



# Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialisis



## Revisión

## Patogénesis de la malnutrición en pacientes en diálisis con énfasis en los aspectos más específicos de la diálisis peritoneal

Abelardo Aguilera<sup>a,\*</sup>, Belén Marrón<sup>b</sup> y Alberto Ortiz<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup>Medical Affairs Renal Division, Baxter, Madrid, España

<sup>c</sup>Unidad de Diálisis, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de enero de 2009

Aceptado el 18 de febrero de 2009

#### Palabras clave:

Patogénesis

Malnutrición

Diálisis peritoneal

#### Keywords:

Pathogenesis

Malnutrition

Peritoneal dialysis

### RESUMEN

La malnutrición proteico-energética es frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica (es un 30-70% en diálisis peritoneal) y su presencia aumenta la morbimortalidad. El conocimiento de su patogenia es la única aproximación que permite adoptar medidas profilácticas adecuadas y proveer un tratamiento racional y efectivo. En esta revisión repasamos aspectos básicos de la patogenia de la malnutrición en la insuficiencia renal crónica, destacando las características específicas de los pacientes tratados con diálisis peritoneal. Entre las causas discutidas sobre las que se puede actuar terapéuticamente destacan los diversos factores que contribuyen a la disminución de la ingesta, mala digestión, la absorción gastrointestinal de nutrientes, la pérdida de proteínas, el impacto del aporte continuo de glucosa peritoneal como agente osmótico y el incremento del catabolismo proteico.

© 2009 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Pathogenesis of malnutrition in peritoneal dialysis patients, a special emphasis on specific aspects regards to peritoneal dialysis

#### ABSTRACT

Protein-energy malnutrition (PEM) is a frequent complication in patients with chronic renal insufficiency (occurring in 30-70% of patients under peritoneal dialysis) and is associated with high morbidity and mortality. Knowledge of the pathogenesis of malnutrition is the key to adopting appropriate prophylactic measures and to providing rational and effective treatment. The present article provides an up-to-date review of basic and pathogenic aspects of PEM, with special emphasis on the specific characteristics of peritoneal dialysis patients. Among the causes susceptible to therapeutic intervention are the various factors contributing to reduced food intake, poor digestion, malabsorption, protein loss, the impact of constant peritoneal glucose absorption as an osmotic agent, and the increase in protein catabolism.

© 2009 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La malnutrición proteico-energética en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) es un problema importante de salud por la frecuencia y la elevada comorbilidad que conlleva<sup>1,2</sup>. Su patogénesis es compleja y requiere un manejo terapéutico multidisciplinario. La tabla 1 resume esas causas.

## Anorexia urémica

En condiciones normales, el apetito es regulado por un sistema heterogéneo de *feed-back* que integra mensajes procedentes del sistema nervioso central (SNC), del aparato gastrointestinal e hígado, de los nutrientes circulantes, del tejido graso y sus derivados, como de la leptina, resistina y la adiponectina. El sistema periférico de control del apetito incluye el sistema nervioso periférico autónomo, que a su vez consta del nervio vago y los receptores gástricos. Las señales son integradas en el SNC (hipotálamo) induciendo hambre o saciedad.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aguileraa@terra.es](mailto:aguileraa@terra.es) (A. Aguilera).

**Tabla 1**

Causas de malnutrición energético-proteica en pacientes en diálisis

Disminución en la ingesta de comida
Anorexia
Dieta inadecuada
Malestar abdominal por el incremento de la presión abdominal
Peritonitis y/o infecciones agudas y crónicas
Toxicidad urémica (dosis inadecuada de diálisis, pérdida de la función renal residual)
Dispepsia asociada a drogas (quelantes de fósforo, hierro)
Comorbilidad: diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva y patología gastrointestinal
Depresión
Dificultades económicas
Mala digestión gastrointestinal, malabsorción de nutrientes, insuficiencia pancreática exocrina
Pérdida de proteínas en diálisis
Continua absorción de glucosa peritoneal en diálisis peritoneal
Incremento del catabolismo proteico
Inflamación sistémica
Acidosis metabólica (catabolismo muscular)
Desequilibrio entre hormonas anabolizantes (GH, IGF-1) frente a hormonas catabolizantes (parathormona, cortisol y glucagón)
Alteraciones en el metabolismo hepático (disminución de la gluconeogénesis y aumento de la glucoconólisis)
Actividad física reducida
Peritonitis

**Tabla 2**

Causas de trastornos en el comportamiento alimentario en el estado urémico

1. Alteraciones en el gusto
Menor agudeza sensorial
Sabor metálico
Sequedad de boca
2. Fase gástrica
Desórdenes en el sistema nervioso periférico y autonómico (degeneración axonal del nervio vago)
Alteraciones de la motilidad asociadas a la uremia y a la gastropatía diabética
Disconfort abdominal de los pacientes en DP
Distensión gástrica asociada al déficit de NO (acumulación de ADMA)
3. Fase postabsortiva
Absorción de la glucosa de las soluciones de DP
Dieta inapropiada (rica en carbohidratos)
4. Fase hepática
Alteraciones en el metabolismo hepático (disminución de la gluconeogénesis y aumento de la glucoconólisis)
Valores séricos elevados de citocinas, disminución de la producción hepática de ATP
5. Fase central (cerebral)
Valores elevados de sustancias "saciantes": péptidos (CCK, glucagón, insulina, leptina, factor liberador de cortisol, polipéptido pancreático, leptina, $\alpha$ -MSH) y citocinas (TNF- $\alpha$ e IL-1), valores bajos de Zn
Baja síntesis de NO (acumulación de ADMA)
Elevación en la síntesis de serotonina
Desequilibrio en la composición de aminoácidos cerebrales ( <i>ratio</i> alta de FTRP/BCAA)
6. Metabolismo de depósito de la grasa
Resistencia a la insulina (leptina, resistina, ácidos grasos, TNF- $\alpha$ ), lo que induce una regulación anormal del NPY intracerebral
7. Otras causas: valores bajos de diálisis, infección, drogas, depresión, pobreza, abuso de alcohol, dieta estricta antes del comienzo de diálisis

ADMA: dimetil arginina asimétrica;  $\alpha$ -MSH: hormona estimulante de melancortina alfa; ATP: adenosín trifosfato; BCAA: cadena de aminoácidos ramificados; CCK: colecistoquinina; DP: diálisis peritoneal; FTRP: triptófano libre; IL-1: interleucina 1; NO: óxido nítrico; NPY: neuropéptido Y; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

La uremia activa una gran variedad de factores que inducen trastornos en la conducta alimenticia. La tabla 2 muestra las causas potenciales de las alteraciones en la conducta alimenticia en pacientes en diálisis. Estas se han agrupado de acuerdo con las fases del ciclo alimentario.

### Características particulares de los pacientes en diálisis peritoneal

El uso de soluciones en el dializado basadas en glucosa o aminoácidos (AA) como agentes osmóticos influye directamente sobre el apetito. Estos nutrientes son rápidamente absorbidos por vía peritoneal, pasan a la circulación para posteriormente ser metabolizados en el hígado. En algunas circunstancias estos AA también pueden influir en el apetito, inhibiéndolo, especialmente en pacientes muy catabólicos. Además, la distensión abdominal inducida por los líquidos peritoneales y la alta osmolaridad pueden causar disregulación del apetito<sup>3</sup>.

Sin embargo, un aumento en la presión intragástrica no ha sido totalmente demostrada en nuestros pacientes en diálisis peritoneal (DP)<sup>4</sup>. La disfunción periférica y axonal del vago se ha estudiado insuficientemente y es una complicación frecuente que modularía anormalmente el apetito interfiriendo con la motilidad gastrointestinal<sup>5</sup>.

Por otro lado, algunos estudios muestran una fuerte correlación entre  $KT/V_{urea}$ , función renal residual (FRR) e ingesta proteica. La FRR parece más importante que la propia dosis de diálisis en términos de preservación del apetito<sup>6-10</sup>. Estas correlaciones sugieren que una o más moléculas retenidas por fallo renal o trastornos metabólicos adquiridos en la uremia inhiben el apetito, se suman y no se corrigen con los métodos actuales de tratamiento renal sustitutivo.

### Factores emocionales y medicación

La depresión es frecuente en pacientes urémicos en diálisis y también se asocia a anorexia. Algunos medicamentos, como sedantes, quelantes del fósforo y suplementos de hierro, pueden causar malestar abdominal, anorexia y, en consecuencia, malnutrición<sup>11</sup>.

### Acidosis metabólica y desequilibrio hormonal

La acidosis metabólica acompaña frecuentemente al deterioro de la función renal. La acidosis por sí misma aumenta el catabolismo proteico<sup>12,13</sup> por aumento en la proteólisis muscular por el proteasoma<sup>14-17</sup>. Además, la acidosis reduce la síntesis de albúmina e induce un balance negativo de nitrógeno. La acidosis aumenta la degradación de cadenas ramificadas de aminoácidos (BCAA) y de cadenas ramificadas de cetóácidos en pacientes urémicos<sup>18</sup>. De hecho, los pacientes con acidosis presentan una tasa elevada de oxidación de leucina que es reversible después de 1 mes de corregida ésta<sup>19</sup>. Después de empezar un programa de diálisis, es esperable la corrección del bicarbonato sérico y de sus consecuencias catabólicas; sin embargo, esto no ocurre totalmente.

La medición de la concentración intracelular de BCAA en el músculo de pacientes en hemodiálisis muestra una correlación negativa entre la valina intracelular y la concentración de bicarbonato. Además, la administración de suplementos de bicarbonato sódico aumenta la concentración intracelular de valina, leucina e isoleucina<sup>20</sup>.

En pacientes en DP, el aumento del bicarbonato en el líquido de DP de 30 mmol/l a 40 mmol/l se asoció después de 4 semanas a un aumento de peso, del índice de masa corporal, mejoría en el metabolismo muscular por aumento de los BCAA y de la ubiquitin ARNm disminuido en condiciones de uremia<sup>21</sup>.

Las alteraciones hormonales incluyen resistencia a la insulina, aumento en el glucagón y, en ocasiones, aumento de la PTH, que se han implicado en la patogénesis de la malnutrición. Un defecto en el receptor de la insulina, caracterizado por hiporrespuesta que además incluye la 3-quinasa-fosfatidilinositol, es la causa más probable de resistencia a la insulina y de intolerancia a la glucosa<sup>22-24</sup>.

La insulina tiene un efecto anticatabólico al inhibir la degradación proteasomal de proteínas musculares<sup>23-25</sup>. El hiperparatiroidismo puede inducir catabolismo muscular proteico por aumento en la liberación de aminoácidos e inhibe la secreción de la insulina por el páncreas<sup>26-28</sup>. También se han identificado anomalías en el perfil de

**Tabla 3**Resumen de los efectos deletéreos del TNF- $\alpha$  y la IL-6

Anemia
Anorexia
Acidosis
Disminución en la síntesis de albúmina
Disminución en músculo de BBGA y caquexia
Hipertrigliceridemia
Hipertrofia ventricular izquierda
Pérdida de masa muscular
Motilidad gastrointestinal enlentecida
Disminución en la absorción de nutrientes
Disfunción endotelial
Neuropatía periférica

BBGA: aminoácidos ramificados de cadena corta; IL: interleucina; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

hormonas tiroideas que también se han implicado en la malnutrición de la uremia<sup>29</sup>.

La hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo-I (IGF-I) son anabolizantes que aumentan la síntesis proteica, movilizan la grasa y aumentan la gluconeogénesis<sup>30-32</sup>. A pesar de que varios estudios han mostrado que la concentración de GH está aumentada en el estado urémico, posiblemente por una reducción en el aclaramiento renal, hay importantes evidencias a favor de la existencia de una resistencia a la acción de la GH<sup>33</sup>.

Nuestro grupo ha identificado una alteración en la liberación de GH que está implicada en la caquexia urémica<sup>34</sup>. Además, el estado urémico se caracteriza por una respuesta hepática reducida a la expresión de ARNm a la GH y a IGF-I<sup>35,36</sup>, lo que atenuaría el efecto anabólico de estas hormonas. Este fenómeno también induce disminución en la ingesta alimenticia, aumenta la acidosis y perpetúa el descenso del IGF-I<sup>37,38</sup>.

### Comorbilidad

Hoy por hoy es reconocido que los diabéticos presentan malnutrición con más frecuencia y severidad que los no diabéticos. Los factores implicados son mayor resistencia a la insulina, gastroparesia, náuseas, vómitos, sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática exocrina con malabsorción y mala digestión de nutrientes y proteinuria. Finalmente, en períodos de privación de insulina se produce un mayor desdoblamiento de las proteínas estructurales musculares<sup>39,40</sup>.

### Papel de la inflamación

Recientemente, se ha identificado una interesante asociación entre citocinas proinflamatorias retenidas en la uremia, la malnutrición y la enfermedad cardiovascular. Este síndrome se ha llamado síndrome MIA (malnutrición, inflamación y aterosclerosis)<sup>41</sup>, del que hay 3 formas o tipos específicos.

El MIA-I se caracteriza por albúmina baja o normal, poca comorbilidad frecuente, ausencia de marcadores inflamatorios, baja ingesta alimenticia, gasto energético normal, aumento del estrés oxidativo y catabolismo proteico disminuido. Este cuadro es potencialmente reversible aumentando la dosis de diálisis y dando soporte nutricional. El MIA-II se caracteriza por albúmina baja, elevada comorbilidad, marcadores inflamatorios elevados, baja o normal ingesta alimenticia, elevado gasto energético, aumento del estrés oxidativo y del catabolismo proteico.

El MIA-II no es reversible con el incremento en la dosis de diálisis ni con suplementos nutricionales solos o en combinación.

El MIA-III es un síndrome mixto.

En relación con los marcadores para seguir dicho proceso, la proteína C reactiva (PCR), un marcador de inflamación, se ha identifica-

**Tabla 4**

Resumen de las causas más frecuentes de inflamación sistémica

1. Acumulación de citocinas por bajo aclaramiento renal
Uremia
Productos de glicación avanzada
2. Acumulación de citocinas por hiperproducción y bajo aclaramiento renal
Inflamación de órganos y tejidos
Infección crónica
<i>Chlamydia</i> sp.
Hepatitis B, C
Infección dental y gingival
<i>Helicobacter pylori</i>
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
Relacionadas con la hemodiálisis
Catéter, infecciones de fístula arteriovenosa interna
Bioincompatibilidad de los dializadores
Exposición a toxinas (retrofiltración)
Relacionadas con la diálisis peritoneal
Peritonitis
Bioincompatibilidad del dializado (bajo pH, altas concentraciones de glucosa y, secundariamente, de productos de la degradación de la glucosa)
Acceso peritoneal

do como marcador independiente de riesgo cardiovascular, de mortalidad, eventos isquémicos y de días de hospitalización en urémicos y en no urémicos. En prediálisis, también se ha encontrado una estrecha relación entre valores elevados de PCR y la aterosclerosis<sup>42</sup>.

La PCR elevada es marcador de inflamación y la inflamación promueve la anorexia, la caquexia y la atrofia muscular, y disminuye la síntesis de albúmina<sup>18,43-45</sup>. La acumulación de citocinas proinflamatorias puede explicarse por exceso de producción o síntesis de éstos y la disminución en el aclaramiento renal. La tabla 3 resume los efectos deletéreos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6). La tabla 4 resume las causas más frecuentes de inflamación sistémica<sup>44</sup>.

### Marcadores de inflamación

Casi todo los marcadores utilizados para diagnosticar el síndrome MIA están interrelacionados, lo que hace difícil la identificación del componente que más predomina. Muchos marcadores del MIA se consideran proinflamatorios, y otros de riesgo cardiovascular, nutricional y de disfunción endotelial. Por tanto, existen dificultades considerables para la monitorización y el seguimiento de los componentes del MIA (fig. 1).

### Inflamación frente a antiinflamación en la uremia

Conceptualmente, la inflamación induce la activación de monocitos, linfocitos T-B, componentes de la cascada del complemento, citocinas y factores de crecimiento<sup>45</sup>. En condiciones normales, el estado inflamatorio es regulado por un complejo equilibrio entre mediadores plasmáticos e intracelulares<sup>46-48</sup>. La pérdida de este equilibrio en pacientes en diálisis induciría una inflamación sistémica crónica como consecuencia de la acumulación de mediadores proinflamatorios debido a la falta de excreción renal o a la hiperproducción. La FRR parece ser más importante que la dosis de diálisis en términos de protección nutricional<sup>49</sup>.

El factor de transcripción nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) es el mediador clave en la iniciación de la cascada de la inflamación sistémica y resulta estimulado por factores endógenos y exógenos. El NF- $\kappa$ B activado estimula muchos genes que llevan a la producción de gran cantidad de mediadores inflamatorios<sup>50</sup>.

### Una visión crítica del papel de la inflamación en la malnutrición de pacientes en diálisis

Aunque el efecto deletéreo de la inflamación se acepta en pacientes en diálisis, existen aún puntos muy controvertidos:

1. El estado urémico induce acumulación renal de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La razón principal puede ser porque ambos grupos de moléculas tienen un peso molecular similar. Disponemos de muy poca información en relación con el papel que desempeñan las moléculas antiinflamatorias retenidas, ¿ejercen un efecto neutralizante?

2. En animales de experimentación, la administración de TNF- $\alpha$  se asocia a inmunotolerancia 10-15 días después de su administración.

3. Hay factores genéticos que regulan la expresión de moléculas proinflamatorias<sup>51-54</sup>. El polimorfismo (*single nucleótido polymorphism* o SNP) en el gen de la PCR se ha asociado a niveles hasta 2 veces más elevados de esta proteína en caucásicos que en afroamericanos<sup>51</sup>. Asimismo, un SNP en la IL-10 (antiinflamatoria) se asocia a disminución en la producción de IL-10, se relaciona a valores elevados de proinflamatorios como la PCR y podría estar asociado como un predictor de elevada mortalidad cardiovascular<sup>54</sup>. Sería, por tanto, plausible especular que las manifestaciones clínicas del MIA son diferentes de acuerdo con el patrón genético.

4. El tipo de alimentación y la ingesta de aceite de oliva en la zona mediterránea y de pescado en Japón, con acción antiinflamatoria, podrían resultar en una atenuación del MIA. De hecho, nosotros no vivimos tan frecuentemente cuadros de emaciación sistémicos tan severos como los que describen en países anglosajones o nórdicos. Además, algunas observaciones apuntan a que la población asiática no presenta MIA, al menos como lo hemos planteado.

#### Aumento de los requerimientos proteicos y energéticos

Los requerimientos proteicos mínimos diarios necesarios para mantener un balance neutro y prevenir la malnutrición son entre 0,6 y 0,75 g/kg/día en la población no urémica<sup>55</sup>. En el estado urémico se ha estimado en 1,3-1,5 g/kg/día<sup>56,57</sup> y así lo recomiendan las guías NKF-DOQI<sup>58</sup>. Este valor es aún motivo de discusión<sup>59</sup>.

#### Efecto catabólico de la diálisis con especial énfasis en la diálisis peritoneal

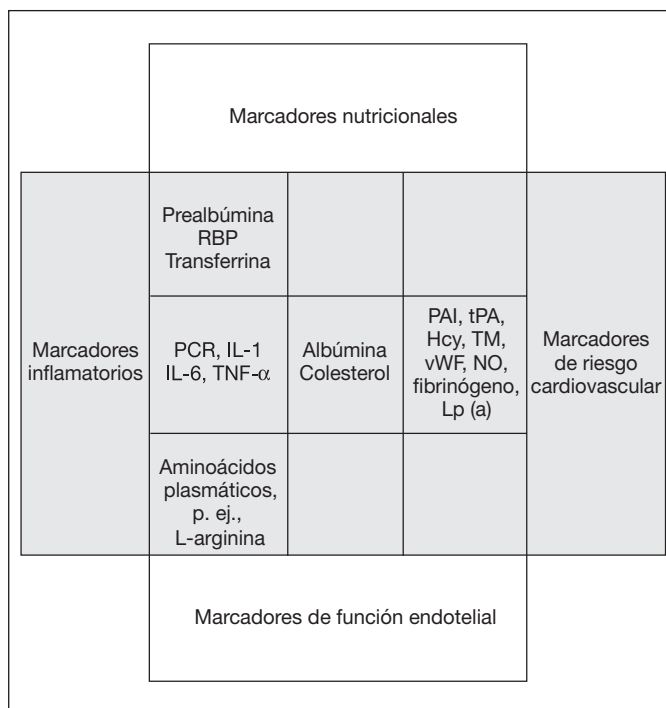
Hay algunos aspectos inherentes a la DP que se deben remarcar. La FRR decae y la incidencia de malnutrición aumenta con el tiempo en diálisis<sup>60</sup>; sin embargo, la FRR es más importante que la dosis de diálisis en la conservación del apetito<sup>61</sup>.

La cantidad energética diaria aportada en DP es relativamente mayor, por la absorción continua de glucosa por el dializado. Esta absorción generalmente aporta una energía cuantificada en 5 a 20 kcal/kg/día en muchos pacientes<sup>62</sup>. La absorción peritoneal de glucosa predispone a la anorexia, la dislipidemia y la obesidad, además de esa sensación de llenado en la cavidad peritoneal<sup>11,26</sup>.

Por el contrario, la pérdida de proteínas y aminoácidos al efluente diariamente (5,5-11,8 g de proteínas por día)<sup>63</sup> se ha considerado desde hace mucho tiempo como un factor catabólico en estos pacientes. La pérdida de aminoácidos libres se ha estimado en un rango de 1,7-3,4 g/día<sup>64</sup>. De forma importante, estas pérdidas son mayores en el caso de peritonitis<sup>65</sup>. Estos fenómenos resultan en unos frecuentemente bajos valores de albúmina en el suero de estos pacientes y en anomalías en los valores séricos de AA.

Actualmente, la presencia de otros agentes osmóticos distintos de la glucosa podría contribuir a un mejor balance proteico-energético.

La bioincompatibilidad de los líquidos también desempeña un papel en la nutrición de los pacientes; se deben evitar soluciones ricas en glucosa, soluciones que sean ricas en productos de degradación de la glucosa (GDP), con lactato, con bajo nivel de pH y con alta osmolaridad. Las nuevas soluciones tienen menos GDP y el uso de bicarbonato en vez de lactato produce un pH más fisiológico<sup>66,67</sup>. Las soluciones bioincompatibles además pueden inducir la secreción de citocinas inflamatorias y caquécticas<sup>61</sup>. Sin embargo, son necesarios más estudios para caracterizar completamente los efectos beneficiosos de estas nuevas soluciones en los aspectos nutricionales de los pacientes en DP.



**Figura 1.** La albúmina sérica se afecta por la inflamación y el estado nutricional; sus valores bajos pueden ser causa de disfunción endotelial. Las citocinas y la proteína C reactiva (PCR) son moléculas proinflamatorias que también contribuyen a la disfunción endotelial. Los aminoácidos plasmáticos son marcadores de nutrición y tienen una importante función en el endotelio, incluida la síntesis del óxido nítrico (NO) desde la L-arginina. La lipoproteína (a) (Lp[a]), el plasminógeno, el factor inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), el activador tisular del plasminógeno (tPA), la trombosmodulina (TM), el factor von Willebrand (vWF) y el fibrinógeno son marcadores de complicaciones cardiovasculares y de función endotelial, y están elevados en situaciones de inflamación: Hcy: homocisteína; RBP: proteína de unión al retinol.

#### Dosis de diálisis

Una dosis baja de diálisis puede contribuir a la malnutrición a través de la anorexia y de la disminución del sabor. Los resultados del National Cooperative Dialysis Study han mostrado que existe una correlación muy importante entre la baja adecuación y la anorexia<sup>68</sup>. Bergström et al<sup>69</sup> encontraron hallazgos similares. Muchos estudios han definido el estado nutricional a través de la medición del PNA (aparición de nitrógeno total), un marcador de síntesis y de degradación proteica. Sin embargo, tanto el Kt/V<sub>urea</sub> como el PNA se calculan por los mismos parámetros, por lo que existe una relación matemática que los une, cuestión por la que algunos autores han puesto en duda la validez del parámetro.

Otros estudios no han encontrado una relación entre la mayor dosis de diálisis aportada y una mejor evolución clínica. De hecho, Owen et al<sup>70</sup> no encontraron asociación entre los valores de albúmina en suero y la dosis de diálisis. En el caso de pacientes en DP, el estudio ADEMEX<sup>71</sup>, basado en la adecuación de pacientes mexicanos en DP, tampoco mostró que unas dosis mayores de diálisis, comparando con pacientes que tenían menores dosis de diálisis, llevaran a una mejor evolución clínica, siempre que el Kt/V<sub>urea</sub> fuera superior a 1,7. Valores por encima de éste no confirieron una ventaja de supervivencia ni diferencias en los valores de albúmina, prealbúmina y transferrina. Aun así, el estudio ADEMEX cuenta con una limitación, dado que se incluyó a pacientes incidentes y prevalentes en la técnica.

De forma contraria, aunque con pacientes en hemodiálisis, Acchiardo et al<sup>72</sup> y Burrowes et al<sup>73</sup> observaron un incremento significativo en los valores de albúmina sérica en los pacientes a los que se les subían los valores de dosis de diálisis a cifras adecuadas.

## Mala absorción gastrointestinal y mala digestión de los nutrientes en diálisis peritoneal

Existe una gran variedad de trastornos gastrointestinales asociados en los pacientes con IRC, tales como estomatitis, gastritis, motilidad gastrointestinal enlentecida, duodenitis nodular, incremento en la permeabilidad de la pared intestinal, alteraciones en la flora microbiológica y angiodisplasia<sup>74-77</sup>, así como más riesgo de colitis isquémica<sup>78</sup>. También se han descrito alteraciones en los valores de péptidos gastrointestinales<sup>79,80</sup> y en la actividad enzimática y en la función absorbiva intestinal<sup>81-83</sup>. Muchas de estas alteraciones se han encontrado en estudios post mórtem de pacientes que se encontraban asintomáticos y revelaron que muchos de estos trastornos son subclínicos. Los cambios en la histología pancreática y en la función exocrina también se han reportado con cierta frecuencia en la IRC<sup>84-87</sup>. Algunos factores implicados en la patogenia en relación con la uremia fueron también: el hiperparatiroidismo; la acidosis crónica; la hipercalcemia; hiperlipemia; los valores de hormonas antagonistas gastrointestinales, como glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático<sup>86,87</sup>; la amiloidosis secundaria a diálisis<sup>88</sup>, etc. La insuficiencia exocrina también se ha implicado en la patogénesis del síndrome de desgaste proteico (en inglés, *wasting syndrome*) asociado a la IRC<sup>89</sup>.

El incremento en la permeabilidad gastrointestinal se ha descrito previamente en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (prediálisis)<sup>76,77,90</sup>. Una de las razones por la que se ha atribuido la "enteropatía pierde proteínas" es la presencia de péptidos tóxicos por sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado, que actúan en la luz de intestino y en el plasma<sup>91</sup>. También se ha descrito una absorción inapropiada de glucosa, grasas, calcio y folatos. De forma curiosa, los valores de disacaridasas locales se han descrito tanto normales<sup>81,82</sup> como inapropiados<sup>83</sup>.

Recientemente, hemos estudiado la disfunción del tracto gastrointestinal en pacientes en DP y su relación con la malnutrición y con los trastornos en la membrana peritoneal<sup>92</sup>. Trastornos severos gastrointestinales, tanto en la digestión como en la absorción, se han observado en esta población. Sorprendentemente, al menos todos los pacientes tenían una anomalía, bien en la digestión gastrointestinal o en la absorción de proteínas, carbohidratos, glucosa o grasas, o bien tenían un déficit exocrino pancreático. La enteropatía "pierde proteínas" se asociaba a pacientes con fallo de membrana que habían estado mucho tiempo en DP<sup>92</sup>. Las anomalías gastrointestinales están asociadas a la malnutrición, especialmente cuando existe insuficiencia pancreática. Tanto los péptidos gastrointestinales, los trastornos en el transporte peritoneal como las altas concentraciones de TNF- $\alpha$  podrían desempeñar un papel indirecto en la patogénesis de la digestión anormal y de la absorción que se ve en los pacientes que están en DP<sup>92</sup>.

## Conclusión

La malnutrición de los pacientes en diálisis incluye una gran variedad de desórdenes en prácticamente todas las fases del ciclo alimenticio, es decir, desde el apetito hasta la absorción y digestión de los nutrientes. En diálisis peritoneal se añaden otros factores, como las pérdidas crónicas de proteínas por la membrana peritoneal, disconfort abdominal y los trastornos metabólicos derivados de la glucosa absorbida por el peritoneo. El rol de las citocinas proinflamatorias ha sido recientemente reconocido.

## Bibliografía

- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -the heart of the matter. Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl 11:28-3.
- Mamoun AH, Anderstam B, Södersten P, Lindholm B, Bergström J. Influence of peritoneal dialysis solutions with glucose and amino acids on ingestive behavior in rat. Kidney Int. 1996;49:1276-82.
- Hylander B, Barkeling B, Rössner S. Eating behavior in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. Am J Kid Dis. 1992;6:592-7.
- Warren DJ, Naik RB, Mathial CJ. Vagal function in patients with chronic renal failure. Contrib Nephrol. 1984;41:119-22.
- Heimbürger O, Tranaeus A, Bergström J, Lindholm B. The effect of increased PD on KT/V; protein catabolic rate (PCR) and serum albumin. Perit Dial Int. 1992;12 Suppl 1:S19.
- Babb AL, Farrell PC, Uvelli DA, Scribner BM. Hemodialyzed evaluation by examination of solute molecular spectra. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1972;17:98-105.
- Kesheviah PR, Nolph KD, Van Stone JC. The peak concentration hypothesis: a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. Perit Dial Int. 1989;9:257-60.
- Davies SJ, Russell L, Bryan J, Phillips L, Russell G. Impact of peritoneal absorption of glucose on appetite, protein catabolism and survival in CAPD patients. Clin Nephrol. 1996;45:194-8.
- Marcus RG, Cohl E, Uribarri J. Middle molecules clearance does not influence protein intake in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 1998;31:491-4.
- Bergström J. Appetite in CAPD patients. Perit Dial Int. 1996; Suppl 1:S181-4.
- May RC, Kelly RA, Mitch WE. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia. Influence of metabolic acidosis. J Clin Invest. 1987;79:1099-103.
- Mitch WE. Metabolic acidosis stimulate protein metabolism in uremia. Miner Electrolyte Metab. 1996;22:62-5.
- Mitch WE, Bailey JL, Wang X, et al. Evaluation of signals activating ubiquitin-proteasome proteolysis in a model of muscle wasting. Am J Physiol. 1999;276:C1132-8.
- Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. N Engl J Med. 1996;335:1897-905.
- May RC, Hara Y, Kelly RA, Block KP, Buse MG, Mitch WE. Branched-chain amino acid metabolism in rat muscle: abnormal regulation in acidosis. Am J Physiol. 1987;252:E712-8.
- Reaich D, Price SR, England BK, Mitch WE. Mechanisms causing muscle loss in chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 1995;26:242-7.
- England BK, Greiber S, Mitch WE, Bowers BA, Herring WJ, McKean M, Ebb RG, et al. Rat muscle branched-chain ketoacid dehydrogenase activity and mRNAs increase with extracellular acidemia. Am J Physiol. 1995;268:C1395-400.
- Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM, Daley SE, Wilkinson R, Goodship TH. Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation. Am J Physiol. 1993;265:E230-5.
- Lofberg E, Wernerman J, Anderstam B, Bergström J. Correction of acidosis in dialysis patients increases branched-chain and total essential amino acid levels in muscle. Clin Nephrol. 1997;48:230-7.
- Pickering WP, Price SR, Bircher G, Marinovic AC, Mitch WE, Walls J. Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. Kidney Int. 2002;61:1286-92.
- Price SR, Du JD, Bailey JL, Mitch WE. Molecular mechanisms regulating protein turnover in muscle. Am J Kidney Dis. 2001;37 Suppl 2:S112-4.
- Lee SW, Dai G, Hu Z, Wang X, Du J, Mitch WE. Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. J Am Soc Nephrol. 2004;15:1537-15.
- DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, Felig P, Wahren J. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. J Clin Invest. 1981; 68:1468-74.
- Price SR, Bailey JL, Wang X, Jurkovic Z, England BK, Ding X, et al. Muscle wasting in insulinopenic rats results from activation of the ATP-dependent, ubiquitin-proteasome proteolytic pathway by a mechanism including gene transcription. J Clin Invest. 1996;98:1703-8.
- Bergström J, Wang T, Lindholm B. Factors contributing to catabolism in end-stage renal disease patients. Miner Electrolyte Metab. 1998;24:92-101.
- Mak RH, Bettinelli A, Turner C, Haycock GB, Chantler C. The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60:229-33.
- Garber AJ. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. J Clin Invest. 1983;71:1806-21.
- Waterlow JC. Metabolic adaptation to low intakes of energy and protein. Annu Rev Nutr. 1986;6:495-526.
- Chwals WJ, Bistrian BR. Role of exogenous growth hormone and insulin-like growth factor I in malnutrition and acute metabolic stress: a hypothesis. Crit Care Med. 1991;19:1317-22.
- Iglesias P, Diez JJ, Fernandez-Reyes MJ, Aguilera A, Burgues S, Martinez-Ara J, et al. Recombinant human growth hormone therapy in malnourished dialysis patients: a randomized controlled study. Am J Kidney Dis. 1998;32:454-63.
- Wilmore DW. Catabolic illness. Strategies for enhancing recovery. N Engl J Med. 1991;325:695-702.
- Veldhuis JD, Johnson ML, Wilkowski MJ, Iranmanesh A, Bolton WK. Neuroendocrine alterations in the somatotrophic axis in chronic renal failure. Acta Paediatr Scand Suppl. 1991;379:12-22.
- Diez JJ, Iglesias P, Selgas R, Bajo MA, Aguilera A. Cholinergic modulation of growth hormone responses to growth hormone-releasing hormone in uremic patients on peritoneal dialysis. Clin Endocrinol. 2000;53:587-93.
- Chan W, Valerie KC, Chan JC. Expression of insulin-like growth factor-1 in uremic rats: growth hormone resistance and nutritional intake. Kidney Int. 1993;43: 790-5.

36. Tonshoff B, Eden S, Weiser E, Carlsson B, Robinson IC, Blum WF, et al. Reduced hepatic growth hormone (GH) receptor gene expression and increased plasma GH binding protein in experimental uremia. *Kidney Int.* 1994;45:1085-92.
37. Underwood LE, Clemmons DR, Maes M, D'Ercole AJ, Ketelslegers JM. Regulation of somatomedin-C/insulin-like growth factor I by nutrients. *Horm Res.* 1986;24:166-76.
38. Lecker SH, Jagoe RT, Gilbert A, Gomes M, Baracos V, Bailey J, et al. Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *FASEB J.* 2004;18:39-51.
39. Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology.* 2006;147:4160-8.
40. 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.* 2000;15:953-60.
41. Kanno Y, Kobayashi K, Takane H, Arima H, Ikeda N, Shoda J, et al. Elevation of plasma D-dimer is closely associated with venous thrombosis produced by double-lumen catheter in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1224-7.
42. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38:405-16.
43. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002;15:329-37.
44. Yao Q, Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nefrol.* 2004;56:237-48.
45. Amore A, Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1516-24.
46. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 1997;336:186-95.
47. Elenko IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci.* 2002;966:290-303.
48. Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13:413-21.
49. Diez JJ, Iglesias P, Fernandez-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez Fidalgo P, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol.* 2005;62:242-9.
50. Aguilera A, Codoceo R, Bajo MA, Diez JJ, Del Peso G, Pavone M, et al. *Helicobacter pylori* infection: a new cause of anorexia in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2001;21 Suppl 3:S152-6.
51. Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, Wu J, Kimberly RP. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun.* 2002;3:14-9.
52. Xia B, Crusius JB, Wu J, Zwiars A, Van Bodegraven AA, Pena AS. CTLA4 gene polymorphisms in Dutch and Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:1296-300.
53. Chou HT, Shi YR, Hsu Y, Tsai FJ. Association between fibrillin-1 gene exon 15 and 27 polymorphisms and risk of mitral valve prolapse. *Heart Valve Dis.* 2003;12:475-81.
54. Girndt M, Kaul H, Sester U, Ulrich C, Sester M, Georg T, et al. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int.* 2002;62:949-55.
55. Young VR. Nutrition requirements of normal adults, in Mitch WE, Klahr S (eds): *Nutrition and the kidney*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1993. p. 1-34.
56. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1982;21:849-61.
57. Slomowitz LA, Monteon FJ, Grosvenor M, Laidlaw SA, Kopple JD. Effect of energy intake on nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1989;35:704-11.
58. K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000;35 Suppl:S1-140.
59. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, et al; EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 8 Nutrition in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 9:ix28-33.
60. Jones MR. Etiology of severe malnutrition: results of an international cross-sectional study in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:412-20.
61. Aguilera A, Cirugeda A, Amair R, Sansone G, Alegre L, Codoceo R, et al. Ghrelin plasma levels and appetite in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2004;20:194-9.
62. Utaka S, Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Andreoni S, Cuppari L. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:801-5.
63. Kopple JD, Hirschberg R. Nutrition in peritoneal dialysis. En: Mitch WE, Klahr S, editors. *Nutrition and the kidney*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1993. p. 290-313.
64. Ikizler TA, Wingard RL, Flakoll PJ, Schulman G, Parker RA, Hakim RM. Effects of recombinant human growth hormone on plasma and dialysate amino acid profiles in CAPD patients. *Kidney Int.* 1996;50:229-34.
65. Piraino B. Recommendations for dietary protein intake in CAPD patients. *Adv Perit Dial.* 1996;12:275-9.
66. Feriani M. Bicarbonate-buffered CAPD solutions: from clinical trials to clinical practice. *Perit Dial Int.* 1997;17 Suppl 2:S51-55.
67. Coles GA, Gokal R, Ogg C, Jani F, O'Donoghue DT, Cancarini GC, et al. A randomized controlled trial of a bicarbonate- and a bicarbonate/lactate-containing dialysis solution in CAPD. *Perit Dial Int.* 1997;17:48-51.
68. Schoenfeld PY, Henry RR, Laird NM, Roxe DM. Assessment of nutritional status of the National Cooperative Dialysis Study population. *Kidney Int Suppl.* 1983;13:S80-8.
69. Bergström J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int Suppl.* 1993;40:S39-50.
70. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 1993;329:1001-6.
71. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, et al; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1307-20.
72. Acchiardo SR, Hatten KW, Ruvinsky MJ, Dyson B, Fuller J, Moore LW. Inadequate dialysis increases gross mortality rate. *ASAIO J.* 1992;38:M282-5.
73. Burrows DD, Lyons TA, Kaufman AM, et al. Improvement in serum albumin with adequate hemodialysis. *J Ren Nutr.* 1993;3:171-6.
74. Zukerman GR, Mills BA, Koehler RE, Siegel A, Harter HR, DeSchryver-Kecskemeti K. Nodular duodenitis pathologic and clinical characteristics in patients with end-stage renal disease. *Dig Dis Sci.* 1983;28:1018-24.
75. Johansson SV, Odar-Cederlöf I, Plantin LO, Strandberg PO. Albumin metabolism and gastrointestinal loss of protein in chronic renal failure. *Acta Med Scand.* 1977;201:353-8.
76. Magnusson M, Magnusson KE, Sundqvist T, Denneberg T. Increased intestinal permeability to differently sized polylactide glycols in uremic rat: effects of low- and high-protein diets. *Nephron.* 1990;56:306-11.
77. Sirinek KR, O'Dorisio T, Gaskill HV, Levine BA. Chronic renal failure: effect of hemodialysis on gastrointestinal hormones. *Am J Surg.* 1984;148:732-5.
78. Berlanga JR, Marrón B, Nieto L, et al. Colitis isquémica: una entidad infradiagnosticada en hemodiálisis. *Nefrología.* 2001;21:324-8.
79. Walsh JH. Gastrointestinal peptide hormones. En: Sleisenger F, editor. *Gastrointestinal disease pathophysiology, diagnosis and Management*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co; 1989. p. 78-106.
80. Wizemann V, Ludwig R, Kuhl R, Burgmann R. Digestive-absorptive function of the intestinal brush in uremia. *Am J Clin Nutr.* 1978;31:1642-6.
81. Denneberg T, Lindberg T, Berg NO, Dahlqvist A. Morphology, dipeptidases and disaccharidases of small intestinal mucosa in chronic renal failure. *Acta Med Scand.* 1974;195:465-70.
82. McNair A, Olsen J. Disaccharidase activity in chronic renal failure. *Acta Med Scand.* 1974;195:93-6.
83. Araki T, Ueda M, Ogawa K, Takao T. Histological pancreatitis in end-stage renal disease. *Int J Pancreatol.* 1992;12:263-9.
84. Vaziri ND, Dure-Smith B, Mirahmadi M. Pancreatic pathology in chronic dialysis patients - an autopsy study of 78 cases. *Nephron.* 1987;46:347-9.
85. Abu-Alfa A, Ivanovich P, Mujaus SK. Uremic exocrine pancreopathy. *Nephron.* 1988;48:94-100.
86. Esker AH, Mujais SK. Uremic exocrine pancreopathy. *Int J Artif Organs.* 1987;10:135-8.
87. Campistol JM, Cases A, Torras A, et al. Visceral involvement of dialysis amyloidosis. *Am J Nephrol.* 1987;7:390-3.
88. Sachs EF, Dip BC, Hurwitz FJ, Bloch HM, Milne FJ. Pancreatic exocrine hypofunction in the wasting syndrome of end-stage renal disease. *Am J Gastroenterol.* 1983;78:170-3.
89. Magnusson M, Magnusson K-E, Sundqvist T, Denneberg T. Impaired intestinal barrier function measured by differently sized polyethylene glycols in patients with chronic renal failure. *Gut.* 1991;32:754-9.
90. Aguilera A, Bajo MA, Codoceo R, Mariano M, Del Peso GD, Oliveira A, et al. Protein-losing enteropathy is associated with peritoneal functional abnormalities in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2000;20:284-9.
91. El-Lakany S, Eagon PK, Gavalier JS, Schade RR, Whiteside T, Van Thiel D. Gastrointestinal function, morphology, and immune status in uremia. *Nutrition.* 1990;6:461-8.
92. Aguilera A, Bajo MA, Espinoza M, Oliveira A, Paiva AM, Codoceo R, et al. Gastrointestinal and pancreatic function in peritoneal dialysis patients: their relationship with malnutrition and peritoneal membrane abnormalities. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:787-96.