

# Prevalencia del síndrome de desgaste proteico-energético y su asociación con mortalidad en pacientes en hemodiálisis en un centro en España

Carolina Gracia-Iguacel<sup>1</sup>, Emilio González-Parra<sup>2</sup>, M. Vanesa Pérez-Gómez<sup>2</sup>, Ignacio Mahillo<sup>3</sup>, Jesús Egido<sup>2</sup>, Alberto Ortiz<sup>2</sup>, Juan J. Carrero<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Madrid (España)

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

<sup>3</sup> Servicio de Epidemiología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

<sup>4</sup> Renal Medicine and Baxter Novum. Karolinska University Hospital. Estocolmo (Suecia)

Nefrología 2013;33(4):495-505

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11979

## RESUMEN

**Introducción:** La malnutrición ha sido descrita en los pacientes con enfermedad renal crónica, y su asociación con el riesgo cardiovascular y la mortalidad en pacientes en hemodiálisis. Recientemente se ha propuesto una nueva terminología, *protein energy wasting*, con nuevos criterios diagnósticos (marcadores bioquímicos y antropométricos), para identificar precozmente a los pacientes con riesgo de presentar desgaste proteico-energético (DPE) y riesgo de mortalidad. El objetivo de este estudio fue observar por primera vez en España la prevalencia, la evolución en el tiempo y el significado pronóstico del DPE en un centro de diálisis español. **Pacientes y métodos:** estudio observacional que incluyó a 122 pacientes prevalentes en hemodiálisis en nuestro centro. Entre enero de 2010 y octubre de 2012 se realizaron tres visitas en las cuales se recogieron parámetros clínicos, bioquímicos, antropométricos, composición corporal mediante el uso de bioimpedancia espectroscópica y sus características dialíticas respectivas según los criterios de la nueva definición. Se analizó la prevalencia de DPE en cada visita, la progresión de los parámetros de malnutrición y los posibles factores asociados a DPE. Tras un período de seguimiento, media de 461 días, analizamos la supervivencia. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R. **Resultados:** La prevalencia de DPE se mantuvo constante en el tiempo: 37 % en la visita basal, 40,5 % a los 12 meses y 41,1 % a los 24 meses. La

introducción de la variable dinámica pérdida de masa muscular, incluida en la definición de DPE, aumentó la prevalencia a un 50 % a los 24 meses. La situación de DPE es dinámica, como demuestra que un 26-36 % de los pacientes sin DPE lo desarrollan *de novo* cada año, y un 12-30 % se recuperan anualmente de esta situación. La presencia de DPE se asoció a mayor índice de resistencia a la eritropoyetina (irEPO) y a mayor presión de pulso al final de la diálisis. En el modelo de regresión multivariable, las variables clínicas predictoras de DPE fueron sobrehidratación, irEPO, agua intracelular y ratio agua extracelular/agua intracelular. Veintiséis (21 %) pacientes fallecieron. La curva de Kaplan-Meier no mostró diferencias en el riesgo de mortalidad entre pacientes con y sin DPE, pero la pérdida de masa muscular se asoció con mayor mortalidad. **Conclusión:** El presente estudio observacional subraya la alta prevalencia de DPE y tiene un carácter dinámico en pacientes en hemodiálisis. Solo el criterio pérdida de masa muscular (aumento del catabolismo proteico) se asoció a un incremento de mortalidad, mientras que el resto de los criterios de DPE según la clasificación ISRMN no se asoció a un incremento de la mortalidad. Igualmente hemos observado un estado de sobrehidratación en los pacientes con DPE. Dicho estado de sobrehidratación (aumento de agua extracelular por ocupación de la pérdida de músculo, sin aumento del agua corporal total) no es valorable ni por el peso seco ni por el índice de masa corporal. Son necesarios estudios de intervención para evaluar si la prevención de la sarcopenia mejora la supervivencia.

**Correspondencia:** Carolina Gracia Iguacel  
Servicio de Nefrología.  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España).  
CGracial@fjd.es

**Palabras clave:** Desgaste proteico-energético. Malnutrición. Sarcopenia. Mortalidad. Enfermedad renal crónica.

**Prevalence of the protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Malnutrition has been described in patients with chronic kidney disease as well as its association with cardiovascular risk and mortality in haemodialysis patients. Recently, the new term ‘protein energy wasting’ has been proposed with new diagnostic criteria (biochemical and anthropometric markers) for early identification of patients at risk for protein energy wasting and mortality. The aim of this study was to examine the prevalence, evolution over time and prognostic significance of PEW in a Spanish dialysis centre for the first time in Spain. **Patients and methods:** an observational study that included 122 prevalent haemodialysis patients at our centre. Between January 2010 and October 2012, three visits were carried out in which clinical, biochemical, anthropometric and body composition parameters were collected using BIS (bioelectrical impedance spectroscopy) along with their respective dialytic characteristics, in accordance with the criteria of the new definition. We analysed the prevalence of PEW in each visit, progression of the malnutrition parameters and factors potentially associated with PEW. After a mean follow-up period of 461 days, we analysed survival. Statistical analysis was performed using the R software. **Results:** The prevalence of PEW remained constant over time: 37% at baseline visit, 40.5% at 12 months and 41.1% at 24 months. With the introduction of the dynamic variable muscle mass loss, included in the definition of PEW, prevalence increased to 50% at 24 months. The PEW situation is dynamic, as demonstrated by the fact that 26%-36% of patients without PEW develop it de novo each year and 12%-30% annually recover from this situation. The presence of PEW was associated with higher rates of resistance to erythropoietin (irEPO) and higher pulse pressure at the end of dialysis. In the multivariable regression model, PEW predictive clinical variables were over-hydration, irEPO, intracellular water and the extracellular water/intracellular water ratio. Twenty-six (21%) patients died. The Kaplan-Meier curve did not show any differences in mortality risk between patients with and those without PEW, but the loss of muscle mass was associated with increased mortality. **Conclusion:** The present observational study highlights the high prevalence of PEW, which has a dynamic nature in haemodialysis patients. Only the criterion of muscle mass loss (increased protein catabolism) was associated with increased mortality, while the other PEW criteria according to the ISRMN classification were not associated with increased mortality. We also observed a state of over-hydration in patients with PEW. This state of over-hydration (increased extracellular water due to occupation of muscle loss without an increase in total body water) cannot be evaluated by dry weight or the body mass index. Intervention studies are necessary in order to assess whether or not the prevention of sarcopaenia improves survival.

**Keywords:** Protein energy wasting. Malnutrition. Mortality. Uremic sarcopaenia. Chronic kidney disease.

**INTRODUCCIÓN**

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en los últimos años en un problema de salud pública mundial, por su frecuencia y alta morbimortalidad<sup>1,2</sup>. La patología cardiovascular es la primera causa de mortalidad de los pacientes con ERC en hemodiálisis<sup>3</sup>. A pesar de corregir los factores cardiovasculares tradicionales, como hipertensión, dislipemia e hipertrofia ventricular izquierda, y mejorar las técnicas de diálisis, persiste una alta tasa de mortalidad no explicada, como se ha demostrado en estudios aleatorizados controlados, como el estudio HEMO<sup>4</sup>. Se han descrito nuevos factores de riesgo no tradicionales de morbimortalidad, como la malnutrición<sup>5</sup>. El concepto clásico de malnutrición urémica o caquexia urémica<sup>6,7</sup> ha evolucionado en los últimos años gracias al mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados, como la inflamación, el hipermetabolismo proteico y la anorexia.

El estudio del impacto de la malnutrición sobre la ERC se ha visto dificultado por una gran dispersión de los criterios diagnósticos y definiciones. En la última reunión de la International Society of Renal Metabolism and Nutrition (ISRMN), se ha definido el síndrome de *protein energy wasting* (PEW)<sup>8</sup>, en un intento de unificar diferentes terminologías asociadas al concepto de malnutrición en la ERC. Recientemente el Grupo de Trabajo en Nutrición de la Sociedad Española de Nefrología ha propuesto el término desgaste proteico-energético (DPE) como el que mejor define en habla hispana el concepto anglosajón del PEW<sup>9</sup>. El DPE se define como un estado patológico donde hay un descenso o desgaste continuado tanto de los depósitos proteicos como de las reservas energéticas<sup>8</sup>. Dicho de otra manera, el síndrome DPE incluye una pérdida simultánea de grasa y de músculo en el paciente urémico. Queda claro desde el primer momento que el concepto DPE es dinámico y difiere de conceptos clásicos más estáticos, pues incluye el concepto de pérdida proteico-energética a lo largo del tiempo.

Siguiendo definiciones clásicas se ha estimado una prevalencia de desnutrición en la población en hemodiálisis del 18-75 %<sup>10</sup>. Pero todavía no se ha descrito la prevalencia de DPE en pacientes en hemodiálisis en España según los criterios de la ISRMN. Los parámetros propuestos para definir el DPE fueron establecidos en población americana, por lo que se plantea la duda de si son extrapolables a otras distribuciones geográficas y de estilo de vida como Europa, Asia o, en el caso que nos ocupa, los países de la franja mediterránea. En el presente estudio describimos por primera vez la prevalencia de desnutrición según el concepto de DPE en una población en hemodiálisis española, su progresión en el tiempo y el posible impacto que el DPE tiene sobre la mortalidad.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

El estudio fue observacional y prospectivo, no intervencionista. Se incluyeron 122 pacientes prevalentes en hemodiálisis del centro de diálisis satélite de la Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo-Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Se incluyeron todos los pacientes estables que no hubiesen presentado hospitalización en los dos meses previos al estudio, en hemodiálisis crónica de la unidad el día 1 de enero de 2010. La media de edad al inicio del estudio fue de  $63,6 \pm 14,3$  años y la mediana de tiempo en diálisis fue de 26 (11-79) meses. Todos los pacientes fueron informados del análisis y aceptaron formar parte del estudio. Se excluyeron aquellos pacientes que estuvieran hospitalizados en el momento de su inicio. El reclutamiento comenzó el 1 de enero de 2010 y la supervivencia se calculó hasta el 1 de octubre 2012, con una mediana de seguimiento de 461,4 días (240-931 días). Se valoró anualmente la presencia de DPE (basal, 12 y 24 meses). La etiología de la ERC fue glomerulonefritis 21,8 %, nefritis intersticial 9,7 %, riñón poliquístico 11,3 %, nefroangioesclerosis 27,4 %, nefropatía diabética 15,3 % y otras causas 14,5 %. El grado de comorbilidad medido de acuerdo con los criterios de Davies<sup>11</sup> fue alto en un 37 % (dos o más criterios) y medio en un 51 % (1 criterio de Davies). Veintisiete pacientes (21,8 %) eran diabéticos y 51 (41 %) presentaron historia de enfermedad cardiovascular. El acceso vascular fue fístula arteriovenosa en el 74 %, prótesis en el 18 % y catéter tunelizado en el 8 % de los pacientes. Ningún paciente tuvo un catéter temporal más de 24 horas. La terapia de diálisis incluyó un tiempo al menos de 4 horas tres veces a la semana, la concentración de calcio del baño de diálisis era 1,25-1,5 mmol/l, con un Kt/Ve de 1,42 (1,24-1,6) a una temperatura del baño de 36,5 °C. Los dializadores usados fueron polisulfona de alto flujo 27 %, polisulfona de bajo flujo 41 % y polinefrona de alto flujo 32 %. El agua reunió criterios de agua ultrapura durante todo el estudio.

### Composición corporal y situación nutricional

Las determinaciones antropométricas y de composición corporal fueron realizadas inmediatamente después de la sesión de diálisis intermedia de la semana por un único observador, el mismo día en que se recogieron las muestras de sangre. Con estas medidas se calcularon los criterios de DPE (tabla 1)<sup>8</sup>.

El índice de masa corporal (IMC) se expresó en kg/m<sup>2</sup>. El peso fue calculado como peso seco, definido como el peso posdiálisis en el que el paciente se encontraba normotenso y sin signos de sobrehidratación (OH). El pliegue tricótipal (PT) se midió en milímetros con plicómetro por triplicado (lipocalibre Holtain, Crymych, Reino Unido) en el brazo contralateral al acceso vascular. La circunferencia braquial (CB) se midió en centímetros en el tercio medio con una

cinta métrica flexible (Holtain Ltd, Crymych, Reino Unido). El PT y la CB se utilizaron para calcular la circunferencia muscular del brazo (CMB) según la fórmula  $CMB = CB - (0,314 \times PT)^{12}$ .

El análisis de la composición corporal se realizó mediante bioimpedancia espectroscópica (BIS), para lo que se utilizó un monitor Body Composition Monitor BCM de Fresenius Medical Care. Se realizó posdiálisis tras 15 minutos de reposo en período corto de diálisis, sin elementos metálicos y colocando los electrodos siempre en el hemicuerpo contralateral a la localización del acceso vascular. La medición de la composición corporal por medio de BIS se realizó cada seis meses. Los tres compartimentos: LTM (tejido magro, principalmente muscular), ATM (tejido adiposo) y OH se identifican a partir de mediciones de peso, talla, agua intracelular (ICW) y agua extracelular (ECW) determinada por BIS.

Se definió presencia de DPE si el paciente cumplía en la visita basal por lo menos tres criterios en las cuatro distintas categorías de marcadores de malnutrición (tabla 1)<sup>8</sup>. A los 12 meses (visita 1) y a los 24 meses (visita 2) se volvieron a analizar las variables de las cuatro categorías, además de introducir una nueva variable realizada por BIS, la pérdida de masa muscular, que define el concepto de desgaste. Esta variable no se introdujo en la visita basal, ya que requiere medir cambios con respecto a una valoración previa.

### Análisis bioquímico y otras muestras

Las muestras de sangre se recogieron al inicio de la segunda diálisis de la semana, el mismo día que los datos antropométricos. Veinte minutos después de la extracción de sangre, las muestras se centrifugaron a 4 °C y aquellas cuyo análisis no se realizó de forma inmediata fueron almacenadas a -40 °C hasta el análisis. La albúmina (técnica bromocresol, rango de referencia 3,8-4,4 g/dl), la creatinina, la proteína C reactiva (PCR) y el colesterol se midieron por autoanalizador, la prealbúmina por técnica nefelométrica (nefelómetro Qm 300, Kalestad Diagnostic, rango de referencia 10-40 mg/dl), la transferrina por inmunoturbidimetría mediante un autoanalizador ADVIA 2400, la 25 hidroxivitamina vitamina D por inmunoensayo (DiaSorin LIAISON®) y la hormona paratiroide (PTH) intacta por electroquimioluminiscencia (Elecsys®-2010, Roche Diagnostics) en el laboratorio del Departamento de Bioquímica del Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid. El coeficiente de resistencia a la eritropoyetina (EPO) se definió como la dosis de EPO alfa semanal (U/kg peso prediálisis) dividida por la cifra de hemoglobina (g/dl) (índice de resistencia a la EPO; irEPO).

Todos los pacientes fueron sometidos al estudio de la cinética de la urea. El nitrógeno ureico en sangre (BUN) se determinó antes (BUN1) y después (BUN2) de la sesión de diálisis de mitad de la semana. La tasa de catabolismo proteico

**Tabla 1.** Prevalencia del desgaste proteico-energético según los criterios de la International Society of Renal Metabolism and Nutrition en 122 pacientes prevalentes en hemodiálisis

	Visita 0 (Basal) (122 pacientes)	Visita 1 (12 meses) (74 pacientes)	P <sup>1</sup>	Visita 2 (24 meses) (56 pacientes)	P <sup>2</sup>
DPE	n = 76 (37,7 %)	n = 30 (40,5 %)	ns	n = 23 (41,1 %)	ns
DPE <sup>a</sup>	n = 76 (37,7 %)	n = 39 (47,3 %)	0,02	n = 28 (50 %)	ns
<b>A. BIOQUÍMICO</b>					
Albúmina (< 3,8 g/dl)	61 (49,6 %)	38 (51,4 %)	ns	32 (57,1 %)	ns
Prealbúmina (< 30 mg/dl)	44 (36,7 %)	30 (42,3 %)	ns	17 (34 %)	ns
Colesterol (< 100 mg/dl)	7 (5,7 %)	6 (8,1 %)	ns	5 (8,9 %)	
<b>B. MASA CORPORAL</b>					
IMC < 23 kg/m <sup>2</sup>	55 (44,7 %)	29 (39 %)	ns	20 (35,7 %)	ns
Pérdida de peso > 5 % en 3 meses o > 10 % en 6 meses	1 (0,8 %)	5 (6,8 %)	0,07	6 (11 %)	ns
Grasa corporal < 10 %	9 (17 %)	13 (13,5 %)	ns	9 (16,7 %)	ns
<b>C. MÚSCULO</b>					
Pérdida de masa muscular > 5 % en 3 meses o > 10 % en 6 meses		3 (8,6 %)		8 (23 %)	ns
CMB: reducción ≥ 10 % en relación al percentil 50 de población	32 (43 %)	31 (42 %)	ns	29 (50 %)	ns
<b>D. INGESTA PROTEICA</b>					
nPCR < 0,8 g/kg/día	80 (73 %)	49 (67 %)	ns	39 (71 %)	ns

Los datos están expresados como mediana (rango), media ± desviación estándar o porcentaje, cuando ello es apropiado; p<sup>1</sup>, p<sup>2</sup>: Prueba McNemar comparaciones entre visita 1 y visita 2; comparaciones entre visita 2 y visita 3.

<sup>a</sup> prevalencia de DPE introduciendo la nueva variable pérdida de tejido muscular.

CMB: circunferencia muscular del brazo; DPE: desgaste proteico-energético; IMC: índice de masa corporal; nPCR: tasa de catabolismo proteico normalizado; ns: no significativa.

normalizado (nPCR) se utilizó como indicador indirecto de la ingesta proteica y se obtuvo mediante la fórmula:  $nPCR = (9,35 \times G + 0,294 \times V \text{ [litros]}) / \text{peso ideal (kg)}$ . Donde G es la generación de urea en el período entre diálisis:  $G \text{ (mg/dl)} = (\text{BUN pre} - \text{BUN post}) \times V / \text{tiempo entre diálisis (min)}$ . El Kt/Ve definido fue el bicompartimental de Daugirdas<sup>13</sup>.

Se recogieron también la ganancia de peso interdiálisis, la tasa de ultrafiltración total, la presión de pulso al inicio y al final de la diálisis (PPi, PPF) definida como la diferencia entre la tensión arterial sistólica y la tensión arterial diastólica, la medida indirecta de la rigidez vascular y la calcificación vascular. Además se registraron las pérdidas de seguimiento, incluida la muerte de los pacientes, analizando su causa.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R. Las variables con distribución normal se describieron mediante media ± desviación estándar y las que seguían una distribución no normal fueron descritas mediante mediana y rango (mínimo-máximo) o rango intercuartil

(percentil 25 – 75, IQR). Las variables categóricas fueron descritas mediante su distribución de frecuencias. Para las comparaciones de variables cuantitativas se utilizó la prueba de Mann-Whitney, para comparar dos grupos, y la prueba de Kruskal-Wallis, para comparar más de dos grupos. Las comparaciones de la misma variable en las distintas visitas se llevaron a cabo mediante la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman para valorar las relaciones entre marcadores de malnutrición y los parámetros seleccionados. Para estudiar los posibles factores que contribuyen a la presencia de DPE en los pacientes en hemodiálisis, se ajustó un modelo de regresión logística multivariable cuyos resultados fueron resumidos a través de la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %). Para el análisis de la mortalidad se estimaron las curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba *log-rank*. Además se ajustó un modelo de regresión de Cox multivariable cuyos resultados fueron resumidos mediante la *hazard ratio* y su IC al 95 %. Todas las comparaciones fueron realizadas con pruebas bilaterales y un nivel de significación de 0,05.

**RESULTADOS**

**Prevalencia de malnutrición según criterios de desgaste proteico-energético**

En la visita basal 46 pacientes (37 %) tenían DPE según la definición de la ISRMN, al cumplir tres criterios en las cuatro categorías diferentes. La tabla 1 muestra la distribución de los distintos marcadores de malnutrición según los criterios de DPE. Al inicio del análisis el 49,6 % de la población tenía albúmina < 3,8 g/dl, el 36,7 % presentaba prealbúmina < 30 mg/dl y solo el 5,7 % presentaba colesterol < 100 mg/dl. Entre los parámetros de composición corporal y antropométricos, casi la mitad (44,7 %) presentaba un IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> y el 41,7 % presentaba una CMB < percentil 50 de la población. El 73,4 % tenía una ingesta proteica insuficiente, definida como una nPCR < 0,8 g/kg/día. Observamos una correlación significativa positiva entre LTM y creatinina plasmática (rho = 0,34; p = 0,013) y entre LTM y albúmina (rho = 0,3; p = 0,011).

**Evolución del desgaste proteico-energético en el tiempo**

La prevalencia de DPE se mantuvo constante en el tiempo: 40,5 % a los 12 meses (visita 1) y 41,1 % a los 24 meses (visita 2). Pero, cuando se introdujo la variable de pérdida de masa muscular, la prevalencia de DPE aumentó significativamente a un 47,3 % en la visita 1 y a un 50 % en la visita 2 (figura 1). De los 49 pacientes que en la visita basal no presentaban DPE, 13 (26 %) pasan a tener DPE en la visita 1. De 28

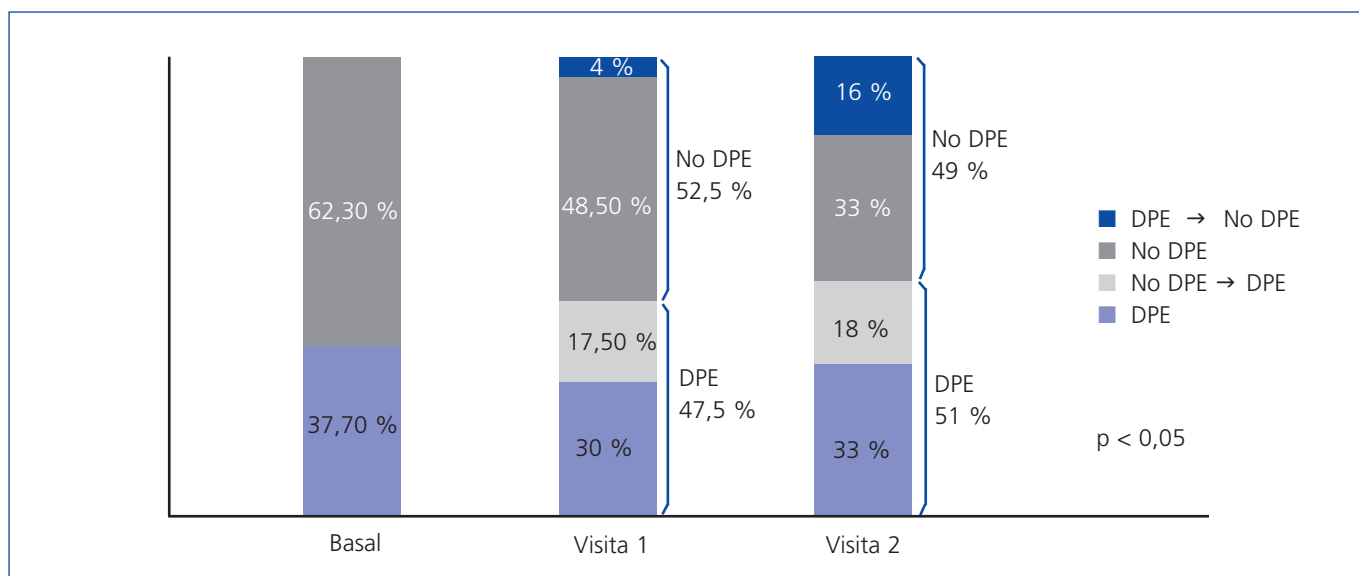
pacientes que en la visita 1 no presentaban DPE, 10 (36 %) pasan a tener DPE en la visita 2. La recuperación de la situación de DPE sin una intervención terapéutica se produjo en 3 (12 %) de 25 pacientes con DPE previo en la visita 1 y en 9 (30 %) de 27 pacientes con DPE previo en la visita 2. Como se observa en la tabla 1, el porcentaje de pacientes con parámetros de malnutrición según los criterios de la ISRMN no sufre ningún cambio significativo entre la visita basal, 1 y 2. Pero, al analizar la progresión de los valores de los biomarcadores de malnutrición en las distintas visitas, se observó una progresión significativa en el estatus de malnutrición (tabla 2).

En la visita 1 se observó una disminución significativa de la prealbúmina y la creatinina plasmática, y un aumento significativo de calcio sérico, transferrina y péptido natriurético tipo B (pro-BNP) (tabla 2). También aumentó significativamente el IMC, la OH, el agua corporal total (TBW), el ECW y el ICW. Disminuyó significativamente el ATM y no se modificó el LTM.

En la visita 2 se observó un descenso significativo en los niveles de albúmina, colesterol y PTH, y un aumento significativo en las cifras de fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y pro-BNP. En los parámetros antropométricos no se modificó el IMC, descendieron significativamente el ICW y la masa muscular, y hubo una tendencia no significativa a un aumento de la OH (tabla 2).

**Factores asociados al desgaste proteico-energético**

Se analizaron las características clínicas y fenotípicas de los pacientes con DPE (tabla 3). Los pacientes con DPE presen-



**Figura 1.** Prevalencia de desgaste proteico-energético en 122 pacientes analizada en las tres visitas. Se observa en la visita 1 y en la 2, al introducir la variable pérdida de masa muscular, un aumento en la prevalencia de DPE significativo respecto a la visita basal y un porcentaje constante de pacientes que desarrollan DPE en cada visita. DPE: desgaste proteico-energético.

**Tabla 2.** Progresión de parámetros de malnutrición y composición corporal en 122 pacientes en hemodiálisis durante tres años

	Visita 0 (Basal)	Visita 1 (12 meses)	P <sup>1</sup>	Visita 2 (24 meses)	P <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
Albúmina (g/dl)	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,4	ns	3,7 ± 0,5	0,004	0,012
Prealbúmina (mg/dl)	33,4 ± 9	32,1 ± 7,6	0,047	32,7 ± 8,9	ns	ns
Colesterol (mg/dl)	159 ± 34	162 ± 34	ns	154 ± 34	ns	0,006
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ± 5	26 ± 4,7	0,0001	25,6 ± 4	0,02	0,03
CMB (cm)	26,6 ± 3,9	26,5 ± 4,7	ns	26,4 ± 2,8	ns	ns
nPCR (g/kg/día)	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,3	ns	0,8 ± 0,3	ns	ns
Hb (g/dl)	11,6 ± 1,5	12,1 ± 1,34	0,048	11,9 ± 1,4	ns	ns
Transferrina (mg/dl)	165 (147-190)	172 (153-188)	0,025	160 (145-174)	0,058	
Ferritina (ng/ml)	355 (212-537)	419 (246-571)	ns	388 (249-633)	ns	ns
CO <sub>2</sub> total (mEq/l)	20 (18-23)	19 (16-20)	ns	20 (18-22)	ns	0,004
GGT (U/l)	24 (16-52)	27 (16-44)	ns	32 (20-78)	0,003	0,044
Vitamina D (ng/ml)	11,7 (8-18)	19 (11-33)	0,0001	22 (13-31)	0,0001	ns
PCR (mg/dl)	0,6 (0,5-1,3)	0,9 (0,5-1,6)	ns	0,6 (0,5-1,75)	ns	ns
Calcio (mg/dl)	8,8 ± 0,86	9,2 ± 0,6	0,000	9,2 ± 0,6	0,000	ns
Fósforo (mg/dl)	4,8 ± 1,35	5 ± 1,38	0,65	4,57 ± 1,24	0,382	ns
PTH (pg/ml)	250 (127-446)	217 (104-3398)	0,009	212 (160-475)	ns	0,0004
Creatinina (mg/dl)	8,9 ± 2,7	8,3 ± 1,7	0,000	8,2 ± 1,9	0,000	ns
Fosfatasa alcalina (U/l)	109 (84-146)	107 (85-148)	ns	136 (100-175)	0,0009	0,003
Pro-BNP (pg/ml)	6090 (2452-14 725)	10 000 (3450-24 600)	0,0002	12 200 (6045-20 000)	0,0007	ns
OH (l)	-0,9[(-1,8)- (0,65)]	-0,4[(-1,2)-(+1)]	0,04	0,2[(-0,7)-(+0,7)]	0,01	ns
TBW (l)	32 (27-39)	36,5 (29,6-42)	0,0009	34,2 (29-38)	ns	0,0001
ECW (l)	14 (12-16)	16 (13,6-18,5)	0,000	15,5 (14-17,5)	0,0001	ns
ICW (l)	17,4 (14,7-22,2)	20 (16-23)	0,008	19,3 (15,4-21)	ns	0,0008
ECW/ICW	0,79 (0,7-0,88)	0,83 (0,73-0,9)	ns	0,85 (0,73-0,94)	0,04	0,007
LTM (%)	57,4 (47-68,4)	56 (48-70,7)	ns	52,7 (44,3-72,45)	ns	0,008
ATM (%)	32 (23-38,4)	30 (20-38)	0,027	32,7 (19,6-39)	ns	0,008

Los datos están expresados como mediana (rango), media ± desviación estándar o porcentaje, cuando ello es apropiado; test de Wilcoxon para muestras dependientes.

p<sup>1</sup>: comparación entre visita 0 y visita 1; p<sup>2</sup>: comparación de visita 0 con visita 2; p<sup>3</sup>: comparación de visita 1 con visita 2.

ATM: tejido adiposo; CMB: circunferencia muscular del brazo; ECW: agua extracelular; GGT: gamma glutamil transpeptidasa;

Hb: hemoglobina; ICW: agua intracelular; IMC: índice de masa corporal; LTM: tejido muscular; nPCR: tasa de catabolismo proteico normalizado; ns: no significativo; OH: sobrehidratación; PCR: proteína C reactiva; Pro-BNP: péptido natriurético tipo B; PTH: hormona paratiroidea; TBW: agua corporal total.

taban significativamente mayor irEPO, mayor PPf, mayor OH a pesar de tener menor TBW, menor ICW y ECW; menores niveles de triglicéridos y niveles de transferrina. A pesar de no haber diferencia significativa en la ganancia de peso interdiálisis, presentaron una tendencia no significativa a una tasa de ultrafiltración menor con una PPf significativamente mayor. No hubo diferencias significativas en edad, sexo, ni presencia de enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus entre los pacientes con y sin DPE.

En el modelo de regresión logística univariable, los factores asociados a DPE fueron irEPO (OR: 1,07 [IC 95 %: 1,031-1,12]; p = 0,0005), triglicéridos (OR: 0,994 [IC 95 %: 0,98-0,99]; p = 0,0075), pro-BNP (OR: 1,022 [IC 95 %: 1,005-1,045]; p = 0,0102), ECW (OR: 0,72 [IC 95 %: 0,569-0,877]; p = 0,00008), ICW (OR: 0,88 [IC 95 %: 0,78-0,97];

p = 0,0182), ultrafiltración (OR: 0,53 [IC 95 %: 0,308-0,885]; p = 0,0145), tensión arterial diastólica al inicio de la diálisis (OR: 1,021 [IC 95 %: 1,004-1,04]; p = 0,0146), PPf (OR: 1,038 [IC 95 %: 1,015-1,064]; p = 0,0008). En el modelo de regresión multivariable las únicas variables clínicas que resultaron predictoras significativas de DPE fueron el grado de OH, irEPO, ICW y ratio ECW/ICW (tabla 4).

### Desgaste proteico-energético y mortalidad

De los 122 pacientes que iniciaron el estudio, 74 pacientes lo finalizaron vivos, 56 de esos 74 pacientes completaron los 34 meses de seguimiento, 26 fallecieron, 8 (31 %) de causa cardiovascular, 1 paciente secundario a tumor subyacente, 5 (19 %)

**Tabla 3.** Características clínicas de los 122 pacientes en hemodiálisis según la presencia o no de desgaste proteico-energético

	No DPE	Sí DPE	p
Edad (años)	64 ± 14	63 ± 15	ns
Sexo mujer (%)	43	39	ns
Presencia de DM (%)	27	15	0,036
Presencia de cardiopatía isquémica (%)	25	17,4	ns
ICC (%)	21	34,8	0,096
Presencia de arteriopatía (%)	34	26,1	ns
Criterios de Davies, comorbilidad alta (%)	34,2	20	ns
Acceso vascular (%)	Fístula (58); prótesis (14) Catéter (6)	Fístula (34); prótesis (17,4) Catéter (8,7)	ns
Hemoglobina (g/dl)	11,8 ± 1,5	11,3 ± 1,4	ns
Transferrina (mg/dl)	171 (155-193)	157 (133-173)	0,004
irEPO (UIEPO/kg/semana/hb)	7,1 (3,5-12)	13,5 (7,5-23)	0,000
Triglicéridos (mg/dl)	167 (111-223)	131 (97-169,5)	0,012
CO <sub>2</sub> total (mEq/l)	20 ± 3,5	20,6 ± 2,9	0,51
Proteína C reactiva	0,6 (0,5-1,2)	0,7 (0,5-1,7)	ns
25 (OH) D3 Vitamina D (ng/ml)	12,5 (8-19,5)	10,4 (7,3-14,5)	ns
Calcio (mg/dl)	8,8 ± 0,7	8,9 ± 0,9	ns
Fósforo (mg/dl)	4,9 ± 1,3	4,9 ± 1,4	ns
PTH (pg/ml)	246 (125-458)	259 (141-425)	ns
Creatinina plasmática (mg/dl)	9,2 ± 2,5	8,6 ± 3	ns
Pro-BNP (pg/ml)	5050 (1925-12 150)	7030 (3760-25 600)	0,093
Ganancia peso interdiálisis (kg)	2,781 ± 856	2,448 ± 863	ns
Ultrafiltración total (l)	2,955 ± 762	2,572 ± 811	0,059
TAS inicio diálisis (mmHg)	130 (117-140)	140 (120-160)	0,021
TAD inicio diálisis (mmHg)	60 (60-70)	67 (58-67,5)	ns
Presión de pulso inicio (mmHg)	60 (50-70)	70 (51-80)	0,065
TAS final diálisis (mmHg)	120 (110-140)	130,5 (112,5-150)	0,016
TAD final diálisis (mmHg)	69 (55-75)	70 (55,5-80)	ns
Presión de pulso final (mmHg)	56 (48-70)	65 (50-82)	0,004
OH (l)	-1,3 [(-2,5)-(-0,3)]	-0,2 [(-1)-(+1)]	0,029
TBW (l)	33 (29,5-40,15)	29,2000 (25-35)	0,003
ECW (l)	15,1 (13-17,5)	13,0000 (12-14)	0,002
ICW (l)	19,2 (16-23)	15,6000 (13,4-21,4)	0,01
ECW/ICW	0,77 (0,71-0,87)	0,8200 (0,8-0,9)	ns

Los datos están expresados como mediana (rango), media ± desviación estándar o porcentaje, cuando ello es apropiado;

P:  $\chi^2$ , comparación de medias entre los pacientes que cumplen o no criterios de DPE.

DM: diabetes mellitus; DPE: desgaste proteico-energético; ECW: agua extracelular; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; ICW: agua intracelular; irEPO: índice de resistencia a la eritropoyetina; ns: no significativo; OH: sobrehidratación; PTH: hormona paratiroidea; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TBW: agua corporal total.

de causa infecciosa, 6 (23 %) pacientes secundario a deterioro del estado general, 4 (15 %) de otras causas y 2 (7 %) de causa no conocida, 17 se trasplantaron y 5 se cambiaron de centro.

El 53,8 % (14) de los pacientes que murieron tenía DPE. La curva de Kaplan-Meier no mostró diferencias en el riesgo de mortalidad entre pacientes con y sin DPE (figura 2 A). Dado que el DPE es la suma de varios criterios de malnutrición, analizamos individualmente cada variable según

la definición de la ISRMN. El único criterio de malnutrición que se asoció con mortalidad fue la pérdida de masa muscular (figura 2 B).

## DISCUSIÓN

El presente estudio observacional subraya la alta prevalencia de DPE en los pacientes en hemodiálisis y el aspecto dinámico del estatus de malnutrición en el tiempo. Se obser-

va cómo el irEPO es un factor asociado a malnutrición. Además, nuestros resultados sugieren que elementos individuales de los criterios diagnósticos de DPE pueden tener mayor valor pronóstico que el propio DPE en los pacientes en hemodiálisis españoles. Así, de los criterios de malnutrición según la ISRMN, solo la pérdida de masa muscular se asoció con mortalidad.

En este estudio se ha analizado por primera vez la prevalencia del DPE en hemodiálisis en España. El 40 % de nuestra población en diálisis cumplía criterios de DPE. Hasta la fecha, no existen estudios suficientes que valoren la prevalencia del DPE en otras poblaciones según estos criterios. Esta prevalencia es discretamente inferior a la de otros estudios europeos o americanos que definieron la malnutrición según niveles de albúmina, escala MIS (Evaluación de Malnutrición e Inflamación) o valoración global subjetiva: un 74 % en pacientes en hemodiálisis europeos del estudio CONTRAST<sup>14</sup>, el 38 % en 331 pacientes de Estados Unidos<sup>15</sup> o un 39 % en 221 pacientes en el norte de Europa en hemodiálisis<sup>16</sup>. Existen datos similares en diálisis peritoneal, con un 65 % en 199 pacientes en diálisis peritoneal en Brasil<sup>9</sup>. En España hace 20 años se observó que un 65 % de 29 pacientes en hemodiálisis estudiados presentaban malnutrición proteica calórica, definida con otros criterios de medidas antropométricas, proteínas viscerales como la albúmina, la nPCR y la ingesta proteica<sup>17</sup>. La reducción de las reservas grasa y proteica permitió detectar malnutridos no identificados por el peso corporal relativo, que solo mostró déficit en el 38 %. En ese mismo año el Estudio Cooperativo de Nutrición en Hemodiálisis analizó la malnutrición en 761 pacientes en hemodiálisis según parámetros antropométricos y marcadores bioquímicos (albúmina, transferrina, recuento de linfocitos) y concluyó que la prevalencia de malnutrición moderada-grave era del 52 % en los varones y del 46 % en las mujeres<sup>18,19</sup>. Estos re-

**Tabla 4.** Odds ratios e intervalos de confianza al 95 % para la presencia de desgaste proteico-energético en 122 pacientes prevalentes en hemodiálisis

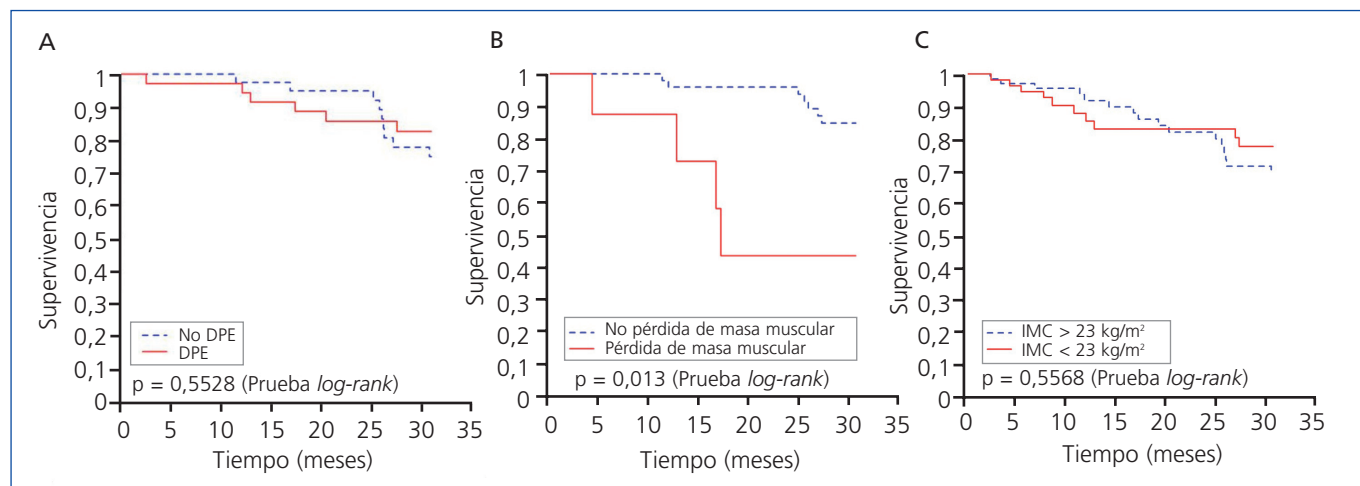
	Odds ratio (IC al 95 %)	P
irEPO	1,07 (1,005-1,142)	0,03
OH	1,79 (1,11-3,074)	0,016
ICW	0,81 (0,683-0,959)	0,012
ECW/ICW	0,922 (0,852-0,991)	0,0262

Resultados del análisis de regresión logística. El DPE fue definido como presencia de tres criterios en las cuatro diferentes categorías.

ECW/ICW: cociente agua extracelular/agua intracelular; IC: intervalo de confianza; ICW: agua intracelular; irEPO: índice de resistencia a la eritropoyetina; OH: sobrehidratación.

sultados son muy similares a los obtenidos en el presente estudio, usando criterios diferentes. Sin embargo, ninguno de los estudios previos analizó el impacto de sus respectivas definiciones de malnutrición sobre la mortalidad.

El DPE define de forma dinámica la desnutrición y tiene en cuenta el criterio de pérdida o deterioro en un tiempo concreto. Esto implica que un análisis estático puede infraestimar su prevalencia. En el presente estudio se analizó el DPE de forma estática en la visita inicial y posteriormente se añadieron criterios dinámicos en las siguientes visitas. Al añadir el criterio dinámico de pérdida de masa muscular, la prevalencia de DPE aumenta significativamente y aporta una información mayor sobre la prevalencia de malnutrición que los datos de CMB e IMC, que no varían según los criterios de la



**Figura 2.** A) Curva de supervivencia Kaplan-Meier según la presencia de desgaste proteico-energético o B) de pérdida de masa muscular o C) según índice de masa corporal < 23 kg/m<sup>2</sup>, en 122 pacientes en hemodiálisis. DPE: desgaste proteico-energético; IMC: índice de masa corporal.



ISRMN. Además hay progresión de los parámetros bioquímicos y antropométricos, sin llegar a cumplir los criterios de la ISRMN, lo que alerta de la progresión de la malnutrición.

Entre los parámetros bioquímicos, el descenso de prealbúmina se observa en el primer año y precede al descenso de las cifras de albúmina, que se observa un año más tarde. Estos datos confirman que la prealbúmina (proteína transportadora de tiroxina/proteína ligada a retinol), al tener una vida media más corta que la albúmina, es un indicador más precoz de desnutrición proteica que se recupera rápidamente al inicio de terapias de suplementación<sup>20,21</sup>. Tanto la albúmina como la prealbúmina se consideran buenos biomarcadores de malnutrición y se han relacionado con mortalidad en población en diálisis<sup>22,23</sup>. Otro parámetro bioquímico de malnutrición y masa muscular es la creatinina plasmática<sup>24</sup>. En el presente estudio la creatinina plasmática desciende progresiva y significativamente durante los dos primeros años y se acompaña de un descenso significativo en la masa muscular medida por bioimpedancia (LTM) al final del estudio. Observamos una correlación positiva entre el LTM y marcadores bioquímicos, como creatinina plasmática y albúmina. En este sentido, recientemente se ha publicado una fórmula para el cálculo del LTM basado en la creatinina plasmática en los pacientes en hemodiálisis sin diuresis residual<sup>25</sup>, así como la medición de la cinética de la creatinina plasmática como marcador de pérdida muscular como buen predictor de mortalidad en hemodiálisis<sup>26</sup>. En nuestra observación el descenso de la creatinina plasmática antecede en varios meses a la pérdida de masa muscular valorada mediante LTM; mientras que según los criterios de la ISRMN los pacientes con DPE presentaban cifras inferiores, aunque no significativas, respecto a los pacientes que no presentaban DPE, la tendencia individual al descenso nos parece de gran valor diagnóstico.

La asociación entre sobrecarga de volumen y malnutrición ha sido descrita previamente<sup>27</sup>, aunque más en los pacientes en diálisis peritoneal que en hemodiálisis. En nuestro estudio la OH posdiálisis no solo fue un factor de riesgo que se asociaba de forma independiente a la presencia de DPE, sino que además aumentó progresivamente en las sucesivas visitas. Es cierto que este aumento nunca fue superior a un litro con respecto al peso seco, y por lo tanto no se consideran cifras patológicas. La medida de OH indica el exceso de ECW. Hay distintas fórmulas para expresar la OH, como el ángulo de fase<sup>28</sup>, la relación entre ECW/TBW<sup>29</sup> o el cociente ECW/ICW<sup>30</sup>. Recientemente se ha postulado una nueva fórmula para el cálculo de OH, debido a que el paciente en hemodiálisis sufre tanto cambios de volumen como de localización entre los diferentes compartimentos, que es el exceso de ECW sobre el peso seco ( $ECW/body\ weight$ )<sup>31</sup>. Este concepto es importante, ya que los pacientes urémicos malnutridos por definición tienen un IMC más bajo, lo que implica tener menos ATM y menos LTM. Hay que recordar que existe ICW y ECW tanto en el compartimento ATM como en el LTM, aunque en distinta proporción. En el análisis univariable tener bajas la ECW y la

ICW es factor de riesgo para la presencia de malnutrición. Sin embargo, en el análisis multivariable el indicador OH (exceso de ECW sobre el peso del paciente) se asoció a mayor riesgo de malnutrición, y el cociente ECW/ICW resultó ser incluso un factor de protección, como ya se ha demostrado en estudios previos<sup>32</sup>. El cociente ECW/ICW no es un buen indicador de OH, ya que no tiene en cuenta la variabilidad entre los compartimentos ATM y LTM. Por esto, podríamos decir tras nuestro análisis que la malnutrición se asocia a OH, un aumento del ECW (a expensas del agua intersticial) por ocupación del espacio que el consumo del compartimento magro libera, al ser el primer compartimento que se altera, mucho antes que la grasa, ya que el organismo demanda energía inmediata que solamente el músculo puede proporcionar.

En la práctica clínica diaria es difícil la interpretación del estado de OH de los pacientes malnutridos. La hipotensión y los calambres musculares reflejan una reducción del volumen plasmático, pero no necesariamente del ECW. Cuando la tasa de ultrafiltración es mayor que la tasa de *refilling*, la presión arterial cae, incluso si hay un exceso de ECW<sup>33</sup>. Nuestros pacientes con criterios de DPE presentaban mayor estado de OH total, pero durante el período de estudio se consiguió ultrafiltrar el líquido deseado sin una reducción de la tensión arterial. La dificultad para ultrafiltrar el exceso de ECW en los pacientes malnutridos puede ser secundaria a un menor paso del agua desde el espacio intersticial al intravascular por disminución de la presión oncótica (disminución de albúmina)<sup>34</sup>. Posiblemente la presión arterial no desciende, pues la capacidad de *refilling* está mantenida pese a su estado de DPE y la aparición de una respuesta vasoconstrictora. Parece claro que la situación de DPE no significa un menor *refilling* en todos los casos. Además, el estado de OH conlleva un aumento en la presión de pulso en los pacientes con DPE significativamente mayor respecto a los pacientes sin DPE<sup>35</sup>, y como ya se ha descrito en estudios previos la elevación de presión de pulso se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular<sup>36</sup>. Nosotros no encontramos una mayor PPI, aunque sí después. Sin embargo, la caída de la presión con la sesión de diálisis fue similar entre pacientes con y sin DPE, y no presentaron diferencias significativas en la ganancia de peso interdialisis y sí una tendencia no significativa a una menor ultrafiltración total. En nuestro estudio el estado de malnutrición, pese a representar un estado de OH total, no implica una peor tolerancia a la ultrafiltración en diálisis.

Otro factor asociado independientemente a malnutrición en nuestro estudio fue el irEPO. En los últimos años ha crecido el interés por la relación entre diálisis, inflamación, malnutrición y baja respuesta a EPO. La presencia de altos niveles de marcadores inflamatorios y de parámetros bioquímicos de malnutrición (albúmina y prealbúmina bajas) se asocia con baja respuesta a EPO<sup>37</sup>. La disminución de la inflamación sistémica puede aumentar la respuesta a EPO, como han demostrado estudios aleatorizados en los que cambios de la técnica de la diálisis resultaron en una reducción significativa de los nive-

les de PCR o interleucina 6 y en una mejoría en la respuesta a la EPO<sup>38</sup>. También el déficit de micronutrientes como ácido fólico puede aumentar la resistencia a la EPO<sup>39</sup>. La presencia de DPE se asocia fuertemente con inflamación sistémica y con riesgo cardiovascular en los pacientes en diálisis<sup>40</sup>.

Por último, estudiamos si la malnutrición según los criterios de la ISRNM pudiera ser un buen marcador de mortalidad en nuestra población. No se observó asociación entre DPE y mortalidad, confirmando estudios previos como el CONTRAST, y nos hace pensar que dicha clasificación surgió con carácter diagnóstico de pacientes en riesgo de malnutrición y no pronóstico. En el estudio CONTRAST se observó en 560 pacientes en hemodiálisis que parámetros nutricionales individuales, como albúmina y creatinina plasmática, eran factores independientes asociados a mortalidad con igual fuerza y magnitud que varios factores de nutrición combinados<sup>14</sup>. En nuestra población el único marcador de malnutrición según los criterios de la ISRNM que se asoció con mortalidad fue la pérdida de masa muscular, mientras que un IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> (figura 2 C) o una CMB baja no se asociaron con mortalidad. Esto sugiere que el IMC o la CMB pudieran no ser buenos indicadores de pérdida de masa muscular en hemodiálisis<sup>41</sup>. Según estudios recientes, los pacientes con mayor riesgo de mortalidad son aquellos que tienen más pérdida de músculo. Kalantar et al. examinaron en 121 762 pacientes cambios de peso en el tiempo y observaron que el riesgo de mortalidad aumentaba cuando el IMC, la creatinina plasmática y el peso disminuían, pero el riesgo de mortalidad se reducía en los pacientes en los que disminuía el peso pero la creatinina plasmática aumentaba<sup>42</sup>. Para estos autores el IMC o incluso el peso seco comúnmente usado son malos marcadores del estado nutricional, pues no diferencian la pérdida proteica o la ganancia de agua. Asimismo, Agarwal et al.<sup>43</sup> observaron que el IMC no es un buen indicador para distinguir entre masa grasa y masa muscular, y que aquellos pacientes con un IMC alto tendrían una mayor supervivencia por aumento de la masa muscular<sup>44</sup>. En nuestro estudio la pérdida de masa muscular medida por bioimpedancia fue más relevante que el IMC y la CMB para identificar a aquellos pacientes con mayor catabolismo proteico y riesgo de mortalidad. Pudiera ser que el criterio IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> según concepto de DPE no refleje dicho estatus de malnutrición para nuestra población, dado que fue descrito según población estadounidense, y requiera una reevaluación para una población mediterránea-europea.

En conclusión, el DPE es altamente prevalente y tiene un carácter dinámico en los pacientes en hemodiálisis. Un concepto dinámico, la pérdida de masa muscular a lo largo del tiempo, refleja el desgaste que sufren los pacientes en hemodiálisis y se asocia a mayor mortalidad. Nuestro estudio sugiere una relación entre pérdida de masa muscular y mortalidad. Son necesarios estudios de intervención para evaluar si la prevención de la sarcopenia mejora la supervivencia. De igual modo, y como destacan otros autores, posiblemente debamos replantearnos en un futuro redefinir los criterios diag-

nósticos del DPE en los pacientes europeos o en la franja mediterránea, como parecen sugerir nuestros resultados.

## Agradecimientos

RETIC REDINREN del ISCIII (RD12/0021/0001).

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-63.
2. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008;371(9631):2173-82.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
4. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2010-9.
5. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1251-63.
6. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial* 2003;16:224-32.
7. Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55(5):1899-911.
8. 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* 2008;73(4):391-8.
9. Gracia C. Indicadores de un nuevo concepto de malnutrición en pacientes en hemodiálisis: síndrome del gasto proteico energético (síndrome PEW, protein energy wasting). XL Congreso Nacional de la S.E.N. (2010). Abstract.
10. Leinig CE, Moraes T, Ribeiro S, Riella MC, Olandoski M, Martins C, et al. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2011;21:176-83.
11. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Comparison of the Charlson Comorbidity Index and the Davies score as a predictor of outcomes in PD patients. *Perit Dial Int* 2003;23:568-73.

12. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
13. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single pool variable volume Kt/v. An analysis error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205-13.
14. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al.; CONTRAST investigators. A composite score of protein-energy nutritional status predicts mortality in haemodialysis patients no better than its individual components. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1962-7.
15. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80(2):299-307.
16. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Bárány P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr* 2008;27(4):557-64.
17. Lorenzo V, de Bonis E, Hernández D, Rodríguez AP, Rufino M, González Posada J, et al. Desnutrición calórica-proteica en hemodiálisis crónica. Utilidad y limitaciones de la tasa de catabolismo proteico. *Nefrología* 1994;14(Suppl 2):119-25.
18. Marcén R, Teruel JL, de la Cal MA, Gámez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(11):2324-31.
19. Marcén R, Gámez C. Estudio cooperativo de nutrición en hemodiálisis V: Tablas de parámetros antropométricos de una población en hemodiálisis. *Nefrología* 1994;14(Suppl 2):60-3.
20. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(2):223-30.
21. Devoto G, Gallo F, Marchello C, Racchi O, Garbarini R, Bonassi S, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem* 2006;52(12):2281-5.
22. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:728-36.
23. Mittman N, Avram MM, Oo KK, Hattopadhyay J. Serum prealbumin predicts survival in hemodialysis and peritoneal dialysis: 10 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1358-64.
24. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 2004;66:2054-60.
25. Noori N, Kovesdy CP, Bross R, Lee M, Oreopoulos A, Benner D, et al. Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57:130-9.
26. Terrier N, Jaussent I, Dupuy AM, Morena M, Delcourt C, Chalabi L, et al. Creatinine index and transthyretin as additive predictors of mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):345-53.
27. Espinosa Cuevas MA, Navarrete Rodríguez G, Villeda Martínez ME, Atilano Carsi X, Miranda Alatríste P, Tostado Gutiérrez T, et al. Body fluid volumen and nutritional status in hemodialysis: vector bioelectric impedance analysis. *Clin Nephrol* 2010;73(4):300-8.
28. Piccoli A, Pillon L, Favaro E. Asymmetry of the total body water prediction bias using the impedance index. *Nutrition* 1997;13:438-41.
29. Chamney PW, Kraemer M, Rode C, Kleinekofort W. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int* 2002;61:2250-8.
30. St-Onge MP, Wang Z, Horlick M, Wang J, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry lean soft tissue hydration: independent contributions of intra- and extracellular water. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E842-7.
31. 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* 2007;85(1):80-9.
32. Chamney PW, Krämer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int* 2002;61:2250-8.
33. Zucchelli P, Santoro A. Dry weight in hemodialysis: volemic control. *Semin Nephrol* 2001;21:286-90.
34. Tabei K, Nagashima H, Imura O, Sakurai T, Asano Y. An index of plasma refilling in hemodialysis patients. *Nephron* 1996;74:266-74.
35. Agarwal R, Light RP. Intradialytic hypertension is a marker of volume excess. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(10):3355-61.
36. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002;287(12):1548-55.
37. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J, Norris KC, et al. Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; in press.
38. Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 8:viii29-35.
39. Dimkovic N. Erythropoietin-beta in the treatment of anemia in patients with chronic renal insufficiency. *Med Pregl* 2001;54(5-6):235-40.
40. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 7:36-40.
41. Gracia-Iguacel C, Qureshi AR, Avesani CM, Heimbürger O, Huang X, Lindholm B, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrol Dial Transplant* 2013; [in press].
42. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012;175:793-803.
43. Agarwal R, Bills JE, Light RP. Diagnosing obesity by body mass index in chronic kidney disease: an explanation for the "obesity paradox"? *Hypertension* 2010;56(5):893-900.
44. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2366-72.