encima de 25 kg/m², la mortalidad general aumenta en un 29%, la mortalidad vascular en un 41 % y la mortalidad relacionada con la DM en un 21%. Las medidas de adiposidad central, como el aumento de la CC, predicen el riesgo cardiometabólico, que no puede determinarse directamente por un IMC elevado (18).

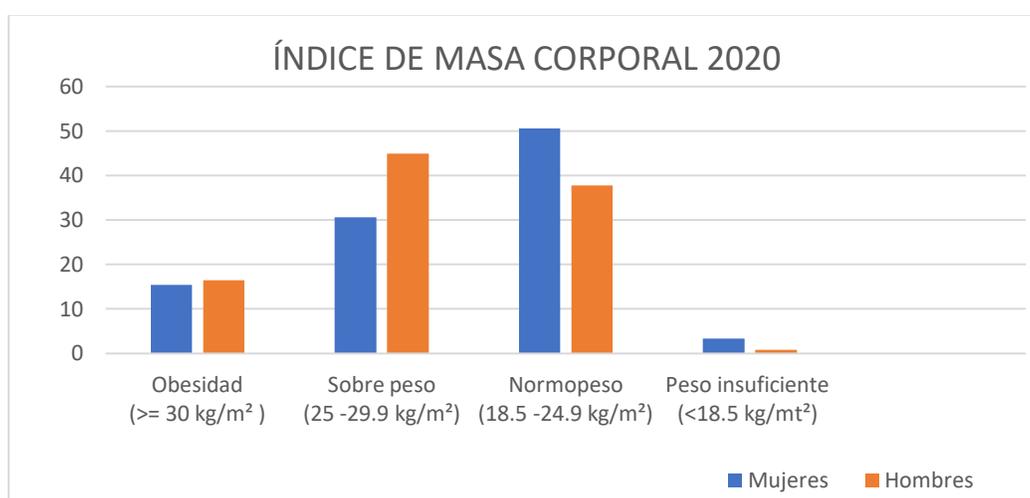
Tabla 1. IMC en población de 18 y más años

Diagnóstico	IMC (peso kg/ talla m²)
Peso insuficiente	< 18.5
Normopeso	18.5- 24.9
Sobrepeso	25 – 29.9
Obesidad	> 30

Fuente : (19)

Según la Encuesta Europea de Salud en España del año 2020, un 16,5% de hombres de 18 y más años y un 15,5% de mujeres padecen obesidad. En los grupos de edad de 35 a 74 años es superior el porcentaje de hombres que la padecen. Un 44,9% de hombres y un 30,6% de mujeres padecen sobrepeso. España es el tercer país europeo con mayor prevalencia de sobrepeso y el cuarto en obesidad en un índice que abarca a 33 países de la región Europea de la OMS, tras la investigación realizada por la Iniciativa de Vigilancia de la Obesidad Infantil (COSI, por sus siglas en inglés).

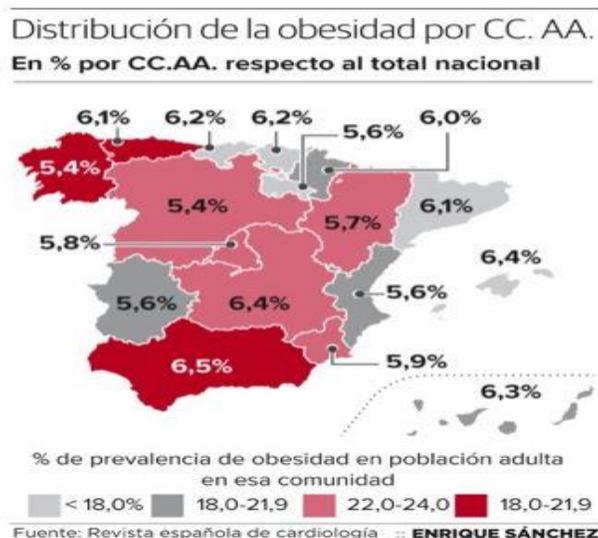
Gráfico 1. IMC en población española año 2020



Fuente: Encuesta Europea de Salud en España 2020. INE-MSCBS (10)

Según un estudio presentado por la Sociedad Española de Cardiología (SEC) de la población adulta 25-64 años con datos extraídos del estudio ENPE (Encuesta Nutricional de la Población Española), las tasas de obesidad más altas se registran en Asturias y Galicia, seguido de Andalucía; mientras que las tasas más bajas se observan en Islas Baleares, Cataluña y País Vasco.

Figura 1. Distribución de la obesidad por comunidades autónomas (CCAA)



V.2. Tipos de obesidad

La obesidad es una enfermedad compleja y heterogénea con diversos fenotipos. Estos fenotipos incluyen obesos metabólicamente sanos y obesos metabólicamente no saludables (20). Otros fenotipos incluyen obesidad metabólicamente anormal, peso normal metabólicamente anormal y obesidad sarcopénica (21). La obesidad también se puede clasificar en función de factores genéticos, como los síndromes monogénicos y la obesidad poligénica (22). Los diferentes fenotipos de obesidad se asocian con características específicas. Por ejemplo, los obesos metabólicamente sanos tienen una composición de microbioma intestinal diferente en comparación con aquellos obesos metabólicamente no saludables (23). Los perfiles de adipocinas y miocinas también difieren entre los fenotipos de obesidad, con niveles más altos de adiponectina y leptina en obesos metabólicamente sanos (24).

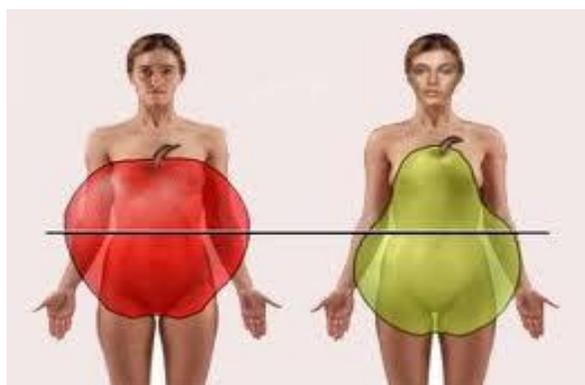
Desde el punto de vista metabólico existe la obesidad tipo ginecoide, en el que el adiposito es resistente a los cambios de actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) que se expresa por medio de la acción de las catecolaminas, es muy sensible a la acción de la insulina, por lo tanto los depósitos de grasa tienen una dinámica lenta con movilización retardada de los lípidos. Por otra parte está la obesidad androide en la que los depósitos de

grasa son muy sensibles a las catecolaminas y por ello son fácilmente removibles, liberando TG, se acompaña frecuentemente de alteraciones metabólicas principalmente el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo, se asocia con DM y trastornos de las lipoproteínas circulantes e HTA (25).

Tabla 2. Tipos de obesidad

Obesidad en forma de manzana (androide)	Obesidad en forma de pera (ginecoide)
La disposición de grasa se produce por encima de la línea de la cintura.	La disposición de grasa ocurre por debajo de la línea de la cintura.
La circunferencia abdominal es más grande que la circunferencia de la cadera.	La circunferencia de la cadera es mayor que la circunferencia abdominal
Asociado con exceso de grasa visceral y subcutánea.	Asociado sólo con grasa subcutánea.
Más comunmente asociado con el síndrome metabólico y problemas de salud relacionados.	Menos comúnmente asociado con el síndrome metabólico y problemas de salud relacionados.

(26)



V.3. Causas de la obesidad

1) **Adquiridas:** Se ha relacionado con bajo peso al nacer (BPN), disminución de la actividad física desde la infancia e ingesta excesiva de calorías de carbohidratos o grasas. La obesidad troncal/visceral también se ha relacionado con el síndrome de Cushing, aunque puede ser difícil distinguirlo de la obesidad común. El sistema nervioso central (SNC) generalmente combina señales del tracto gastrointestinal y el tejido adiposo para afectar el hambre y el equilibrio energético, evitando el aumento de peso. Sin embargo, el fracaso de estos sistemas homeostáticos puede conducir a la obesidad patológica (11).

2) **Genéticas:** Numerosos genes con una influencia leve contribuyen a la susceptibilidad de una persona a la obesidad más prevalente, excepto por las mutaciones poco comunes que causan la obesidad mórbida aguda. La adiponectina es un péptido producido por los adipocitos y tiene varias funciones, incluida la regulación de la glucosa, el metabolismo de los lípidos y el equilibrio energético. Aunque los niveles altos de adiponectina a menudo causan pérdida de peso, las mutaciones de este gen también se han relacionado con la sensibilidad a la insulina y la obesidad (11).

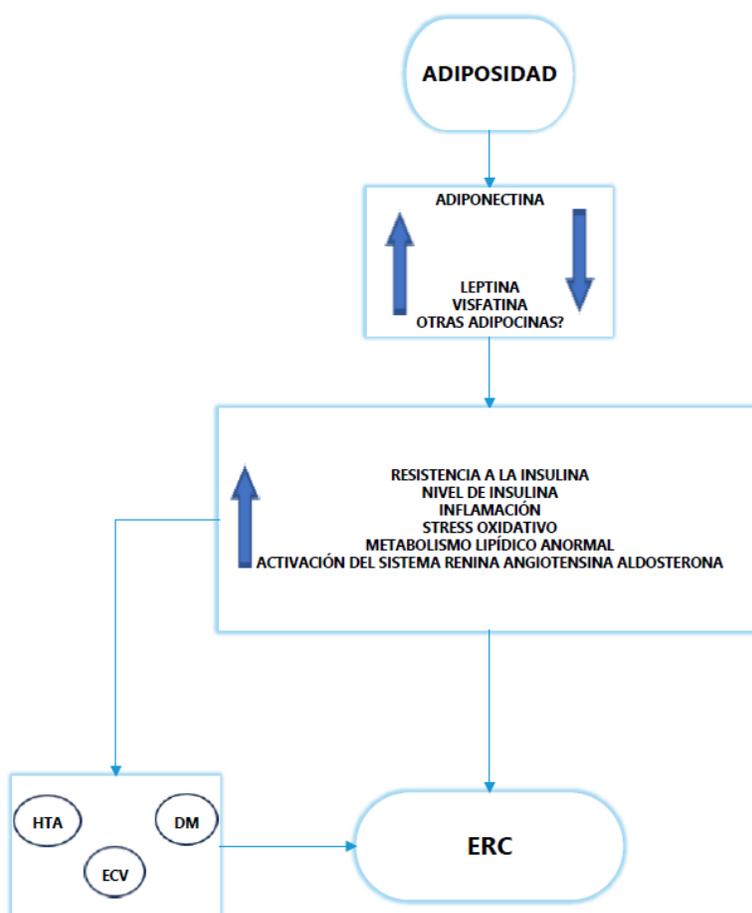
V.4. La obesidad y su relación con la enfermedad renal crónica

La obesidad tiene una estrecha asociación con la DM, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, aterosclerosis, HTA, etc y, por tanto, con la ERC. Se ha demostrado que la obesidad podría influir en la progresión de la ERC (11)(27). Sin embargo, es importante destacar que el aumento de peso por sí solo no es suficiente para inducir daño renal o desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, ya que aproximadamente el 10- 25% de la población obesa se considera como «metabólicamente saludable», probablemente debido a la conservación de la sensibilidad a la insulina (28).

La obesidad afecta la progresión de la enfermedad renal porque aumenta el riesgo de (29):

- Acumulación ectópica de lípidos y aumento de los depósitos grasos en el seno renal.
- Nefropatía diabética.
- Nefrona esclerosis hipertensiva e incremento de la permeabilidad glomerular generada por un estado de hiperfiltración.
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Figura 2. Mecanismos responsables de daño renal en la obesidad



Fuente (11)

Las alteraciones hemodinámicas, estructurales e histológicas renales están relacionadas con la obesidad. Adipoquinas, como leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) proteína quimioatrayente de monocitos-1, factor de crecimiento transformante- β 1 y angiotensina-II, son producidos por el tejido adiposo activo. Son muchos mecanismos fisiopatológicos complejos y compartidos (hiperinsulinemia, aumento del estrés oxidativo, inflamación crónica, etc.) que pueden explicar la complejidad. Además, los altos niveles de estrés oxidativo asociados con la obesidad conducen a la producción de angiotensina-II, que eleva el factor de crecimiento tumoral y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno y fomenta la fibrosis glomerular. La estimulación con leptina del sistema nervioso simpático, la hiperinsulinemia y la síntesis autóctona de angiotensinógeno a través de los adipocitos contribuyen a la promoción de la hipertensión en la ERC y la obesidad (11)

Además, los TG y los ácidos grasos libres se liberan como resultado de la lipólisis. El colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la hipertrigliceridemia aumentan el riesgo de desarrollar ERC (11).

Existe una fuerte asociación entre la obesidad y la ERC, incluso después de ajustar por diversos factores como edad, sexo, raza, tabaquismo, comorbilidades y pruebas de laboratorio, contribuye a su progresión y a la enfermedad renal terminal (ESRD) (30)

V.5. Paradoja de la obesidad o epidemiología inversa

La teoría de la epidemiología inversa examina las paradojas aparentes en los efectos de ciertas condiciones de salud, como la obesidad en enfermedades crónicas como la ERC. En el contexto de la obesidad y la ERC, se observa una paradoja donde, a pesar de que el IMC elevado se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en la población general, en pacientes con ERC un IMC más alto parece tener un efecto protector a corto plazo, como mejores reservas energético-proteicas durante enfermedades agudas y una mayor capacidad antioxidante debido a una mayor masa muscular con mayor capacidad antioxidante, menores niveles plasmáticos circulantes de actina y mayores de gelsolina, que se asocian con mejores resultados. Además, la obesidad puede estar asociada con una mayor estabilidad

hemodinámica y una mejor respuesta al estrés, así como con la producción de adiponectina, que puede neutralizar algunos efectos adversos. Sin embargo, es importante considerar los resultados a largo plazo, ya que se puede asociar con efectos deletéreos, como un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y una progresión más rápida de la enfermedad renal.

El efecto “protector” de la obesidad, entregado por un imperfecto IMC, no distingue entre adiposidad y de otros tejidos no adiposos (músculo). Por esta razón, algunos estudios distinguen entre los efectos de una mayor CC de aquéllos con mayor IMC. Se ha observado que la obesidad abdominal está fuertemente asociada a un riesgo elevado de mortalidad. La redefinición del estado nutricional mediante la combinación de las métricas de la obesidad abdominal y el IMC puede refinar el pronóstico en la población con ESRD. También se ha demostrado que una mayor masa muscular explica al menos algunos de los efectos positivos atribuidos al IMC elevado.

El tejido adiposo no solo es la fuente principal de energía, sino que también secreta varias adipocitocinas, como leptina, IL-6, TNF y adiponectina, tanto en la población general como en pacientes en diálisis. De hecho, hasta el 20 % de la IL-6 circulante total puede originarse en el tejido adiposo, principalmente en las células grasas viscerales, en lugar de las subcutáneas. Sin embargo, hay estudios que demuestran que mayores niveles de adiposidad de grasa subcutánea no visceral se asociaría a mejores resultados en la ERC, lo que sugiere que no todas las formas de obesidad tienen los mismos efectos. Por lo tanto, un efecto protector de la grasa corporal sobre la supervivencia parece contradictorio, especialmente porque una mayor proporción de grasa corporal, al menos en virtud de su modulación inflamatoria, se asocia con factores de riesgo conocidos de ECV como la DM y la HTA.

Asimismo, se ha sugerido que la obesidad puede estar asociada con una mayor estabilidad hemodinámica, mayor actividad simpática del sistema renina–angiotensina, producción de adiponectina y receptores solubles del TNF- α por el tejido adiposo, mejor

unión de endotoxinas circulantes por los niveles más altos de colesterol, mejor respuesta al estrés y secuestro de toxinas urémicas por el tejido adiposo, podría beneficiar a los pacientes con ERC que enfrentan desafíos fisiológicos constantes debido a su enfermedad.

(29)(30)(31) (32)(33)(34)(35).

VI. LOS RIÑONES

Los riñones son órganos vitales que realizan distintas funciones esenciales en el cuerpo:

- Regulan el equilibrio de líquidos y electrolitos, filtran y eliminan productos de desecho y el exceso de líquido del cuerpo con la formación de orina.
- Eliminan el ácido que producen las células del cuerpo y mantienen un equilibrio saludable de agua, sales y minerales (como sodio, calcio, fósforo y potasio) en la sangre. Sin este equilibrio, es posible que los nervios, los músculos y otros tejidos en el cuerpo no funcionen normalmente.
- Convertir la vitamina D inactiva (calcidiol) en su forma activa (calcitriol) que ayuda luego en la absorción de calcio y fósforo en el intestino.
- Desempeñan un papel crucial en la eliminación de fármacos y participan en el transporte y eliminación de nanopartículas.
- Son importantes en la síntesis de hormonas como la eritropoyetina, que estimula la producción de glóbulos rojos, y la renina, que contribuye al equilibrio de sal y a la regulación de la presión arterial.

En general, los riñones son esenciales para mantener la homeostasis y la salud general del cuerpo.

(36) (37)(38)(39).

Figura 3. Vías urinarias

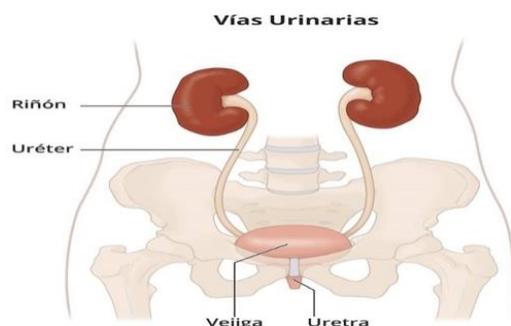
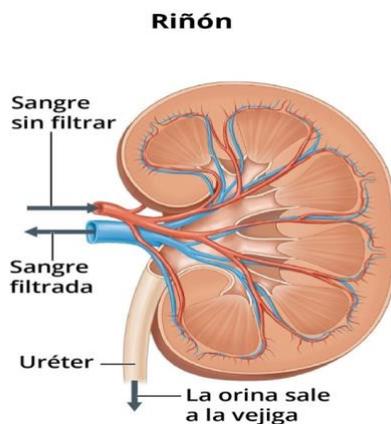


Figura 4. El Riñón



VI.1. Funcionamiento de los riñones

Cada uno de los riñones está formado por aproximadamente un millón de unidades de filtración llamadas nefronas. Cada nefrona incluye un filtro, llamado glomérulo, y un túbulo.

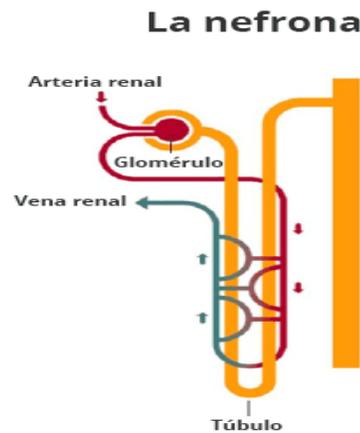
La sangre fluye hacia el riñón a través de la arteria renal. Este vaso sanguíneo grande se ramifica en vasos sanguíneos cada vez más pequeños hasta que la sangre llega a las nefronas. En la nefrona, la sangre es filtrada por los diminutos vasos sanguíneos de los glomérulos y luego fluye fuera del riñón a través de la vena renal.

La sangre atraviesa los riñones en múltiples ocasiones diarias, filtrando aproximadamente 180 litros en un solo día. La mayoría de las sustancias, incluyendo el agua, que pasan por el glomérulo son reabsorbidas por los túbulos y devueltas al torrente sanguíneo. Solo 1-2 litros se convierten en orina. La primera etapa de este proceso es la filtración glomerular (FG), seguida por la reabsorción y secreción tubulares en los túbulos renales. Aproximadamente el 99% de las sustancias filtradas se reabsorben, lo que ayuda a mantener el volumen de líquidos en el cuerpo.

La sangre sin filtrar fluye hacia los riñones a través de la arteria renal y la sangre filtrada sale por la vena renal. El uréter transporta la orina desde el riñón hasta la vejiga.

(40)(41)

Figura 5. La Nefrona



VII. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

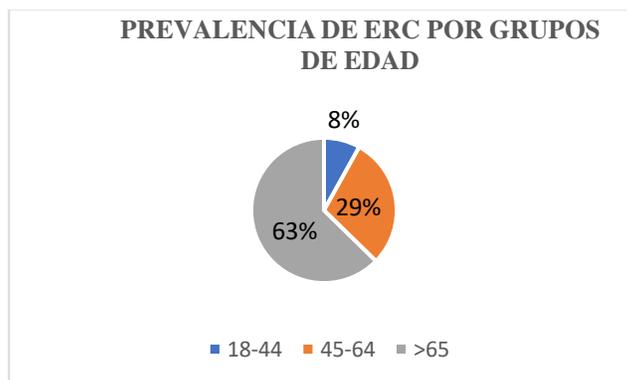
La enfermedad renal es un importante problema de salud pública mundial con una carga cada vez mayor y altos costos. Afecta a un gran número de personas en todo el mundo y se prevé que se convierta en una de las principales causas de años de vida perdidos para 2040 (42)(43).

VII.1. Prevalencia de enfermedad renal crónica por grupos de edad

El análisis de la información recogida en el Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España Renal (ENRICA) ha situado la prevalencia de la ERC en el 15,1%, por encima de la estimada por “La Salud Renal Mundial” (The Global Kidney Health) Atlas para España.

Por género, la prevalencia de la ERC en varones en el estudio ENRICA era del 23,1% frente al 7,3% en mujeres. También varía significativamente por la edad, pues la prevalencia crece hasta más de 30 puntos porcentuales entre sujetos menores de 44 y sujetos de más de 65 (4,8% de prevalencia en el primer grupo y 37% en el segundo) (44) .

Gráfico 2. Prevalencia de la enfermedad renal crónica por grupos de edad



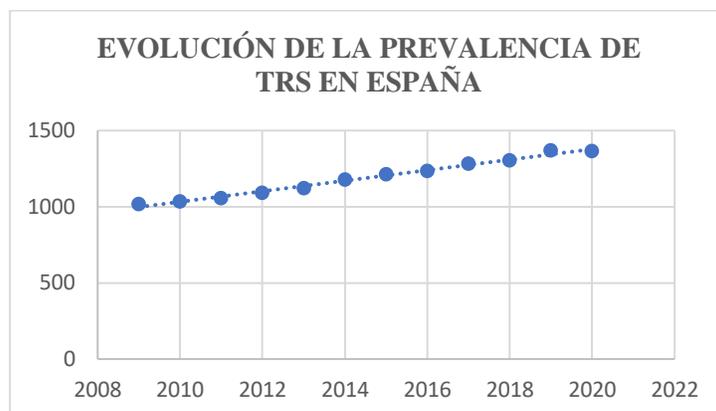
Fuente: Estudio ENRICA (44)

Por grupo de edad el segmento demográfico que concentra mayor población en tratamiento renal sustitutivo (TRS) por millón de habitantes es el que va de 45 – 64 años (44).

La prevalencia de la ERC en sus fases más avanzadas y concretamente aquellas que requieren el TRS ha crecido en España en la última década casi un 30%. Según los datos del

registro O.N.T./S.E.N., el número de personas en TRS - HD, DP o trasplante- ya alcanza los 1.363 por millón de población, situándose en 64.600 personas (datos 2020).

Gráfico 3. Evolución de la prevalencia de la terapia renal sustitutiva en España



Fuente: Estudio ENRICA (44)

Tabla 3. Mortalidad según terapia renal sustitutiva

TRS	2019 (%)	2020 (%)	2021 (%)
HD	12.9	14.4	13.3
DP	7.9	8,5	8.9
Trasplante de riñón	2.4	3.4	3.4

Fuente: Estudio ENRICA (44)

Diminución de la mortalidad global respecto a 2020 (8% vs 8.4%)

Tabla 4. Causas de mortalidad frecuentes en los tres tipos de terapia renal sustitutiva

Causas	2019 (%)	2020 (%)	2021 (%)
Infecciones	20	30	29
Cardiovasculares	28	24	24

Fuente: Estudio ENRICA (44)

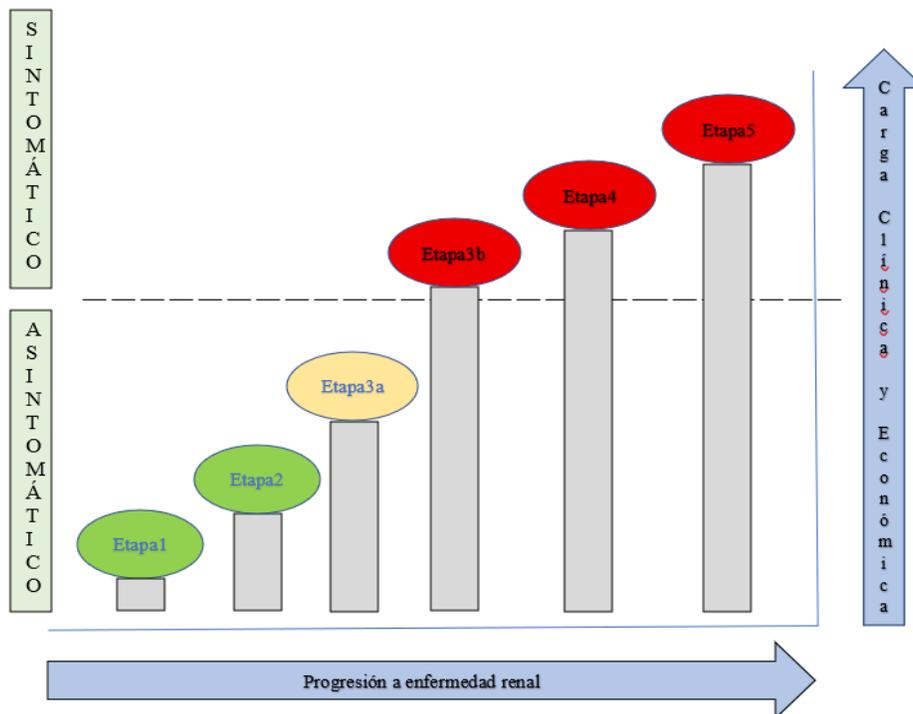
VII.2. Epidemiología de la enfermedad renal crónica

La ERC se considera el destino final común a una constelación de patologías que afectan al riñón de forma crónica e irreversible. Una vez agotadas las medidas diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad renal primaria, la ERC conlleva unos protocolos de actuación comunes y, en general, independientes (45).

La ERC se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. Los criterios diagnósticos de ERC serán los denominados marcadores de daño renal o la reducción del FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m (figura 6). La duración mayor de tres meses de alguna de estas alteraciones podrá constatarse de forma prospectiva o bien inferirse de registros previos (46).

La clasificación de la ERC se basa en el Estadío de la Enfermedad Renal Crónica (EERC) según las directrices de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (47). Estos estadíos se determinan principalmente en función de la tasa de filtración glomerular (TFG), que es una medida de la función renal.

Figura 6 Clasificación de la enfermedad renal crónica según la KDIGO



Fuente: guía KDIGO (47)

Es importante tener en cuenta que esta clasificación se basa en la TFG y no incluye otras manifestaciones clínicas y de laboratorio de la ERC (47).

Tabla 5. Clasificación de los grados de Enfermedad renal crónica en función del filtrado glomerular y albuminuria o proteinuria

Categoría ERC	FG (ml/min)	Descripción
G1	>90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3 a	45-59	Ligera o moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada o gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	<15	Fallo renal

Categorías albuminuria	Orina 24 hrs mg/24 hs	Muestra Alb/cre mg/g	Muestra aislada Pro/cre mg/g
A1: Normal o levemente elevada	<30	<30	<15
A2: Moderadamente elevada	30-300	30-300	>0.3
A3: Muy elevada	>300	300	>300

Fuente: Guía KDIGO (47)

A medida que la enfermedad renal progresa, el riesgo de ECV aumenta notablemente; el 50 % de los pacientes con ERC en estadio 4-5 tienen ECV. El riesgo de fibrilación auricular (FA) y síndrome coronario agudo (SCA) se duplica en pacientes con filtración glomerular estimada (eGFR) < 60 ml/min por 1,73 m². La FA se asocia con un riesgo tres veces mayor de progresión a enfermedad renal en etapa terminal. La incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) también es tres veces mayor en pacientes con eGFR < 60 ml/min por 1,73 m² en comparación con > 90 ml/min por 1,73 m². La hipercolesterolemia familiar se asocia con la progresión de la ERC, la hospitalización y la muerte (48).

En la Tabla 6 se exponen las situaciones consideradas como daño renal.

Tabla 6. Marcadores de daño renal

Proteinuria elevada
Alteraciones en el sedimento urinario
Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
Alteraciones estructurales histológicas
Alteraciones estructurales en pruebas de imagen

Fuente: Guía KDIGO (47)

VII.3. Urea

La urea es un compuesto orgánico que se produce en el hígado y sirve como subproducto metabólico del metabolismo de las proteínas y el nitrógeno. Ayuda en la excreción de la mayoría de los compuestos que contienen nitrógeno y es altamente soluble en agua, es incoloro, inodoro y neutro en solución (49).

Cuando se produce urea, normalmente se excreta en la orina a través de los riñones. Cuando la urea llega a los riñones (transportada en el torrente sanguíneo), desempeña un papel importante en la formación y concentración de la orina, junto con los transportadores de urea. La urea filtrada a través del glomérulo ingresa al túbulo proximal. La absorción depende de la permeabilidad de las diferentes partes de la nefrona, y la absorción de algunas sustancias puede ser pasiva, transportada activamente o cotransportada. En la secreción tubular, la urea y otros productos de desecho como el ácido úrico, los fármacos, el hidrógeno y los iones de HCO_3 salen de los capilares peritubulares hacia el filtrado. Esto es para mantener el pH y eliminar los desechos no deseados. Después de que el filtrado ha pasado por los procesos anteriores de formación de orina, la orina pasa al conducto colector, luego a los cálices y finalmente a la pelvis renal que desemboca en el uréter (50).

La urea ha sido reconocida como un marcador de solutos de retención y se ha correlacionado de manera convincente con el resultado clínico en pacientes en HD. Varios estudios han demostrado que la urea no es biológicamente inerte y puede inducir cambios moleculares relacionados con la resistencia a la insulina, la producción de radicales libres, la apoptosis y la alteración de la barrera intestinal protectora (51). La urea también es responsable de la generación de cianato, amoníaco y compuestos carbamilados, que se han relacionado con cambios biológicos y asociados con la morbilidad y mortalidad cardiovascular y general (52). En pacientes en diálisis, se ha descubierto que las variaciones en los solutos de retención urémica, incluida la urea, están asociadas con desnutrición, inflamación, aterosclerosis/calcificación y malos resultados clínicos (53). La urea sérica elevada se ha asociado de forma independiente con malos resultados clínicos y mortalidad

en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con activador tisular del plasminógeno intravenoso (tPA IV) (54). Por lo tanto, la urea puede servir como un marcador valioso para evaluar la idoneidad de la eliminación de solutos y predecir los resultados clínicos en pacientes con encefalopatía hepática y accidente cerebrovascular.

En nefrología, el término "toxina" se utiliza para describir compuestos que se acumulan en pacientes con enfermedad renal y causan anomalías bioquímicas y fisiológicas. Estas toxinas, conocidas como toxinas urémicas, se retienen en el cuerpo debido a la función renal alterada. Las toxinas urémicas ejercen sus acciones biológicas induciendo un estado inflamatorio y estrés oxidativo, lo que produce efectos nocivos en varios sistemas del cuerpo. Se han utilizado estudios proteómicos para identificar toxinas urémicas nuevas y establecidas, proporcionando nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad ERC. Las intoxicaciones y sobredosis de medicamentos también pueden provocar insuficiencia renal aguda y requieren la intervención de nefrólogos para su corrección y tratamiento. La eliminación de las toxinas urémicas se puede lograr mediante terapias extracorpóreas, como la HD, que se utilizan desde hace más de cincuenta años. Sin embargo, es necesario actualizar la clasificación de las toxinas urémicas para comprender mejor su impacto en los resultados clínicos y desarrollar terapias dirigidas (55)(56)(57)(58).

5 VII.3.a. Tóxicas urémicas

Una toxina urémica debe cumplir varios criterios antes de ser considerada responsable de las manifestaciones clínicas del síndrome urémico.

Estos criterios incluyen (59) :

- 1) Se debe conocer la naturaleza y estructura del compuesto.
- 2) Se debe elevar su nivel en sangre.
- 3) Se debe establecer una relación de causa y efecto entre el compuesto y las manifestaciones del síndrome urémico.
- 4) El compuesto debería tener efectos adversos en los sistemas biológicos.
- 5) El compuesto debería eliminarse de manera ineficaz mediante diálisis.

Las toxinas urémicas se pueden clasificar según sus propiedades fisicoquímicas, como el tamaño molecular y la unión a proteínas, y su tropismo orgánico para detectar efectos adversos. Las toxinas urémicas unidas a proteínas, como el p-cresol, el p-cresil sulfato, la homocisteína, los fenoles y los indoles, se han identificado como contribuyentes importantes al síndrome urémico. Sin embargo, actualmente no hay pruebas suficientes para establecer una asociación causal entre ciertos compuestos, como la IL-10, la leptina, la adiponectina y la resistina, y los resultados adversos en pacientes con ERC (60) (61).

Los pacientes con ERC tienen un mayor riesgo de presentar toxinas urémicas debido a diversos factores. Una de las principales razones es la alteración de la función renal en la ERC, que conduce a la acumulación de solutos conocidos como toxinas urémicas en el plasma (62). Estas toxinas pueden originarse en la producción endógena, la dieta, el metabolismo microbiano o el medio ambiente (63). En la ERC, la unión de algunos solutos a las proteínas plasmáticas complica su eliminación mediante terapias convencionales, como la HD (64). Además, la mayoría de las toxinas urémicas son compuestos derivados del intestino, lo que destaca el papel de la ingesta de nutrientes y el metabolismo intestinal en su acumulación (65).

La acumulación de toxinas urémicas en pacientes con ERC se asocia con una elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares, incluidas las enfermedades cardiovasculares ateromatosas y no ateromatosas. Comprender la participación de estas toxinas en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares puede ayudar en el desarrollo de tratamientos específicos (66).

VII.3.b. Síndrome urémico

El síndrome urémico se caracteriza por una acumulación de toxinas urémicas debido a una función renal inadecuada.

Los factores que contribuyen al síndrome urémico incluyen acidosis metabólica, sobrecarga de líquidos, acumulación de productos finales del catabolismo de proteínas, desnutrición, desequilibrios hormonales, pero particularmente solutos de retención urémica o toxinas urémicas. Por tanto, existe un mal funcionamiento de varios sistemas de órganos debido a la retención de compuestos que, en condiciones normales, serían excretados en la orina y/o metabolizados por los riñones.

Cabe destacar que muchos de los efectos orgánicos tóxicos de la uremia (ej. anemia, inflamación, náuseas, vómitos, fatiga, anorexia, calambres musculares, prurito, cambios en el estado mental y otros) también repercuten en el estado cardiovascular, una reducción de la calidad de vida y es responsable de una morbilidad y mortalidad sustanciales, incluso en las primeras etapas de la ERC. Los efectos tóxicos parecen ser típicamente ejercidos por moléculas que son “difíciles de eliminar mediante diálisis”, por ello, las estrategias de diálisis se han adaptado mediante la aplicación de membranas con mayor tamaño de poro (membranas de alto flujo) y/o convección (hemodiafiltración en línea o diálisis online).

La cinética de eliminación de la urea no es representativa de otras moléculas, como los solutos unidos a proteínas o las moléculas intermedias, lo que hace que Kt/V sea una medida inexacta de la eficacia de diálisis. Las depuraciones de urea, incluso en pacientes bien dializados, ascienden a sólo una sexta parte de la depuración fisiológica. A diferencia de la función renal nativa, la eliminación de toxinas urémicas en la diálisis se logra mediante un proceso de membrana de un solo paso y es intermitente.

(67) (68)(69)(70)(71).

VII.3.c. Malnutrición urémica

La desnutrición urémica, reservas de energía (tejido graso) reducidas, pérdida de proteína somática (masa muscular baja) y la inflamación crónica en pacientes en HD son altamente prevalentes. La desnutrición urémica predice contundentemente la mortalidad

independientemente de la presencia concomitante de una respuesta inflamatoria. Los parámetros nutricionales como la albúmina sérica, transferrina, prealbúmina y otras proteínas viscerales están deprimidos en presencia de inflamación, la mayoría de las veces reflejan principalmente el estado nutricional, y su asociación con resultados adversos en relación con la desnutrición urémica sigue siendo fuerte (72).

Varios estudios muestran signos de desnutrición en el 23-76 % de los pacientes en HD y en el 18-50 % de los pacientes en DP. Tales variaciones en la prevalencia de la desnutrición pueden estar relacionadas con factores como la edad, la casuística, las enfermedades comórbidas y la calidad del tratamiento de diálisis. La etiología de la desnutrición en la ERC es compleja y puede incluir muchos factores, por ejemplo, una mala ingesta de alimentos debido a la anorexia, náuseas y vómitos debido a la toxicidad urémica, trastornos hormonales, acidosis y aumento del gasto energético en reposo (73) (74).

VII.4. Diálisis

Procedimiento terapéutico que utiliza la circulación extracorpórea de la sangre de un paciente para mejorar la azotemia, los fluidos, los electrolitos y las anomalías ácido-base características del síndrome urémico, por tanto, permite mejoras en la mayoría de los marcadores nutricionales. Los beneficios nutricionales del aumento de la depuración de solutos proporcionados por el inicio de la terapia de diálisis crónica prevalecen sobre sus posibles efectos catabólicos. El grado de mejora depende del estado nutricional en el momento del inicio de la terapia de diálisis.

Se utiliza principalmente para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y crónica refractaria al tratamiento médico convencional.

Las aplicaciones adicionales incluyen intoxicaciones agudas (por ejemplo, envenenamiento con etilenglicol) y acondicionamiento preoperatorio de receptores de trasplantes renales.

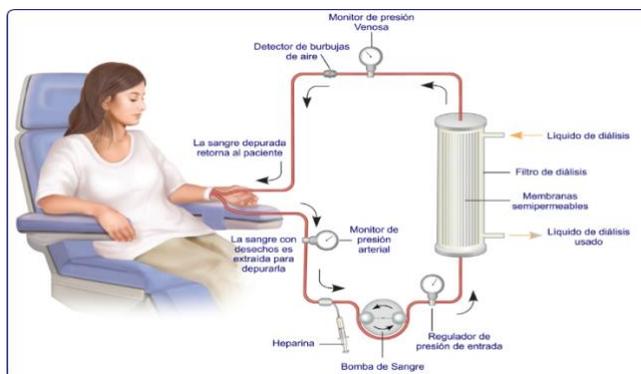
La HD es un procedimiento técnicamente exigente que requiere una amplia gama de equipos de administración sofisticados y personal específicamente capacitado y dedicado para realizar, controlar y garantizar la integridad y seguridad del procedimiento en pacientes en estado crítico.

Los pacientes que reciben este tratamiento dialítico pueden perder de 2 a 3 g/ hora de aminoácidos en el líquido dializador; por tanto, la HD lleva a una pérdida media de 13 a 15g de proteínas en cada sesión de diálisis. En aquéllos sometidos a diálisis por más de 5 años, hay alteraciones en la composición corporal como la disminución del porcentaje de masa libre de grasa y masa muscular.

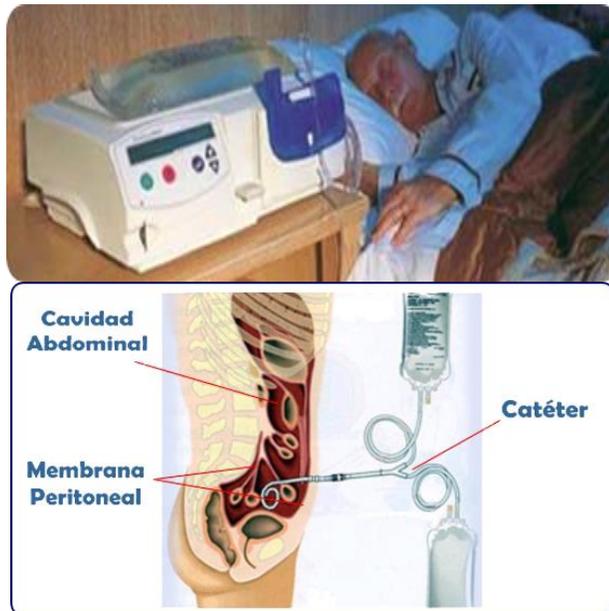
(75)(76)(77).

Existen tres tipos generales de diálisis:

- Hemodiálisis (HD)



- Diálisis peritoneal (DP)



- Terapia de reemplazo renal continuo (TRRC)



La dinámica de esta forma particular de terapia de reemplazo renal varía entre países con sesiones de diálisis más largas, tasas de flujo sanguíneo más lentas e intermitentes o continuas.

El momento para el inicio de la diálisis se decide después de considerar las complicaciones del inicio temprano (exposición innecesaria a vías intravenosas y

procedimiento invasivo con riesgos de infección) contra el inicio tardío, que causa complicaciones evitables de volumen, metabólicas y electrolíticas de LRA. No se recomienda asignar un nivel arbitrario de nitrógeno ureico o creatinina para el inicio de la diálisis debido a la variabilidad individual en la gravedad de los síntomas de uremia y la función renal.

Las estrategias cardioprotectoras como los bloqueadores beta, la aspirina y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona se recomiendan en pacientes en diálisis en función de su perfil de riesgo cardiovascular. La HTA tiene una asociación gradual con el riesgo de ESRD, ya que es tanto una causa como una consecuencia de la ERC. Los primeros tres meses después del inicio de la diálisis, especialmente entre los pacientes mayores, tienen las tasas de mortalidad más altas. Esto podría deberse a los riesgos asociados con el inicio de la diálisis (colocación de un CVC y comorbilidades más graves que causan un deterioro de la función renal).

Tabla 7. Indicaciones y contraindicaciones de hemodiálisis

Inicio de HD para enfermedades agudas asociadas con	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> • LRA. • Encefalopatía urémica. • Pericarditis. • Hiperpotasemia potencialmente mortal. • Acidosis refractaria. • Hipervolemia que causa complicaciones en órganos diana (ej, edema pulmonar). • Retraso en el crecimiento y desnutrición. 	<ul style="list-style-type: none"> • Incapacidad de asegurar el acceso vascular. • Falla cardíaca. • Coagulopatía.

<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía periférica. • Síntomas gastrointestinales intratables. • Pacientes asintomáticos con una TFG de 5 ml/min/1,73 m². • Cualquier ingestión tóxica. 	
--	--

(78)

Estas condiciones causan desregulación y disminución de la eliminación de citocinas (moduladores de la respuesta inmunitaria), lo que provoca vasodilatación, depresión cardíaca e inmunosupresión que conducen a daño de órganos diana, inestabilidad hemodinámica o retraso en la recuperación renal. La TRS mejora la eliminación de citoquinas en estados de alto contenido de citoquinas como la sepsis. Existe un daño potencial derivado de las complicaciones del catéter, los trastornos electrolíticos y la hipotensión intradiálisis.

La decisión de iniciar diálisis de mantenimiento debe basarse en una evaluación de los signos y síntomas de insuficiencia renal (prurito, anomalías electrolíticas o ácido-básicas, serositis), desregulación del volumen o de la presión arterial y un deterioro progresivo del estado nutricional a pesar de la intervención dietética o el deterioro de la función renal. No debe basarse en el nivel de función renal de un individuo asintomático.

Las afecciones cardíacas que requieren diálisis son las arritmias debidas a trastornos electrolíticos, la pericarditis urémica y la sobrecarga de líquidos debido a una insuficiencia cardíaca congestiva grave precipitada por una función renal subóptima. Después de las anomalías cardíacas estructurales, los trastornos de electrolitos (calcio, magnesio y potasio) son las arritmias más comunes. La acidosis metabólica y la disminución de la excreción renal en pacientes con ERC conducen a anomalías del potasio. Las causas iatrogénicas en pacientes cardíacos son el uso inadecuado de inhibidores de la enzima convertidora angiotensina

(ECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina y antagonistas de la aldosterona. En pacientes con insuficiencia renal, los niveles elevados de urea también pueden provocar pericarditis urémica. Los pacientes con ERC e IC experimentan retención de líquidos, lo que conduce a un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y edema pulmonar.

Se emplean técnicas modernas en pacientes con enfermedad vascular extensa para mejorar el establecimiento y la recuperación del acceso vascular. Las contraindicaciones relativas, como la aversión a las agujas, se pueden superar mediante el uso cuidadoso de anestésicos locales y el estímulo de enfermería. La coagulopatía severa complica el mantenimiento de la anticoagulación en el circuito extracorpóreo (78).

VII.4.a. Diálisis adecuada Kt/V – KT

Se define diálisis adecuada como el TRS que satisface los requisitos de ser eficaz y suficiente; consigue una buena tolerancia, corrección de la anemia, del estado nutricional, control de la HTA y la supervivencia global en diálisis. La HD como cualquier otro tratamiento necesita una dosificación y una pauta de administración. Para ello se han diseñado y obtenido métodos cuantitativos que garantizan que el paciente reciba una dosis mínima adecuada. El Kt/V es el método más usado para medir la dosis de diálisis: refleja de modo más eficaz la cantidad de urea removida y puede ser usado para valorar el estado nutricional del paciente, permitiendo el cálculo de la tasa catabólica proteica normalizada (Normoproteinemia corregida por el catabolismo proteico: nPCR), además de modificar la prescripción de la diálisis (80)(81).

La Kt/V es una fórmula matemática que expresa aproximadamente la eficacia y determinar la dosis del tratamiento en DP o HD para pacientes con ERC. Los pacientes con un Kt/V entre 0.9 y 1.5 tienen una morbimortalidad significativamente inferior, siempre que mantengan un $nPCR > 0.8g/Kg/día$.

Es aconsejable que exista una reducción en las concentraciones de urea antes y después de la diálisis de al menos el 75-80%, lo que se traslada en la ecuación de Kt/V a un resultado aproximado de 1,3.

Fórmula de Daugirdas: Kt/V monocompartimental,

$$Kt/V = -\ln\left(\frac{C_2}{C_1} - (0.008 * T)\right) + (4 - 3.5 * \frac{C_2}{C_1}) * UF/P$$

K= Depuración de urea

t= Tiempo del tratamiento en horas

V= Volumen de distribución de urea (que suele coincidir con la cantidad de agua corporal).

C1, C2 = Urea inicial y final;

UF = Cambio peso pre-postdiálisis en Kg

(82) (83).

La guía práctica para HD (DOQI) de la “National Kidney Foundation” recomienda este Kt/V y considera el porcentaje de reducción de urea (PRU) la única alternativa para calcular la dosis de HD:

$$PRU (\%) = 100 * (C_1 - C_2) / C_1.$$

El PRU es el método más simple que se puede utilizar. Sin embargo, no toma en consideración la contribución de la ultrafiltración, la función renal residual, ni la generación de urea intradiálisis, lo que hace que sea un método más impreciso.

Tabla 8. Dosis de diálisis

	Mínimos generales	Mujeres	Diabéticos	Peso <50 kg
Dosis mínima 3 sesiones por semana				
Kt/V monocompartimental	1.3	1.6	1.5	1.5
PRU %	70	75	73	73
Monitorización continua				
KT (I) Monitores con dializancia iónica	45	45	45	45

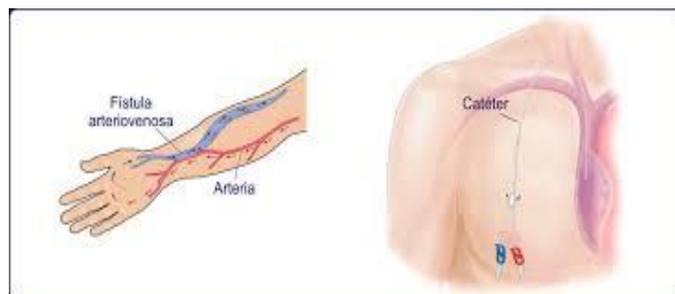
Fuente: ALCER Turia, asociación para la lucha contra las enfermedades del riñón (84)

En la actualidad, la tecnología nos permite la medición por biosensores incorporados a algunos monitores de diálisis, de la dialisancia iónica efectiva, que es el equivalente al aclaramiento de urea, que multiplicada por el tiempo de la sesión nos proporciona el Kt, el que nos permite determinarlo en el tiempo real en cada sesión de diálisis, siendo específico como medida de dosis de diálisis, no influenciado por el volumen de distribución y, por tanto, independiente de la desnutrición que acompaña a un porcentaje elevado de pacientes en HD. El Kt óptimo medido en función de la superficie corporal se muestra más exigente que el referido al género, independientemente del tiempo de permanencia en HD.

Kt : ml/min medido por dializancia iónica x tiempo diálisis (min)

Utilizar sólo el Kt/V como valor de adecuación tiene el riesgo de no detectar situaciones de infradiálisis, lo que podría repercutir en la supervivencia del paciente (85).

Figura 7. Accesos vasculares para diálisis: Fístula arteriovenosa y catéter venoso central



VII.5. Nutrición en la enfermedad renal crónica

La nutrición juega un papel crucial en el manejo y la progresión de la ERC, la cual se asocia con una serie de complicaciones médicas, que incluyen HTA, anemia, trastornos del metabolismo mineral y óseo y malnutrición.

La malnutrición es una complicación común en pacientes con ERC y está asociada con un mayor riesgo de morbilidad, hospitalización y deterioro de la calidad de vida. Además, la ingesta dietética inadecuada puede influir en la progresión de la enfermedad renal al afectar la función renal, la presión arterial y el metabolismo de nutrientes.

La prevalencia de malnutrición difiere según el estadio de enfermedad renal, la técnica de diálisis y la metodología empleada para su diagnóstico; así, en pacientes en HD, utilizando la valoración global subjetiva (VGS) se sitúa en torno al 28-80%; en población española, utilizando criterios de la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo (ISRNM) en el 37,7%⁸ y para paciente en DP, las cifras se encuentran entre el 11,3 y el 71,5% utilizando como herramienta la VGS.

El manejo nutricional de pacientes con ERC es complejo y requiere una comprensión detallada de las necesidades dietéticas específicas de esta población. Las recomendaciones dietéticas para pacientes con ERC pueden variar según la etapa de la enfermedad renal y las comorbilidades asociadas. Entre los objetivos nutricionales en el manejo de la ERC se

incluyen la preservación de la función renal, el control de la presión arterial, la prevención de complicaciones metabólicas y la optimización del estado nutricional .

La desnutrición proteico-energética (DPE ó PEW) puede ser una indicación para iniciar una terapia de reemplazo renal, como diálisis o trasplante de riñón, en pacientes con una TFG > 15 ml/min. La evaluación, educación y planificación nutricionales deben incluirse en el tratamiento de pacientes con ERC.

(32) (85) (86) (87)(88) (89).

VII.6. Importancia de la composición corporal y su relación con la inflamación y riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis

Es fundamental considerar el contenido de agua en la composición corporal el cual depende fisiológicamente de la cantidad de tejido graso que contiene, por lo que es necesario tener valores de referencia similares a la población que deseamos analizar.

El contenido graso varía de forma fisiológica con el sexo (la mujer tiene más grasa y menos agua), con la edad (los ancianos tienen más grasa y menos agua) y con el estado nutricional (a mayor obesidad menor contenido de agua).

El tejido adiposo es un órgano complejo, con funciones pleiotrópicas más allá del mero almacenamiento de energía. En él se secretan un número de proteínas (adipoquinas) que incluyen la leptina, la adiponectina y también citoquinas como la interleuquina-6 (IL-6). Hoy se considera que el tejido graso juega un papel importante en el medio urémico catabólico a través de su influencia en la inflamación sistémica y la anorexia urémica en relación con la producción de estas moléculas. La leptina regula el apetito y el catabolismo energético. Su concentración sérica es un buen marcador de la masa grasa (MG) tanto en pacientes obesos como en no obesos con ERC.

Entre los marcadores de inflamación, la PCR es, además, un marcador de riesgo cardiovascular en la población general y en los pacientes en diálisis, así como también lo es el nivel plasmático de alguna citoquina como la IL-6.

(90)(91) (92).

VII.7. Tipos de desnutrición en pacientes en diálisis

Los factores de riesgo de desnutrición en pacientes con ERC incluyen edad, sexo, nivel educativo, estadio de la ERC, DM, pérdida de peso y la ingesta reducida de alimentos. La respuesta de fase aguda y la desnutrición están estrechamente relacionadas y ambas condiciones pueden contribuir a la mortalidad cardiovascular aterosclerótica excesiva observada en pacientes en diálisis.

Se distinguen dos tipos principales de desnutrición en diálisis:

La desnutrición tipo 1, también conocida como DPE se caracteriza por una ingesta inadecuada de energía y proteínas, así como por la presencia de comorbilidades que afectan la absorción y el metabolismo de los nutrientes. Estos pacientes pueden presentar una disminución del apetito, dificultades para masticar o tragar, náuseas, vómitos, diarrea y restricciones dietéticas que limitan la ingesta de alimentos ricos en proteínas y energía. La desnutrición tipo 1 puede conducir a una pérdida de masa muscular, debilidad, fatiga, disminución de la función inmunológica y mayor riesgo de complicaciones médicas, como infecciones y hospitalizaciones.

Por otro lado, la desnutrición tipo 2, también conocida como desnutrición inflamatoria, está asociada con la acumulación de adiposidad visceral y la pérdida de masa muscular esquelética, conocida como sarcopenia. Este tipo de desnutrición se caracteriza por la presencia de inflamación crónica y estrés oxidativo, exacerbados por la enfermedad renal crónica y el proceso de diálisis. Los pacientes con desnutrición tipo 2 pueden presentar niveles elevados de marcadores inflamatorios, como la PCR y la IL-6, así como una

disminución de los niveles de albúmina sérica y prealbúmina. Esta desnutrición se asocia con un mayor riesgo de morbimortalidad, hospitalizaciones frecuentes, deterioro de la calidad de vida y disminución de la sobrevida.

La mayoría de los pacientes en diálisis probablemente tengan un tipo mixto de desnutrición.

Tabla 9. Características de la desnutrición tipo 1 y tipo 2

	Tipo 1	Tipo 2
Albúmina en suero	Normal/ bajo. Menor ingesta de proteínas y energía debido a la toxicidad urémica.	Bajo.
Comorbilidad	Poco común.	Común.
Presencia de inflamación	No.	Sí.
Ingesta de alimentos	Bajo.	Bajo/normal.
Gasto energético en reposo	Normal.	Elevado.
Estrés oxidativo	Aumentado.	Notablemente aumentado.
Catabolismo de proteínas	Disminuido.	Aumentado.
Revertida por diálisis y soporte nutricional	Sí.	No.
Otros	Asociado con el síndrome urémico per se o factores asociados a la uremia (como inactividad física, HD, restricciones dietéticas y factores psicosociales).	Impulsada por "citoquinas" ocurre no sólo en pacientes con ERC sino también en aquéllos con trastornos de emaciación, ejemplo, ICC, enfermedades inflamatorias crónicas

		(ejemplo, artritis reumatoide y SIDA), cáncer avanzado e insuficiencia respiratoria crónica.
--	--	---

(73)

La detección temprana y el manejo adecuado de ambos tipos de desnutrición son cruciales para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes en diálisis. Un enfoque integral que incluya evaluaciones nutricionales periódicas, intervenciones dietéticas individualizadas, suplementos nutricionales, control de comorbilidades, manejo de la inflamación y el estrés oxidativo, así como una atención interdisciplinaria que involucre a nefrólogos, dietistas, enfermeras y otros profesionales de la salud, es esencial para abordar eficazmente este problema.

Es importante destacar que, mientras un tratamiento de diálisis puede ser suficiente para tratar la desnutrición tipo 1, es poco probable que mejore el estado nutricional en la desnutrición tipo 2. Los efectos proinflamatorios del procedimiento dialítico per se, como la bioincompatibilidad de la membrana del dializador, la exposición a endotoxinas en el agua de diálisis y las infecciones del acceso vascular, pueden agravar este tipo de desnutrición provocada por las citoquinas. Por lo tanto, para abordar adecuadamente la desnutrición tipo 2, es necesario eliminar las enfermedades comórbidas concomitantes y/o las fuentes de inflamación crónica (73).

VII.8. Evaluación del estado nutricional durante la enfermedad renal crónica

La evaluación del estado nutricional en pacientes sometidos a HD crónica es un proceso multidimensional que abarca diversos aspectos de la salud, desde la ingesta dietética hasta la composición corporal y los marcadores bioquímicos. La guía KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) (101) ofrece un marco integral para esta evaluación,

recomendando la monitorización regular de la ingesta de nutrientes, la evaluación de la composición corporal mediante técnicas como la bioimpedancia, para obtener información como porcentaje de grasa corporal, porcentaje libre de grasa, hidratación, y el seguimiento de biomarcadores como la albúmina sérica y la prealbúmina para evaluar el estado nutricional y la respuesta al tratamiento. Existen sistemas de puntuación específicos para ayudar a evaluar el estado nutricional como la EGS de 7 puntos, que ha demostrado ser la más fiable en pacientes ERC 5D. La Malnutrition Inflammation Score (MIS)/KALANTAR, se recomienda en pacientes ERC 5D en HD o trasplantados.

Un enfoque interdisciplinario que integre la nutrición clínica con la atención médica habitual es esencial para identificar y abordar las necesidades nutricionales específicas de cada paciente, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y optimizar su bienestar a largo plazo.

Existe una variabilidad de datos publicados, por lo que no existe un patrón de oro para la valoración nutricional del paciente renal. A continuación, se mostrarán los métodos que son útiles en la valoración clínica del estado nutricional del paciente, considerando que es aún más integral realizar una combinación de ellos, considerando determinaciones antropométricas, laboratorio e ingesta dietética.

(98) (99) (100) (101)

VII.8.a. Evaluación global subjetiva

Es un método sencillo de cribado nutricional que combina características subjetivas y objetivas de la historia clínica. Este modelo tiene en cuenta 5 parámetros de la historia clínica (pérdida de peso, ingesta dietética, síntomas gastrointestinales, capacidad funcional relacionada con los requerimientos nutricionales) y 3 componentes del examen físico (signos de pérdida de masa muscular, edema y ascitis), siendo razonablemente validado en la población en HD. Puede diferenciar a los pacientes con desnutrición severa de aquéllos con estado nutrición normal, pero no es un predictor confiable del grado de desnutrición (102).

VII.8.b. Score de desnutrición e inflamación

Escala desarrollada para la identificación precoz de estados de desnutrición-inflamación. Numerosos estudios han establecido una relación entre el MIS y parámetros nutricionales, estado inflamatorio y mortalidad. Se trata de un cuestionario validado para la población en diálisis que está compuesto por 10 componentes, cada uno de ellos con una valoración de 0 a 3: cambio de peso, apetito, síntomas gastrointestinales, capacidad funcional relacionada con factores nutricionales, comorbilidades incluyendo años en diálisis, pérdida de grasa subcutánea, masa muscular, IMC, albúmina sérica, capacidad total de fijación del hierro. La puntuación máxima es de 30 puntos.

El MIS parece ser una herramienta útil a corto plazo para estratificar el riesgo de pacientes con HD y puede eludir la necesidad de medir marcadores inflamatorios como PCR o IL-6, predicción de muerte y asociaciones con cambios en la ingesta diaria de energía y proteínas.

La puntuación MIS/KALANTAR también se ha asociado con niveles elevados de IL-6, lo que proporciona un posible vínculo con el aumento observado en el riesgo de morbilidad y mortalidad.

(103) (104).

VII.8.c. Métodos de evaluación de la ingesta y hábitos alimentarios

Los métodos para evaluar la ingesta y los hábitos dietéticos en pacientes con ERC incluyen la evaluación de la ingesta dietética diaria mediante una encuesta dietética de 24 horas, la excreción de orina, registro dietético de 3 días (que incluya un día de diálisis y otro de no diálisis, cuando proceda). El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos o la determinación del nPCR para estimar la ingesta proteico-energética son lo más utilizados.

Es importante considerar lo desarrollado en los puntos anteriores, junto al tratamiento farmacológico, creencias, conocimientos, actitud, acceso a alimentos, condicionantes

sociales y/o económicos, parámetros bioquímicos como la albúmina sérica, la creatinina y los niveles de proteínas que pueden proporcionar información adicional sobre el estado nutricional del paciente.

Todos estos métodos pueden ayudar a los profesionales de la salud a evaluar el estado nutricional y los hábitos dietéticos de los pacientes con ERC, permitiendo intervenciones dietéticas personalizadas y el seguimiento de las mejoras nutricionales realistas y efectivas a lo largo del tiempo.

(105) (106) (107) (108).

VII.8.d. Bioimpedancia y hemodiálisis

La bioimpedancia es una herramienta validada, rápida, segura y de fácil uso que permite el ajuste del peso seco de una manera fisiológica, seguimiento del estado de hidratación en pacientes en diálisis a causa de la reproducibilidad del método, lo que es especialmente importante por los eventos agudos o crónicos frecuentes dada su comorbilidad y en los que una pérdida catabólica de la masa corporal magra puede conducir a una rápida sobrehidratación si el peso seco no se ajusta adecuadamente. La sobrehidratación mantenida puede resultar en un aumento de la morbi-mortalidad.

El análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) se basa en el principio de que los tejidos biológicos se comportan como conductores y/o aislantes de la corriente eléctrica dependiendo de su composición. De esta forma, mide la impedancia del cuerpo a una corriente eléctrica alterna de características conocidas, siendo ésta la resultante de la resistencia (R =oposición de las soluciones iónicas intra y extracelulares al paso de la corriente) que mide estado de hidratación y la reactancia (X_c =producto de la capacitancia de las membranas celulares, que se comportan como condensadores), midiendo fundamentalmente el estado nutricional. La resistencia es capaz de determinar el estado de hidratación de los tejidos, dado que el agua es un excelente conductor de la corriente, por

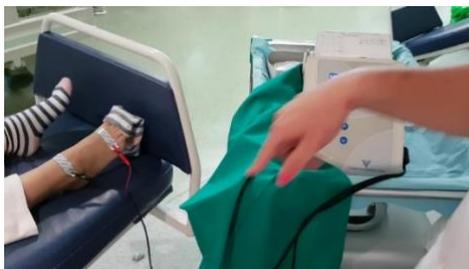
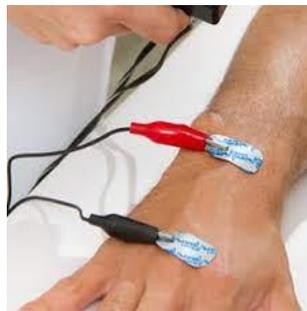
tanto, cuanto mayor sea la pérdida hídrica, mayor es el incremento de la R. Con ello, se puede discriminar entre aquellos tejidos que contienen agua abundante (músculo) y los que la contienen en poca cantidad (grasa, hueso, etc.). La longitud del vector, que viene dada principalmente por la R, la que ha sido empleada como un procedimiento para valorar las necesidades de ultrafiltración en HD. En cambio, la X_c , representa la capacidad de los tejidos para acumular energía, ya que las células tienen un comportamiento eléctrico similar al de un condensador, de modo que cuanto mayor sea la cantidad de células mayor será la reactancia. La resultante de la suma vectorial de ambos componentes constituye la impedancia y el ángulo que forma se denomina ángulo de fase (AF).

En los dispositivos de monofrecuencia (SF-BIA, 50kHz) donde se asume que la membrana celular actúa como aislante y evita que penetre la corriente eléctrica en la célula, de forma que fluye predominantemente a través del espacio extracelular (ECW) de los tejidos o multifrecuencia (MF-BIA, 5–500kHz), donde la corriente sí penetraría en la membrana celular permitiéndole pasar a través tanto de los espacios extra e intracelular (ICW). Una interesante modificación del SF-BIA es el llamado enfoque vectorial (BIVA), que no requiere fórmulas y está basado en la representación gráfica directa de la R y X_c obteniendo una valoración semicuantitativa (escala de percentiles) del estado de hidratación de un sujeto en cualquier condición clínica, confrontando el vector impedancia medio con la variabilidad de la población de referencia, descrita por elipses de tolerancia, específicas por género y raza. El método no necesita asumir ningún modelo de composición corporal o de hidratación y es independiente del peso corporal. Por otro lado, en la bioimpedancia espectroscópica (BIS) se parte de las mismas asunciones que en la MF-BIA pero utiliza un modelo matemático y ecuaciones validadas en poblaciones de pacientes (representación Cole-Cole y ecuaciones de Hanai) para determinar la resistencia eléctrica de ICW y ECW primero, y el volumen de sus respectivos compartimentos después; de esta forma es capaz de identificar la sobrehidratación individual (OH). Cada método tiene sus ventajas y sus limitaciones y ninguno puede ser considerado como un estándar de oro en la actualidad.

La bioimpedancia multifrecuencia hace posible discernir entre el contenido de agua

intra y extracelular, incrementando su valor diagnóstico respecto a los modelos de monofrecuencia, sobre todo en cuanto a la hidratación corporal. La medición debe realizarse con el paciente pre o post-HD, tras 5 min de reposo y sin elementos metálicos, durante al menos 10 minutos en decúbito supino, 2 electrodos en el dorso del mano contrario al acceso vascular y 2 en el pie ipsilateral, de tal forma que 2 electrodos inyectan la corriente (los de color rojo en mano y pie) y 2 la leen (los de color negro en mano y pie), creando un circuito cerrado cuya longitud es la altura del paciente. En los pacientes portadores de un catéter el emplazamiento de los electrodos es indiferente y en pacientes en DP se suele realizar con el abdomen vacío, aunque si se encuentra lleno de líquido peritoneal, únicamente habría que restarle al peso del paciente el volumen infundido. El software del sistema mide la R, Xc, AF, porcentaje de agua extracelular, FTI, LTI, masa celular corporal, estimación de los fluidos corporales y sus compartimentos, y estimación de los resultados clínicos, los que junto con otros parámetros (peso, talla, edad y sexo) permiten calcular volúmenes y masas corporales. En el caso de pacientes en HD o DP, se han utilizado varios métodos clínicos de BIA: frecuencia única, multifrecuencia y espectroscopia de fluorescencia para el peso seco en pacientes con ESRD.

(109) (110) (111) (112) (113) (114).



VII.8. d.1. Ángulo de fase

El AF es un parámetro crucial en la BIA, utilizado para diagnosticar la desnutrición y predecir el pronóstico clínico.

Este parámetro está vinculado a cambios en la integridad de la membrana celular, la masa celular total y la distribución del agua intracelular y extracelular. El AF depende tanto de la X_c , que está asociada con la celularidad, el tamaño de la célula y la integridad de la membrana celular, como del comportamiento de la R , que principalmente refleja la hidratación de los tejidos. Asimismo, el AF refleja cambios en la cantidad y calidad de la masa de los tejidos blandos, incluyendo la permeabilidad de la membrana celular y la hidratación.

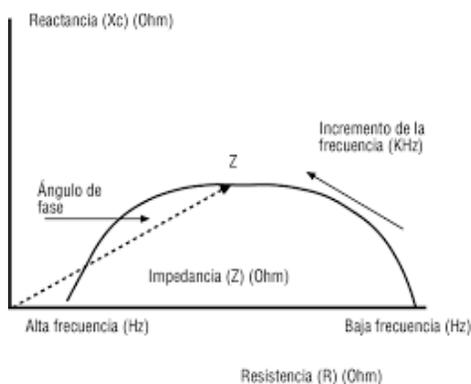
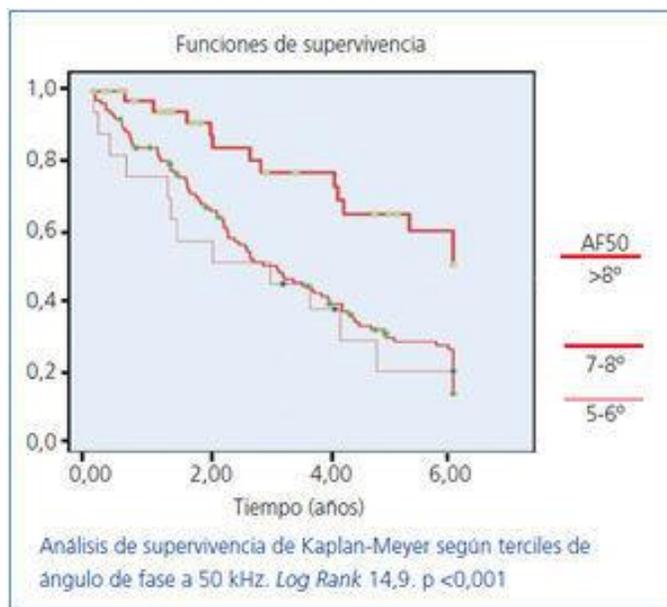
Los valores del AF a 50 kHz están relacionados con la edad, la distribución del agua corporal, el índice de comorbilidad, el IMC, la albúmina sérica y la hemoglobina. Además, el AF50 muestra una fuerte correlación con parámetros nutricionales, aunque no se correlaciona con parámetros de inflamación como la ferritina o el fibrinógeno. Sin embargo, se ha observado una asociación débilmente significativa con el logaritmo de la PCR. Por otra parte, se ha demostrado que el valor del AF es un factor de riesgo independiente de mortalidad a largo plazo.

El AF no solo es crucial para pacientes en diálisis, sino también para otros procesos patológicos crónicos. Junto con el índice de comorbilidad, el AF se considera un buen determinante de la mortalidad a corto plazo, lo que resalta su importancia como herramienta pronóstica en la práctica clínica.

Además, estudios recientes han demostrado una relación directa entre un mayor AF y una mayor supervivencia en pacientes con enfermedades crónicas, lo que subraya su valor como predictor de resultados clínicos.

(115) (116)(117)(118)(119) (120).

Figura 8. Ángulo de fase



Los parámetros brutos obtenidos por BIA con frecuencia de 50 kHz tienen una buena correlación con los parámetros de nutrición y, especialmente el AF50, es un buen marcador de supervivencia en pacientes en diálisis (117).

VII.9. Clasificación nutricional según masa grasa y magra

De acuerdo a las clasificaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y según Bray G en el año 2003 podremos saber si la grasa corporal se encuentra dentro de límites considerados normales o si es necesario reducirla. Siempre es de utilidad usar métodos precisos para su evaluación, como es la impedancia o la medición de pliegues cutáneos, ya que el uso de fórmulas resulta de gran utilidad pero puede no ser tan efectivo al arrojar datos, ya que sólo estima, no mide.

Tabla 10. Porcentajes normales de masa grasa

Edad	Mujer	Hombre
15-20	18-22	15-18
21-25	21-23	16-20
26-30	22-24	19-21
31-35	24-26	20-21
36-45	25-27	21-23
46-50	28-30	22-23
51-60	29-31	23-24
>60	29-31	24-25

Fuente: SEEDO (121)

En cuanto a los rangos normales de MG en pacientes en HD varían según el estudio. En un estudio realizado por Marcelli et al., la mediana del FTI en pacientes en HD fue de 9,8 kg/m², con un rango de 6,6 a 12,4 kg/m² (122). Otro estudio de Ben Halim et al. informaron una masa corporal magra media (LBM) de 45,1 kg en pacientes en HD mediante análisis de impedancia bioeléctrica de frecuencia única (sf-BIA) (123). Sin embargo, es importante señalar que estos valores pueden no representar los rangos normales absolutos de masa grasa en todos los pacientes en HD, ya que pueden ocurrir variaciones individuales. Se necesita más investigación para establecer rangos normales más precisos y completos para la masa grasa en esta población.

En cuanto a los rangos normales de LTI en pacientes en HD varían según los estudios. Un estudio informó una mediana del LTI de 12,2 (10,3-14,5) kg/m² en pacientes en HD (124). En un estudio diferente, el nivel medio de LTI fue de 15,2 (13,2, 17,5) kg/m² (125). Es importante señalar que estos valores pueden variar según la población estudiada y el método utilizado para medir LTI.

VII.10 Peso seco

El término "peso seco" en el contexto de la diálisis se refiere al peso corporal ideal de un paciente, registrado después de HD (sesión a mitad de semana), sin que el paciente presente edema periférico detectable, con presión arterial normal y sin hipotensión postural, por tanto, eliminando el exceso de líquido durante el tratamiento de diálisis sin provocar retención ni deshidratación. Otra revisión lo define como el mínimo peso que el paciente puede tolerar sin presentar síntomas intradialíticos o de hipotensión al final de cada sesión de tratamiento. Cuando este peso seco no se estima adecuadamente, se inicia la aparición de la sintomatología relacionada con desequilibrio hídrico.

La sobrecarga de volumen de líquidos es común y se asocia con resultados adversos en pacientes en HD. Los nefrólogos manejan individualmente el equilibrio del volumen de líquidos en sus pacientes de diálisis de acuerdo a la evaluación clínica del paciente, se considera la presión arterial, el aumento de peso interdiálisis, la función cardíaca, el estado nutricional y otras comorbilidades. En general, el agua corporal total comprende aproximadamente del 50 % al 60 % del peso corporal de un adulto (rango, 45 % a 75 %) y el agua comprende el 73,3 % de la masa corporal magra. El estado de hidratación estándar entre el agua intracelular y el agua extracelular se mantiene en una proporción de 62:38 en adultos sanos, que; sin embargo, está influenciado universalmente por el volumen celular del cuerpo impulsado por la edad y la masa muscular. El desequilibrio del volumen de líquidos en los pacientes en diálisis también se caracteriza principalmente por una disminución de la masa celular corporal asociada con el envejecimiento y la atenuación muscular, así como un exceso de contenido de agua extracelular asociado con la retención de sodio, que puede estar

asociado con la capacidad de reserva para la sobrecarga de volumen. De hecho, los pacientes en diálisis con una masa corporal más magra tienen una mayor prevalencia y control de la hipertensión y una menor hipertrofia ventricular izquierda. La comprensión de estos cambios

en la composición corporal por el envejecimiento y la sarcopenia puede ayudar a la toma de decisiones clínicas en las evaluaciones de peso seco en pacientes en diálisis.

(126) (127) (128)(129).

VII.11. Índice de masa corporal

El IMC es una medida comúnmente utilizada en estudios epidemiológicos para evaluar la relación entre la masa corporal y la altura. Aunque el IMC puede identificar a individuos con bajo peso, peso normal, sobrepeso u obesidad, no ofrece una distinción clara entre la MG y la masa libre de grasa (MLG).

Si bien el IMC proporciona una aproximación razonable de la adiposidad general y se ha establecido como un factor de riesgo para varias enfermedades crónicas, como enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares y ciertos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de colon, riñón, endometrio y mama posmenopáusica, su utilidad puede verse limitada en algunos casos. Por ejemplo, el IMC puede ser alto en individuos musculosos con baja grasa corporal, lo que podría sobreestimar su riesgo de enfermedades relacionadas con la obesidad. Además, en personas con mayor cantidad de grasa corporal pero menor cantidad de músculo, el IMC puede clasificarlas erróneamente como de peso normal o incluso bajo.

En cuanto a la relación entre el IMC y la hidratación, existe evidencia que sugiere una asociación negativa, aunque no puede explicarse completamente por razones biológicas o patológicas. Esta asociación puede estar relacionada con las complicaciones que surgen al intentar estimar la relación entre la distribución de agua extracelular e intracelular, especialmente en casos de composición corporal extremadamente variable.

Es importante tener en cuenta estas limitaciones al interpretar los resultados basados en el IMC, y considerar otros métodos de evaluación de la composición corporal, como la BIA o la medición de la CC, para obtener una evaluación más completa y precisa del estado nutricional y el riesgo de enfermedades relacionadas con el peso.

(130) (131) (132).



VII.12. Otras mediciones en diálisis que orientan sobre la hidratación

Existen varias evaluaciones además de la BIA para la valoración de la hidratación. Un método es la ecografía pulmonar (LUS), que se puede utilizar para evaluar el agua pulmonar extravascular (EVLW) y se ha demostrado que predice la mortalidad por todas las causas y los eventos cardíacos en pacientes en HD (133). Otro método de evaluación son los marcadores de hidratación basados en la orina, que pueden verse influenciados por nuevas formulaciones de bebidas que contienen alfa-ciclodextrina (134). También se han desarrollado dispositivos de salud portátiles que utilizan análisis de BIA para evaluar la hidratación, lo que ofrece una herramienta no invasiva y económica (135). Además, se pueden utilizar varios métodos, como la osmolalidad lagrimal, la masa corporal, la sensación de sed y el color de la orina, para evaluar el estado de hidratación en los deportistas (136). Si

bien estas evaluaciones tienen sus fortalezas y limitaciones, el uso de una combinación de métodos puede aumentar la precisión y validez en la evaluación del estado de hidratación (137).

VII.13. Valoración del volumen plasmático

La disminución del volumen plasmático durante la diálisis depende de la tasa de ultrafiltración y del llenado vascular de los tejidos intersticiales. La medición no invasiva utilizando un sensor de hemoglobina y hematocrito durante la sesión de HD puede ayudar a evaluar el volumen plasmático. Puede resultar beneficioso ajustar el peso del paciente en función de las curvas obtenidas. En pacientes deshidratados, se observaría en el registro una disminución más rápida del volumen plasmático, lo que sugiere que el peso seco podría potencialmente aumentar (138).

VIII. SARCOPENIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La pérdida de masa muscular, especialmente de la masa muscular esquelética, se asocia directamente con una disminución de la fuerza e indirectamente con una peor calidad de vida, mayor vulnerabilidad a resultados indeseables como caídas, pérdida de independencia y, en última instancia, mayores tasas de hospitalización y mortalidad. Es una complicación frecuente en pacientes con ERC y especialmente en aquellos con ESRD. Las causas son diversas y, en última instancia, convergen en una mayor degradación de proteínas y una reducción de la síntesis de proteínas, lo que da como resultado un estado de balance proteico negativo. Esta condición eventualmente conduce a DPE que durante mucho tiempo se ha atribuido principalmente a la desnutrición. Los términos sarcopenia y caquexia denotan trastornos nutricionales que están relacionados con la pérdida de masa muscular (desgaste) que a menudo está presente en la ERC. Estas condiciones comparten criterios y resultados clínicos comunes pero tienen definiciones distintas (139).



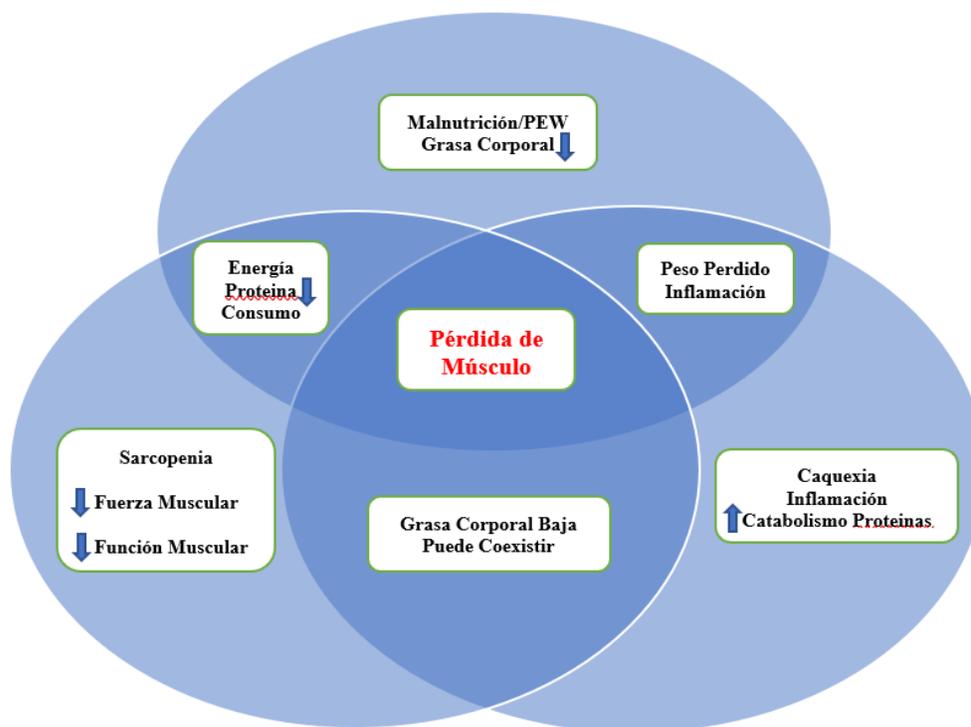
Tabla 11. Definiciones de conceptos importantes en nutrición y enfermedad renal crónica

Concepto	Definición	Fuente
Anorexia	Pérdida del apetito y disminución de la ingesta de alimentos, lo que puede llevar a malnutrición y a inanición.	Schanzer, H., et al. (2010). Anorexia nervosa: a guide for primary care physicians. Canadian Medical Association Journal, 182(16), 1645-1649.
Desnutrición	Estado en el que hay una ingesta insuficiente de nutrientes esenciales, lo que conduce a un déficit en el estado nutricional.	World Health Organization. (2022). Malnutrition. https://www.who.int/news-room/q-a-detail/malnutrition
Desgaste proteico energético	Estado caracterizado por la pérdida de masa muscular y grasa debido a un balance negativo de proteínas y energía.	Fouque, D., et al. (2017). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney International, 92(3), 824-835.
Sarcopenia	Pérdida progresiva de masa muscular y fuerza asociada con el envejecimiento, lo que puede aumentar el riesgo de discapacidad y otras complicaciones.	Cruz-Jentoft, A. J., et al. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing, 48(1), 16-31.

Caquexia	Estado de desgaste corporal extremo caracterizado por pérdida de peso, atrofia muscular, debilidad y fatiga.	Evans, W. J., et al. (2008). Cachexia: a new definition. <i>Clinical Nutrition</i> , 27(6), 793-799
----------	--	---

Estas anormalidades nutricionales pueden ocurrir concomitantemente dependiendo de la severidad del deterioro nutricional. Como por ejemplo, un paciente con desnutrición/DPE también puede presentar sarcopenia, pero no necesariamente caquexia; mientras que un paciente con caquexia puede tener desnutrición y sarcopenia.(140)

Figura 9. Criterios y resultados clínicos de desnutrición calórico proteica, sarcopenia, caquexia y atrofia muscular en la enfermedad renal crónica



Factor etiológico común	Resultado común
<ul style="list-style-type: none"> - Inflamación. - Aumento del catabolismo. - Envejecimiento. - Ingesta insuficiente de energía y nutrientes. - Comorbilidades. - Disminución del apetito. - Sedentarismo. - Pérdida de nutrientes en la diálisis - Resistencia a las hormonas anabólicas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Baja calidad de vida. - Aumento de caídas/fracturas. - Aumento de la tasa de hospitalización. - Aumento de la mortalidad.

(140)

Las guías internacionales recomiendan diagnosticar sarcopenia utilizando imágenes y pruebas objetivas de funcionalidad, como la prueba de detección breve y económica cuestionario simple de cinco elementos Sarcopenia (SARC-F).

El SARC-F incluye cinco componentes: fuerza, asistencia para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras y caídas. Los elementos se seleccionaron para reflejar los cambios en el estado de salud asociados con las consecuencias de la sarcopenia.

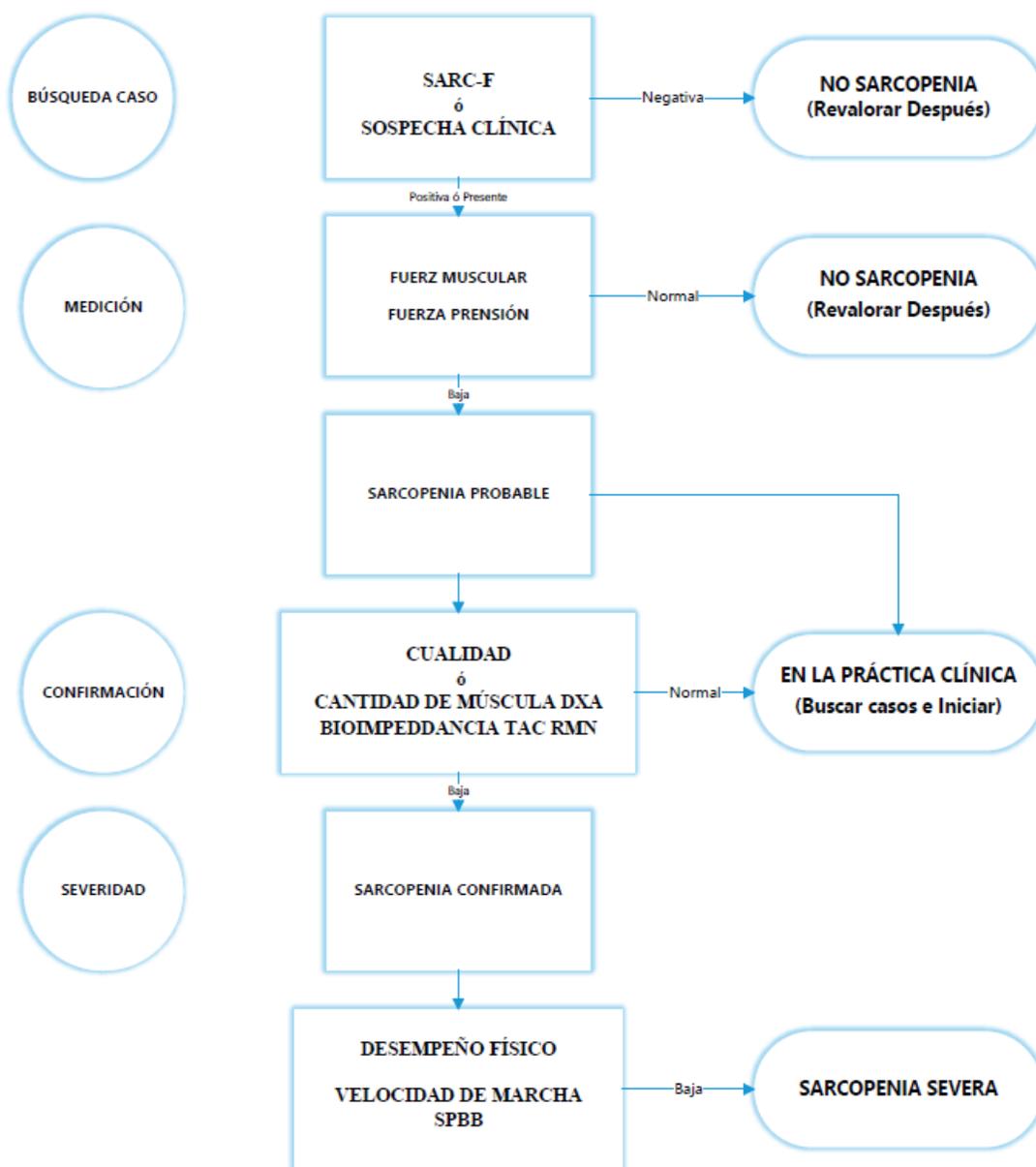
Cuestionario SARC-F para Sarcopenia

Escala SARC-F		
Ítem	Preguntas	Puntaje
1. Fuerza	¿Qué tanta dificultad tiene para llevar o cargar 4.5 kilogramos?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz = 2
2. Asistencia para caminar	¿Qué tanta dificultad tiene para cruzar caminando por un cuarto?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha, usando auxiliares o incapaz = 2
3. Levantarse de una silla	¿Qué tanta dificultad tiene para levantarse de una silla o cama?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz, sin ayuda = 2
4. Subir escaleras	¿Qué tanta dificultad tiene para subir 10 escalones?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz = 2
5. Caídas	¿Cuántas veces se ha caído en el último año?	Ninguna = 0 1 a 3 caídas = 1 4 o más caídas = 2

Si el puntaje total es ≥ 4 puntos se define como sarcopenia.

(140)

Figura 10. Diagnóstico y cuantificación de la severidad en la práctica



Fuente: Algoritmo Sarcopenia EWGSOP2. Traducido de Cruz-Jentoft A et al Sarcopenia Revised European consensus on definition and diagnosis age and ageing 2018; 0: 1-16

IX. DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO

Se han utilizado numerosos y confusos términos para abordar estas alteraciones, como malnutrición, sarcopenia, caquexia o síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis. En 2008, la SRNM propuso la adopción del término protein-energy wasting (PEW) como nomenclatura unificadora, que permitiera tener un punto de partida y mejor tratamiento para el paciente urémico, desde la SEN se propone el uso de desgaste proteico energético “DPE” como traducción más fiel del término anglosajón y considerando la malnutrición y catabolismo (90).

El síndrome de DPE es una entidad patológica única en donde confluyen alteraciones puramente nutricionales con condiciones catabólicas. Ambas están fisiopatológicamente relacionadas, potenciadas entre sí, y crean un círculo vicioso que dificulta en la práctica clínica diferenciar ambos componentes. Esta anomalía a menudo se asocia con una capacidad funcional disminuida relacionada con el estrés metabólico. El enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes con DPE debe ser multifactorial, intentando tratar todos y cada uno de los factores que podamos identificar, ya que la repleción nutricional es insuficiente como único tratamiento y no frena la proteólisis subyacente.

En la enfermedad renal, a diferencia de la anorexia nerviosa, hay condiciones que resultan en la pérdida de masa corporal magra que no está relacionada con la ingesta reducida de nutrientes. Estos incluyen procesos inflamatorios no específicos, enfermedades catabólicas transitorias e intercurrentes (90)(141).

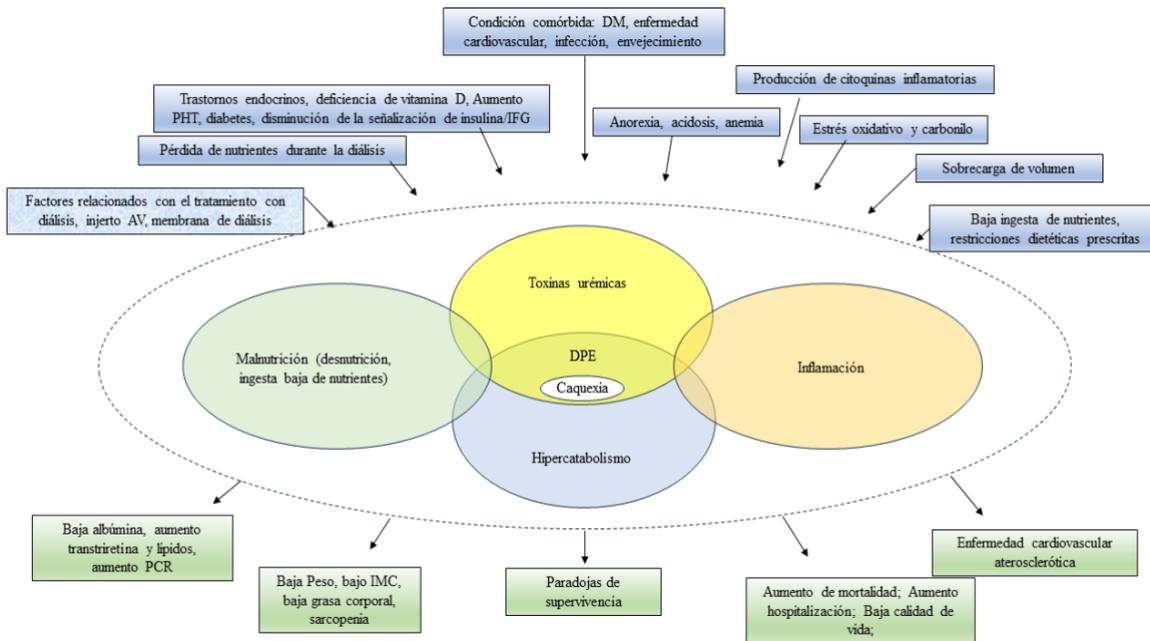
El DPE es común en pacientes con LRA y representa un importante factor de pronóstico negativo. Con frecuencia se necesita apoyo nutricional como nutrición parenteral y/o enteral porque las primeras fases de esto son a menudo un estado altamente catabólico, aunque los requisitos nutricionales óptimos y la composición de la ingesta de nutrientes siguen siendo un problema parcialmente sin resolver. Las necesidades de nutrientes de los pacientes con LRA son muy heterogéneas y dependen de diferentes mecanismos patogénicos, tasa catabólica, comorbilidades agudas y crónicas y modalidades de TRS. Por lo tanto, los

aspectos cuantitativos y cualitativos de la ingesta de nutrientes deben evaluarse con frecuencia en este entorno clínico para lograr una mejor individualización del soporte nutricional con la TRS y evitar la sobrealimentación y la subalimentación (142).

Ha habido un aumento de los mecanismos que causan síndromes de emaciación, desnutrición, inflamación y sus interrelaciones en personas con ERC o LRA. El uso de terminologías no uniformes y mal definidas puede dar lugar tanto a errores conceptuales como a malas interpretaciones de los datos. Las encuestas que utilizan medidas clásicas del estado nutricional indican que aproximadamente el 18-75% de los pacientes con ERC que se someten a terapia de diálisis de mantenimiento muestran evidencia de emaciación (143).

Dado que el desgaste de proteínas y el de energía pueden ocurrir ocasionalmente por separado, el término 'desgaste de proteínas' o 'desgaste de energía' puede usarse para indicar la ocurrencia aislada de solo uno de estos fenómenos. Las posibles causas y consecuencias de DPE se muestran en la figura 11.

Figura 11. Desgaste proteico energético



(143)

En los últimos 5 años, se ha hecho evidente que muchas de las medidas que indican la presencia de desgaste y anomalías en el estado nutricional proteico-energético también pueden ser inducidas por procesos inflamatorios. La inflamación de bajo grado que a menudo se observa en la ESRD puede provocar sarcopenia a través de un aumento en el catabolismo de proteínas, una disminución en la síntesis de proteínas o ambos. La activación de la vía ATP-ubiquitina-proteasoma, resistencia a la insulina, hipermetabolismo y apetito son vías fisiopatológicas plausibles por las que la inflamación puede contribuir a la sarcopenia y la DPE (144).

Tabla 12. Causas de desarrollo de desgaste calórico proteico en la enfermedad renal crónica

Causas	Características
Descenso de ingesta y aumento de la pérdida de nutrientes.	<ul style="list-style-type: none"> - Anorexia. - Dietas restrictivas. - Pérdidas de aminoácidos en la diálisis. - Pérdida de sangre.
Aumento del catabolismo.	<ul style="list-style-type: none"> - Acidosis metabólica - Alteraciones endocrinas: resistencia a la insulina, hipotiroidismo, disminución niveles de testosterona, alteración en la hormona de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1). - Inflamación, aumento del estrés oxidativo. - Activación de sistemas proteolítico como ubiquitina proteasoma y caspasas. - Acumulación toxinas urémicas. - Activación citosinas proinflamatorias IL-6. TNF α (caquectina), IL-1 β, factor de crecimiento transportador β (TGF β). - Aumento del gasto energético.

(90)

Si bien la DPE y la desnutrición pueden dar como resultado un fenotipo de paciente similar, deben distinguirse entre sí dado que los factores relacionados con la ERC son exclusivos del desarrollo de DPE en pacientes con enfermedad renal (90)(145).

IX.1. Criterios clínicos para el diagnóstico de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica

El diagnóstico de DPE se basa en la presencia de varios criterios clínicos y bioquímicos. Se recomienda que se reconozcan algunas categorías principales y establecidas para el diagnóstico de DPE en pacientes con ERC:

- Historial de pérdida de peso.
- Síntomas: anorexia, náuseas y vómitos.
- Mediciones antropométricas: circunferencia del músculo del brazo medio, el grosor de los pliegues cutáneos y la fuerza de presión manual.
- Cinética de la creatinina.
- Impedancia bioeléctrica, idealmente 30 min o más después de la sesión de HD para permitir la distribución de los líquidos corporales.
- Absorciometría de rayos X de emisión dual (DXA).
- Resonancia magnética nuclear.
- Examen de densidad ósea (DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry).
- Tomografía computarizada.
- Potasio corporal total.
- Nitrógeno corporal total, pero principalmente como herramientas de investigación.
- Marcadores bioquímicos: albúmina sérica, prealbúmina, IGF-1 y transferrina.

De estos marcadores bioquímicos, la albúmina sérica, hasta ahora, ha sido el más común para evaluar la desnutrición, y la hipoalbuminemia a veces, quizás erróneamente, se ha utilizado para diagnosticar la desnutrición (73).

Para hacer el diagnóstico de DPE, es necesario que se cumplan varios de estos criterios, aunque el número exacto puede variar según los criterios específicos utilizados en cada caso y las guías clínicas particulares. Por ejemplo, el consenso sobre el diagnóstico de DPE en la ERC propuesto por Fouque et al. (2017) establece una serie de criterios que

incluyen pérdida de peso, inflamación, y disminución de la ingesta de alimentos, entre otros.
(146)

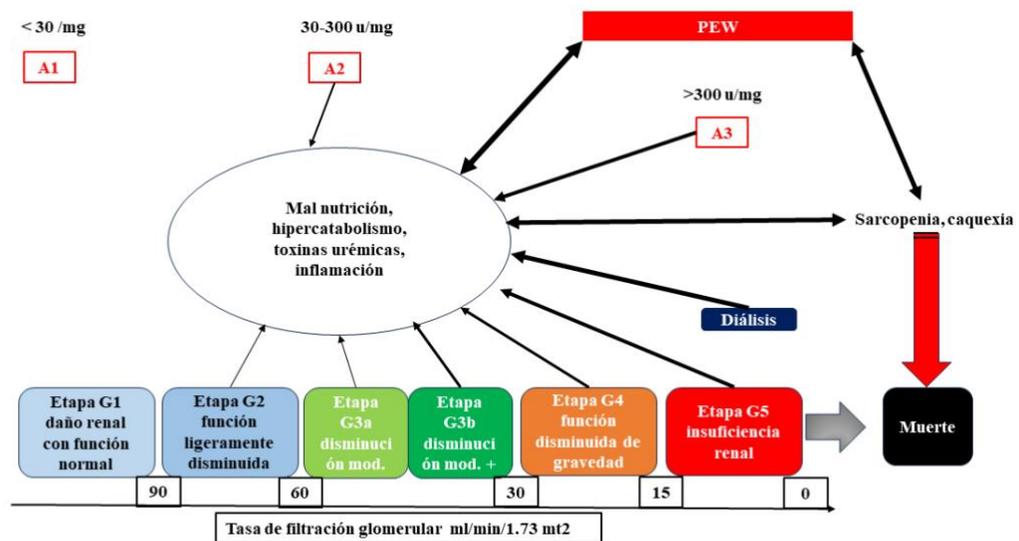
Tabla 13. Criterios para el diagnóstico clínico de desgaste proteico energético en lesión renal aguda o enfermedad renal crónica

Variables	Niveles	observaciones
Albúmina sérica	<3,8 g por 100 ml	-
Prealbúmina sérica (transtiretina)	<30 mg por 100 ml	Para pacientes de diálisis de mantenimiento; los niveles pueden variar según el nivel de TFG para pacientes con ERC en estadios 2 a 5
Colesterol sérico	<100 mg por 100 ml	
IMC	<23 kg/m ²	
Pérdida de peso involuntaria	5 % en 3 meses o 10 % en 6 meses	
Porcentaje de grasa corporal total	<10%	
Masa muscular	Atrofia muscular: masa muscular reducida 5% durante 3 meses o 10% durante 6 meses	
	Área de circunferencia muscular del brazo medio reducida (reducción >10%	

	en relación al percentil 50 de la población de referencia)	
<i>La ingesta dietética</i>		
DPE bajo involuntario para pacientes en diálisis o <0,6 g kg día para pacientes con ERC estadíos 2-5	<0.8 g/kg/día de proteína durante al menos 2 meses en pacientes en diálisis	
Ingesta dietética deficiente no intencional	< 25 kcal/kg/día durante al menos 2 meses	

(146)

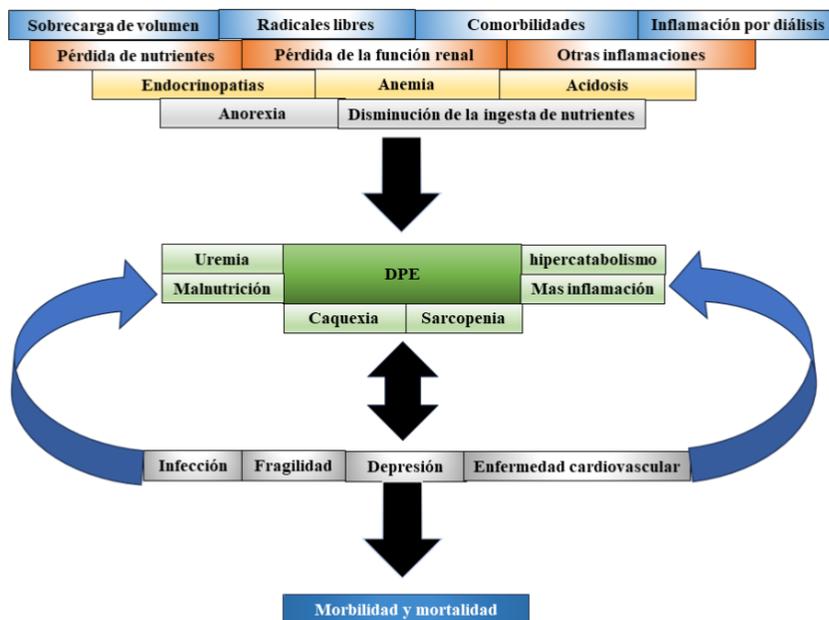
Figura 12. Relación entre la estaficación de la enfermedad renal crónica y la contribución de los factores relativos a la disfunción nutricional.



(146)

Figura 13. Interacción de factores patológicos que producen un estado desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica.

Factores relacionados con la enfermedad renal crónica que refuerzan el deterioro del estado nutricional y de la salud en general.



(146)

X. GUÍAS KDOQI Y NUTRICIÓN

Las Guías de Práctica Clínica de la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) son una referencia fundamental en el manejo de la ERC y proporcionan recomendaciones basadas en evidencia para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal.

El fundamento de las guías KDOQI radica en la necesidad de abordar los múltiples aspectos de la ERC, que van más allá del simple control de la función renal. La ERC se asocia

con una serie de complicaciones, incluida la malnutrición, desnutrición y el DPE que afectan significativamente la salud y el bienestar de los pacientes. Por lo tanto, las guías KDOQI no solo se centran en la gestión de la función renal, sino también en la prevención y el tratamiento de estas complicaciones.

Las recomendaciones generales de nutrición en las guías KDOQI se basan en la comprensión de los procesos fisiopatológicos involucrados en la ERC, en la evidencia científica disponible sobre la relación entre la nutrición, centrándose en la evaluación nutricional, la terapia nutricional, el consumo de proteínas, energía, suplementación nutricional, micronutrientes y electrolitos.

Los cribados se deben realizar por un nutricionista dietista, al menos, dos veces al año. Es necesario evaluar con frecuencia marcadores relacionados con la nutrición y actualizar las necesidades de los pacientes (apetito, ingesta dietética, cambios de peso corporal, datos bioquímicos, medidas antropométricas y cambios físicos relacionados con la nutrición). La monitorización periódica de rutina en los pacientes ERC en estadios 3-5D o trasplantados es con el fin de detectar el riesgo de sufrir DPE y mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida.

(101) (147).

XI. AUMENTO DEL GASTO ENERGÉTICO

El catabolismo se puede ver incrementado por distintas patologías asociadas a la ERC como el hiperparatiroidismo, la DM descompensada y los procesos infecciosos intercurrentes que contribuyen al estado hipermetabólico existente en el enfermo renal.

Además, el ambiente urémico en la ERC puede provocar la activación del pardeamiento en el tejido adiposo blanco, lo que resulta en un aumento del gasto energético en reposo. Esta activación del pardeamiento está mediada por la acumulación de péptidos natriuréticos cardíacos, como el péptido natriurético auricular, que está elevado en la ERC.

El mantenimiento de la función inmunitaria representa hasta el 15% del gasto energético diario. Por lo tanto, los efectos nocivos de la respuesta inflamatoria pueden dar como resultado la pérdida de proteínas corporales y, en última instancia, la desnutrición. Esta posibilidad está de acuerdo con el concepto de que los trastornos metabólicos de la ERC (es decir, inflamación, acidosis metabólica y resistencia a la insulina) están involucrados en la pérdida de proteínas corporales que a menudo se observa en estos pacientes.

(44) (148)(149) (150) .

XI.1. Requerimientos nutricionales en pacientes en diálisis

Los requerimientos de proteínas son mayores en pacientes en diálisis en comparación con sujetos sanos debido a diversos factores como anomalías endocrinas y bioquímicas, anemia, medicamentos, inactividad física, condiciones comórbidas y el proceso de diálisis. La ingesta diaria recomendada de proteínas es de al menos 1,2 g/kg de peso corporal/día para pacientes en diálisis, mientras que ronda los 0,6 g/kg de peso corporal/día para pacientes no dializados. La ingesta adecuada de energía también es importante para evitar que las proteínas se utilicen como fuente de energía a través de la gluconeogénesis. Las variaciones interindividuales en el equilibrio de nitrógeno entre pacientes con ERC con una ingesta similar de proteínas pueden explicarse en parte por variaciones en la ingesta de energía. La educación nutricional debe ser individualizada y gradual, considerando pautas dietéticas como la dieta mediterránea o aumentando la ingesta de frutas y verduras. Estos enfoques dietéticos pueden mejorar el perfil lipídico, contribuir a la pérdida de peso, el control de la presión arterial y la producción neta de ácido en pacientes con ERC. Las visitas de seguimiento deben programarse 3-4 veces durante el primer año y 1 o 2 veces después de 2 años.

No hay evidencia disponible sobre los efectos de la proteína animal versus la proteína vegetal sobre el estado nutricional, el perfil lipídico o los niveles plasmáticos de calcio y

fósforo en pacientes con ERC en estadios 1-5D o en pacientes trasplantados. Sin embargo, se sugiere que los pacientes diabéticos en diálisis que tienen riesgo de hiperglucemia y/o hipoglucemia aumenten su ingesta de proteínas para mantener el control glucémico. Además, se ha propuesto una dieta baja en proteínas con predominio de plantas (PLADO) como terapia dietética alternativa para pacientes con ERC, ya que puede tener varios beneficios, como reducir la producción de toxinas urémicas derivadas del intestino, corregir la acidosis metabólica, la hiperfosfatemia, y previniendo la hiperfiltración glomerular y la calcificación vascular. Se necesitan más investigaciones para establecer la eficacia, seguridad y viabilidad de PLADO como una nueva terapia complementaria para pacientes con ERC.

(105)(151)(152)(153)(154).

La prevención del DPE y el mantenimiento de un equilibrio neutro de nitrógeno son importantes en los pacientes renales. Se recomienda un aporte energético de 25-35 kcal/kg/día para todos los adultos con ERC 1-5D y adultos trasplantados, con requerimientos que dependen de factores como el sexo, la composición corporal, la actividad física, las comorbilidades y la inflamación (147).

En pacientes con ERC, si la ingesta dietética por sí sola no logra satisfacer las necesidades energéticas y/o proteicas, se debe considerar la suplementación. La vía gastrointestinal es la opción preferida para la suplementación, pero la vía parenteral puede ser una alternativa segura para pacientes que no pueden tolerar la administración de nutrientes por vía oral o enteral (155).

En cuanto a las recomendaciones generales de nutrición en las guías KDOQI para pacientes en HD también se incluyen: restringir la ingesta de fósforo en la dieta a 800-1000 miligramos por día, para evitar complicaciones cardiovasculares y óseas; limitar la ingesta de sodio a menos de 2300 miligramos por día, para ayudar a controlar la presión arterial y el equilibrio de líquidos; control de la ingesta de potasio de 2000 a 3000 mg para evitar la hiperpotasemia y riesgos asociados; vigilar la ingesta de calcio 1500-2000 mg/día, por el

riesgo de hipercalcemia y restricción individualizada de líquidos para pacientes con HD en función de su estado clínico, función renal residual y producción de orina. El objetivo es mantener el equilibrio de líquidos y prevenir la sobrecarga de líquidos. (101)

Los pacientes con ERC tienen niveles más bajos de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3, por lo que podrían ser buenos candidatos para esta suplementación, más aún viendo los efectos biológicos beneficiosos en la estabilización de la membrana cardíaca, y una posible reducción de arritmias malignas y muerte cardíaca súbita. La guía KDOQI 2020 recomienda suplementar con 1,3-4 g/día de AGPI omega-3 CL en ERC 5D en HD, DP o postrasplante para reducir los triglicéridos y el colesterol LDL, y elevar los niveles de HDL, y con 2 g/día en ERC 3-5 para reducir los niveles de triglicéridos séricos (101)(147).

La prescripción de multivitamínicos debe individualizarse según las necesidades y el perfil del paciente. En caso de suplementación de ácido fólico, hay que medir conjuntamente niveles de folato y vitamina B12, ya que un alto consumo de este puede enmascarar signos de anemia perniciosa y favorecer la progresión de la enfermedad neurológica (101).

Estas recomendaciones se basan en la mejor evidencia disponible en el momento de la publicación de las guías KDOQI y se actualizan periódicamente a medida que surgen nuevas investigaciones. Es importante que los profesionales de la salud que manejan pacientes con ERC estén familiarizados con estas recomendaciones y las apliquen de manera individualizada según las necesidades y características de cada paciente.

Tabla 14. Recomendaciones nutricionales para aquellos pacientes cuyos requerimientos proteicos y energéticos no pueden ser alcanzados

Pacientes	Tipo de nutrición	Nivel de evidencia
<p>ERC 3-5D o trasplantados en riesgo o con DPE.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mínimo 3 meses de prueba de suplementos nutricionales orales (SON). - Se debe prescribir 2-3 veces al día. - Recomendar tomarlos 1 hora después de las comidas en lugar de su reemplazo. - Se pueden administrar SON con alto contenido proteico durante la sesión de HD. - Adaptar el tipo de SON a las preferencias del paciente y su tolerancia - Utilizar SON específicos renales (alta densidad de energía y baja de electrolitos) 	<p>Estadío 3-5 (2 D) (opinión).</p>
<p>ERC 1-5 D con ingesta crónicamente inadecuada y cuyos requerimientos proteicos y energéticos no pueden ser alcanzados por el consejo dietético y suplementos nutricionales orales.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar una prueba de alimentación por zona enteral. 	<p>Opinión</p>

ERC 1-5 con DPE si los requisitos nutricionales no pueden satisfacerse con la ingesta oral y enteral a largo plazo.	- Se sugiere una prueba de nutrición parenteral total (NPT).	Opinión
ERC 5D con DPE si los requisitos nutricionales no pueden satisfacerse con la ingesta oral y enteral a largo plazo bien por no ser suficiente o por intolerancia a la alimentación o suplementación oral.	<ul style="list-style-type: none"> - Se sugiere utilizar nutrición parenteral intradiálisis. - Valorar la asociación de nutrición parenteral intradiálisis con el asesoramiento nutricional y suplementos orales. - No es una terapia a largo plazo, sino un apoyo nutricional, debe interrumpirse e intentar NPT diaria. 	Opinión

(156)

XII. HIPOALBUMINEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Está bien establecido que un nivel bajo de albúmina sérica es un fuerte predictor independiente de mortalidad total y cardiovascular en pacientes en HD.

La hipoalbuminemia en diálisis parece traducir una compleja red de condiciones dentro de las que sobresale la desnutrición (DPE), que conduce a una reducción de las reservas de proteínas y energía en el cuerpo, pérdidas externas (según la permeabilidad del dializador a la albúmina), sobrehidratación y mecanismos estimulados por el uso de las membranas dializantes y/o de las soluciones de diálisis actuales y las infecciones parecen disparar el proceso de inflamación, el cual suprime la síntesis de albúmina, lo que provoca

la transferencia de albúmina desde el espacio vascular al extravascular. No es sinónimo de desnutrición, pero está estrechamente relacionada.

La sobrehidratación que, frecuentemente presentan los pacientes con falla renal, provoca dilución de la concentración sérica de albúmina, y a la vez el desarrollo o agravamiento de falla cardíaca congestiva, la cual consecutivamente puede condicionar mayor desnutrición.

La prevalencia de un aumento de la PCR ($>8-10$ mg/l) es alta en pacientes en diálisis y prediálisis, lo que aumenta las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α , causando atrofia muscular al estimular el catabolismo de proteínas a través de la vía de la ubiquitina-proteosoma al reducir la síntesis de albúmina e inhibir el apetito. El aumento de los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias predice hipoalbuminemia y mortalidad en pacientes en diálisis.

Estudios recientes sugieren que la hipoalbuminemia leve por sí sola puede no ser un factor predictivo independiente de una mayor mortalidad en pacientes en diálisis, pero cuando se combina con inflamación, se convierte en un signo de mal pronóstico (157) (158) (159).

XIII. ANEMIA EN LA ERC

La anemia en la ERC se define por un nivel de hemoglobina inferior a 13 g/dl en hombres y inferior a 12 g/dl en mujeres. Es una complicación frecuente de la ERC, y se asocia con una mayor utilización de recursos sanitarios, una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud y mayores tasas de mortalidad. Los mecanismos implicados en la anemia asociada a la ERC son diversos y complejos. Incluyen una disminución en la producción endógena de eritropoyetina (EPO), deficiencia absoluta debido a pérdidas de sangre o una mala absorción de hierro, uso ineficaz de las reservas de hierro debido al aumento de los niveles de hepcidina y/o funcional de hierro e inflamación sistémica, comorbilidades, respuesta reducida de la médula ósea a la EPO debido a las toxinas urémicas,

una vida útil reducida de los glóbulos rojos o deficiencias de vitamina B12 o ácido fólico, entre otros. La anemia es más frecuente y grave a medida que disminuye la tasa de eTFG. El tratamiento de la anemia en la ERC normalmente implica el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y suplementos de hierro.

(160) (161)(162) (163).

XIV. HIPERPARATOIDISMO SECUNDARIO

La hormona paratiroidea (PTH) juega un papel esencial en la mineralización ósea, la homeostasis del calcio y el fosfato al mejorar la reabsorción tubular de calcio en los riñones, la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal, la movilización de calcio de los huesos y la excreción de fosfato por los riñones. La forma metabólicamente activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH) 2 D), estimula la absorción intestinal de calcio y la movilización ósea de calcio. La PTH, la vitamina D, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), el fosfato y el ion calcio regulan la homeostasis del calcio sérico.

El defecto en la activación de la vitamina D en los riñones debido a ERC conduce a hipocalcemia e hiperfosfatemia, lo que resulta en un aumento compensatorio en la celularidad de la glándula paratiroidea y la producción de PTH y causa hiperparatiroidismo secundario (HPTS).

El HPTS es una complicación común de la ERC y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. El tiempo promedio hasta la aparición de PTH es de alrededor de 3 a 4 años en pacientes hemodializados. El HPTS puede provocar diversas complicaciones, como enfermedades óseas, eventos cardiovasculares y anemia. La corrección y el mantenimiento del calcio y el fosfato séricos normales son esenciales para prevenirlo, la enfermedad de los huesos hambrientos, los eventos cardiovasculares y el desarrollo de anemia.

El tratamiento del HPTS implica corregir y mantener niveles séricos normales de calcio y fosfato. En algunos pacientes con ERC pueden ser necesarias intervenciones médicas como análogos de la vitamina D, bloqueadores de los receptores de calcio y paratiroidectomía y la reducción de los niveles de PTH después de la cirugía puede utilizarse como predictor de la persistencia de la enfermedad. La activación del receptor de vitamina D con paricalcitol se ha mostrado prometedora para reducir los niveles de PTH y otras complicaciones del HPTS.

La ERC leve y moderada aumenta el riesgo de enfermedad aterosclerótica coronaria en un 87 %. Se han identificado tres nuevos factores de riesgo cardiovascular dentro de la ERC trastorno mineral óseo (CKD-MBD), a saber, hiperfosfatemia, calcificación vascular y niveles elevados de FGF-23.

(164) (165) (166) (167) (168).

XV. SARS-CoV-2

La pandemia de COVID-19 originada por el virus SARS-CoV-2 ha provocado una crisis sanitaria mundial.

El SARS-CoV-2 infecta y se replica eficientemente en neumocitos, macrófagos y células dendríticas en las partes más profundas del parénquima pulmonar donde reside el receptor celular de la ACE 2. La sobreexpresión de ACE2 en macrófagos permite la entrada, el procesamiento, la replicación y la liberación del virión del SARS-CoV-2. Los macrófagos son los primeros en responder a la infección y están implicados en provocar una inflamación grave en pacientes con SARS-CoV-2. La proteína de pico del SARS-CoV-2 induce la liberación de citocinas, la fagocitosis eficiente y la disfunción de la concentración de Ca^{2+} intracelular en las macrófagos pulmonares. La infección por SARS-CoV-2 en los pulmones conduce a una rápida respuesta antiviral en las células epiteliales pulmonares infectadas, seguida de una infiltración de macrófagos derivados de monocitos (MDM) y la eliminación

del virus del tejido. Los MDM están directamente relacionados con la eliminación del virus y aparecen en relación con lesiones tisulares y daños a los vasos sanguíneos (169)(170) (171).

Las características clínicas de la infección por SARS-CoV-2 varían entre los estudios. En un estudio, la cepa predominante fue la subvariante BA.2 de Omicron del SARS-CoV-2, y la mayoría de los pacientes tenían una infección leve o moderada con fiebre y síntomas de las vías respiratorias superiores como presentaciones clínicas principales (172). Un estudio realizado en un hospital de Fangcang en Shanghai encontró que la edad, la fiebre, la tos, la fatiga, los trastornos del gusto y la comorbilidad eran factores predictivos del deterioro de la infección por la variante Omicron del SARS-CoV-2 (173).

La COVID-19 afecta a adultos de todos los grupos de edad, pero tiene un impacto más grave en las personas mayores. Los adultos mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de hospitalización, la enfermedad puede progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, insuficiencia orgánica múltiple y muerte en comparación con los menores de 65 años, ya que la mayoría presenta distintas comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, DM, obesidad e HTA. Las personas más jóvenes, especialmente los niños menores de 10 años, tienen un menor riesgo de enfermarse gravemente y tienen menos probabilidades de ser casos primarios. Esto puede deberse a su sistema inmunológico más fuerte, que es estimulado constantemente por las vacunas y las frecuentes infecciones durante los primeros años de vida (174) (175).

La linfopenia, caracterizada por una disminución de los linfocitos T, es un signo común de infección en pacientes con COVID-19. Se observan niveles elevados de IL-6 y PCR, indicativos de inflamación, en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. La inflamación prolongada en pacientes hospitalizados con COVID-19 se resuelve después de 2 años y la vacunación puede ayudar a reducir la inflamación y los síntomas asociados. Comprender los mecanismos subyacentes a la linfopenia y la inflamación en la COVID-19 puede abrir nuevas vías para el desarrollo de terapias dirigidas al huésped. Las

citocinas recombinantes, los anticuerpos monoclonales y los pequeños ARN de interferencia dirigidos a moléculas inflamatorias son posibles opciones terapéuticas (176)(177)(178).

XV.1. COVID-19 y obesidad

La obesidad es un estado inflamatorio sistémico de bajo grado que implica una activación crónica del sistema inmunológico. Esto afecta negativamente a los mecanismos de defensa y se asocia a una alta tasa de complicaciones infecciosas y fracasos de vacunación. Los adipocitos secretan una multitud de factores pro y antiinflamatorios que mantienen la homeostasis tisular.

Cuando existe hipertrofia adiposa, se evidencia una infiltración por macrófagos que producen múltiples sustancias y se comunican con otras células del sistema inmune. En este estado, se observa un aumento de citocinas proinflamatorias (ej, la IL-6 y TNF- α) y una disminución de moléculas antiinflamatorias (ej. adiponectina). Todo ello, favorece la inflamación. El tejido adiposo puede servir como reservorio, ya que expresa la proteína ACE2, utilizada por el SARS-CoV-2 como puerta de entrada para infectar la célula.

La obesidad tiene otra característica que es la deficiencia de vitamina D, lo que aumenta el riesgo de infecciones sistémicas y perjudica la respuesta inmune. Por otra parte existe disbiosis intestinal, otro factor involucrado en el mayor riesgo de desarrollar formas graves de la COVID-19, ya que regula el sistema inmune del huésped para la protección contra infecciones.

(179) (180)(181)(182)

Tabla 15. Obesidad y COVID-19

Aumento	Disminución	Alteración
<ul style="list-style-type: none"> - Citoquinas proinflamatorias. - Resistencia flujo aéreo. - Trombogenicidad. - Consumo de O2. - Producción CO2 . - Riesgo enfermedades crónicas no transmitibles. 	<ul style="list-style-type: none"> - Volumen Respiratorio. - Linfocitos B. - Vitamina D. 	<ul style="list-style-type: none"> - Microbiota intestinal. - Microbiota pulmonar. - Intercambio de gases.
<p>+</p> <p>↑↑↑ ACE2</p> <p>(transmembrana que usa el SARS-CoV-2 para entrar a la célula)</p>		

XV.2. Obesidad sarcopénica

Los pacientes con obesidad suelen presentar anomalías metabólicas complejas, cambios en el estilo de vida y un historial de terapias de pérdida de peso. En conjunto, estos elementos pueden contribuir a un estatus nutricional y físico inadecuado que dificulta el mantenimiento de la masa muscular. Así pues, paradójicamente, la malnutrición y la sarcopenia son frecuentes en la obesidad. En los últimos años, múltiples estudios demuestran una relación directa entre sarcopenia y morbimortalidad en los pacientes con obesidad. Así, la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO) ha reconocido a la obesidad con baja masa muscular como un problema clínico y científico prioritario. Se ha relacionado el estatus nutricional con mala evolución y pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 (179).

XV.3. COVID-19 y enfermedad renal

La ACE2 sirve como receptor para el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2. ACE2 se expresa en las células epiteliales alveolares de los pulmones, la mucosa oral y nasal y otros

órganos, incluidas las células epiteliales renales y las células de la vejiga. La ACE2 activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El SARS-CoV-2 puede unirse a las células epiteliales renales, dañar estas células y, posteriormente, alterar la homeostasis de líquidos, ácido-base y electrolitos de todo el cuerpo. Al dañar las células epiteliales del riñón, el SARS-CoV-2 también interrumpe la producción endocrina renal de eritropoyetina y vitamina D y afecta la regulación de la presión arterial. La entrada viral en las células epiteliales renales sugiere la posibilidad de que el riñón también pueda convertirse en un reservorio viral una vez que se produzca la eliminación en otro lugar y que la orina podría ser un factor infeccioso.

(183) (184).

XVI.4. COVID-19 y diálisis

La pandemia de COVID-19 ha planteado desafíos significativos para la atención médica en todo el mundo, y los pacientes en diálisis no han sido una excepción, más aún considerando su sistema inmunológico deprimido, y si usan HD en el centro, el tener que visitar unidades ambulatorias densamente pobladas tres veces por semana, aumenta el riesgo, además los pacientes con ERC suelen tener otras comorbilidades (DM, HTA, ECV).

Al principio de la pandemia, los pacientes de HD sintomáticos positivos para COVID-19 a menudo eran trasladados a hospitales, tanto para controlar su enfermedad aguda como para reducir el riesgo de propagación en sus unidades de diálisis. Con la propagación de COVID-19, se necesitaron unidades de diálisis para pacientes ambulatorios dedicadas a atender a un número creciente de pacientes de HD estables positivos para COVID-19, debiendo acelerarse para reducir la incidencia de infecciones por el SARS-CoV-2.

Un informe chino temprano caracterizó a los pacientes de HD desde el 14 de enero de 2020, el día en que se confirmó el primer caso de COVID-19 en el centro de HD de la Universidad de Wuhan, hasta el 17 de febrero de 2020. Durante este período, los autores informaron que 37 de 230 pacientes de HD (16,1%) y 4 de 33 miembros del personal (12,1%)

fueron diagnosticados con COVID-19. Seis pacientes positivos para COVID-19 murieron en un lapso de un mes a principios de 2020.

Los pacientes con ERC en programas de HD que fueron infectados con SARS-CoV-2 tuvieron tasas de mortalidad variables. Un estudio muestra que pacientes en programa de HD que se infectaron por SARS-CoV-2 la tasa de mortalidad fue del 28,5% y se asoció con la presencia de enfermedad pulmonar previa. La infección por SARS-CoV-2 en los pacientes ERC en HD, presentan una elevada mortalidad, uno de cada 4 pacientes ingresados fallece. Otro estudio encontró una tasa de mortalidad por todas las causas en 28 días del 21,9 %, y el 11,9 % de las muertes se atribuyen directamente a la infección por COVID-19. Otro estudio informó una tasa de letalidad del 19% a los 30 días, que disminuyó del 29% en la primera ola al 14% en la cuarta ola. Un análisis retrospectivo mostró una tasa de mortalidad general del 19,07% en pacientes con ERC que recibían TRS, con una mortalidad asociada a COVID-19 del 6,19%.

Una de las características distintivas de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en diálisis es la mayor incidencia de linfopenia, la presencia de una disminución en el recuento de linfocitos es más frecuente que en la población general. La linfopenia, junto con otros factores como la inflamación crónica y la disfunción endotelial, puede contribuir a una mayor gravedad de la enfermedad en estos pacientes.

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes en diálisis tienen más riesgo de contraer COVID-19 y experimentar complicaciones graves, incluida una mayor incidencia de hospitalización, ingreso en cuidados intensivos y mortalidad en comparación con la población general. Las infecciones pulmonares son la causa infecciosa más común de muerte en pacientes en HD.

(185)(186)(187)(188)(189) (190) (191) (192).

XVII. DISCUSIÓN

Actualmente, en todas las regiones del mundo, con excepción de África subsahariana y Asia, hay más personas con obesidad que con bajo peso, lo que revela que es un problema de salud común tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo (193).

Una de las consecuencias de la obesidad es la enfermedad renal. Esta enfermedad tienen efectos negativos de gran alcance en los individuos y en toda la comunidad, lo que en última instancia da como resultado un exceso significativo de morbilidad y mortalidad y costos excesivos. Se deberían implementar medidas preventivas para disminuir la morbilidad de los problemas renales relacionados con la obesidad, estas estrategias incluyen atención de la salud materna, el fomento de una alimentación saludable, la actividad física regular y la identificación temprana de la ERC (11).

La ERC es un problema de salud importante, se considera el destino final común a una constelación de patologías que afectan al riñón de forma crónica e irreversible, afecta aproximadamente al 10% de la población adulta española y a más del 20% de los mayores de 60 años, y además está infradiagnosticada (45).

La inflamación crónica, como lo demuestra el aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias y PCR, es común en pacientes con ERC y puede causar desnutrición y enfermedad cardiovascular aterosclerótica progresiva por varios mecanismos patogénicos. Por lo tanto, existen al menos dos tipos de desnutrición en la ERC: uno sin (tipo 1) y otro con (tipo 2) una respuesta inflamatoria concomitante y comorbilidad significativa. Es probable que las estrategias de tratamiento para este tipo de desnutrición sean muy diferentes. Se deben evaluar los efectos de diversas intervenciones sobre el estado nutricional y/o cardiovascular en pacientes con ERC, tanto del estado inflamatorio como la distinción entre los tipos de desnutrición (144).

La obesidad aumenta el riesgo de enfermedad grave por COVID-19, triplicando el riesgo de hospitalización, según los Centros para el Control y la Prevención de

Enfermedades (CDC). La comorbilidad cardiometabólica de DM e HTA son las predominantes en la población en general en la COVID-19, lo que agrava el pronóstico en pacientes en HD, cuando se contagian, ya que padecen de pluripatologías. La tasa de mortalidad y letalidad es alta en este tipo de población, siendo hasta 12 veces más que en población general (194)(195).

La obesidad y la ERC son dos condiciones médicas que, cuando coexisten, pueden tener un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes infectados con COVID-19, especialmente en aquéllos sometidos a HD. La obesidad se ha identificado como un factor de riesgo independiente para enfermedades graves por COVID-19 en la población general, aumentando el riesgo de hospitalización, ventilación mecánica y mortalidad (Popkin et al., 2020). Además, la obesidad es una comorbilidad común en pacientes en HD, agrava aún más el riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad (196).

La linfopenia es una característica común de los pacientes en diálisis que se infectan con el SARS-CoV-2, comparado a la población general, la que junto a la inflamación crónica y la disfunción endotelial, puede contribuir a una mayor gravedad de la COVID-19 en este grupo de pacientes (187).

XVIII. ARTÍCULO PUBLICADO EN REVISTA NUTRICIÓN HOSPITALARIA

Nutritional status and its relationship with COVID-19 prognosis in hemodialysis patients

Estado nutricional y su relación con el pronóstico de COVID-19 en pacientes en hemodiálisis

Name and affiliation of the authors

P. Bersano-Reyes¹, G Nieto-Martínez¹, A. Cana-Poyatos², P. Guerrero Sanz², R. García-Maset², A. García-Testal²

¹Departamento de Tecnología de Alimentos, Ciencia de los Alimentos y Nutrición. Universidad de Murcia (Murcia, España),

²Servicio de Nefrología, Hospital de Manises (Valencia, España)

Corresponding authors

Gema Nieto Martínez,

Vice Dean of Science, Food Technology, Nutrition and Bromatology

Veterinary school. University of Murcia. Espinardo University Campus, s/n. 30100

Espinardo, Murcia. Spain

Email: gnieto@um.es

Introduction

Among the groups most affected by the COVID-19 pandemic are patients undergoing chronic hemodialysis treatment due to their comorbidities, advanced age, impaired innate and adaptive immune function, and increased nutritional risk due to their underlying

inflammatory state. All of these factors contribute to a higher risk of severe complications and worse outcomes compared to the general population when infected with SARS-CoV-2.

Objective:

The objective of this study is to describe the nutritional characteristics and their potential association with the prognosis of COVID-19 in patients undergoing chronic HD treatment.

Method:

Descriptive retrospective observational design. All cases of COVID-19 in patients undergoing chronic treatment at the Hemodialysis Unit of the Manises hospital, Valencia, Spain, from the start of the pandemic until before vaccination were included.

Results:

For that, 189 patients were studied, who received chronic HD treatment in the hospital unit, 22 patients were diagnosed with COVID-19 (12%) in that period. The mean age was 71 years, 10 were women, the Charlson index was 6.59 points, diabetes mellitus 10, vintage HD 51.6 months, 2 patients had previously received a currently non-functioning kidney transplant, 16 had arteriovenous fistula as vascular access, and 6 had central vascular access. The mean dialysis session time was 220.14 minutes and the initial value of the single dose of the Kt/V pool was 1.7. 16 patients had body composition measurement, a strong association ($p < 0.05$) was identified between mortality and BMI, as well as mortality and FTI. Furthermore, the differences between deceased and surviving groups in the serum levels of various variables related to nutritional status were analyzed, finding significant differences with $p < 0.05$ in the value of triglycerides and ferritin.

Conclusions:

In patients on chronic hemodialysis, nutritional variables such as higher body mass index and body fat index, and lower baseline triglyceride and ferritin levels, are associated with increased mortality from COVID-19. These findings suggest that the baseline nutritional status of patients undergoing chronic hemodialysis may influence the prognosis of SARS-CoV-2 infection.

Key words

COVID-19, SARS-CoV-2, kidney disease, hemodialysis, status nutritional, nutrition risk

Resumen

Introducción

Entre los grupos más afectados por la pandemia de COVID-19 se encuentran los pacientes en tratamiento crónico de hemodiálisis por sus comorbilidades, edad avanzada, deterioro de la función inmune innata y adaptativa y mayor riesgo nutricional por su estado inflamatorio de base. Todos estos factores contribuyen a un mayor riesgo de complicaciones graves y peores resultados en comparación con la población general cuando se infecta con SARS-CoV-2.

Objetivo:

El objetivo de este estudio es describir las características nutricionales y su potencial asociación con el pronóstico de COVID-19 en pacientes en tratamiento crónico de HD.

Método:

Diseño observacional retrospectivo descriptivo. Se incluyeron todos los casos de COVID-19 en pacientes en tratamiento crónico en la Unidad de Hemodiálisis del hospital de Manises, Valencia, desde el inicio de la pandemia hasta antes de la vacunación.

Resultados:

De 189 pacientes que recibieron tratamiento de HD crónica en la unidad hospitalaria, 22 pacientes fueron diagnosticados con COVID-19 (12%) en ese período. La edad media fue de 71 años, 10 eran mujeres, índice de Charlson de 6,59 puntos, diabetes mellitus 10, tiempo en diálisis 51,6 meses, 2 pacientes habían recibido previamente un trasplante renal actualmente no funcionando, 16 tenían fístula arteriovenosa como acceso vascular, y 6 tenían acceso vascular central. El tiempo medio de la sesión de diálisis fue de 220,14 minutos y el valor inicial de la dosis única del pool de Kt/V fue de 1,7. Tenían medición de la composición corporal 16 pacientes, se identificó una fuerte asociación ($p < 0,05$) entre mortalidad e IMC, así como mortalidad y FTI. Además las diferencias entre los grupos de fallecidos y sobrevivientes en los niveles séricos de diversas variables relacionadas con el estado nutricional fueron analizados, encontrando diferencias significativas con $p < 0,05$ en el valor de triglicéridos y ferritina.

Conclusiones:

En pacientes crónicos en hemodiálisis, la tasa de mortalidad por COVID-19 es alta, superando el 20% en comparación con la población general. Tanto el índice de masa corporal como el índice de masa grasa más altos, los niveles iniciales más bajos de triglicéridos y ferritina se asocian con una mayor mortalidad por COVID-19. El estado nutricional inicial

de los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica puede influir en el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, enfermedad renal, hemodiálisis, estado nutricional, riesgo nutricional.

Introduction

Since December 2019, when the first cases of pneumonia were reported in Wuhan, China, several studies have been conducted to identify the causative agent, SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 has a high transmission capacity and causes the disease known as COVID-19, which can range from mild symptoms (cough, fever) managed on an outpatient basis to severe cases (respiratory distress, septic shock) requiring hospitalization. Due to its global spread, the World Health Organization declared it a pandemic on March 30, 2020 (1). As of May 2023, there have been over 700 million confirmed cases of COVID-19 worldwide, with almost 7 million deaths(2). The most frequently described prognostic factors for severity in COVID-19 patients are advanced age, sex, manifestations observed in computed tomography, C-reactive protein, lymphopenia, leukocytosis, elevated levels of ALT, lactate dehydrogenase, high-sensitivity cardiac troponin I, creatine kinase, D-dimer, serum ferritin, IL-6, prothrombin time, creatinine, and procalcitonin (3).

Obesity is a chronic inflammatory state that contributes to metabolic disorders such as diabetes and dyslipidemia. Obesity is also a nutritional factor that increases the risk of SARS-CoV-2 infection (4). On the other hand, as a consequence of COVID-19, nutritional alterations are observed, including malnutrition, which can be influenced by multiple factors such as anosmia, dysgeusia, decreased food intake, generalized acute inflammation, gastrointestinal disorders, sarcopenia, and dysphagia.(5)

Chronic kidney disease (CKD) is defined as the presence of structural or functional kidney abnormalities for at least three months. After the diagnostic confirmation, CKD is classified into 5 stages based on the Glomerular Filtration Rate (GFR) in ml/min, ranging from G1 with GFR > 90 ml/min, considered as mildly decreased kidney function, to G5 < 15 ml/min, classified as kidney failure (6). CKD is a common condition that can have serious consequences. The ENRICA-Renal study has reported a prevalence of CKD of 15%, affecting more males and increasing with age. In advanced stages of CKD, renal replacement therapy (RRT) is necessary. The most recommended treatment is kidney transplantation, but in many cases, it is not feasible, so hemodialysis (HD) is performed more frequently. In Spain, the O.N.T./S.E.N. Registry shows that in the last ten years, the number of new patients requiring RRT has increased from 140 per million population in 2020 to 149.5 per million population in 2021. The registry also reports high mortality rates, with an annual rate of 13% for HD patients (7)(8).

The nutritional status affects the well-being and survival of patients undergoing chronic HD treatment. Significant increases in body fat mass during the first year, especially in those with poor nutritional status, promote sarcopenic obesity (9). Additionally, the accumulation of fat in the visceral compartment (10) is metabolically more active and is associated with metabolic abnormalities and inflammation, making it considered a risk factor for cardiovascular disease and mortality (11). According to some studies, up to 50% of individuals over 65 years old on HD may be malnourished. Patients with CKD may also experience the malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS), which is caused by comorbidities, oxidative and carbonyl stress, nutrient loss, anorexia, uremic toxins, decreased elimination of inflammatory cytokines, volume overload, and factors related to dialysis, hyporesponsiveness to erythropoietin, high rate of cardiovascular atherosclerotic disease, decreased quality of life, increased mortality, and hospitalization in dialysis patients. MICS leads to low BMI, hypocholesterolemia, hypopcreaininemia, and homocysteinemia, which can result in a "reverse epidemiology" of cardiovascular risks in dialysis patients. Obesity, hypercholesterolemia, and elevated blood levels of creatinine and homocysteine may be protective and paradoxically associated with better outcomes (12)(13).

Since the beginning of the pandemic, patients on HD have been considered high-risk due to advanced age, comorbidities (obesity, diabetes, hypertension), as well as impaired innate and adaptive immune function leading to increased susceptibility to bacterial and viral infections. Although initially it may present with fewer symptoms and a non-traditional clinical picture (neurological and gastrointestinal), COVID-19 can lead to more severe complications and worse outcomes in patients undergoing chronic HD treatment (14) (15) (16)The mortality rate related to SARS-CoV-2 pneumonia in patients with CKD is 14 to 16 times higher than in the general population. The initial mortality rate in HD of 23% has been decreasing thanks to science (17).

Methods

Descriptive retrospective observational design. All cases of COVID-19 in patients undergoing chronic treatment in the Hemodialysis Unit of the hospital were recorded from the beginning of the pandemic (11/3/2020) until the start of vaccination against SARS-CoV-2 (15/4/2021). The data sources included electronic medical records and the Nefrolink software.

The diagnosis of COVID-19 was made using:

- Antigen + or PCR + for SARS-CoV-2 in nasopharyngeal exudate
- Serum Immunoglobulin A or G anti SARS-CoV-2 and clinical syndrome compatible with COVID-19. This last assumption was only maintained during the first wave, March to May 2020, in which the health crisis was accompanied by a lack of diagnostic reactive means.

The following baseline descriptive variables were recorded: age (years), gender (female/male), residence (home-institution), comorbidity by Charlson Index, diabetes mellitus (yes/no), respiratory failure (yes/no), congestive heart failure (yes/no), chronic obstructive pulmonary disease (yes/no), vascular calcifications (yes/no), duration of treatment in hemodialysis (months), vascular access for dialysis such as arteriovenous fistula (AVF) or central venous catheter (CVC), dialysis sessions duration (minutes) as average of

the 6 month prior to the contagion of COVID-19, and dialysis dose measured by single pool Kt/V from the most recent monthly control before infection. Nutritional control variables were also recorded based on the latest measurement prior to contracting COVID-19. The recorded serum levels included albumin (g/dL), triglycerides (TG) (mg/dL), LDL cholesterol (mg/dL), ferritin (ng/mL), transferrin (mg/dL), transferrin saturation index (IST) (%), parathyroid hormone PTHc (pg/mL), calcium (millimol/L), phosphorus (mg/dL), vitamin D (ng/mL), folic acid (ng/mL), pH, HCO₃ (mEq/L), and PCR (mg/dL). Baseline body composition parameters were also recorded prior to illness, including body mass index (BMI) (kg/m²), fatty tissue index (FTI) (kg/m²), lean tissue index (LTI) (kg/m²), extracellular/intracellular water, and phase angle (degree) (°). Body composition was determined using multifrequency bioimpedance analysis with BCM Fresenius stereoscopic equipment, based on the resistance or opposition to the passage of an applied electric current (18). The evolution of weight change in the last year was calculated as Final weight (at the time of infection) – Initial weight (one year prior to infection) (19).

The severity of the disease COVID-19 was classified according to the WHO as Critical (requires life sustaining treatment, acute respiratory distress syndrome, sepsis, septic shock), Severe (Oxygen saturation <90% in ambient air, pneumonia, severe respiratory distress) or Non-severe (Absence of signs of serious or critical illness) (8). The days of hospital admission were recorded if there were any.

The patients were divided into two groups based on their vital prognosis: the Exitus group, which included patients who passed away during the acute phase of COVID-19, and the survivor group, consisting of patients who survived.

Sample Size

Assuming an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a bilateral test, 17 subjects were required in the first group and 3 subjects in the second group to detect a difference equal to or greater than 10 units of Body Mass Index (BMI). It is assumed that the common standard deviation is 5, and a follow-up loss rate of 30% was considered. The sample size calculation

was performed using the Sample size and power calculator Version 7.12 April 2012 from the Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain.

Data Presentation and Statistical Analysis

Continuous variables are presented as mean and standard deviation, while categorical variables are presented as absolute value and corresponding frequency (%). Univariate analysis was conducted to study the relationship between Exitus as the independent variable and the clinical characteristics of the patients, identifying markers that could predict or impact the prognosis of COVID-19. The Mann-Whitney/Wilcoxon rank-sum test was used for non-parametric unpaired continuous variables, and the Fisher's exact test was used for non-parametric unpaired categorical variables. Subsequently, a binary logistic regression was performed with Exitus (yes/no) as the outcome variable and the variables age, sex, BMI, TG, FTI, LTI, Ferritin, and IST as independent variables. The statistical analyses were conducted using software packages available for this type of study, such as "R" version 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Ethical Considerations

The study was authorized by the Ethics Committee for Research with Medicinal Products of the CEIM - Hospital Universitario y Politécnico de la Fe, and the Research Ethics Committee of the University of Murcia. The handling of patient data, generated during the course of the research project, complied with Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and the Council of 27 April 2016 on Data Protection (GDPR) and Organic Law 3/2018 of 5 December on the Protection of Personal Data and guarantee of digital rights. In the patient database, personal identification data were dissociated from clinical care data. This is a retrospective study without intervention on the patient and with data protection, therefore the informed consent of the patients was waived.

Results

Between March 2020 and April 2021, 189 patients received chronic HD treatment in the hospital unit. Of these, 22 patients were diagnosed with COVID-19 (12%) in that period. Of the 22 patients affected by COVID-19, SARS-CoV-2 were diagnosed by PCR positive in 19 patients and symptomatic disease with positive serology in 3 patients. The age means (SD) was 71 (11.6) years, 10 were women, 2 were living in residence and the rest in family home. The Charlson index was 6.59 (2.32) points, diabetes mellitus 10, vintage HD 51.6 (40.84) months, 2 patients had previously received a kidney transplant currently not functioning, 16 had Arteriovenous fistula (AVF) as vascular access and 6 central vascular access (CVC). HD session time (minutes): mean of dialysis session time was 220.14 (23.4) minutes and the Kt/V single pool dose baseline was 1.7 (0.39).

The evolution of the COVID-19 patient disease, is showed in Table 1.

TABLE 1. Evolution of COVID-19 in HD patients

Variables	Patients COVID-19 N 22
Severity	
Critical	5 (23%)
Severe	5 (23%)
Not severe	12 (54%)
Pneumonia	8 (36%)
Respiratory insufficiency	9 (41%)
Bacterial infection	
Clinical suspicion	2 (9%)
Microbiology	2 (9%)
RFA	5 (23%)
Hospital admission (days)	11.46 (6.33)
N 13	

Exitus	6 (27%)
--------	---------

Quantitative variables in mean (SD) and qualitative in absolute value (%).

RFA: Acute Phase Reactants

The different variables of patients with worse prognosis, Exitus, were analyzed in comparison to those who survived, Survivor. The general characteristics by groups are shown in Table 2.

TABLE 2. Patient characteristics by groups.

Variable	<i>Exitus group</i> N 6	<i>Survivor group</i> N 16	p
Age	72.83 (8.04)	70.13 (12.82)	0.77
Gender			0.65
Female	2 (33.3)	8 (50)	
Male	4 (66.7)	8 (50)	
Charlson Index	6.83	6.5	0.94
Vascular Access			0.59
AVF	6 (100)	10 (62.5)	
CVC	0 (0)	6 (37.5)	
Hemodialysis vintage (months)	46.37 (37.80)	53.57 (42.94)	0.85
Diabetes mellitus	5 (83.3)	5 (31.3)	0.06
COPD	1 (16.7)	2 (12.5)	1
Ischemic heart disease	2 (33.3)	3 (18.8)	0.59
Vascular calcifications	4 (66.7)	13 (81.3)	0.59

Quantitative variables in mean (SD) and qualitative in absolute value (%).

Of the 22 included patients, 16 had undergone Body Composition Measurement (BCM) 6 months prior to the infection and 6 months after the infection. The differences in body composition were analyzed between the Exitus group and the Survivor group. The results are shown in Table 3.

TABLE 3. Body Composition by Groups.

Variable	<i>Exitus group</i> N 5	<i>Survivor group</i> N 11	p
BMI (kg/m ²)	33.3 (3.48)	27.76 (4.86)	0.03*
FTI (kg/m ²)	23.4 (2.64)	14.65 (5.06)	0.005*
LTI (kg/m ²)	9.18 (2.58)	11.94 (3.25)	0.18
Ext/Int Water	1.17 (0.18)	1.06 (0.16)	0.53
Phase angle (°)	3.99 (0.85)	3.96 (1.31)	0.74
Weight change (kg)	-1.5 (7.36)	0.51 (1.92)	0.97

* Significant differences with $p < 0.05$ were observed.

Variables are presented as mean (SD).

Differences between groups in serum levels of various variables related to patients nutritional status were analyzed. The results are shown in Table 4.

TABLE 4. Serum Values by Groups.

Variable	<i>Exitus group</i> N6	<i>Survivor group</i> N15	p
Albumin (g/L)	3.8 (0.58)	3.86 (0.54)	0.85
TG (mg/dl)	82.6 (51.95).	135.53 (50.42)	0.04*

LDL (mg/dl)	44.9 (17.09)	68.77 (26.05)	0.08
Ferritin (ng/mL)	219.5 (126.41)	638.69 (460.09)	0.02*
Transferrin (mg/dl)	178.5 (32.23)	172.1 (41.03)	0.53
TSI	20.67 (10.98)	35.73 (20.0)	0.06
PTH (pg/mL)	152.51 (140.18)	268.63 (179.30)	0.26
Calcium (milimol/L)	8.92 (1.04)	8.71 (0.87)	0.73
Phosphorus(mg/dl)	4.6 (1.31)	4.41 (0.96)	0.97
Vitam D (ng/ml)	29.96 (4.23)	29.23 (15.84)	0.32
Folic Acid (ng/ml)	8.62 (6.98)	10.55 (9.49)	0.95
pH	7.34 (0.15)	7.32 (0.07)	0.48
HCO ₃ (mEq/L)	23.12 (3.85)	22.91 (1.83)	0.49
PCR (mg/dl)	13.11 (9.98)	22.08 (45.55)	0.47
Hemoglobin (g/L)	11.37 (1.18)	11.6 (1.33)	0.78

* Significant differences with $p < 0.05$

Variables are presented as mean (SD)

Discussion

In the present study, we analyzed the nutritional characteristics of patients undergoing chronic HD treatment diagnosed with COVID-19 prior to vaccination. The results demonstrate that the baseline nutritional status may be relevant to the prognosis of the disease.

To date, no author has described the detailed relationship between nutritional parameters and mortality from COVID-19 in HD. This study highlights the importance of conducting an appropriate nutritional diagnosis, which can establish management and

treatment strategies. Implementing such measures could potentially reduce mortality in HD patients who contract SARS-CoV-2.

There are numerous studies demonstrating that CKD is one of the most prevalent risk factors in individuals under 60 years old and over 80 years old. The rate of infection and lethality is significantly higher in patients on chronic dialysis compared to the general population (infection rate 10% vs. 5.5% and lethality rate 34% vs. 2.3%). CKD as a risk factor would decrease the percentage of the global population at higher risk of severe COVID-19 from 22% to 17% (20). In another systematic review of patients on hemodialysis, Parra-Martos L et al. (21) showed that the mortality rate in this patient group ranged from 20-30%, with advanced age, multimorbidity, clinical frailty or weakness, male gender, and critical presentation of the disease being risk factors (22). In our study, the mortality rate also exceeds 20% in patients and is higher in males.

Obesity is a complex and multifactorial condition in which the inflammatory state leads to various health risks, such as cardiovascular disease (23). According to Christopher Zammit et al. (24), there is a relationship between obesity and several respiratory diseases, including sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, and obesity hypoventilation syndrome. Furthermore, Saira Nawaz et al. (25). in a systematic review and meta-analysis analyzing multiple studies, assessed the association between obesity and the risk of CKD, showing a strong association between the two. Additionally, Csaba P. Kovesdy et al. (26) reviewed the biological mechanisms linking obesity to the development and progression of renal disease, chronic inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, and other factors that can contribute to kidney injury.

However, there are also numerous studies reporting the phenomenon of "the obesity paradox in HD patients." According to Kamyar Kalantar-Zadeh et al. (27), their results showed that obese patients had lower mortality compared to those with normal weight or underweight. Additionally, Nirupama Ramkumar et al. (28), investigated the association between obesity and inflammation in patients with CKD, including those on HD. The results

indicated that obesity was associated with lower levels of inflammatory markers, which could contribute to the observed higher survival in obese patients on HD. In a meta-analysis by Kamyar Kalantar-Zadeh et al. (29) , they evaluated the association between obesity and mortality in hemodialysis patients. The results indicated an inverse relationship between BMI and mortality, supporting the existence of the "obesity paradox" in this population.

In the present study, we observed that a higher BMI was associated with increased mortality from COVID-19. Obesity is a common nutritional disorder in advanced CKD, affecting between 20% and 60% of patients, and it is associated with higher overall comorbidity and particularly cardiovascular comorbidity. Central fat distribution is more sensitive to lipolytic stimuli and is accompanied by a pathological lipid profile (excess triglycerides and VLDL), hyperinsulinism, and peripheral resistance to insulin action, known as metabolic syndrome. These factors contribute to a chronic inflammatory state, oxidative stress, and impaired immune response, worsening the clinical course of COVID-19. In HD patients, obesity increases the overall surgical risk, delays wound healing, increases the risk of venous thrombosis, and the risk of local and systemic infections (30).

The evidence regarding iron nutrition has varied over time, as the human body needs to maintain stable amounts of iron, as both iron deficiency and excess can be harmful to the body (31). In healthy individuals, serum ferritin is a good indicator of body iron stores and, along with hemoglobin iron in circulating red blood cells, is useful for assessing total body iron load (32). Serum ferritin, besides being a biomarker of iron, has also been considered an important indicator of iron nutrition. However, its utility is limited because decreased ferritin concentration is associated with iron deficiency, and as an acute-phase protein, transient inflammation can increase its levels, potentially masking the true picture (33). It is also used to monitor iron therapy in HD patients, considering low levels and initial increases in ferritin (attributed to IV iron administration, decreased erythropoietin, or other causes), as they are associated with higher mortality after adjusting for iron supplementation, iron administration safety, malnutrition, or inflammation. By other hand, Shoji et al showed a U-shaped

association between serum ferritin and all-cause mortality in HD patients. It's possible, this association is related with our results about ferritin (34).

Another biomarker of nutrition is triglycerides, lipids synthesized when calorie intake is high, serving as immediate energy needs for muscles and storage of fatty acids. It is common for patients with CKD to present with caloric-protein malnutrition, sarcopenic obesity, and alterations in the fatty compartment, which increase their atherogenic capacity as glomerular filtration and protein are impaired, along with significant alteration in serum proteins. This hormonal alteration leads to hypertriglyceridemia, disturbances in carbohydrate metabolism, insulin resistance, and potential development of diabetes. Excess triglycerides may have a lower risk of death in dialysis patients with normal nutritional status, and a higher risk in those with metabolic syndrome. Patients with CKD have a combination of classic and non-classic cardiovascular risk factors that synergistically worsen their prognosis (35).

In our study, better outcomes were observed in patients with higher baseline levels of ferritin and triglycerides, which could be attributed to a better baseline nutritional status compared to those who died. It is important to differentiate the interpretation of these determinations at baseline, related to nutrition, from the determination during the disease, related to inflammation. These determinations during the disease can be altered by the presence of inflammation and become markers of poor prognosis. Jahnavi Daru et al (36), investigated the utility of serum ferritin as a marker of iron status in the presence of inflammation. It was found that ferritin levels are affected by inflammation and may not accurately reflect iron levels in the body, especially in cases of chronic inflammation. Regarding the relationship between triglycerides and cardiovascular disease, Michael Miller et al (37) suggest that triglycerides can be indicators of metabolic risk factors such as insulin resistance and abdominal obesity, which are in turn related to cardiovascular disease. In a systematic review and meta-analysis by Karanvir Kaushal et al. (38), high levels of serum ferritin were associated with more severe disease and a negative/poor outcome in COVID-19. Therefore, serum ferritin level can serve as an important predictive biomarker in the

management and triage of COVID-19 when determined during the disease. In another study, Klaudia Kowalska et al. (39) , focused on the impact of SARS-CoV-2 infection on lipid metabolism, showing a decrease in serum cholesterol levels, HDL-C, LDL-C, and abnormalities in triglycerides during the infection. There was a direct correlation between a decrease in these factors and the stage of the disease. However, both low and extremely high levels of HDL-C, as well as abnormally high levels of LDL-C and triglycerides before the onset of the disease, predispose to a severe course of the infection and are associated with a higher risk of death. These studies provide preliminary evidence of the association between high levels of ferritin and triglycerides with an increased risk of unfavorable outcomes in patients with COVID-19.

The findings reported in this study are consistent with others conducted in the general population, which show a relationship between higher body mass index and adipose tissue and mortality from COVID-19 (40). An analysis comparing severity criteria (critical + severe vs. non-severe) with body composition and nutritional parameters was performed, but no significant differences were found between the groups.

Study limitations:

This study has several limitations. Firstly, the sample size is small and requires further studies for confirmation. Additionally, being an observational, descriptive, and retrospective study, some analytical and body composition determinants were not available for all patients.

Conclusion

In chronic hemodialysis patients, the mortality rate for COVID-19 is high, exceeding 20% when compared to the general population. Both higher body mass index and fat mass index, lower baseline levels of triglycerides and ferritin are associated with increased mortality on COVID-19. The baseline nutritional status of patients undergoing chronic hemodialysis may influence the prognosis of SARS-CoV-2 infection.

Funding:

This work has not received any funding.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/en/news/11-3-2020-who-characterizes-covid-19-pandemic>
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard from the World Health Organization. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* August 2020;81(2): e16-25.
4. Pranata R, Lim MA, Yonas E, Vania R, Lukito AA, Siswanto BB, et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose–response meta-analysis. *Diabetes & Metabolism.* March 1, 2021;47(2):101178.
5. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* June 2020;39(6):1631-8.
6. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2023;13(1):1-150. [Internet]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/>
7. Radius P. La Enfermedad Renal Crónica (ERC) en España 2022 [Internet]. Available from: <https://www.seden.org/documentos/la-enfermedad-renal-cronica-erc-en-espana-2022>
8. García-Maset R, Bover J, Segura De La Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada Del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nephrology.* May 2022;42(3):233-64.
9. Ishimura E, Okuno S, Kim M, Yamamoto T, Izumotani T, Otoshi T, et al. Increasing body fat mass in the first year of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* September 2001;12(9):1921-6.
10. Panzetta G, Abaterusso C. [Obesity in dialysis and reverse epidemiology: true or false?]. *G Ital Nefrol.* 2010;27(6):629-38.
11. Okuno S. Significance of Adipose Tissue Maintenance in Patients Undergoing Hemodialysis. *Nutrients.* May 31, 2021;13(6):1895.

12. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int.* March 1998;53(3):773-82.
13. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* November 2003;42(5):864-81.
14. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* July 2020;31(7):1409-15.
15. Lano G, Braconnier A, Bataille S, Cavaille G, Moussi-Frances J, Gondouin B, et al. Risk factors for severity of COVID-19 in chronic dialysis patients from a multicentre French cohort. *Clin Kidney J.* October 2020;13(5):878-88.
16. Li P, Guan Y, Zhou S, Wang E, Sun P, Fei G, et al. Mortality and risk factors for COVID-19 in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Science Progress.* July 1, 2022;105(3):00368504221110858.
17. Kakkanattu TJ, Sankarasubbaiyan S, Yadav AK, Kundu M, Gowda Bg M, Kumar V, et al. Outcome and Determinants of Outcome of COVID-19 Infection Among Hemodialysis Patients: Findings From a National Dialysis Network Program in India. *Kidney Int Rep.* May, 2021;6(5):1429-32.
18. Mayne KJ, Lees JS, Herrington WG. Bioimpedance in CKD: an untapped resource? *Nephrology Dialysis Transplantation.* March, 2023;38(3):583-5.
19. Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One.* March 8, 2017;12(3): e0173515.
20. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* December 19, 2020;36(1):87-94.
21. Parra-Martos L, Cobacho-Salmoral O, Martínez-Urbano J, Crespo-Montero R, Parra-Martos L, Cobacho-Salmoral O, et al. COVID-19 in the dialysis patient. A systematic review. *Nephrology Nursing.* December 2021;24(4):351-63.
22. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* December 2020;98(6):1540-8.
23. Powell-Wiley TM, Poirier CP, Burke VCLE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circulation.* May 25, 2021;143(21):e984-1010.
24. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. *Int J Gen Med.* October 20, 2010;3:335-43.
25. Nawaz S, Chinnadurai R, Al-Chalabi S, Evans P, Kalra PA, Syed AA, et al. Obesity and chronic kidney disease: A current review. *Obesity Science & Practice.* 2023;9(2):61-74.
26. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis.* March 8, 2017;4:2054358117698669.
27. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* marzo de 2005;81(3):543-54.

28. Ramkumar N, Cheung AK, Pappas LM, Roberts WL, Beddhu S. Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *J Ren Nutr*. October 2004;14(4):201-7.
29. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP, Oreopoulos A, Noori N, Jing J, et al. The Obesity Paradox and Mortality Associated With Surrogates of Body Size and Muscle Mass in Patients Receiving Hemodialysis. *Mayo Clin Proc*. November, 2010;85(11):991-1001.
30. Cordeiro A, Ribamar A, Ramalho A. Adipose tissue dysfunction and MAFLD in obesity on the scene of COVID-19. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. March, 2022; 46(3):101807.
31. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. February 1, 2020;105(2):260-72.
32. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*. April 1, 2014;6(4):748-73.
33. Daru J, Colman K, Stanworth SJ, De La Salle B, Wood EM, Pasricha SR. Serum ferritin as an indicator of iron status: ¿what do we need to know? *Am J Clin Nutr*. December, 2017;106(Suppl 6):1634S-1639S.
34. Shoji T, Niihata K, Fukuma S, Fukuhara S, Akizawa T, Inaba M. Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(4):685-93.
35. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. Abdominal obesity modifies the risk of hypertriglyceridemia for all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*. April 1, 2011;79(7):765-72.
36. Daru J, Colman K, Stanworth SJ, De La Salle B, Wood EM, Pasricha SR. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr*. December, 2017;106(Suppl 6):1634S-1639S.
37. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease. *Circulation*. May 24, 2011;123(20):2292-333.
38. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care*. February, 2022; 67:172-81.
39. Kowalska K, Sabatowska Z, Forycka J, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. The Influence of SARS-CoV-2 Infection on Lipid Metabolism—The Potential Use of Lipid-Lowering Agents in COVID-19 Management. *Biomedicines*. September, 2022;10(9):2320.
40. Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. June 3, 2022; 13:780872.

XIX.- CONCLUSIONES

La obesidad emerge como un factor significativo en la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes sometidos a hemodiálisis, demostrando una correlación con tasas más altas de mortalidad. Esta relación se fundamenta por la supresión del sistema inmunológico observada en pacientes obesos lo que sumado a la enfermedad renal crónica los hace aún más vulnerables a infecciones virales, como es el SARS-CoV-2.

Este estudio muestra el papel crítico del estado nutricional en la configuración del pronóstico de la COVID-19 entre los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica. Los hallazgos destacan que parámetros como un índice de masa corporal y un índice de masa grasa más altos, junto con niveles basales más bajos de triglicéridos y ferritina, se correlacionan con tasas de mortalidad aumentadas en esta población vulnerable.

Estos insights subrayan la necesidad de considerar una evaluación nutricional integral y estrategias de intervención adaptadas a las necesidades individuales de los pacientes en hemodiálisis crónica para mitigar los resultados adversos asociados con la infección por SARS-CoV-2, además de reducir la carga sobre los sistemas de salud.

Se requieren estudios adicionales para comprender mejor los mecanismos biológicos subyacentes que conectan la obesidad, la función renal comprometida y la evolución de la infección por SARS-CoV-2, lo que podría guiar futuras estrategias terapéuticas.

XX. BIBLIOGRAFÍA

1. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Aten Primaria*. 2020;52(7):496-500.
2. Demeulemeester F, de Punder K, van Heijningen M, van Doesburg F. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review. *Cells*. 17 de abril de 2021;10(4):933.
3. Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol*. 2022;13:780872.
4. Hernández Rodríguez J, Orlandis González N, Hernández Rodríguez J, Orlandis González N. Factores que favorecen una peor evolución clínica de la covid-19 en las personas con obesidad. *Medicentro Electrónica*. marzo de 2022;26(1):131-50.
5. Kittiskulnam P, Johansen KL. The obesity paradox: A further consideration in dialysis patients. *Semin Dial*. 2019;32(6):485-9.
6. Doshi M, Streja E, Rhee CM, Park J, Ravel VA, Soohoo M, et al. Examining the robustness of the obesity paradox in maintenance hemodialysis patients: a marginal structural model analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1 de agosto de 2016;31(8):1310-9.
7. Association of obesity with 3-month mortality in kidney failure patients with COVID-19 | *Clinical Kidney Journal* | Oxford Academic [Internet]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ckj/article/15/7/1348/6551319?login=false>
8. Mayne KJ, Lees JS, Herrington WG. Bioimpedance in CKD: an untapped resource? *Nephrol Dial Transplant*. marzo de 2023;38(3):583-5.
9. Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS ONE*. 8 de marzo de 2017;12(3):e0173515.
10. Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Europea de Salud en España 2020 [Internet]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2020.htm
11. Prasad R, Jha RK, Keerti A. Chronic Kidney Disease: Its Relationship With Obesity. *Cureus*. 14(10):e30535.
12. Carvajal Carvajal C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med Leg Costa Rica*. marzo de 2017;34(1):175-93.
13. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesidad y enfermedad renal: consecuencias ocultas de la epidemia. *Rev Nefrol Diálisis Traspl*. 7 de junio de 2017;37(1):1-12.
14. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 30 de agosto de 2014;384(9945):766-81.
15. Formiguera X, Cantón A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 de diciembre de 2004;18(6):1125-46.
16. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. agosto de 2004;5(3):145-51.

17. Talavera-Greenberg J. NGC Summary Archive. Prevention and management of obesity for children and adolescents. Disponible en: <https://jesse.tg/ngc-archive/summary/10019>
18. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* junio de 2016;22(7 Suppl):s176-185.
19. WHO. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
20. Mayoral LPC, Andrade GM, Mayoral EPC, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* enero de 2020;151(1):11-21.
21. Volkova N, Ganenko L, Davidenko I, Dzherieva I, Zibarev A, Reshetnikov I, et al. ODP003 Different Phenotypes of Obesity: Focus on The Intestinal Microbiom and The Adipomyokin Profile. *J Endocr Soc.* 1 de diciembre de 2022;6(Supplement_1):A8-9.
22. Duran T, Zainalbdn HA, Kocak N. Is obesity genetic disease? *Ann Med Res.* 1 de diciembre de 2017;24(4):0531-4.
23. Benbaibeche H, Saidi H, Bounihi A, Koceir EA. Emotional and external eating styles associated with obesity. *J Eat Disord.* 2 de mayo de 2023;11(1):67.
24. Nurieva AR, Parve SD, Sineglazova AV. Heterogeneous Comorbidity in Individuals With Different Phenotypes of Obesity. *Cureus.* 15(5):e38995.
25. Zárate A, Acevedo LB, García RPS. La obesidad: Conceptos actuales sobre fisiopatogenia y tratamiento. *Rev Fac Med UNAM.* 2001;44(2):66-70.
26. Chalmers L, Kaskel FJ, Bamgbola O. The role of obesity and its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* octubre de 2006;13(4):352-64.
27. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 3 de julio de 2014;371(1):58-66.
28. Blüher M. The distinction of metabolically «healthy» from «unhealthy» obese individuals. *Curr Opin Lipidol.* febrero de 2010;21(1):38-43.
29. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesidad y enfermedad renal: consecuencias ocultas de la epidemia. *Nefrología.* 1 de julio de 2017;37(4):360-9.
30. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Vodošek Hojs N. Chronic Kidney Disease and Obesity. *Nephron.* 2 de junio de 2023;147(11):660-4.
31. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. Abdominal obesity modifies the risk of hypertriglyceridemia for all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1 de abril de 2011;79(7):765-72.
- 32.- Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP, Oreopoulos A, Noori N, Jing J, Nissenson AR, Krishnan M, Kopple JD, Mehrotra R, Anker SD. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(11):991-1001.
33. Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients: examination of body mass index and mortality risk. *Am J Nephrol.* 2014;40(5):442-450.
34. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P, Stenvinkel P, Lindholm B. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with

- inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):633-638.
35. Chandarana H, Pisuchpen N, Krieger R, Dane B, Mikheev A, Feng Y, et al. Association of body composition parameters measured on CT with risk of hospitalization in patients with Covid-19. *Eur J Radiol* [Internet]. 1 de diciembre de 2021;145. Disponible en: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(21\)00512-X/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(21)00512-X/fulltext)
 36. Ogburn AA William. The kidneys. En: *The Biology of Ageing.* CRC Press; 2013.
 37. Hauser PV, Chang HM, Yanagawa N, Hamon M. Nanotechnology, Nanomedicine, and the Kidney. *Appl Sci.* enero de 2021;11(16):7187.
 38. Bell R, Mandalia R. Diuretics and the kidney. *BJA Educ.* 1 de junio de 2022;22(6):216-23.
 39. Ogobuiro I, Tuma F. Physiology, Renal. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/>
 40. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. El aparato digestivo y su funcionamiento | NIDDK. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/aparato-digestivo-funcionamiento>
 41. Nefrología al día. Fisiología Renal [Internet]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-fisiologia-renal-335>
 42. The Importance of the World Kidney Day World Kidney Day - 11 March 2021 - Living Well with Kidney Disease. 23 de abril de 2021;42(1):19-40.
 43. Kidney Health for Everyone Everywhere: From Prevention to Detection and Equitable Access to Care - Philip Kam-Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Siu-Fai Lui, Sharon Andreoli, Winston Wing-Shing Fung, Anne Hradsky, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Ziyoda Rakhimova, Gamal Saadi, Luisa Strani, Ifeoma Ulasi, Kamyar Kalantar-Zadeh, 2020 [Internet]. [Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2054358120910569>
 44. Sociedad Española de Nefrología [Internet]. Disponible en: <https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=29>
 45. Lorenzo Sellarés V, Luis Rodríguez D. Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606.
 46. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 1 de mayo de 2014;34(3):302-16.
 47. KDIGO. Guidelines [Internet]. Disponible en: <https://kdigo.org/guidelines/>
 48. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther.* 2022;39(1):33-43.
 49. Adeyomoye O, Adewoye E. Preliminary Assessments and Renoprotective Effects of Methanol Extract of *Parquetina nigrescens* (African Parquetina) in Diabetic Wistar Rats. *Asian J Res Med Pharm Sci.* 1 de junio de 2018;3(4):1-10.
 50. Adeyomoye OI, Akintayo CO, Omotuyi KP, Adewumi AN. The Biological Roles of Urea: A Review of Preclinical Studies. *Indian J Nephrol.* 2022;32(6):539-45.
 51. Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: ¿the comeback

of the century? (in uraemia research). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 de enero de 2018;33(1):4-12.

52. Ciceri P, Artioli L, Magagnoli L, Barassi A, Alvarez JC, Massy ZA, et al. The Role of Uremic Retention Solutes in the MIA Syndrome in Hemodialysis Subjects. *Blood Purif.* 2023;52(1):41-53.

53. Fernández EA, Balzarini M, Valtuille R, Fernández EA, Balzarini M, Valtuille R. Bedside Linear Regression Equations to Estimate Equilibrated Blood Urea. En: *Technical Problems in Patients on Hemodialysis [Internet]. IntechOpen; 2011 [citado 10 de enero de 2024].* Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/24609>

54. Zhang Y, Churilov L, Meretoja A, Teo S, Davis SM, Yan B. Elevated urea level is associated with poor clinical outcome and increased mortality post intravenous tissue plasminogen activator in stroke patients. *J Neurol Sci.* 15 de septiembre de 2013;332(1-2):110-5.55. Liabeuf S, Drueke TB, Massy ZA. Rôle des toxines urémiques dans la genèse des complications de la maladie rénale chronique. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 de marzo de 2023;207(3):238-46.

56. Grgurevic L, Vojtušek I, Novak R, Salai G, Hrkac S, Brinar IV. exploring the impact of potential uremic toxins in chronic kidney disease by proteomics: ¿potential benefits or adverse effects? *Nephrol Dial Transplant.* 1 de junio de 2023;38(Supplement_1):gfa063d_5511.

57. Intoxications in nephrology: clinical cases and local experience in Sciacca Hospital]. 20 de junio de 2022;39(3). Disponible en: <https://typeset.io/papers/intoxications-in-nephrology-clinical-cases-and-local-2o2aqluj>

58. Rationale for a New Classification of Solutes of Interest in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis. *Blood Purif.* 19 de enero de 2023;52(3):242-54.

59. Castillo-Rodríguez E, Pizarro-Sánchez S, Sanz AB, Ramos AM, Sanchez-Niño MD, Martin-Cleary C, et al. Inflammatory Cytokines as Uremic Toxins: “Ni Son Todos Los Que Estan, Ni Estan Todos Los Que Son”. *Toxins.* 23 de marzo de 2017;9(4):114.

60. [Uremic toxins: the case of protein-bound compounds]. *G Ital Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Nefrol.* 1 de septiembre de 2010;27(5):498-507.

61. Graboski AL, Redinbo MR. Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins. *Toxins.* 11 de septiembre de 2020;12(9):590.

62. Lauriola M, Farré R, Evenepoel P, Overbeek SA, Meijers B. Food-Derived Uremic Toxins in Chronic Kidney Disease. *Toxins.* febrero de 2023;15(2):116.

63. El Chamieh C, Liabeuf S, Massy Z. Uremic Toxins and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: ¿What Have We Learned Recently beyond the Past Findings? *Toxins.* abril de 2022;14(4):280.

64. Harlacher E, Wollenhaupt J, Baaten CCFMJ, Noels H. Impact of Uremic Toxins on Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* enero de 2022;23(1):531.

65. Natale G, Calabrese V, Marino G, Campanelli F, Urciuolo F, de Iure A, et al. Effects of uremic toxins on hippocampal synaptic transmission: implication for neurodegeneration in chronic kidney disease. *Cell Death Discov.* 16 de octubre de 2021;7(1):1-6.

66. Proton-pump inhibitors and serum concentrations of uremic toxins in patients with chronic kidney disease | *Nephrology Dialysis Transplantation | Oxford Academic [Internet].* Disponible en: https://academic.oup.com/ndt/article/38/Supplment_1/gfa063c_3386/

7195416?login=false

67. Yavuz A, Tetta C, Ersoy FF, D'intini V, Ratanarat R, De Cal M, et al. Reviews: Uremic Toxins: A New Focus on an Old Subject. *Semin Dial.* 2005;18(3):203-11.
68. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2008;23(8):1211-21.
69. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol JASN.* julio de 2012;23(7):1258-70.
70. Hatem-Vaquero M, de Frutos S, Luengo A, González Abajo A, Griera M, Rodríguez-Puyol M, et al. Contribución de las toxinas urémicas a la fibrosis vascular asociada a la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 1 de noviembre de 2018;38(6):639-46.
71. Vázquez IG, Maza AD, Mariles JJA. Pathophysiological aspects in uremic syndrome. *Rev Hosp Gen Dr Man Gea González.* 2003;6(1):13-24.
72. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int.* 1 de noviembre de 2004;66(5):2054-60.
73. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 1 de julio de 2000;15(7):953-60.
74. Fernández Lucas M, Teruel JL, Burguera V, Sosa H, Rivera M, Rodríguez Palomares JR, et al. Tratamiento de la anorexia urémica con acetato de megestrol. *Nefrol Madr.* 2010;30(6):646-52.
75. Elliott DA. Hemodialysis. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1 de agosto de 2000;15(3):136-48.
76. Pupim LB, Kent P, Caglar K, Shyr Y, Hakim RM, Ikizler TA. Improvement in nutritional parameters after initiation of chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* julio de 2002;40(1):143-51.
77. Estimación del agua corporal total y del peso seco, usando impedancia bioeléctrica tetrapolar de multifrecuencia (BIA-4) en pacientes en hemodiálisis [Internet]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112015000100003
78. Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563296/>
79. Nefrología al día. Dosis de hemodiálisis [Internet]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-dosis-hemodialisis-270>
80. Ramírez de Peña D, Almanza D, Ángel LA. Estimación del agua corporal total y del peso seco, usando impedancia bioeléctrica tetrapolar de multifrecuencia (BIA-4) en pacientes en hemodiálisis [Total body water and dry weight estimation by using multi-frequency tetrapolar bioelectrical impedance]. *Revista de la Facultad de Medicina.* 2015 Jan-Mar;63(1).
81. Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AWY, et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int.* 1 de agosto de 2003;64(2):649-56.
82. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol JASN.* noviembre de 1993;4(5):1205-

- 13.
83. Manager. Kt/V - Alcer Turia [Internet]. 2022. Disponible en: <https://alcerturia.org/kt-v/>
84. Molina Núñez M, Roca Meroño S, Alcorcón Jiménez RM de, García Hernández MA, Jimeno Griño C, Álvarez Fernández GM, et al. Cálculo del Kt como indicador de calidad en el área de adecuación en hemodiálisis. *Nefrol Madr.* 2010;30(3):331-6.
85. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
86. K/DOQI Workgroup. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6 Suppl 2): S1-S140.
87. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-398.
88. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):864-881.
89. Pérez-Torres A, González Garcia ME, San José-Valiente B, Bajo Rubio MA, Celadilla Diez O, López-Sobaler AM, et al. Síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica avanzada: prevalencia y características clínicas específicas. *Nefrología.* 1 de marzo de 2018;38(2):141-51.
90. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egado J, Ortiz-Arduán A, et al. Definiendo el síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas. *Nefrología.* 1 de julio de 2014;34(4):507-19.
91. Biasioli S, Foroni R, Petrosino L, Cavallini L, Zambello A, Cavalcanti G, et al. Effect of aging on the body composition of dialyzed subjects. Comparison with normal subjects. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 1993;39(3):M596-601.
92. Axelsson J, Stenvinkel P. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* enero de 2008;17(1):25-31.
93. Rashid I, Tiwari P, D’Cruz S, Jaswal S. PP08 Evaluation Of Nutritional Status In Diabetic And Non-Diabetic Chronic Kidney Disease Patients Using A Web Tool. *Int J Technol Assess Health Care.* diciembre de 2022;38(S1): S41-S41.
94. Vetchinnikova O, Ivanova M, Vatazin A, Zulkarnaev A. Malnutrition diagnosis in ckd patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1 de junio de 2023;38(Supplement_1):gfa063c_5405.
95. Xi W zhen, Wu C, Liang Y li, Wang LL, Cao Y han. Analysis of malnutrition factors for inpatients with chronic kidney disease. *Front Nutr* [Internet]. 2023 [citado 14 de enero de 2024];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.1002498>
96. Castro-Barquero S, Arias-Guillén M, Pi-Oriol S, Sacanella E, Romano-Andrioni B, Vidal-Lletjós S, et al. A Comparative Study of the Efficacy of an Intervention with a Nutritional Supplement for Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Trial. *J Clin Med.* enero de 2022;11(6):1647.
97. Martínez-Villaescusa M, Aguado-García Á, López-Montes A, Martínez-Díaz M, Gonzalvo-Díaz C, Pérez-Rodríguez A, et al. New approaches in the nutritional treatment of advanced chronic kidney disease. *Nefrol Engl Ed.* 1 de julio de 2022;42(4):448-59.

98. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, 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; Kopple JD, National Kidney Foundation K/DOQI Work Group. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 Suppl 2):S66-70.]
99. Rashid I, Tiwari P, D’Cruz S, Jaswal S. PP08 Evaluation Of Nutritional Status In Diabetic And Non-Diabetic Chronic Kidney Disease Patients Using A Web Tool. *Int J Technol Assess Health Care.* diciembre de 2022;38(S1): S41-S41.
100. Xi W zhen, Wu C, Liang Y li, Wang LL, Cao Y han. Analysis of malnutrition factors for inpatients with chronic kidney disease. *Front Nutr [Internet].* 6 de enero de 2023;9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.1002498>
101. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3 Suppl 1): S1-S107; Fouque D, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in kidney disease. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79.]
102. Cooper BA, Bartlett LH, Aslani A, Allen BJ, Ibels LS, Pollock CA. Validity of subjective global assessment as a nutritional marker in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* julio de 2002;40(1):126-32.
103. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):202-11.
104. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* junio de 2004;19(6):1507-19.
105. Oliveira MC, Viney A, Picard E, Barnel C, Fouque D, Koppe L. Dietary Intake and Nutritional Status in Diabetic and Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease Stage 4-5 (NutriDiab Study). *J Ren Nutr [Internet].* 13 de junio de 2023. Disponible en: [https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276\(23\)00099-7/fulltext](https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276(23)00099-7/fulltext)
106. Nutritional Assessment in Chronic Kidney Disease Patients in the Bundelkhand Region (Uttar Pradesh), India - Sanjay Kumar Yadav, Rajeev Verma, Kanishka Kumar, Praveen Raman Mishra, Deepak Chandra Srivastava, Priyanka Budhwani, 2023 [Internet]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/26339447221148890>
107. Luo Y, Huang H, Wang Q, Lin W, Duan S, Zhou J, et al. An Exploratory Study on a New Method for Nutritional Status Assessment in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* enero de 2023;15(11):2640.
108. Sullivan VK, Rebholz CM. Nutritional Epidemiology and Dietary Assessment for Patients With Kidney Disease: A Primer. *Am J Kidney Dis.* 1 de junio de 2023;81(6):717-27.
109. Pillon L, Piccoli A, Lowrie EG, Lazarus JM, Chertow GM. Vector length as a proxy for the adequacy of ultrafiltration in hemodialysis. *Kidney Int.* septiembre de 2004;66(3):1266-71.
110. Segall L, Mardare NG, Ungureanu S, Busuioc M, Nistor I, Enache R, et al. Nutritional status evaluation and survival in haemodialysis patients in one centre from Romania. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* agosto de

2009;24(8):2536-40.

111. Arias M. La bioimpedancia como valoración del peso seco y del estado de hidratación. *Diálisis Traspl.* 1 de octubre de 2010;31(4):137-9.

112. Nefrología al día. Alteraciones Nutricionales en la Enfermedad Renal Crónica (ERC) [Internet]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-alteraciones-nutricionales-enfermedad-renal-cronica-274>

113. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, Casucci F, Losurdo N, Teutonico A, et al. Bioimpedance and the Duration of the Hemodialysis Session. *ASAIO J.* agosto de 2011;57(4):310.

114. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr.* enero de 2007;85(1):80-9.

115. Andreu Pérez D, Moreno Arroyo M del C, Hidalgo Blanco MÁ. Alteraciones de la nutrición en la enfermedad renal. *Enferm Nefrológica.* diciembre de 2016;19(4):379-82.

116. Llames L, Baldomero V, Iglesias ML, Rodota LP. Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica: estado nutricional y valor pronóstico. *Nutr Hosp.* abril de 2013;28(2):286-95.

117. Abad S, Sotomayor G, Vega A, Pérez de José A, Verdalles U, Jofré R, et al. El ángulo de fase de la impedancia eléctrica es un predictor de supervivencia a largo plazo en pacientes en diálisis. *Nefrología.* 1 de noviembre de 2011;31(6):670-6.

118. Barbosa-Silva MCG, 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(3):311-317.

119. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004; 23(5):1226-1243.

120. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012; 31(6):854-861.

121. SEEDO - Sociedad española de obesidad - Home [Internet]. Disponible en: <https://antigua.seedo.es/>

122. Obesity in Hemodialysis Patients: ¿Is it an Innocent Phenomenon? 1 de enero de 2003. Disponible en: <https://typeset.io/papers/obesity-in-hemodialysis-patients-is-it-an-innocent-4r69uru8ks>

123. Peçanha A, Nerbass FB, Sesso RC, Lugon JR. Obesity and survival in a national cohort of incident hemodialysis patients: An analysis of the Brazilian Dialysis Registry. *Hemodial Int.* 2023;27(4):428-35.

124. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, et al. Body Composition and Survival in Dialysis Patients: Results from an International Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* julio de 2015;10(7):1192.

125. Dai Lu, Tian Maolu, Zha Yan, Liu Lu, Li Zhengsheng, Huang Chengchong, et al. Relación entre el índice de tejido magro y la pérdida de función de la fístula arteriovenosa en pacientes con hemodiálisis de mantenimiento. *Revista China de Nefrología.* 15 de enero de 2023;39(01):32-5.

105126. Agarwal R, Weir MR. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. *Clin J*

- Am Soc Nephrol CJASN. julio de 2010;5(7):1255-60.
127. Charra B, Laurent G, Chazot C, Caemard E, Terrat JC, Vanel T, et al. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1996;11 Suppl 2:16-9.
 128. Ohashi Y, Sakai K, Hase H, Joki N. Dry weight targeting: The art and science of conventional hemodialysis. *Semin Dial.* noviembre de 2018;31(6):551-6.
 129. Dolgos S, Hartmann A, Bollerslev J, Vörös P, Rosivall L. The importance of body composition and dry weight assessments in patients with chronic kidney disease. *Acta Physiol Hung.* junio de 2011;98(2):105-16.
 98130. Collaboration PS. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet.* 28 de marzo de 2009;373(9669):1083-96.
 131. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388(10046):776-786.
 132. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004; 23(5):1226-1243.]
 133. Curto a, alexandre i, ramos m, brás c, santos a, lima a, et al. #5115 8-zone lung ultrasound and bioimpedance analysis for assessment of hydration status in hemodialysis: a prospective single centre experience. *Nephrol Dial Transplant.* 1 de junio de 2023;38(Supplement_1): gfad063c_5115.
 134. Tinsley GM, Siedler MR, Rodriguez C, Harty PS, Stratton MT, White SJ, et al. Evaluation of novel beverage formulations for hydration enhancement in humans. *J Electr Bioimpedance.* 1 de enero de 2023;14(1):3-12.
 135. AlDisi R, Bader Q, Bermak A. Hydration Assessment Using the Bio-Impedance Analysis Method. *Sensors.* enero de 2022;22(17):6350.
 136. Barley OR, Chapman DW, Abbiss CR. Reviewing the current methods of assessing hydration in athletes. *J Int Soc Sports Nutr.* 30 de octubre de 2020;17(1):52.
 137. Mohamed M, Matthie J, Fan SL. Bioimpedance spectroscopy: ¿Is a picture worth a thousand words? *Semin Dial* [Internet]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/sdi.13084>
 138. High versus low ultrafiltration rates during experimental peritoneal dialysis in rats: Acute effects on plasma volume and systemic haemodynamics - Jakob Helman, Carl M Öberg, 2023 [Internet]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08968608211069224>
 139. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: ¿what have we learned so far? *J Nephrol.* 2021;34(4):1347-72.
 140. Malmstrom, T. K., Morley, J. E., et al. (2013). SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 4(4), 245-252.
 141. Home Page: *Kidney International* [Internet]. Disponible en: <https://www.kidney-international.org/#bb0175>
 142. Fiaccadori E, Maggiore U, Cabassi A, Morabito S, Castellano G, Regolisti G. Nutritional Evaluation and Management of AKI Patients. *J Ren Nutr.* 1 de mayo de 2013;23(3):255-8.

143. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* febrero de 2008;73(4):391-8.
144. Avesani CM, Carrero JJ, Axelsson J, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: Partners in crime. *Kidney Int.* 1 de diciembre de 2006;70: S8-13.
145. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):202-11.
146. Fouque, D., et al. (2017). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International*, 92(3), 824-835.
147. Delgado García de Polavieja M, Escribano Loma S, Manso de Real P, Sánchez Tocino ML, Arenas Jiménez MD. ¿Qué novedades aportan en la práctica clínica las guías KDOQI de nutrición después de 20 años? *Nefrología.* 1 de junio de 2022;14(01):1-10.
148. Kanda E. Protein Energy Wasting in Chronic Kidney Disease. En: Kato A, Kanda E, Kanno Y, editores. *Recent Advances of Sarcopenia and Frailty in CKD* [Internet]. Singapore: Springer; 2020. p. 35-55. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-15-2365-6_3
149. Cervantes MK, Bross R. Chapter 5 - Energy metabolism and requirements in chronic kidney disease. En: Kopple JD, Massry SG, Kalantar-Zadeh K, Fouque D, editores. *Nutritional Management of Renal Disease (Fourth Edition)* [Internet]. Academic Press; 2022. p. 61-75. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128185407000501>
150. Utaka S, Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Andreoni S, Cuppari L. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease2. *Am J Clin Nutr.* 1 de octubre de 2005;82(4):801-5.
151. Massini G, Caldiroli L, Molinari P, Carminati FMI, Castellano G, Vettoretti S. Nutritional Strategies to Prevent Muscle Loss and Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: ¿What Do We Currently Know? *Nutrients.* enero de 2023;15(14):3107.
152. Bologna A, Pisoni MB, Avino M, Giambo F, Arcidiacono T, Vezzoli G. #5541 evaluation of protein malnutrition in ckd patients on low-protein diet. *Nephrol Dial Transplant.* 1 de junio de 2023;38(Supplement_1):gfa063c_5541.
153. Gonzalez P, Lozano P, Solano F. Unraveling the Metabolic Hallmarks for the Optimization of Protein Intake in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Nutrients.* enero de 2022;14(6):1182.
154. Sakaguchi Y, Kaimori JY, Isaka Y. Plant-Dominant Low Protein Diet: A Potential Alternative Dietary Practice for Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* enero de 2023;15(4):1002.
155. Chan W. Chronic Kidney Disease and Nutrition Support. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(2):312-30.
156. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* septiembre de 2020;76(3): S1-107.
157. Kalantar-Zadeh K, Ficociello LH, Bazzanella J, Mullon C, Anger MS. <p>Slipping Through the Pores: Hypoalbuminemia and Albumin Loss During Hemodialysis</p>. *Int J Nephrol Renov Dis.* 20 de enero de 2021; 14:11-21.

158. Cueto Manzano AM. Hipoalbuminemia en diálisis. ¿Es marcador de desnutrición o de inflamación? *Rev Invest Clín.* 2001;152-8.
159. Ward RA, Beck W, Bernardo AA, Alves FC, Stenvinkel P, Lindholm B. Hypoalbuminemia: ¿a price worth paying for improved dialytic removal of middle-molecular-weight uremic toxins? *Nephrol Dial Transplant.* 1 de junio de 2019;34(6):901-7.
160. Molina M, Sevillano ÁM, Ramos-Estévez LE. Anemia en paciente con enfermedad renal crónica: «no todo es insuficiencia renal». *Nefrología.* 1 de octubre de 2012;3(5):8-13.
161. Singh AK. Dapafliglozin and Correction of Anemia in Patients with CKD. *NEJM Evid.* 23 de mayo de 2023;2(6):EVIDe2300095.
162. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med [Internet].* 2021;8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.642296>
163. McMurray J, Parfrey P, Adamson JW, Aljama P, Berns JS, Bohlius J, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. 2012; Disponible en: <https://acuresearchbank.acu.edu.au/item/85399/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-anemia-work-group-kdigo-clinical-practice-guideline-for-anemia-in-chronic-kidney-disease>
164. Habas E, Eledrisi M, Khan F, Elzouki ANY. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus.* 13(7):e16388.
165. Abbassi S, Rouhi S, Amrani S, Chellak S, Boukhira A, Abbassi S, et al. Biological profile of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *GSC Adv Res Rev.* 2022;10(3):013-8.
166. Egido J, Martínez-Castelao A, Bover J, Praga M, Torregrosa JV, Fernández-Giráldez E, et al. Efectos pleiotrópicos del paricalcitol, más allá del metabolismo óseo-mineral. *Nefrología.* 1 de enero de 2016;36(1):10-8.
167. Alcaide Lucena M, Hernández García E, Reyes Lartartegui S, Gallart Aragón T, García Rubio J, Sánchez Barrón M, et al. Secondary hyperparathyroidism. An update and literature review. *Cir Andal.* 7 de agosto de 2020;31(3):294-9.
168. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertens Dallas Tex* 1979. octubre de 2001;38(4):938-42.
169. Macrophage ACE2 is necessary for SARS-CoV-2 replication and subsequent cytokine responses that restrict continued virion release | *Science Signaling [Internet].* Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.abq1366>
170. Khan JQ, Rohamare M, Rajamanickam K, Bhanumathy KK, Lew J, Kumar A, et al. Generation of a SARS-CoV-2 reverse genetics system and novel human lung cell lines that exhibit high virus-induced cytopathology [Internet]. *bioRxiv*; 2023 p. 2023.03.08.531833. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.03.08.531833v1>
171. SARS-CoV-2 Spike Protein Activates Human Lung Macrophages. *Int J Mol Sci.* 1 de febrero de 2023;24(3):3036-3036.
172. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
173. Clinical characteristics and analysis of risk factors for disease progression of patients

with SARS-CoV-2 Omicron variant infection: A retrospective study of 25207 cases in a Fangcang hospital. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 31 de octubre de 2022;12. Disponible en: <https://typeset.io/papers/clinical-characteristics-and-analysis-of-risk-factors-for-25vmwean>

174. Cheng † W, Peng † Y, Zhou A, Lin L, Liao X, Deng D, et al. Comparative clinical characteristics among different age group of adult COVID-19 patients: A multicenter study. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(2):130-42.

175. Lutfi L, Alazrai L, Rawshdeh A, Jaradat R, AlKasasbeh T, Bani-Mustafa A. Clinical Factors and Characteristics that Affect Prognosis of COVID-19 Patients. *Int J Sci Res Manag IJSRM*. 18 de marzo de 2022;10(03):568-80.

176. Ventura I. The Inflammatory environment in patients with COVID-19: Systematic review. *Nereis Interdiscip Ibero-Am J Methods Model Simul* [Internet]. 2022; (14). Disponible en: <https://revistas.ucv.es/nereis/index.php/Nereis/article/view/1036>

177. Fong SW, Goh YS, Torres-Ruesta A, Chang ZW, Chan YH, Neo VK, et al. Prolonged inflammation in patients hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) resolves 2 years after infection. *J Med Virol*. 2023;95(5):e28774.

178. Finfer S, Venkatesh B, Hotchkiss RS, Sasson SC. Lymphopenia in sepsis—an acquired immunodeficiency? *Immunol Cell Biol*. 2023;101(6):535-44.

179. Masmiquel Comas L. La colisión de dos pandemias: retos y oportunidades. *Acad J Health Sci Med Balear*. 2021;36(2):111-21.

180. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 6 de febrero de 2020;7(1):4.

181. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 1 de agosto de 2019;40(4):1109-51.

182. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 28 de abril de 2020;9(1):45.

183. Rabb H. Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care. *J Clin Invest*. 1 de junio de 2020;130(6):2749-51.

184. Ebrahim L, Xu C, Wang A, Hernandez C, Siclari N, Rajah D, et al. Oral Epithelial Cells Expressing Low or Undetectable Levels of Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 Are Susceptible to SARS-CoV-2 Virus Infection In Vitro. *Pathogens*. junio de 2023;12(6):843.

185. Zúñiga J, Toapanta N, Ramos N, Caparros S, León-Roman J, Azancot M, et al. Infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Evolución de la PCR de SARS-CoV-2. *Nefrología*. 1 de julio de 2021;41(4):476-8.

186. Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest*. diciembre de 2001;120(6):1883-7.

187. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, Gharavi AG, Mohan S. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Oct;31(10):1409-1415. doi: 10.1681/ASN.2020050553. Epub 2020 Aug 24.

188. Wu C, Xie G, Chen J, Liu Q, Wang H, Tang Y. Mortality for covid-19 in undergoing maintenance dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial*

- Transplant. 1 de junio de 2023;38(Supplement_1):gfa063c_5019.
189. Goodlad C, Davenport A. The changing pattern of COVID-19 infection in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Artif Organs*. 2023;47(7):1202-7.
190. Ambrogio M, Rosati E, Spasiano A, De Luca G, Urciuolo F, Michieli G, et al. #5195 Mortality of patients on chronic hemodialysis: caused or related to sars-cov-2 infection? *Nephrol Dial Transplant*. 1 de junio de 2023;38(Supplement_1):gfa063c_5195.
191. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, Collart F, Hemmeler MH, Ambühl P, Kerschbaum J, Legeai C, Del Pino YP, Mircescu G, Mazzoleni L, Hoekstra T, Winzeler R, Mayer G, Stel VS, Wanner C, Zoccali C; ERA-EDTA Registry. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020 Aug;98(6):1540-1548. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006. Epub 2020 Sep 4.
192. Hazoyan A. Morbidity and mortality of sars-cov-2 positive hospitalised hemodialysis patients in case of centralized organizational structure in healthcare. *Nephrol Dial Transplant*. 1 de junio de 2023;38(Supplement_1):gfa063c_5960.
193. Obesity [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/obesity>
194. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2022. Obesity, Race/Ethnicity, and COVID-19. Disponible en: [https://www.cdc.gov/obesity/data/Having obesity increases risk of severe illness from COVID-19](https://www.cdc.gov/obesity/data/Having%20obesity%20increases%20risk%20of%20severe%20illness%20from%20COVID-19).
195. Reyes Sánchez I, Rojas Santiago MÁ, de León García Guerrero MÁ, Ramos Gordillo JM, Patiño Ortega R, Monsivais Huertero E, et al. Desenlace por COVID-19 en pacientes en hemodiálisis. *Med Clínica Práctica* [Internet]. 1 de abril de 2022; 5(2). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-practica-5-articulo-desenlace-por-covid-19-pacientes-hemodialisis-S2603924921001257>
196. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. (2020). "Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships." *Obesity Reviews*.

XXI. ANEXOS

XXI.1. Tabla escala SARC-F

Tabla 3. Escala SARC-F

Ítem	Preguntas	Puntaje
Fuerza	¿Qué tanta dificultad tiene para llevar o cargar 4.5 kilogramos?	
	Ninguna	0
	Alguna	1
	Mucha o incapaz	2
Asistencia para caminar	¿Qué tanta dificultad tiene para cruzar caminando por un cuarto?	
	Ninguna	0
	Alguna	1
	Mucha, usando auxiliares, o incapaz	2
Levantarse de una silla	¿Qué tanta dificultad tiene para levantarse de una silla o cama?	
	Ninguna	0
	Alguna	1
	Mucha o incapaz sin ayuda	2
Subir escaleras	¿Qué tanta dificultad tiene para subir 10 escalones?	
	Ninguna	0
	Alguna	1
	Mucha o incapaz	2
Caídas	¿Cuántas veces se ha caído en el último año?	
	Ninguna	0
	1 a 3 caídas	1
	4 o más caídas	2
Total		

Fuente: Parra-Rodríguez L, Szlejf C, García-González AI, Malmstrom TK, Cruz-Arenas E, Rosas-Carrasco O. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Spanish-Language Version of the SARC-F to Assess Sarcopenia in Mexican Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2016 Dec 1; 17(12):1142-1146

Escala SARC-F

Ítem	Preguntas	Puntaje
1. Fuerza	¿Qué tanta dificultad tiene para llevar o cargar 4.5 kilogramos?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz = 2
2. Asistencia para caminar	¿Qué tanta dificultad tiene para cruzar caminando por un cuarto?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha, usando auxiliares o incapaz = 2
3. Levantarse de una silla	¿Qué tanta dificultad tiene para levantarse de una silla o cama?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz, sin ayuda = 2
4. Subir escaleras	¿Qué tanta dificultad tiene para subir 10 escalones?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz = 2
5. Caídas	¿Cuántas veces se ha caído en el último año?	Ninguna = 0 1 a 3 caídas = 1 4 o más caídas = 2

XXI.2. Valoración global subjetiva generada por el paciente

VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA GENERADA POR EL PACIENTE

Por favor, conteste el siguiente formulario escribiendo los datos que se le piden o señalando la opción correcta, cuando se le ofrecen varias.

Nombre y apellidos Edad años
Fecha / /

Peso actual kg
Peso hace 3 meses kg

ALIMENTACIÓN respecto a hace 1 mes:

- como más
 como igual
 como menos

Tipos de alimentos:

- dieta normal
 pocos sólidos
 sólo líquidos
 sólo preparados nutricionales
 muy poco

ACTIVIDAD COTIDIANA en el último mes:

- normal
 menor de lo habitual
 sin ganas de nada
 paso más de la mitad del día en cama o sentado

DIFICULTADES PARA ALIMENTARSE:

- SÍ
 NO

Si la respuesta era SÍ, señale cuál/cuáles de los siguientes problemas presenta:

- falta de apetito
 ganas de vomitar
 vómitos
 estreñimiento
 diarrea
 olores desagradables
 los alimentos no tienen sabor
 sabores desagradables
 me siento llena enseguida
 dificultad para tragar
 problemas dentales
 dolor ¿dónde?

- depresión
 problemas económicos

MUCHAS GRACIAS. A PARTIR DE AQUÍ, LO COMPLETARÁ SU MÉDICO

ENFERMEDADES:

TRATAMIENTO ONCOLÓGICO:

OTROS TRATAMIENTOS:

ALBÚMINA antes de tratamiento oncológico:

..... g/dl

PREALBÚMINA tras el tratamiento oncológico:

..... mg/dl

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Pérdida de tejido adiposo:

- SÍ. Grado
 NO

Pérdida de masa muscular:

- SÍ. Grado
 NO

Edemas y/o ascitis:

- SÍ. Grado
 NO

- Úlceras por presión: SÍ NO
Fiebre: SÍ NO

*SENBA: Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada.

XXI.3. Escala MIS

MIS: malnutrition-inflammation score

*La presencia de DM no se considera comorbilidad, si no se acompaña de alguna de las patologías CCM. Valorar individualmente las comorbilidades que pueden suponer una evolución de riesgo para los pacientes diabéticos.

Nombre	Fecha / /
---------------	------------------

A. Historia clínica

1. Cambio de peso seco final HD (cambio total últimos 3-6 meses)

0	1	2	3
Sin cambio o < 0,5 kg	Pérdida > 0,5 kg y < 1 kg	Pérdida > 1 kg y < 5%	Pérdida > 5%

2. Ingesta alimentaria

0	1	2	3
Buen apetito, sin cambio patrón dieta	Solida subóptima	Líquida completa o moderadamente descendida	Líquida hipocalórica o ayuno

3. Síntomas gastrointestinales

0	1	2	3
Sin síntomas con buen apetito	Síntomas leves, náuseas ocasionales, pobre apetito	Vómitos ocasionales o síntomas gastrointestinales moderados	Diarreas o vómitos frecuentes o anorexia severa

4. Capacidad funcional (nutricionalmente relacionada)

0	1	2	3
Normal, mejoría, mínima sensación	Dificultad ocasional para deambulación basal o cansancio frecuente	Dificultad con actividad normal independiente	Cama-sieđa, sin actividad física

5. Comorbilidad incluidos los años en diálisis

0	1	2	3
HD < 1 año, sano	HD 1-4 años o comorbilidad leve (sin CCM*)	HD > 4 años o comorbilidad moderada (incluido 1 CCM*)	Cualquier comorbilidad severa (2 o más CCM*)

B. Examen físico (de acuerdo con criterios de VGS)

6. Disminución de pliegos de grasa o pérdida grasa subcutánea (bajo ojos, tríceps, bíceps, tórax)

0	1	2	3
Sin cambio	Leve	Moderada	Severa

7. Signos de pérdida de músculo (sien, cavícula, escapula, costillas, cuádriceps, rodillas, interóseos)

0	1	2	3
Sin cambio	Leve	Moderada	Severa

C. Índice masa corporal IMC

B. IMC

0	1	2	3
IMC > 20	IMC 18-19,9	IMC 16-17,99	IMC < 16

D. Parámetros de laboratorio

9. Albúmina sérica

0	1	2	3
Albúmina ≥ 4 g/dl	Albúmina 3,5-3,9 g/dl	Albúmina 3,0-3,4 g/dl	Albúmina < 3 g/dl

10. Capacidad total de transportar hierro (CTTH)*

0	1	2	3
CTTH ≥ 250 mg/dl	CTTH 200-249 mg/dl	CTTH 150-199 mg/dl	CTTH < 150 mg/dl

Escala total = suma de las 10 variables (0-30)

*CCM (condiciones comórbidas mayores) incluye insuficiencia cardíaca congestiva III-IV, enfermedad coronaria severa, sida, enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada-severa, secuelas neurológicas importantes, neoplasias con metástasis o quimioterapia reciente.

*Valores equivalentes de transferrina son > 200 (0), 170-199 (1), 140-169 (2) y < 140 (3) en mg/dl.

FUENTE: SALAN TARZADEH ET AL. American Journal of Kidney Diseases, Vol 38, No 6 (December) 2001pp 1251-1263