

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico-Quirúrgico “Hermandos Ameijeiras”. La Habana

## SOBRE EL COMPLEJO INFLAMACIÓN-NUTRICIÓN EN NEFRÓPATAS SUJETOS A DIÁLISIS ITERADA

Mirolaba Dalas Guiber<sup>1</sup>, Celia Alicia Alonso Rodríguez<sup>2</sup>, Niurka Martínez Campos<sup>3</sup>, Milagros Bermúdez Yanes<sup>4</sup>, Randolpho Torres Martínez<sup>5</sup>.

### RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en un problema global de salud pública. La ERC, y las terapias de sustitución de la función renal (TSFR), pueden superponerse en su influencia sobre la evolución ulterior del paciente dada la respuesta inflamatoria sistémica que despiertan. El estado nutricional del paciente ERC sujeto de TSFR podría componer esta influencia. **Objetivo:** Examinar las asociaciones entre el estado nutricional del paciente ERC sujeto a TSFR, por un lado, e indicadores selectos de respuesta inflamatoria, por el otro. **Locación del estudio:** Programa de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología, Hospital Clínico-Quirúrgico “Hermandos Ameijeiras” (La Habana, Cuba). **Diseño del estudio:** Transversal, analítico. **Serie de estudio:** Cincuenta y seis pacientes (Hombres: 50.0 %; Edad promedio: 55.5 ± 15.2 años; Edades ≥ 60 años: 42.9 %) sujetos de diálisis iterada que eran atendidos en el Programa hospitalario de Hemodiálisis (Tiempo promedio de permanencia en el programa: 3.2 ± 4.4 años). **Métodos:** El estado nutricional del paciente ERC se calificó mediante el índice de masa corporal (IMC) estimado al final de la sesión de diálisis. Se examinaron las dependencias entre el fenotipo nutricional del paciente, por un lado, y los indicadores selectos de respuesta inflamatoria, por el otro. **Resultados:** El IMC promedio de los pacientes ERC fue de 24.3 ± 5.3 kg.m<sup>-2</sup>. Los fenotipos nutricionales encontrados fueron: *Peso insuficiente para la talla:* 10.7 %; *Peso suficiente para la talla:* 46.4 %; y *Peso excesivo para la talla:* 60.7 %; respectivamente. La obesidad estaba presente en el 17.9 % de los pacientes ERC. Los estados alterados de los indicadores de respuesta inflamatoria se comportaron como sigue (en orden descendente): *HbA1c > 4.5 %:* 83.9 %; *PCR > 5.0 mg.L<sup>-1</sup>:* 67.9 %; *Albúmina < 35 g.L<sup>-1</sup>:* 44.6 %; *Prealbúmina < 0.2 g.L<sup>-1</sup>:* 30.3 %; *Ferritina < 300 mg.L<sup>-1</sup>:* 17.9 %; *Ig A < Punto de corte:* 12.5 %; *Ig M < Punto de corte:* 10.7 %; e *Ig G < 6 g.L<sup>-1</sup>:* 1.8 %; respectivamente. De entre los indicadores examinados, se destaca que los valores promedio de la PCR fueron mayores en los nefrópatas con un peso excesivo para la talla: *Peso*

<sup>1</sup> Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Nefrología. Máster en Investigaciones en Ateroesclerosis. Profesora auxiliar. Investigador agregado. <sup>2</sup> Licenciada en Bioquímica. Máster en Ciencias de Laboratorio. Profesora auxiliar. <sup>3</sup> Licenciada en Bioanálisis clínico. Máster en Ciencias de Laboratorio. <sup>4</sup> Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. <sup>5</sup> Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Nefrología. Máster en Infectología. Profesor asistente.

Recibido: 7 de Agosto del 2022.

Aceptado: 19 de Septiembre del 2022.

**Mirolaba Dalas Guiber.** Servicio de Nefrología. Hospital Clínico-quirúrgico “Hermandos Ameijeiras”. San Lázaro 701 e/t Marqués González y Belascoaín. Centro Habana. La Habana.

Correo electrónico: [mirolabadala@infomed.sld.cu](mailto:mirolabadala@infomed.sld.cu).

*insuficiente para la talla:  $11.7 \pm 12.1 \text{ mg.L}^{-1}$ ; Peso suficiente para la talla:  $8.0 \pm 8.7 \text{ mg.L}^{-1}$ ; Peso excesivo para la talla:  $24.6 \pm 33.5 \text{ mg.L}^{-1}$  ( $p < 0.05$ ). **Conclusiones:** En el momento actual, el comportamiento de los indicadores de respuesta inflamatoria es independiente del fenotipo nutricional del nefrópata sujeto a diálisis iterada, excepción hecha de la PCR. **Dalas Guiber M, Alonso Rodriguez CA, Martínez Campos N, Bermúdez Yanes M, Torres Martínez R. Sobre el complejo inflamación-nutrición en nefrópatas sujetos a diálisis iterada. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2022;32(2):266-282. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.***

Palabras clave: *Enfermedad renal crónica / Diálisis / Inflamación / Desnutrición / Obesidad.*

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) representa en el momento actual un problema global de salud pública que forma parte de la llamada “epidemia del Siglo XXI”.<sup>1</sup> La ERC puede progresar hacia la Insuficiencia Renal Crónica (IRC): el estadio final de la ERC, y en consecuencia, los pacientes necesitarán en esta etapa de alguna terapia de sustitución (TSFR) de la función renal perdida | deteriorada como la diálisis iterada y el trasplante renal (TR) para sobrevivir.<sup>2-4</sup> De más está decir que la ERC, las complicaciones que la misma acarrea, y los tratamientos administrados implican un importante impacto económico y social para el enfermo, la familia, la comunidad y los servicios de salud.<sup>5</sup>

Se ha estimado que la ERC afecta a más de 50 millones de habitantes en todo el mundo,<sup>1</sup> y de ellos más de dos millones se encuentran sujetos a TSFR.<sup>6</sup> Sin embargo, el número real de pacientes prevalentes en cualquier etapa de la ERC podría ser de entre el 10 – 14 % de la población adulta.<sup>6</sup> En América Latina la ERC afecta entre 63 – 1,026 personas por cada millón de habitantes (pmh), variaciones explicadas por las disparidades económicas y sociales existentes entre los países de la región.<sup>7-10</sup>

La Diabetes mellitus (DM)<sup>11</sup> y la hipertensión arterial (HTA)<sup>12</sup> explican entre el 50 – 60 % (e incluso más) de los pacientes

que son admitidos en programas de TSFR, y son responsables de cerca del 30 % de los 1.1 millones de millones de dólares previstos para el costo de la diálisis iterada en el mundo durante la década corriente. Por su parte, el envejecimiento poblacional se ha revelado como uno de los factores de riesgo más importantes en la incidencia de la ERC.<sup>15</sup> La población anciana, a nivel global, era de 200 millones en el año 1950, pero ascenderá hasta los 1,200 millones para el 2025, y en 2050 aumentará a casi 2,000 millones.<sup>16</sup> En América latina<sup>17</sup> y la Unión Europea<sup>18</sup> se producirán incrementos notables en el número de adultos mayores y ancianos de entre un 21 – 33 % en igual periodo.

Cerca de 1 millón 800 mil personas en Cuba se encuentran en algún estadio (de los 5 posibles) de la ERC.<sup>19</sup> De ellos, 210,360 ya han arribado a la etapa última de la ERC, y se encuentran en insuficiencia orgánica; mientras que unos 3,360 necesitarán algún tipo de TSFR en el corto plazo.<sup>19</sup> Igualmente, la ERC se encuentra hoy entre las 15 primeras causas de muerte en el país.<sup>20</sup> En el año 2004, la ERC fue la causa de 503 muertes en Cuba.<sup>20</sup> A la vuelta de la década siguiente, las enfermedades renales todavía se encuentran entre las principales causas de mortalidad del país. Al cierre del 2012,<sup>20</sup> la ERC fue la causa de 643 muertes (para una tasa de 5.7 por cada mil habitantes). En el 2015, las defunciones

adjudicadas a la ERC sumaron 780; pero en 2016 llegaron a ser 937.<sup>20</sup>

Se hace notar que en Cuba se ha observado un crecimiento sostenido en la prevalencia de la ERC, desde 100 personas por cada millón de habitantes en el año 2000, hasta 225 en el 2009, lo que significó un incremento anual del 10.7 %.<sup>21</sup>

El aumento observado en la prevalencia de la ERC se ha explicado (en parte) por el desarrollo ocurrido en la especialidad de la Nefrología que ha hecho posible el diagnóstico precoz de la enfermedad.<sup>22</sup> La prevalencia de la ERC en Cuba tampoco es ajena a los determinantes epidemiológicos mencionados en otras partes para una población cada vez más envejecida, y en la que se superponen afecciones crónicas como la DM, la HTA y la arteriosclerosis.<sup>23</sup>

La ERC ha llamado la atención en años recientes de los epidemiólogos por la incidencia elevada de accidentes cardiovasculares agudos<sup>24-25</sup> y desnutrición energético-nutricional (DEN)<sup>26</sup> entre los nefrópatas. En la misma medida en que se alarga la supervivencia de los nefrópatas en diálisis iterada, también aumenta el número de los enfermos aquejados de afecciones cardiovasculares como la isquemia coronaria y el infarto del miocardio.<sup>27</sup> Asimismo, se reportan tasas elevadas de desnutrición entre los pacientes atendidos en los programas de diálisis iterada.<sup>28</sup> La enfermedad cardiovascular y la DEN se superponen en sus influencias para impactar negativamente sobre la esperanza de vida del nefrópata en diálisis.<sup>29-30</sup>

Se cree que la inflamación sea el elemento unificador de las dos condiciones expuestas más arriba.<sup>31</sup> La ERC se caracteriza por un estado inflamatorio de bajo grado pero crónico y persistente. La inflamación se desata en el nefrópata como respuesta a la azotemia, la acidosis metabólica y la desregulación del medio interno que la pérdida de la función renal

produce, y las características operacionales de los esquemas de depuración dialítica.<sup>31</sup> A su vez, la inflamación provoca pérdida del apetito y anorexia, trastornos de la utilización periférica de los glúcidos y resistencia aumentada a la acción de la insulina, y catabolismo proteico seguido de proteólisis muscular, y la reducción concomitante del tamaño de la masa muscular esquelética.<sup>32</sup>

La inflamación sistémica secundaria a la ERC también se reconoce como un predictor independiente del daño endotelial y el envejecimiento arterial prematuro en el nefrópata.<sup>33</sup> La inflamación crónica presente en el nefrópata contribuye también al daño endotelial desatado mediante la peroxidación de las partículas LDL del colesterol,<sup>34</sup> lo que incrementa el potencial proaterogénico de las mismas.

La inflamación sistémica presente en el nefrópata puede reconocerse mediante los niveles circulantes de citoquinas como la IL-6. Se han descrito niveles elevados de citoquinas proinflamatorias circulantes en la sangre de los nefrópatas sujetos a diálisis.<sup>35</sup> Asimismo, la presencia de estados inflamatorios en el nefrópata puede evidenciarse mediante proteínas de fase aguda como la Proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno.<sup>36-37</sup> Por su parte, las proteínas secretoras hepáticas como la albúmina y la prealbúmina pueden actuar como reactantes negativos de fase aguda durante el desarrollo de estados proinflamatorios en la ERC.<sup>38-39</sup>

En un trabajo anterior se exploraron las asociaciones entre indicadores selectos del estado proinflamatorio y la ocurrencia de eventos cardiovasculares agudos en el siguiente año de evolución del nefrópata.<sup>40</sup> En el momento actual, en los nefrópatas crónicos sujetos a diálisis iterada en un programa ambulatorio prevalece un *status* proinflamatorio que se traslada hasta la anemia, la hipoproteïnemia, y la glicosilación de las proteínas plasmáticas.<sup>40</sup> Se encontraron asociaciones univariadas

entre la mortalidad del paciente tras 12 meses de seguimiento y los antecedentes personales de ECV (RR = 1.94;  $p < 0.05$ ); las alteraciones electrocardiográficas (RR = 1.89;  $p < 0.05$ ) y ecocardiográficas (RR = 1.15;  $p < 0.05$ ); una VSG acelerada (RR = 1.55;  $p < 0.05$ ); una PCR aumentada (RR = 1.55;  $p < 0.05$ ); la presencia de anemia (RR = 1.54;  $p < 0.05$ ); y la hipertrigliceridemia (RR = 1.59;  $p < 0.05$ ).<sup>40</sup> Un puntaje disminuido en la escala de Karnofsky (RR = 2.08;  $p < 0.05$ ) también señaló a los nefrópatas en riesgo incrementado de fallecer durante la etapa de observación.<sup>40</sup> Sin embargo, la maquinaria logística empleada en el análisis de los datos no encontró predictores independientes de la mortalidad a los 12 meses.<sup>40</sup> Es probable entonces que la edad del paciente y la escala de Karnofsky hayan compuesto una parte importante de la influencia de los predictores bioquímicos que se describen en la Gran Crisis Aterosclerótica (GCA).<sup>40</sup>

En las poblaciones actuales de nefrópatas crónicos sujetos a diálisis iterada concurren varios fenotipos nutricionales. La desnutrición energético-nutricional (DEN) sería aquel fenotipo resultante de la proteólisis muscular, la depleción de la masa magra corporal y la pérdida de peso que causan la inflamación, la azotemia, la acidosis metabólica, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo.<sup>26,41</sup> En el otro polo del espectro nutricional, el exceso de peso y la obesidad se asocian en otras poblaciones de nefrópatas con inflamación crónica de bajo ruido causada, entre otros factores, por las citoquinas liberadas por el tejido adiposo hipertrófico y desregulado que funciona dentro de un ambiente de resistencia aumentada a la insulina.<sup>42</sup> Cabe entonces la posibilidad de que los indicadores de respuesta inflamatoria propuestos en este estudio muestren un comportamiento en forma de “U” (o en su defecto de “J”) en relación con el fenotipo nutricional del nefrópata, con los valores

mayores del indicador en los fenotipos extremos. En virtud de lo expuesto, se completó el presente estudio que examinó primariamente las dependencias de los valores corrientes de indicadores selectos de la respuesta inflamatoria respecto del estado nutricional del nefrópata crónico en diálisis.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño del estudio:** Transversal, descriptivo.

**Locación del estudio:** Programa de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología, Hospital Clínico-quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba).

**Serie de estudio:** Fueron elegibles para ser incluidos en la serie de estudio los nefrópatas de cualquier sexo que recibían tratamiento dialítico 3 veces por semana en la Unidad hospitalaria de Hemodiálisis entre los meses de Noviembre del 2015 y Marzo del 2016 (ambos inclusive). Por consiguiente, se excluyeron los pacientes que en los 3 meses previos a la admisión en el estudio presentaron alguna morbilidad importante. Igualmente, se excluyeron los enfermos que desarrollaron procesos intercurrentes durante la ventana de observación del estudio. También se excluyeron los pacientes que en el momento de la admisión en el estudio presentaron síndromes febriles, cuadros diarreicos o procesos alérgicos que pudieran afectar el comportamiento de los indicadores bioquímicos de inflamación.

De cada uno de los pacientes eventualmente incluidos en la serie de estudio se obtuvieron el sexo (Masculino *vs.* Femenino), el color de la piel (Blanca *vs.* No blanca), la edad (como años de vida cumplidos), la causa primaria de la pérdida de la función renal, y el tiempo de permanencia en el programa de diálisis. La edad del sujeto se dicotomizó como sigue: Edades < 60 años *vs.* Edades  $\geq$  60 años.

Tabla 1. Determinaciones hematobioquímicas hechas en los nefrópatas estudiados. Puntos de corte empleados en la calificación de los estados alterados de la determinación correspondiente.

Determinación	Punto de corte
Glicemia en ayunas	Esperada: $< 5.2 \text{ mmol.L}^{-1}$
Hemoglobina glicosilada	Esperada: $< 4.5 \%$
Proteína C reactiva	Esperada: $< 5.0 \text{ mg.L}^{-1}$
Colesterol sérico, total	Esperada: $< 5.2 \text{ mmol.L}^{-1}$
Triglicéridos	Esperada: $< 1.7 \text{ mmol.L}^{-1}$
HDL-Colesterol	Esperada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: <math>&gt; 1.0 \text{ mmol.L}^{-1}</math></li> <li>• Mujeres: <math>&gt; 0.9 \text{ mmol.L}^{-1}</math></li> </ul>
LDL-Colesterol	Esperada: $< 3.9 \text{ mmol.L}^{-1}$
VLDL-Colesterol	Esperada: $< 0.8 \text{ mmol.L}^{-1}$
Albúmina	Esperada: $\geq 35 \text{ g.L}^{-1}$
Prealbúmina	Esperada: $\geq 0.2 \text{ g.L}^{-1}$
Ferritina	Esperada: $\geq 300 \text{ mg.L}^{-1}$
Ig G	Esperada: $\geq 6.0 \text{ g.L}^{-1}$
Ig M	Esperada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: <math>\geq 0.3 \text{ g.L}^{-1}</math></li> <li>• Mujeres: <math>\geq 0.4 \text{ g.L}^{-1}</math></li> </ul>
Ig A	Esperada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: <math>\geq 0.8 \text{ g.L}^{-1}</math></li> <li>• Mujeres: <math>\geq 0.7 \text{ g.L}^{-1}</math></li> </ul>

**Mediciones antropométricas:** De cada uno de los pacientes se obtuvieron la talla (centímetro), el peso corporal (kilogramo), y la circunferencia de la cintura (CC) de acuerdo con protocolos validados internacionalmente, al final de la sesión de diálisis. De esta manera, se aseguró que el peso corporal corriente se acercara al peso “seco” (esto es, no deformado por edemas ni ascitis) propio del sujeto.

El Índice de Masa Corporal (IMC:  $\text{kg.m}^{-2}$ ) se calculó con los valores corrientes de la talla y el peso corporal. El IMC se distribuyó ulteriormente según se muestra a continuación: *Peso insuficiente para la Talla:*  $\text{IMC} < 18.5 \text{ kg.m}^{-2}$ ; *Peso suficiente para la Talla:*  $\text{IMC}$  entre  $18.5 - 24.9 \text{ kg.m}^{-2}$ ; y *Peso excesivo para la Talla:*  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg.m}^{-2}$ ; respectivamente. La obesidad se estableció ante valores del  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$ .

La CC se dicotomizó según el sexo del sujeto: *Mujeres:* Esperada:  $\text{CC} \leq 80 \text{ cm}$  vs. Elevada:  $\text{CC} > 80 \text{ cm}$ ; y *Hombres:* Esperada:  $\text{CC} \leq 94 \text{ cm}$  vs. Elevada:  $\text{CC} > 94 \text{ cm}$ ; respectivamente. Mientras, el Índice Cintura-Talla (ICT) se calculó con los valores corrientes de la talla y la CC, y se dicotomizó como sigue: *Esperada:*  $\text{ICT} \leq 0.5$  vs. *Elevada:*  $\text{ICT} > 0.5$ .

**Determinaciones hematobioquímicas:** De cada uno de los pacientes se obtuvo una muestra de sangre venosa por punción antecubital para la realización de las determinaciones hematobioquímicas de acuerdo con los protocolos analíticos vigentes en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico. La Tabla 1 muestra las determinaciones hematobioquímicas hechas y los puntos de corte empleados en la calificación de los estados alterados de las mismas.

### ***Procesamiento de datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:***

Los datos demográficos, clínicos, sanitarios, antropométricos y hematobioquímicos de los nefrópatas crónicos sujetos a HD fueron asentados en los formularios provistos por el diseño experimental de la investigación, e ingresados en una hoja de cálculo electrónica construida sobre EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos). Los datos se redujeron ulteriormente hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (frecuencias | porcentajes) de acuerdo con el tipo de la variable.

Anticipando el tamaño desigual de los subgrupos resultantes tras la distribución de la serie de estudio de acuerdo con el fenotipo nutricional, se empleó el *test* no paramétrico de Kruskal-Wallis para examinar las dependencias entre el estado corriente del indicador selecto de respuesta inflamatoria, por un lado; y el fenotipo nutricional, por el otro.<sup>43</sup> Se fijó un nivel del 5 % para denotar las dependencias fueron denotadas como significativas.<sup>43</sup>

***Consideraciones éticas:*** Los procedimientos experimentales completados en los nefrópatas estudiados se correspondieron con los que se realizan en ellos al final de la sesión de diálisis para verificar el cumplimiento de la dosis prescrita de diálisis, y como parte de los chequeos hematobioquímicos regulares durante la atención en el programa hospitalario de HD. El presente estudio no comprendió la realización de procedimientos invasivos para el logro de los objetivos propuestos. Los datos obtenidos de los pacientes fueron tratados con respeto a la confidencialidad y la privacidad de los mismos, y en ningún momento se contempló la divulgación a terceras partes.

## **RESULTADOS**

La Tabla 2 muestra las características demográficas, clínicas y sanitarias de los 56 nefrópatas incluidos en la serie de estudio. La serie de estudio se distribuyó a partes iguales entre hombres y mujeres. La edad promedio de los pacientes fue de  $55,5 \pm 15,2$  años. El 42.9 % tenía edades  $\geq 60$  años a la admisión en la serie de estudio. El 42.9 % de los nefrópatas tenía la piel blanca. La HTA, la DM y la enfermedad renal poliquística fueron las causas principales de pérdida de la función renal. El tiempo promedio de permanencia en el programa de HD fue de  $3.2 \pm 4.4$  años. El 60.7 % de los enfermos había permanecido en el programa entre 1 – 5 años.

La Tabla 3 muestra las características antropométricas de la serie de estudio. El IMC promedio fue de  $24.3 \pm 5.3 \text{ kg.m}^{-2}$ . El 42.9 % de los enfermos mostró un peso excesivo para la talla. La obesidad afectó al 17.9 % de la serie de estudio. Por su parte, la desnutrición estaba presente en el 10.7 % de los nefrópatas. La distribución de los fenotipos nutricionales se correspondió con la descrita previamente en nefrópatas crónicos en diálisis iterada que eran atendidos en varios centros del país.<sup>44</sup> Por su parte, el ICT promedio fue de  $0.4 \pm 0.1$ . La obesidad abdominal (dada por un ICT  $> 0.5$ ) estaba presente en el 17.9 % de la serie de estudio.

La Tabla 4 muestra el estado de los indicadores bioquímicos empleados para describir el *status* inflamatorio de los nefrópatas crónicos sujetos a diálisis iterada. Los estados alterados de los indicadores de respuesta inflamatoria se comportaron como sigue (en orden descendente): *HbA1c*  $> 4.5$  %: 83.9 %; *PCR*  $> 5.0 \text{ mg.L}^{-1}$ : 67.9 %; *Albúmina*  $< 35 \text{ g.L}^{-1}$ : 44.6 %; *Prealbúmina*  $< 0.2 \text{ g.L}^{-1}$ : 30.3 %; *Ferritina*  $< 300 \text{ mg.L}^{-1}$ : 17.9 %; *Ig A*  $< \text{Punto de corte}$ : 12.5 %; *Ig M*  $< \text{Punto de corte}$ : 10.7 %; e *Ig G*  $< 6 \text{ g.L}^{-1}$ : 1.8 %; respectivamente.

Tabla 2. Características demográficas, clínicas y sanitarias de los nefrópatas en diálisis iterada que fueron examinados en el presente estudio. Se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de pacientes con valores de la característica incluidos en la categoría correspondiente de distribución. En instancias selectas se muestran la media  $\pm$  desviación estándar de la característica.

Característica	Hallazgos
Sexo	Hombres: 28 [50.0] Mujeres: 28 [50.0]
Edad, años	55.5 $\pm$ 15.2
Edades $\geq$ 60 años	24 [42.9]
Color de la piel	Blanca: 24 [42.9] No blanca: 32 [57.1]
Causa primaria de pérdida de la función renal	HTA: 13 [23.2] DM: 11 [19.6] Glomerulopatías: 5 [ 8.9] Nefritis intersticial: 5 [ 8.9] Enfermedad renal poliquística: 11 [19.6] Otras: 11 [19.6]
Tiempo en diálisis, años	3.2 $\pm$ 4.4
Tiempo en diálisis	< 1 año: 13 [23.2] 1 – 5 años: 34 [60.7] 6 – 10 años: 4 [ 7.1] > 10 años: 5 [ 8.9]

Tamaño de la serie: 56.

Fuente: Registros del estudio.

La Tabla 4 muestra también el comportamiento de los indicadores bioquímicos de la respuesta inflamatoria según el fenotipo nutricional del nefrópata crónico. De forma general, los valores corrientes de los indicadores fueron independientes del estado nutricional del nefrópata. No obstante, se destaca el comportamiento de los triglicéridos séricos, la prealbúmina sérica y la PCR. Los valores promedio de los triglicéridos séricos se incrementaron a medida que el peso corporal del paciente aumentaba (*Peso insuficiente para la talla*:  $0.9 \pm 0.2$  mmol.L<sup>-1</sup>; *Peso suficiente para la talla*:  $1.2 \pm 0.2$  mmol.L<sup>-1</sup>; *Peso excesivo para la talla*:  $1.4 \pm 0.2$  mmol.L<sup>-1</sup>;  $p < 0.05$ ; test de Kruskal-Wallis para comparaciones múltiples); pero este comportamiento solo fue de interés estadístico, y no se asoció a situaciones clínicas presentes en el enfermo, por cuanto

los valores no sobrepasaron el punto de corte empleado en el diagnóstico de estados de hipertrigliceridemia.

Por su parte, los valores promedio de la prealbúmina sérica disminuyeron a medida que el peso corporal del nefrópata aumentaba, pero siempre quedaron incluidos dentro de la esperanza biológica: *Peso insuficiente para la talla*:  $0.3 \pm 0.1$  mmol.L<sup>-1</sup>; *Peso suficiente para la talla*:  $0.3 \pm 0.1$  mmol.L<sup>-1</sup>; *Peso excesivo para la talla*:  $0.2 \pm 0.1$  mmol.L<sup>-1</sup> ( $p < 0.05$ ; test de Kruskal-Wallis para comparaciones múltiples). No se puede pasar por alto la plausibilidad de los datos (propia de los estudios observacionales) cuando se analiza la dependencia del indicador bioquímico respecto del estado nutricional del nefrópata, y la existencia de casillas “vacías” (o, por la misma razón, pobremente representados) en la presente serie de estudio.

Tabla 3. Características antropométricas de los nefrópatas en diálisis iterada que fueron examinados en el presente estudio. Se muestran la media  $\pm$  desviación estándar de la característica. También se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de pacientes con valores de la característica incluidos en la categoría correspondiente de distribución.

Característica	Hallazgos
Talla, cm	164.2 $\pm$ 12.9
Peso, kg	65.1 $\pm$ 14.9
IMC, kg.m <sup>-2</sup>	24.3 $\pm$ 5.3
IMC < 18.5 kg.m <sup>-2</sup>	6 [10.7]
IMC entre 18.5 – 24.9 kg.m <sup>-2</sup>	26 [46.4]
IMC $\geq$ 25.0 kg.m <sup>-2</sup>	24 [42.9]
IMC $\geq$ 30.0 kg.m <sup>-2</sup>	10 [17.9]
Circunferencia cintura, cm	71.3 $\pm$ 9.0
Circunferencia cintura	Elevada: 5 [ 8.9] Esperada: 51 [91.1]
ICT	0.4 $\pm$ 0.1
ICT > 0.5	10 [17.9]

Tamaño de la serie: 56.

Fuente: Registros del estudio.

Los valores promedio de la PCR fueron siempre superiores al punto de corte empleado en la descripción del indicador, y mucho mayores en los nefrópatas con un peso excesivo para la talla: *Peso insuficiente para la talla*: 11.7  $\pm$  12.1 mmol.L<sup>-1</sup>; *Peso suficiente para la talla*: 8.0  $\pm$  8.7 mmol.L<sup>-1</sup>; *Peso excesivo para la talla*: 24.6  $\pm$  33.5 mmol.L<sup>-1</sup> ( $p < 0.05$ ; test de Kruskal-Wallis para comparaciones múltiples). Se hace notar la distribución en forma de “U” de la PCR respecto del fenotipo nutricional. Este hallazgo soporta la presencia de estados pro-inflamatorios en los nefrópatas crónicos sujetos a diálisis iterada, y la probable influencia de los fenotipos nutricionales polares en la aparición y desarrollo de tales estados.

## DISCUSIÓN

El presente trabajo complementa indagaciones hechas previamente por los autores sobre el comportamiento de indicadores selectos de la respuesta inflamatoria en los nefrópatas crónicos

sujetos a diálisis iterada. En una primera indagación los indicadores empleados para describir la respuesta inflamatoria reflejaron, en definitiva, la edad del paciente (y muy probablemente el tiempo de permanencia en el programa de diálisis) y el impacto de la carga de las comorbilidades presentes sobre la capacidad del individuo de autocuidarse.<sup>40</sup>

En este trabajo se investigaron ahora las dependencias entre los valores corrientes de los indicadores propuestos y el fenotipo nutricional del nefrópata descrito mediante el IMC. En varios textos se ha apuntado que las dependencias entre estas variables podrían asumir forma de “U” (o de “J” en su defecto),<sup>32</sup> lo que llamaría la atención sobre el efecto igualmente deletéreo de los fenotipos nutricionales polares sobre la capacidad del nefrópata de “montar” una respuesta inflamatoria adecuada. Sin embargo, éste no fue el caso, y el comportamiento de los indicadores inflamatorios fue esencialmente independiente del fenotipo nutricional del nefrópata, excepción hecha de la PCR.



Tabla 4. Asociaciones entre los indicadores hematobioquímicos ensayados en los nefrópatas examinados en el presente estudio y el fenotipo nutricional (expresado mediante el IMC). Para cada estrato del IMC se presentan la media  $\pm$  desviación estándar de la determinación, y el número [y el porcentaje entre corchetes] de enfermos con valores alterados de la misma. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo. Leyenda: IMC: Índice de Masa Corporal.

Característica	IMC, kg.m <sup>-2</sup>			Todos
	< 18.5	Entre 18.5 – 24.9	$\geq$ 25.0	
Tamaño	6	26	24	56
HbA1c, %	5.5 $\pm$ 1.6	5.1 $\pm$ 1.3	5.5 $\pm$ 1.4	5.3 $\pm$ 1.4
HbA1c > 4.5 %	4 [66.7]	21 [80.8]	22 [91.7]	47 [83.9]
Albúmina, g.L <sup>-1</sup>	32.8 $\pm$ 4.6	35.2 $\pm$ 2.5	35.3 $\pm$ 3.1	34.9 $\pm$ 3.1
Albúmina < 35 g.L <sup>-1</sup>	4 [66.7]	11 [42.3]	10 [41.7]	25 [44.6]
Prealbúmina, g.L <sup>-1</sup>	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1 <sup>†</sup>
Prealbúmina < 0.2 g.L <sup>-1</sup>	1 [16.7]	4 [15.3]	12 [50.0]	17 [30.3] <sup>†</sup>
Ferritina, mg.L <sup>-1</sup>	428.0 $\pm$ 67.5	405.6 $\pm$ 123.7	393.7 $\pm$ 105.0	402.8 $\pm$ 109.7
Ferritina < 300 mg.L <sup>-1</sup>	1 [16.7]	3 [11.5]	6 [25.0]	10 [17.9]
PCR, mg.L <sup>-1</sup>	11.7 $\pm$ 12.1	8.0 $\pm$ 8.7	24.6 $\pm$ 33.5	15.5 $\pm$ 24.1 <sup>†</sup>
PCR > 5.0 mg.L <sup>-1</sup>	6 [100.0]	15 [57.7]	19 [79.2]	38 [67.9]
Glicemia en ayunas, mmol.L <sup>-1</sup>	6.2 $\pm$ 3.7	5.5 $\pm$ 3.4	6.0 $\pm$ 3.2	5.8 $\pm$ 3.3
Glicemia en ayunas > 5.2 mmol.L <sup>-1</sup>	3 [50.0]	10 [38.5]	8 [33.3]	21 [37.5]
Triglicéridos, mmol.L <sup>-1</sup>	0.9 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 0.6 <sup>†</sup>
Triglicéridos > 1.7 mmol.L <sup>-1</sup>	0 [0.0]	3 [11.5]	4 [16.7]	7 [12.5]
Colesterol, total, mmol.L <sup>-1</sup>	3.7 $\pm$ 0.8	4.2 $\pm$ 0.9	3.9 $\pm$ 1.1	4.0 $\pm$ 1.0
Colesterol > 5.2 mmol.L <sup>-1</sup>	0 [0.0]	4 [15.3]	3 [12.5]	7 [12.5]
Colesterol < 3.5 mmol.L <sup>-1</sup>	3 [50.0]	22 [84.6]	9 [37.5]	34 [60.7]
HDL, mmol.L <sup>-1</sup>	1.3 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.4
HDL > Punto de corte	2 [33.3]	5 [19.2]	11 [45.8]	18 [32.1]
LDL, mmol.L <sup>-1</sup>	2.1 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 0.9
LDL > 3.9 mmol.L <sup>-1</sup>	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]
VLDL, mmol.L <sup>-1</sup>	0.4 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.3
Ig G, g.L <sup>-1</sup>	11.9 $\pm$ 6.1	14.5 $\pm$ 5.7	12.8 $\pm$ 5.6	13.5 $\pm$ 5.7
Ig G < 6 g.L <sup>-1</sup>	1 [16.7]	0 [0.0]	0 [0.0]	1 [1.8]
Ig M, g.L <sup>-1</sup>	1.1 $\pm$ 0.9	1.1 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 1.9	1.3 $\pm$ 1.4
Ig M < Punto de corte	1 [16.7]	4 [15.3]	1 [4.2]	6 [10.7]
Ig A, g.L <sup>-1</sup>	1.7 $\pm$ 0.5	1.6 $\pm$ 1.3	1.7 $\pm$ 0.7	1.7 $\pm$ 1.0
Ig A < Punto de corte	0 [0.0]	3 [11.5]	4 [16.7]	7 [12.5]

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 56.

Dado el carácter observacional del presente estudio, no se pretendió explicar las causas de los hallazgos descritos. Una vez establecida la ERC, la azotemia y la acidosis metabólica juntas desencadenan un estado inflamatorio que se hace crónico en el tiempo.<sup>45</sup> A este estado inflamatorio también

contribuyen las terapias dialíticas que se administran para lidiar con las complicaciones de la ERC y proveerle calidad de vida al enfermo.<sup>46</sup> La inflamación persistente y prolongada provoca, a su vez, resistencia a la insulina, utilización defectuosa de los nutrientes,

hipercatabolismo, proteólisis muscular, depleción de la masa magra corporal y pérdida involuntaria de peso; todo lo cual culmina en desnutrición.<sup>47-48</sup> Luego, la desnutrición presente en el nefrópata crónico reflejaría, entre otras cosas, la persistencia y cronicidad de la inflamación secundaria asociada con la ERC.

El exceso de peso y la obesidad son reconocidas hoy como condiciones promotoras de inflamación, resistencia a la insulina y estrés oxidativo.<sup>49-50</sup> Los adipocitos hipertrofiados, sobre todo los radicados en los epiplones y el espesor del parénquima hepático, emiten adipocitoquinas proinflamatorias como la leptina y la resistina; así como interleuquinas entre las que se cuentan el factor de necrosis tumoral y la IL-6.<sup>51</sup> Estas señales moleculares acentúan, agravan y perpetúan el entorno inflamatorio desencadenado por la enfermedad subyacente, a la vez que promueven otros cambios locales y sistémicos que, en última instancia, colocan al nefrópata en riesgo incrementado de complicaciones como la endotelitis y la arterioesclerosis.<sup>52-54</sup> la base anatómopatológica de las distintas formas de la GCA.

La inflamación impacta diferencialmente sobre el comportamiento de los indicadores hematobioquímicos expuestos en el presente trabajo. Varios de estos indicadores se comportan como reactantes positivos de fase aguda, y las concentraciones que los mismos alcanzan en la sangre del huésped reflejarían la intensidad de la respuesta inflamatoria asociada con la derivada de la ERC. Es más: se ha hipotetizado que el comportamiento de estos reactantes positivos emule el estado nutricional del nefrópata, y que adopte forma de "U" (en su defecto, de "J"). Sin embargo, éste no fue el caso, y solo se observó para la PCR, con los mayores valores promedio encontrados en los nefrópatas con exceso de peso y obesidad. La PCR actúa como una molécula de reconocimiento de patrones que

se une a señales específicas expuestas en la superficie de los patógenos y de las células involucradas en la injuria y la muerte, como parte de los mecanismos innatos de la respuesta inmune.<sup>55</sup> Es probable entonces que los adipocitos hipertrofiados actúen como importantes emisores de PCR,<sup>56-57</sup> y que, una vez sintetizada, la proteína contribuya a la inflamación sistémica ya presente. Se ha descrito que la reducción voluntaria y controlada del exceso de peso es seguida del abatimiento de las cifras séricas elevadas de PCR,<sup>58-59</sup> y la disminución del tono inflamatorio sistémico.

Otros indicadores hematobioquímicos se comportarían como reactantes negativos de fase aguda, y las concentraciones séricas disminuirían rápidamente en respuesta a la instalación de la inflamación. El colesterol total sérico<sup>60</sup> y las proteínas secretoras hepáticas<sup>38-39</sup> estarían entre ellos. Es poco probable que tales indicadores se asocien con el fenotipo nutricional. En tal sentido, el presente estudio encontró que los nefrópatas crónicos exhibían valores disminuidos de estos indicadores sin que en ello influyera el estado nutricional del enfermo.

Todavía se tendría una tercera categoría de indicadores hematobioquímicos de respuesta inflamatoria, y que serían los que señalarían la existencia de estados de resistencia a la insulina, como la HbA1c,<sup>61</sup> la glucemia en ayunas,<sup>62</sup> y los triglicéridos séricos.<sup>63</sup> En este estudio, la tercera parte de los nefrópatas crónicos se presentaron con hiperglicemia en ayunas. Además, las cifras elevadas de HbA1c fueron mayoría en la serie de estudio, apuntando con ello a la cronicidad de la hiperglicemia en ayunas: un hallazgo interesante por cuanto la DM como causa de la ERC solo afectó a la quinta parte de la serie de estudio. En contraste con estos resultados, la hipertrigliceridemia solo se presentó en uno de cada 8 nefrópatas crónicos, indicando con ello que la resistencia a la insulina fue independiente de

la síntesis y la utilización de los lípidos periféricos y dietéticos.

Por último, se señala en este estudio el estado de las inmunoglobulinas séricas, y la relativa constancia de las concentraciones séricas de las mismas, lo que hablaría de la integridad de la rama humoral de la respuesta inmune del nefrópata.<sup>64</sup> No obstante, se ha de recordar que la cuantificación de las inmunoglobulinas séricas es un mecanismo estático para caracterizar la respuesta inmune del sujeto, y que serían necesarias pruebas dinámicas, como la proliferación linfocitaria ante la exposición de mitógenos conocidos para una valoración integral de este dominio de la economía del sujeto.<sup>\* 65-66</sup>

## CONCLUSIONES

El comportamiento de indicadores hematobioquímicos selectos de la respuesta inflamatoria fue esencialmente independiente del fenotipo nutricional del nefrópata crónico atendido en un programa hospitalario de diálisis ambulatoria. Se hace la excepción de la PCR, cuyos valores séricos fueron máximos en los enfermos con exceso de peso y obesidad.

### *Limitaciones del estudio*

El IMC fue empleado en la calificación del fenotipo nutricional del nefrópata crónico. Se aseguró siempre que el peso corporal del enfermo fuera registrado al término de la sesión de HD, como el valor más cercano al

peso “seco” del mismo. No obstante, se señala que el peso corporal, y con ello, el IMC, pudieran estar distorsionados por trastornos de la distribución del agua corporal presentes en estos pacientes en grados variables. Se requerirían métodos independientes de cuantificación del peso corporal en ausencia de trastornos de la distribución hídrica para corroborar los hallazgos descritos en este estudio.

### *Futuras extensiones*

En futuras investigaciones el peso corporal podría ser obtenido de forma independiente mediante técnicas de bioimpedancia eléctrica (BIE). La BIE tendría como atractivo adicional la obtención de estimados de la masa magra corporal que podrían sustituir al IMC como predictor de las asociaciones de interés.

## SUMMARY

**Rationale:** End-Stage Kidney Disease (ESKD) has become a global health problem. ESKD, as well as the therapies replacing kidney function (TRKF), can overlap in their influence upon the ensuing evolution of the patient given the systemic inflammatory response they arise. Nutritional status of the ESKD patient subjected to TRKF might compound this influence. **Objective:** To assess the associations between the nutritional state of the ESKD patient subjected to TRKF, on one hand, and selected indicators of the inflammatory response, on the other. **Study location:** Hemodialysis Program of the Service of Nephrology, “Hermanos Ameijeiras” Clinical-Surgical Hospital (Havana city, Cuba). **Study design:** Cross-sectional, analytical. **Study serie:** Fifty-six patients (Males: 50.0 %; Average age: 55.5 ± 15.2 years; Ages ≥ 60 years: 42.9 %) subjected to iterative dialysis in the hospital Hemodialysis Program (Average time in the program: 3.2 ± 4.4 years). **Methods:** The nutritional state of the ESKD patient was qualified by means of the Body Mass Index (BMI) estimated at the end of the dialysis session. Dependencies between the nutritional

\* La susceptibilidad aumentada del nefrópata crónico ante la infección por el virus SARS-Cov-2, y el desarrollo temprano de formas graves de la Covid-19, apuntan hacia la disfunción inmune presente en esta subpoblación de enfermos. Para más detalles: Consulte: *Pilgram L, Eberwein L, Wille K, Koehler FC, Stecher M, Rieg S; et al.* Clinical course and predictive risk factors for fatal outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic kidney disease. *Infection* 2021;49:725-37.

state of the patient, on one hand, and selected indicators of inflammatory response, on the other, were assessed. **Results:** Average BMI of the ESKD patients was  $24.3 \pm 5.3 \text{ kg.m}^{-2}$ . Found nutritional phenotypes were: Insufficient weight for height: 10.7 %; Sufficient weight for height: 46.4 %; and Excessive weight for height: 60.7 %, respectively. Obesity was present in 17.9 % of the ESKD patients. Altered states of the indicators of inflammatory response behaved as follows (in descending order): HbA1c > 4.5 %: 83.9 %; CRP >  $5.0 \text{ mg.L}^{-1}$ : 67.9 %; Albumin <  $35 \text{ g.L}^{-1}$ : 44.6 %; Prealbumin <  $0.2 \text{ g.L}^{-1}$ : 30.3 %; Ferritin <  $300 \text{ mg.L}^{-1}$ : 17.9 %; Ig A < Cut-off value: 12.5 %; Ig M < Cut-off value: 10.7 %; and Ig G <  $6 \text{ g.L}^{-1}$ : 1.8 %, respectively. It is to be noticed CRP average values were highest in ESKD patients with excessive weight for height: Insufficient weight for height:  $11.7 \pm 12.1 \text{ mg.L}^{-1}$ ; Sufficient weight for height:  $8.0 \pm 8.7 \text{ mg.L}^{-1}$ ; Excessive weight for height:  $24.6 \pm 33.5 \text{ mg.L}^{-1}$  ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** At present, behavior of the indicators of inflammatory response is independent of the nutritional phenotype of the ESKD patient subjected to iterative dialysis, exception made of CRP. **Dalas Guiber M, Alonso Rodríguez CA, Martínez Campos N, Bermúdez Yanes M, Torres Martínez R.** On the inflammation-nutrition complex in End-Stage Kidney Disease patients subjected to iterative dialysis. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2022;32(2):266-282. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

*Subject headings:* End-Stage Kidney Disease / Dialysis / Inflammation / Malnutrition / Obesity.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022. *Kidney Int Suppl* 2022;12(1):7-11. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.kisu.2021.11.003>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
2. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC; *et al.* A narrative review of chronic kidney disease in clinical practice: Current challenges and future perspectives. *Adv Ther* 2022;39(1):33-43. Disponible en: <http://doi:10.1007/s12325-021-01927-z>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
3. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, Gallieni M, Harris DC, Lok CE; *et al.* Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;96:37-47.
4. Sawinski D, Poggio ED. Introduction to kidney transplantation: Long-term management challenges. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(8):1262-3. Disponible en: <http://doi:10.2215/CJN.13440820>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
5. Fletcher BR, Damery S, Aiyegbusi OL, Anderson N, Calvert M, Cockwell P; *et al.* Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2022;19(4):e1003954. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pmed.1003954>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
6. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A; *et al.* Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *The Lancet Regional Health. Europe* 2022;20:100438. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.lanepe.2022.100438>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
7. Stanifer JW, Muir A, Jafar TH, Patel UD. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:868-74.

8. Sequeiros-Buendia DA, Villa-Ato CS, Weiss-Carlino M, Carrillo-Larco RM. Prevalence of chronic kidney disease in the general population in Latin America and the Caribbean: Protocol for a systematic review and meta-analysis. MedRxiv 2021:2021-01. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250540.abstract>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
9. Sequeiros-Buendia DA, Villa-Ato CS, Weiss-Carlino M, Carrillo-Larco RM. Prevalence of chronic kidney disease in the general population in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. Universidad "Cayetano Heredia". Facultad de Medicina. Lima [Perú]: 2022. Disponible en: [https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/12012/Prevalence\\_Sequeiros%20Buendia.%20Diego.pdf?sequence=1](https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/12012/Prevalence_Sequeiros%20Buendia.%20Diego.pdf?sequence=1). Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
10. Obrador GT, Rubilar X, Agazzi E, Estefan J. The challenge of providing renal replacement therapy in developing countries: The Latin American perspective. Am J Kidney Dis 2016;67:499-506.
11. Cheng HT, Xu X, Lim PS, Hung KY. Worldwide epidemiology of Diabetes-related end-stage renal disease, 2000-2015. Diabetes Care 2021;44:89-97.
12. Weldegiorgis M, Woodward M. The impact of hypertension on chronic kidney disease and end-stage renal disease is greater in men than women: A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrology 2020;21:1-9.
13. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A; *et al*; for the CaReMe CKD Investigators. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. The Lancet Reg Health Eur 2022;20:100438. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.lanepe.2022.100438>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
14. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: Current trends and long-term implications. JASN J Am Soc Nephrol 2002;13(Suppl 1):S37-S40.
15. Chou YH, Chen YM. Aging and renal disease: Old questions for new challenges. Aging Dis 2021;12(2):515-28. Disponible en: <http://doi:10.14336/AD.2020.0703>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
16. Chen LK. Urbanization and population aging: Converging trends of demographic transitions in modern world. Arch Gerontol Geriatr 2022;101:104709. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.archger.2022.104709>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
17. Bilal U, Hessel P, Perez-Ferrer C, Michael YL, Alfaro T, Tenorio-Mucha J; *et al*. Life expectancy and mortality in 363 cities of Latin America. Nature Medicine 2021;27:463-70.
18. Costa MI. Demographic ageing and vulnerability in the European Union: A brief analysis of the challenges and opportunities it poses. UNIO The EU Law J 2022;8:114-26.
19. Herrera Valdés R, Almaguer López M, Chipi Cabrera JA, Pérez-Oliva Díaz JF, Landrove Rodríguez O, Mármol Sónora A. Prevalence and incidence of chronic kidney disease in Cuba. Clin Nephrol Suppl 2020;93(1):68-71. Disponible en: <http://doi:10.5414/cnp92s111>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
20. Ordunez P, Nieto FJ, Martinez R, Soliz P, Giraldo GP, Mott SA, Hoy WE. Chronic kidney disease mortality trends in selected Central America countries, 1997-2013: Clues to an epidemic of

- chronic interstitial nephritis of agricultural communities. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:280-6.
21. Pérez-Oliva Díaz JF, Almaguer López M, Herrera Valdés R, Martínez Machín M, Martínez Morales M. Comportamiento de la enfermedad renal crónica en la atención primaria de salud. Cuba, 2017. *Rev Haban Cienc Méd* 2018;17(6):1009-21. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2018000601009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000601009&lng=es). Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
  22. Almaguer López M, Herrera Valdés R, Pérez-Oliva Díaz JF, Landrove Rodríguez O. Chapter 34: Integration of chronic kidney disease prevention into noncommunicable diseases programs in Cuba. En: *Chronic kidney disease in disadvantaged populations* [Editores: García-García G, Agodoa LY, Norris KC]. Academic Press. New York: 2017. Pp 357-365. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804311-0.00034-0>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
  23. Herrera Valdés R, Almaguer López M, Chipi-Cabrera JA, Pérez-Oliva Díaz JF. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors in Cuba. En: *Chronic kidney disease in disadvantaged populations* [Editores: García-García G, Agodoa LY, Norris KC]. Academic Press. New York: 2017. pp. 45-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804311-0.00006-6>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
  24. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: Pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation* 2021; 143:1157-72.
  25. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Reports* 2013; 15:1-6.
  26. Slee A, Reid J. Disease-related malnutrition in chronic kidney disease. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2022;25: 136-41.
  27. Kampmann JD, Heaf JG, Mogensen CB, Petersen SR, Wolff DL, Mickley H, Brandt F. Rate and risk factors of acute myocardial infarction after debut of chronic kidney disease- Results from the KidDiCo. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9(11):387. Disponible en: <http://doi:10.3390/jcdd9110387>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2022.
  28. Mali N, Ge J, Su F, Li C, Fan W. Review of risk factors of malnutrition in maintenance hemodialysis patients. *Arch Nephrol Urol* 2022;5:24-33.
  29. Sabatino A, Regolisti G, Benigno G, Di Mario F, Avesani CM, Fiaccadori E. Low skeletal muscle mass by computerized tomography is associated with increased mortality risk in end-stage kidney disease patients on hemodialysis. *J Nephrol* 2022;35(2):545-57. Disponible en: <http://doi:10.1007/s40620-021-01167-y>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2022.
  30. Kishi T, Kitajima A, Yamanouchi K, Hirooka Y, Toda S, Takamori A; *et al.* Low body mass index without malnutrition is an independent risk factor for major cardiovascular events in patients with hemodialysis. *Int Heart J* 2022;63:948-52.
  31. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(Suppl 3):iii35-iii40. Disponible en: <http://doi:10.1093/ndt/gfy175>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2022.

32. Graterol Torres F, Molina M, Soler-Majoral J, Romero-González G, Rodríguez Chitiva N, Troya-Saborido M; *et al.* Evolving concepts on inflammatory biomarkers and malnutrition in chronic kidney disease. *Nutrients* 2022;14(20):4297. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu14204297>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2022.
33. Wang Y, Gao L. Inflammation and cardiovascular disease associated with hemodialysis for end-stage renal disease. *Front Pharmacol* 2022;13:800950. Disponible en: <http://doi:10.3389/fphar.2022.800950>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2022.
34. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, Pinkney JH. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1189-97.
35. Oncel M, Akbulut S, Toka Ozer T, Kiyici A, Keles M, Baltaci B, Turk S. Cytokines, adipocytokines and inflammatory markers in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. *Renal Failure* 2016;38:1071-5.
36. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Junca J, Hernandez JM, Riutort N; *et al.* Homocysteine, C- reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:106-12.
37. Romão Jr JE, Haiashi AR, Elias RM, Luders C, Ferraboli R, Castro MCM, Abensur H. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006;26:59-66.
38. Tsirpanlis G, Bagos P, Ioannou D, Bleta A, Marinou I, Lagouranis A; *et al.* Serum albumin: A late-reacting negative acute-phase protein in clinically evident inflammation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplantation* 2005;20:658-60.
39. Rambod M, Kovesdy CP, Bross R, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of serum prealbumin and its changes over time with clinical outcomes and survival in patients receiving hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1485-94.
40. Dalas Guibert M, Alonso Rodríguez C, Torres Martínez R, Fernández Uriarte Y, Calvo Montes MM, Sanz Guzmán DM. Predictores bioquímicos de la Gran Crisis Aterosclerótica en nefrópatas crónicas sujetos a hemodiálisis iterada. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2019;29:128-49.
41. Oliveira EA, Zheng R, Carter CE, Mak RH. Cachexia/Protein energy wasting syndrome in CKD: Causation and treatment. *Semin Dial* 2019;32:493-9.
42. Mahmoodnia L, Beigrezaei S. Chronic kidney disease and obesity; a mini-review to the current knowledge. *J Nephrofarmacol* 2017;6:30-2.
43. Santana Porbén S. Manual de Estadísticas no paramétricas. Editorial EAE Académica Española. Madrid: 2014.
44. Colectivo de autores. Instituto de Nefrología. Anuario Cuba Nefro-Red 2014. Situación de la enfermedad renal crónica en Cuba. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2014.
45. Zanetti M, Barazzoni R, Guarnieri G. Inflammation and insulin resistance in uremia. *J Ren Nutr* 2008;18:70-5.
46. Martinez Cantarin MP, Whitaker-Menezes D, Lin Z, Falkner B. Uremia induces adipose tissue inflammation and muscle mitochondrial dysfunction. *Nephrol Dial Transplantation* 2017;32:943-51.

47. Lim VS, Kopple JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure: Role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000;58:1-10.
48. Noce A, Marrone G, Ottaviani E, Guerriero C, Di Daniele F, Pietroboni Zaitseva A, Di Daniele N. Uremic sarcopenia and its possible nutritional approach. *Nutrients* 2021;13(1):147. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu13010147>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2022.
49. Karczewski J, Śledzińska E, Baturó A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P; *et al.* Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Network* 2018;29:83-94.
50. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132: 2169-80.
51. Popko K, Gorska E, Stelmaszczyk-Emmel A, Plywaczewski R, Stokłosa A, Gorecka D; *et al.* Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- $\alpha$  and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res* 2010;15:1-3.
52. Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792-800.
53. Chan YH, Ramji DP. Key roles of inflammation in atherosclerosis: Mediators involved in orchestrating the inflammatory response and its resolution in the disease along with therapeutic avenues targeting inflammation. *Meth Mol Biol [Clifton: NJ]* 2022;2419:21-37. Disponible en: [http://doi:10.1007/978-1-0716-1924-7\\_2](http://doi:10.1007/978-1-0716-1924-7_2). Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2022.
54. Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Canad J Cardiol* 2012;28:631-41.
55. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005;117:104-111.
56. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A; *et al.* Elevated C-reactive protein: Another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001;21:961-7.
57. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-5.
58. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: A systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:31-9.
59. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:564-9.
60. Helvacı MR, Salaz S, Yalcin A, Muftuoglu OE, Abyad A, Pocock L. Cholesterol may be a negative whereas triglycerides positive acute phase reactants in the plasma. *Asclepius Med Res Rev* 2021;4:1-8.
61. Roopakala MS, Pawan HR, Krishnamurthy U, Silvia CWD, Eshwarappa M, Kumar KP. Evaluation of high sensitivity C-reactive protein and glycated hemoglobin levels in diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2012;23:286-9.
62. Diakakis GF, Parthenakis FI, Mavrakis HE, Patrianakos AP, Zacharis EA, Nyktari EG; *et al.* Association of impaired glucose tolerance with increased heart rate and subclinical inflammation. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46:394-401.



63. Helvaci MR, Yalcin A, Muftuoglu OE, Abyad A, Pocock L. Triglycerides may be acute phase reactants which are not negatively affected by pathologic weight loss. *Middle East J Intern Med* 2020;13:14-9.
64. Tecklenborg J, Clayton D, Siebert S, Coley SM. The role of the immune system in kidney disease. *Clin Exp Immunol* 2018;192:142-50.
65. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y; *et al.* Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1526-33. Disponible en: <http://doi:10.2215/CJN.00950208>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2022.
66. Steiger S, Rossaint J, Zarbock A, Anders HJ. Secondary immunodeficiency related to kidney disease (SIDKD)- Definition, unmet need, and mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:259-78.