



Estudio preliminar sobre eficacia y tolerancia de un «coupage» de aceite de oliva en pacientes con enfermedad renal crónica. Evaluación del estado de nutrición

V. Pérez Bañasco¹, J. M. Gil-Cunquero¹, F. J. Borrego¹, M. Grassó², P. Segura¹, F. Warletta³, J. L. Lozano⁴, L. A. Costa⁵, J. Torres⁶, J. J. Gaforio³ y V. G. Villarrubia⁵

¹Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Jaén (CHUJ); ²Servicio de Análisis Clínicos, CHUJ; ³Área de Inmunología, Dptº Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén; ⁴Laboratorios Unaproliva, Jaén; ⁵Dptº de I+D+i de Bioaveda: Oncología (Buenos Aires, Argentina) e Inmunología y Medicina Preventiva, Jaén, España; ⁶Ingeniería Agronómica, Agropecuaria El Puerto, Pegalajar, Jaén, España.

RESUMEN

Las discrepancias en las acciones del aceite de oliva (AO) en humanos, parecen deberse a las diferencias existentes entre los distintos aceites utilizados en los estudios publicados, fundamentalmente en sujetos sanos. Basados en relaciones estructura/función, se ha optimizado químicamente un AO mediante la mezcla racional («coupage») de diversos aceites de oliva virgen extra españoles (metodología «oHo»[®]). Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) desarrollan un cuadro progresivo de malnutrición e inflamación sobre el que asienta su elevado riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio piloto, controlado y aleatorizado se ha evaluado la eficacia y seguridad de «oHo» en 32 pacientes (16 mujeres) con ERC (estadios 4-5) en prediálisis, (edad media 60,8 ± 13,2 años). Tras un período de lavado de 7 días para inhibidores de la ECA y estatinas, 19 pacientes tomaron «oHo» (60 ml/día, en 3 tomas) durante 30 días consecutivos y 13 permanecieron como grupo control. Al final del estudio, solamente los pacientes con «oHo» mostraron incrementos significativos en los niveles de albúmina sérica ($p < 0,05$), así como tendencia al aumento del peso y de las proteínas totales. Las cifras de colesterol total ($p < 0,05$) y HDL ($p < 0,01$) aumentaron en el grupo «oHo». El número de casos con HOMA patológico subió de 1 a 2 pacientes en el control, mientras que en el grupo «oHo» los 2 pacientes iniciales con HOMA patológico normalizaron sus índices. No se observaron cambios en los parámetros relacionados específicamente con la ERC: minerales, creatinina, anemia, etc. Tras un período de seguimiento de 30 días, todos los parámetros que cambiaron en el tratamiento regresaron a cifras basales, excepto la presión arterial media, que disminuyó ($p < 0,05$). La tolerancia fue excelente y el estreñimiento disminuyó significativamente ($< 0,001$) en el grupo «oHo». Dada la originalidad del estudio, estos resultados deberán ser comprobados con estudios más amplios.

Palabras clave: **Aceite de oliva. «Coupage oHo». Enfermedad renal crónica. Malnutrición. Inflamación. HOMA.**

Correspondencia: Vicente Pérez Bañasco
Hospital Complejo Hospitalario Universitario de Jaén
Ejército Español, 10
23006 Jaén
E-mail: vperezb@senefro.org

**PRELIMINARY STUDY ON EFFICACY AND TOLERANCE OF A «COUPAGE»
OF OLIVE OIL IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE.
NUTRITIONAL EVALUATION**

SUMMARY

The discrepancies among data reported by using olive oil (OO) in humans appear to be due to the great differences between the different OO used. Based on structure/function relationships we have chemically optimized an OO through the rational mixture («coupage») of several Spanish extra virgin olive oils (methodology «oHo»®). Patients with chronic kidney disease (CKD) develop a progressive picture of malnutrition and inflammation that lead them to an elevated risk of cardiovascular disease. In a pilot, randomised trial the nutritional efficacy and safety of «oHo» were evaluated in 32 patients (mean age 60,8 ± 13,2 years old; 16 women) with CKD (KDIGO stages 4-5) at predialysis. After a 7 days wash out for statins and ACE inhibitors 19 patients had «oHo» at doses of 60 mL/day (20 mL t.i.d) for 30 consecutive days, whilst 13 patients remain as a control group without «oHo». At the end of the study only patients having «oHo» showed significant increases of serum albumin ($p < 0.05$) and not significant increases of total proteins, weight, and BMI. Total cholesterol ($p < 0.05$) and HDL-cholesterol ($p < 0.01$) increased with «oHo». The number of cases with pathologic HOMA-IR in the control group increased from 1 to 2 patients whilst in the «oHo» group decreased from 2 to none. No significant changes of minerals, arterial pressure, hemoglobin, and other parameters related to CKD were seen. After a 30 days follow-up in the «oHo» group all parameters came back to basal ones, excepting for blood pressure that significantly decreased ($p < 0,05$). Tolerance was excellent and constipation significantly diminished ($p < 0,001$) in the «oHo» group. Of importance, none of these biological changes were seen in regular consumers of other conventional olive oils (control group). These intriguing results, seen by the first time, appear to partially satisfy the recent claims («reverse epidemiology») about the need of a more correct nutrition in CKD patients. However, these data need to be proved in more larger trials as well as in CKD patients under dialysis with harder inflammatory/malnutrition conditions.

Key words: Olive oil. «oHo». Chronic kidney disease. Malnutrition. Inflammation. HOMA.

INTRODUCCIÓN

El estado de nutrición es un factor crucial en la evolución clínica de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC)¹. Los pacientes con ERC tienen una alta prevalencia de malnutrición, que se manifiesta —desde el inicio de la enfermedad— por bajos niveles de proteínas séricas, acompañados de la pérdida de peso, estando ambos relacionados con incrementos en los índices de morbilidad y mortalidad¹⁻³.

Actualmente se piensa que la malnutrición, debida en parte a la anorexia provocada por la uremia, no es la única causa de estas alteraciones, y que la pérdida de masa muscular es debida a mecanismos

de proteólisis endógena⁴. De hecho, parece que la hipoalbuminemia no se debe tanto a la ingesta pobre de proteínas como a la presencia de cuadros patológicos que favorecen estos mecanismos. Entre ellos destacan la inflamación⁵, la acidosis metabólica⁶, así como otras entidades patológicas relacionadas con la ERC, como la Resistencia a la Insulina (RI)⁴. En cualquier caso, la hipoalbuminemia es considerada actualmente como: a) una causa y/o consecuencia mayor de la malnutrición e inflamación en estos pacientes; b) un factor seguro de predicción de complicaciones cardiovasculares y de los aumentos de morbi-mortalidad en los pacientes con ERC, incluidos aquellos que todavía no han iniciado la diálisis^{1,7-9}.

Por todo ello, se piensa que una alimentación correcta con diversos suplementos, bien en forma oral o de nutrición parenteral intradialítica (NPI) con aminoácidos esenciales, podría ser crucial en el devenir de la ERC^{3,10-12}. Más recientemente, el uso de emulsiones lipídicas, basadas en aceites de soja y/u oliva para administración en NPI, supone otra nueva aportación al manejo nutricional del enfermo con ERC. De esta manera, se ha descrito la capacidad de estas emulsiones para paliar ciertas deficiencias proteicas, incluyendo la recuperación de los niveles séricos de albúmina¹³.

Este mismo racional, unido a los elevados costes que supone la NPI¹⁰, nos condujo a tratar de recuperar con aceite de oliva (AO) el estado de nutrición de nuestros pacientes. Es hoy claro, sin embargo, que muchas de las acciones beneficiosas adscritas al aceite de oliva en humanos son muchas veces paradójicas, y parecen depender del tipo de AO utilizado en cada estudio, así como de la situación patológica abordada. De esta manera, aunque existe consenso sobre los beneficios del AO virgen en pacientes con riesgo cardiovascular¹⁴, se han descrito efectos contradictorios sobre el colesterol-HDL¹⁵⁻²² y sobre el fenómeno de RI^{20,23-29}, entre otras patologías. Curiosamente, un estudio en pacientes con ERC refiere la ausencia de acción de un AO sobre los niveles de colesterol total y colesterol-HDL²².

Aparte de estas paradójicas acciones de los diferentes AO, tampoco se ha tenido en cuenta que algunos de ellos pudieran contener sustancias que interfirieran con sus esperadas acciones biológicas. De esta manera, pesticidas u otros compuestos químicos de síntesis se comportan como perturbadores del sistema endocrino³⁰. Dado que su presencia en el AO supera muchas veces al contenido en las propias aceitunas³¹, debe procurarse que los AO utilizados en enfermos estén desprovistos de estas sustancias. En el caso que nos ocupa, empieza a existir la duda razonable de su posible participación en la patogenia de diversas enfermedades inflamatorias, incluida la propia ERC³²⁻³⁴.

Por estos motivos, más los derivados de ciertas condiciones genéticas y agrológicas inherentes al olivo, se decidió hacer una primera mezcla racional («coupage») de diferentes AO vírgenes extra orgánicos/ecológicos, con el fin de optimizar sus propiedades funcionales en humanos³⁵. Este primer «coupage» «oHo» orgánico es el evaluado en este estudio nutricional en pacientes con ERC avanzada, que será completado con otros estudios inmunológicos actualmente en marcha.

PERSONAS, MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes: Se evaluaron 32 pacientes (16 mujeres), con una edad media de 60,8 ± 12,8 años,

diagnosticados de ERC en estadios 4 a 5 de la clasificación KDIGO³⁶. Otras características demográficas y clínicas se resumen en la tabla I. Los pacientes se hallaban en situación de vigilancia y seguimiento en la Consulta de Prediálisis del Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario de Jaén.

Criterios de inclusión: Pacientes no diabéticos de ambos sexos, menores de 75 años, con ERC avanzada, que no hubieran iniciado diálisis. Que no presentaran historia de enfermedad que pudiera interferir con el estado nutricional e inflamatorio de la ERC, cómo cáncer, Sida, hepatitis, tuberculosis, lupus y artritis reumatoidea, entre otras. Durante los 7 días previos a su inclusión en el estudio (período de lavado), los pacientes no recibirían fármacos que pudieran afectar la reactividad inflamatoria, cómo esteroides, inhibidores de la ECA (IECA) ni estatinas, si bien podían recibir otros antihipertensivos convencionales en los casos necesarios. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, siendo el estudio aprobado por el Comité Ético del hospital.

Criterios de exclusión: Pacientes con diabetes mellitus, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, portadores de injertos renales u otros, obesidad con IMC > 40 kg/m² y aquellos que hubieran tomado medicación antiinflamatoria en los 7 días previos a su inclusión en el estudio.

«Coupage oHo» de aceite de oliva orgánico: Es una mezcla racional (Metodología «oHo»[®]) de diferentes aceites de oliva virgen extra españoles, que se basa en el análisis previo y exhaustivo de la composición química cuali-cuantitativa de cada aceite empleado. Basados en relaciones conocidas de estructura/función, el propósito es el de armonizar la presencia de los componentes necesarios para realizar una función biológica particular, en este caso nutritiva y antioxidante [esta última será objeto de otra publicación]. Todos los AO utilizados procedían de cultivos orgánicos (ecológicos), avalados por acreditaciones ecológicas (CAAE: Comité Andaluz de Agricultura Ecológica), siendo el producto final catalogado como de aceite de oliva virgen extra (tabla II)³⁷. «oHo» se entregó envasado en botellas de vidrio oscuro de 500 ml etiquetadas, junto con una jeringa dosificadora y una hoja de recogida de la dosificación diaria consumida por el paciente. Cada etiqueta llevaba impreso el nombre del estudio, N° identificativo e iniciales del paciente, así como la fecha de entrega y cuidados para la conservación y administración del aceite.

Tabla I. Características demográficas y parámetros relacionados con la ERC

Características	Grupos de estudio	
	Control (sin aceite «oHo»)	«oHo»
Total pacientes (%)	13 (100%)	19 (100%)
Género (M/F)	7/6	9/10
Edad en años: X ± DE	61,4 ± 16,4	60,3 ± 10,1
• Mujeres	59,5 ± 20,5	60,9 ± 10
	13 (100)	19 (100)
Consumidores habituales de AO	13 (100%)	
Parámetros de ERC:		
• Aclaramiento creatinina (ml/min)	18,9 ± 8,2	17,8 – 7
• Aclaramiento urea (ml/min)	8,5 ± 3,4	7,9 ± 2
• Creatinina plasmática (mg/dl)	4,1 ± 2,1	4,8 ± 1,8
• Urea plasmática (mg/dl)	133 ± 51	150 ± 42
	4 (30,7)	7 (36,8)

Nº y (%) de pacientes en estadio 5*

AO: aceite de oliva convencional; *De acuerdo a la clasificación KDIGO⁷². No se hallaron diferencias significativas entre grupos.

Tabla II. Principales componentes de «oHo»

Componentes	Valores
ÁCIDOS GRASOS (%):	
• Monoinsaturados (MUFA):	
– Oleico	77,91
– Palmitoleico	0,91
• Poliinsaturados (PUFA):	
– Linoleico	5,67
– Linolénico	0,55
• Saturados (SFA):	
– Palmítico	11,5
– Estearico	2,85
FITOSTEROLES Totales (mg/kg)	1,197
• Beta-sitosterol (%)	95,2
• Campesterol (%)	3
POLIFENOLES (mg/kg)	
• Hidroxitirosol	10,93
• Oleuropeína	0,01
• Vanillina	0,63
• Ferúlico	0,07
OTROS (mg/kg):	
• Alfa-tocoferol (vitamina E)	160,5
• Beta-caroteno (provitamina A)	1,5
GRASAS trans (t)	
• Isómeros t oleicos	0,02%
• Isómeros t linoleicos + t linolénicos	0,02%
CERAS (mg/kg)	38
PROTEÍNAS	0
HIDRATOS DE CARBONO	0
PESTICIDAS Y HERBICIDAS	No detectados

«oHo» es un aceite de oliva virgen extra, de acuerdo al Reglamento CEE 2568/91 y modificaciones posteriores sobre el consumo de grasas vegetales³⁷.

Parámetros analíticos: a) De eficacia: Se evaluaron aquellos relacionados directamente con el Estado de Nutrición (tabla III), como peso e índice de masa corporal (IMC), niveles séricos de proteínas, perfil lipídico y perfil glucídico, así como otros indirectos (cifras séricas de transaminasas y homocisteína); **b) De tolerancia:** Parámetros relacionados con la situación clínica de su ERC (tabla IV).

Tabla III. Efectos de las ingesta de «oHo» durante 30 días sobre parámetros de nutrición en pacientes con ERC. Comparación con el grupo control que no recibió éste aceite de oliva

Parámetros	Momentos de evaluación/grupos			
	Basal (Día 0)		Final (Día +30)	
Nutrición	Control n = 13	«oHo» n = 19	Control n = 13	«oHo» n = 19
PERFIL NUTRICIONAL				
Peso (kg)	66,6 ± 12,9	73,6 ± 10	66,5 ± 13	74 ± 10,8
Índice Masa Corporal (kg/m ²)	27,9 ± 3,2	28,4 ± 4,6	27,8 ± 3,2	28,6 ± 4,8
Proteínas Totales (g/dl)	6,95 ± 0,5	6,9 ± 1,3	6,9 ± 0,5	7,4 ± 0,5 [‡]
Albumina (g/dl)	4,1 ± 0,3	4,1 ± 0,8	4,0 ± 0,3	4,5 ± 0,4*
PERFIL LÍPIDICO:				
Triglicéridos (mg/dl)	112 ± 70,2	129 ± 62,7	115 ± 65,1	132 ± 51,4
Colesterol Total (mg/dl)	187 ± 44,2	192 ± 59,5	188 ± 50,7	214 ± 51,1*
Colesterol-LDL (mg/dl)	115 ± 28,9	114 ± 43,9	115 ± 38	124,3 ± 40
Colesterol-HDL (mg/dl)	49 ± 11	53 ± 16,3	50 ± 11,5	63 ± 20,9**
PERFIL GLUCÍDICO:				
Glucosa (mg/dl)	89,2 ± 9,6	91 ± 14,7	88,5 ± 11,7	94,3 ± 8,6
Insulina (mU/ml)	9,4 ± 6,2	8,2 ± 3,4	10,5 ± 5,8	8 ± 2,7
Índice HOMA	2,1 ± 1,4	1,9 ± 0,97	2,2 ± 1,3	1,9 ± 0,69
Nº y (%) casos con HOMA patológico*	1 (7,7)	2 (10,5)	2 (15,4)	0 (0) [1 (5)]

n: número de casos evaluados; En el momento basal no se detectaron diferencias significativas entre los grupos estudiados; #P = 0,056, *P < 0,05 y **P < 0,01 vs basal y grupo control. El HOMA patológico es definido aquí por valores ≥ 3,9 en mujeres y ≥ 3,5 en hombres. La cifra entre corchetes representa los pacientes con HOMA patológico durante el seguimiento (día + 60) en el grupo «oHo».

Tabla IV. Efectos de la ingesta de «oHo» durante 30 días sobre variables dependientes directamente de ERC

Parámetros	Momentos de evaluación/grupos			
	Basal (Día 0)		Final (Día + 30)	
	Control n = 13	«oHo» n = 19	Control n = 13	«oHo» n = 19
Hemoglobina (g/dL)	12,3 ± 1,5	12,2 ± 0,8	12,3 ± 1,7	12,3 ± 0,8
Calcio (mg/dL)	9,3 ± 0,6	9,7 ± 1,4	9,3 ± 0,6	10,2 ± 0,6
Fósforo (mg/dL)	4,2 ± 1,3	4,8 ± 1,3	4,2 ± 1,1	4,7 ± 1,2
Bicarbonato (mEq/L)	19,8 ± 3,7	21,4 ± 2,2	20,4 ± 3,8	20,9 ± 1,7
Urea (mg/dL)	133 ± 51	150 ± 42	138 ± 65	153 ± 39
Aclaramiento urea (ml/minuto)	8,5 ± 3,4	7,9 ± 2	8,06 ± 4,1	7,06 ± 2,5* [7,3 ± 2,7]
Creat. plasmática (mg/dl)	4,1 ± 2,1	4,8 ± 1,8	4,3 ± 2,2	5,1 ± 1,6
Aclar. creatinina (ml/minuto)	18,9 ± 8,2	17,8 ± 7	19,4 ± 10,3	14,7 ± 6* [16,7 ± 6,7]
PTH intacta (pg/ml)	181 ± 134	216 ± 246	176 ± 85	256 ± 191
GOT (UI/L)	21 ± 10,3	16,5 ± 5,2	17,7 ± 6,9	19,4 ± 4,7* [16,3 ± 4,2]

Creat: creatinina; n: número de casos evaluados. En el momento basal no se detectaron diferencias significativas entre los grupos estudiados; * P < 0,05 vs basal. Las cifras entre corchetes representan los valores obtenidos durante el seguimiento (día + 60).

Todos los parámetros se midieron en el Servicio de Análisis Clínicos de nuestro hospital, usando métodos convencionales de diagnóstico. Las proteínas totales, albúmina y homocisteína fueron evaluadas por nefelometría (Dade, Behring, Germany). Creatinina, urea, glucosa, triglicéridos totales y HDL fueron determinados mediante métodos enzimáticos colorimétricos adaptados a un analizador automático Olympus 5400. El colesterol LDL fue calculado mediante la fórmula de Friedewald. Para la hemoglobina se utilizó un contador ADVIA 120 (Bayer Diagnostic SL). La insulina plasmática fue determinada mediante inmunoanálisis (Axin, Abbott) y la PTH mediante un método de quimioluminiscencia en un analizador DXI 800 (Izasa SA). Para el cálculo del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) se utilizó la fórmula $HOMA-IR = \frac{[insulina (mU/ml) \times glucosa (mmol/L)]}{22,5}$, en donde un elevado índice traduce una baja sensibilidad a la insulina³⁸. Se definió como HOMA patológico aquél $\geq 3,9$ en mujeres y $\geq 3,5$ en hombres. Los aclaramientos de creatinina y urea se calcularon mediante la fórmula general de aclaración (vol min x parámetro en orina/parámetro en sangre).

Otros parámetros clínicos de seguridad y tolerancia

Al finalizar la ingesta de aceite (día + 30) se preguntó a los pacientes por su grado de aceptación de la ingesta de «oHo», así como por la sensación de confort o discomfort experimentada. De igual manera, se registró, usando una escala semi-cuantitativa de pregunta/respuesta, el número de casos que presentaban constipación intestinal (estreñimiento) al inicio y al final del estudio. Se consideró que existía estreñimiento cuando: a) las deposiciones se hacían cada 2 días o más; b) las heces eran de consistencia dura, y c) existían molestias al defecar.

Métodos

Durante el mes previo a la entrada en el estudio, los pacientes se repartieron al azar, por orden de llegada a consulta (impares y pares), en dos grupos de estudio (tabla I): Grupo Control, compuesto por 13 pacientes (orden impar de llegada) que no recibieron «oHo», y Grupo «oHo» formado por 19 pacientes (orden par de llegada a consulta) que recibieron «oHo». En el día -1, se entregaron a cada paciente del grupo «oHo» 4 botellas (2 L) del aceite, suficientes para los 30 días de toma. Cada paciente debía ingerir 60 ml de «oHo»/día, repartidos en 3 tomas, coincidiendo con desayuno, comida y cena. El aceite debería utilizarse siempre en crudo, en ingesta directa o aplicado sobre elementos naturales de su dieta, p.e., pan. Durante el estudio se prohibió a los pacientes tomar cualquier otro aceite crudo, aunque sí podían seguir utilizando sus aceites de fritura o guiso doméstico habituales. A destacar que, por tratarse de Jaén, el uso de aceite de oliva es una práctica rutinaria en toda la población, por lo que se hizo especial hincapié en estas observaciones (tabla I). En los momentos Basal (día 0) y Final (día + 30) del estudio, se valoraron todos los parámetros clínicos y analíticos descritos.

Período de seguimiento

El grupo que tomó «oHo» fue estrechamente vigilado durante los 30 días siguientes a la finalización de la ingesta de este aceite de oliva. Al finalizar este seguimiento (día + 60 tras el inicio del estudio), se volvió a realizar toda la batería de análisis clínicos citados anteriormente para los estudios comparativos entre Control y «oHo».

Análisis estadísticos

Para las variables cuantitativas se calcularon media, mediana, desviación estándar y valores máximos y mínimos. Se agrupó la muestra según el Grupo de estudio y se compararon las diferentes variables medidas en los días 0, + 30 y + 60 mediante test no paramétricos para muestras relacionadas. Posteriormente, se calculó el valor incremental entre el día 0 y día + 30 de diferentes variables y se compararon diferencias entre grupos Control y «oHo» mediante el test de Mann-Whitney para muestras independientes. Se utilizó el test de McNemar para la comparación de proporciones en muestras relacionadas. En aquellas variables que no seguían una distribución normal, como PTH o fosfatasa alcalina, se utilizaron transformaciones logarítmicas. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS® para Windows versión 11.0.

RESULTADOS

Diseño inicial y abandonos del estudio

Este ensayo piloto fue diseñado con el propósito de estudiar los cambios inmunológicos provocados por la ingesta de «oHo», y en base a ello se calculó un tamaño muestral. De los 40 pacientes inicialmente previstos (20 por grupo), solamente 32 cumplieron estrictamente los criterios de inclusión y exclusión. En los primeros 15 días del estudio, se produjeron dos abandonos (1 en el grupo «oHo» y 1 en el grupo Control), por presentar durante este tiempo aumentos continuados de la sintomatología renal previa, que aconsejaron el inicio de diálisis. Tres pacientes del grupo Control abandonaron voluntariamente el estudio por motivos de desplazamiento y los otros 3 abandonaron en el día -1, sin especificar las causas. Dadas las especiales características de inclusión y exclusión,

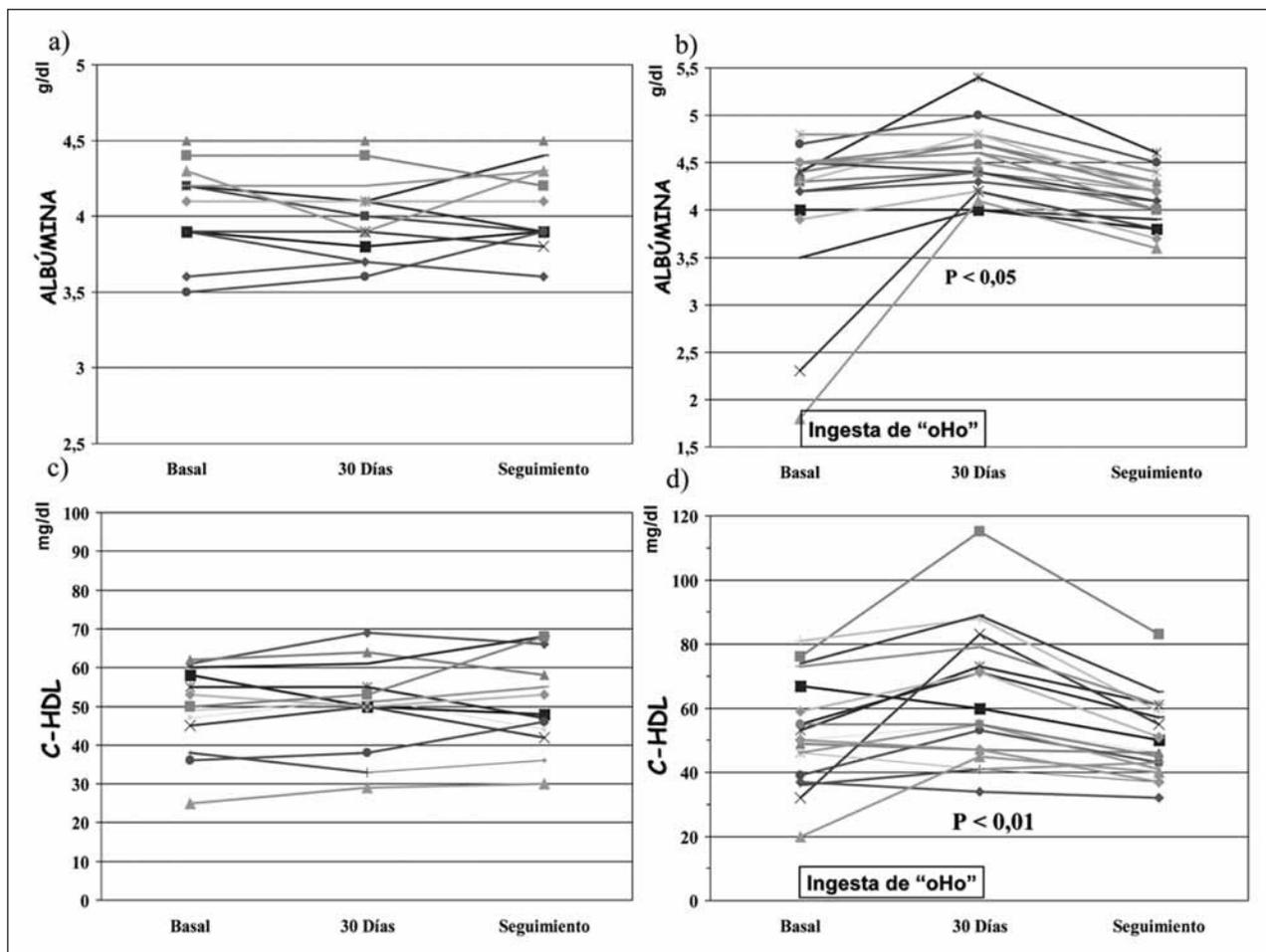


Fig. 1.—Evolución de las cifras séricas de albúmina (a y b) y colesterol HDL (c y d) observadas durante el estudio. Comparación entre el grupo control (a y c) y el que recibió «oHo» (b y d).

junto a la necesidad de recogida de sueros para los estudios inmunológicos en marcha (Parte II del estudio), no se pudieron sustituir por pacientes que presentaran características similares a los inicialmente reclutados.

Características de los pacientes finalmente incluidos

La tabla I muestra las características demográficas y de ERC de la población estudiada. En el momento basal no se detectaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros reflejados en la tabla.

Estado de nutrición: Perfiles de proteínas, lípidos y glúcidos. Índice HOMA

Durante la ingesta de «oHo» se observaron (tabla III) incrementos no significativos en el peso e IMC, así como en los niveles de proteínas plasmáticas totales ($p = 0,056$). Estos aumentos fueron significativos para la albúmina ($p < 0,05$). En el grupo control, estos parámetros disminuyeron ligeramente, pero sin alcanzar significación estadística (tabla III). En el momento + 60 (período de seguimiento en el grupo «oHo»), todos los parámetros nutricionales disminuyeron (datos no mostrados), retornando a valores similares a los basales. A modo de ejemplo demostrativo, las figs. 1a y 1b muestran la evolución de la albúmina durante todo el estudio en ambos grupos.

Los niveles de triglicéridos aumentaron no significativamente en ambos grupos (tabla III). El colesterol total aumentó significativamente ($p < 0,05$) en el grupo «oHo». Los niveles plasmáticos de colesterol LDL no se modificaron en ninguno de los grupos. Las cifras de colesterol HDL aumentaron significativamente ($p < 0,01$), solo en el grupo que ingirió «oHo». Durante el período de seguimiento, las cifras de triglicéridos y LDL aumentaron de manera no significativa en ambos grupos (datos no mostrados), mientras que los valores de colesterol HDL disminuyeron en el grupo «oHo» hasta no mostrar diferencias significativas con el momento basal (figs. 1c y 1d).

No se observaron cambios significativos en el perfil glucídico (tabla III). El grupo control presentó 1 paciente con HOMA patológico en el momento basal, que se incrementó a 2 en el curso del estudio, mientras que los 2 pacientes con HOMA patológico al inicio del estudio en el grupo «oHo» volvieron a la normalidad (tabla III). Al finalizar el período de seguimiento en el grupo «oHo», uno de los pacientes volvió a presentar nuevamente un HOMA patológico (tabla III).

Minerales y otros parámetros relacionados con la ERC

En el grupo «oHo» (tabla IV) se observaron disminuciones significativas ($p < 0,05$) en los aclaramientos de urea y creatinina (sin sintomatología asociada y sin necesidad de cambios en la administración de «oHo»), y no significativas para fósforo y bicarbonato. La figura 2a es representativa de como tras la interrupción de la ingesta de «oHo» (seguimiento, día + 60), los valores descritos retornaron a cifras similares a las basales.

Parámetros de tolerancia y seguridad

Entre los momentos basal (día 0) y final (día + 30), no se observaron modificaciones, en ambos grupos, para los valores referidos a la presión arterial media, transaminasa GPT y homocisteína (datos no mostrados). La GOT aumentó significativamente ($p < 0,05$) en el grupo «oHo», si bien se normalizó en el seguimiento (tabla IV). No se observaron cambios relacionados con el estreñimiento en el grupo control, mientras que en el grupo «oHo» este descendió significativamente durante la ingesta de «oHo» ($p < 0,001$) (fig. 2b). La evaluación del seguimiento (día + 60) en el grupo «oHo» mostró el retorno de las cifras de transaminasas (GOT y GPT) y PTH a los valores basales, en tanto que las cifras de homocisteína aumentaron ($p < 0,05$) (fig. 2b). El porcentaje de pacientes con estreñimiento retornó a los valores basales (fig. 2b) y la presión arterial media (PAM) disminuyó significativamente durante el seguimiento ($p < 0,01$) con respecto al momento basal (fig. 2b). La aceptación de «oHo» fue excelente en todos los casos y no se observaron efectos secundarios relacionados con su ingesta.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio destinado a comprobar los efectos nutricionales de un aceite de oliva en personas con ERC. Los resultados obtenidos indican que el suplemento nutricional con aceite de oliva virgen extra orgánico «oHo» mejora la homeostasis de los compartimentos proteico, lipídico y glucídico, manteniendo una correcta carga energética, y sin efectos secundarios, en los sujetos con ERC avanzada en estadios 4 a 5. Estos efectos desaparecen al finalizar la gestión de «oHo».

En lo que concierne al compartimento proteico (tabla III), la mejoría del estado de nutrición provocada por «oHo» se manifiesta por incrementos casi significativos del peso (media de 400 g), del IMC y

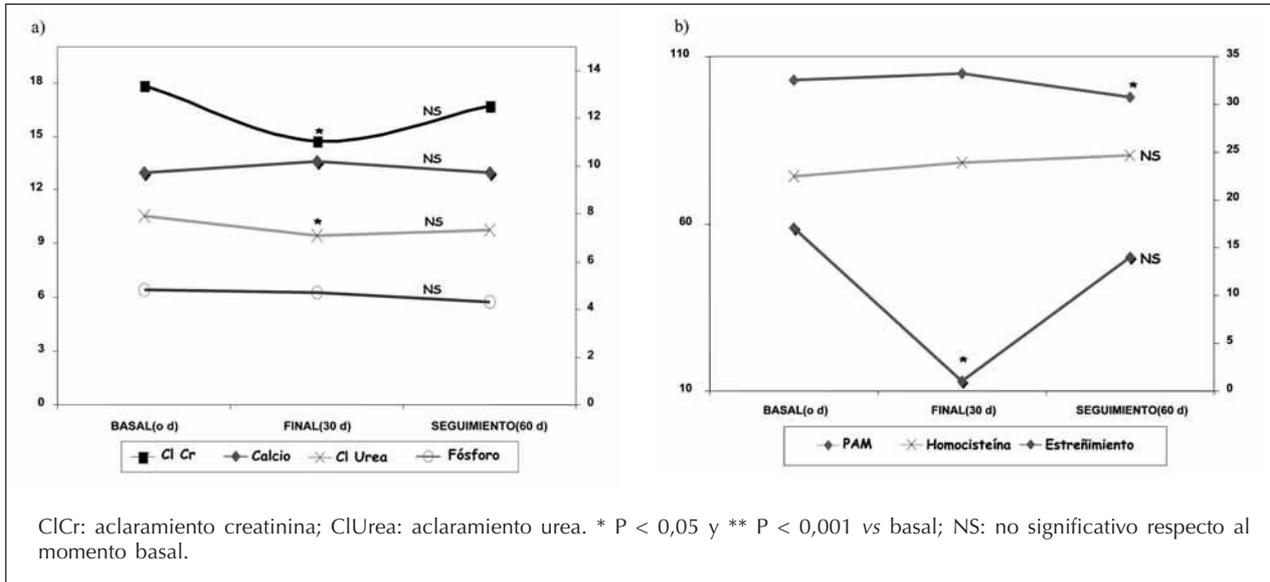


Fig. 2.—Evolución de los aclaramientos de urea y creatinina y niveles de calcio y fósforo (2a) y de los valores referidos a presión arterial media, homocisteína y estreñimiento (2b) observados durante el estudio en el grupo «oHo».

de las cifras de proteínas totales en plasma; aumentos que podrían llegar a ser significativos incrementando el número de pacientes o los tiempos de administración del producto. En cualquier caso, 30 días de administración de «oHo» bastaron para aumentar significativamente las cifras de albúmina plasmática.

Los incrementos de la albúmina observados aquí son similares a los obtenidos con el uso de otros suplementos orales complejos [que contienen grasas, proteínas, antioxidantes y antiinflamatorios¹²] o de emulsiones que contienen aceite de oliva y/o soja aplicadas en NPI^{13,39-41}. Mientras que los métodos citados basan parte de su composición en aminoácidos esenciales, es evidente que «oHo» no contiene ningún tipo de material proteico (tabla II), lo que claramente indica que el mecanismo de recuperación proteica observado en este estudio no está basado en el aporte directo de proteínas o de sus precursores. Afortunadamente, a pesar del notable aumento del estado de nutrición proteica, los incrementos (no significativos) de los niveles de urea en sangre en el grupo «oHo» fueron sensiblemente inferiores a los observados en el grupo control (tabla IV), lo que indica que la ingesta del producto testificado no interfiere con los procesos catabólicos que conducen a la formación exacerbada de urea en los pacientes con ERC. Teniendo en cuenta la estrecha relación entre uremia e hipoalbuminemia⁶, estas acciones de «oHo» podrían contribuir también a la mejora del estado nutricional. Esta mejoría nutricional se consigue en 30 días, lo que contrasta, exceptuando

un ensayo reciente¹³, con la necesidad de tratamientos largos de 3-12 meses para la NPI³⁹⁻⁴¹, y desaparece cuando cesa la administración del producto (fig. 1b). Este último hecho es contrario a lo observado en el grupo control (fig. 1a), corroborando así la realidad de los efectos descritos.

Las repercusiones de los efectos nutricionales de «oHo» sobre el estado inflamatorio de los pacientes con ERC son, por ahora, desconocidas, si bien existe consenso sobre la estrecha relación entre hipoalbuminemia e inflamación en estos pacientes^{4,5,8,9,12}, lo que ya sugiere el posible efecto beneficioso de «oHo».

En lo que concierne al compartimento grasa (tabla III), la mejoría del estado nutricional se manifestó por aumentos significativos del colesterol total, relacionados principalmente con el aumento significativo del colesterol HDL. Estos beneficiosos efectos de «oHo» sobre el perfil lipídico son contrarios a los observados con el uso en NPI de emulsiones de aceite de oliva, en donde el contenido plasmático grasa total disminuyó en un 50% y se acompañó de incrementos significativos en los niveles de LDL y disminuciones significativas del colesterol HDL¹³. Otros estudios de NPI con emulsiones de aceite de soja³⁹ o con emulsiones sin suplemento de aminoácidos⁴¹, tampoco demuestran afectar la composición plasmática de lípidos en pacientes hemodializados. Igualmente, aunque los efectos del AO convencional sobre los niveles de colesterol HDL en sujetos sin ERC son controvertidos¹⁵⁻²¹, un ensayo describe la ausencia de efectos de un AO sobre los niveles

de colesterol total y colesterol HDL en situación patológica de ERC²².

La realidad de estos efectos de «oHo» sobre el colesterol HDL, queda expuesta en la figura 1d en donde, contrariamente a lo sucedido en el grupo control (fig. 1c), la interrupción del producto condujo a descensos en los niveles del mismo. En consecuencia, y dado el reconocido carácter protector cardiovascular adscrito al HDL en los pacientes con ERC⁴², los efectos de «oHo» sobre este parámetro deben de ser considerados en su probable dimensión preventiva del riesgo cardiovascular.

En lo referente al metabolismo glucídico, se observó una anecdótica disminución en el número de pacientes que presentaban HOMA patológico al inicio del estudio, acompañada de recaída durante el seguimiento (tabla III), sugiriendo así los efectos positivos del producto sobre la RI. Dado que las acciones del AO convencional sobre el HOMA-IR son controvertidas^{20,23-29}, habrá que esperar a estudios más amplios para aclarar esta situación.

En resumen, teniendo en cuenta que hipoalbuminemia, niveles bajos de HDL y resistencia a la insulina son potentes factores de predicción de riesgo cardiovascular, morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC^{1-13,42}, los efectos descritos aquí para «oHo» ofrecen una nueva alternativa preventiva y/o terapéutica, siempre con la cautela debida, para estos pacientes.

La tolerancia fue excelente y no se observaron efectos clínicos indeseables relacionados con el producto. La ingesta de «oHo» durante 30 días no modificó la cifras de hemoglobina, ni el perfil mineral, ni las cifras plasmáticas de urea y creatinina (a pesar del aumento de las proteínas), si bien se observaron disminuciones significativas en los aclaramientos de urea y creatinina al final de su administración (tabla IV). En relación a estas últimas variaciones funcionales, es claro que: 1º) ya desde el momento basal, y por azar de la randomización, el número de pacientes en estadio V era mayor en el grupo «oHo» (tablas I y IV); 2º) el descenso de los aclaramientos no se acompañó de otras alteraciones, como disminución de diuresis, ni aumento de acidosis, ni acentuación de hiperpotasemia (datos no mostrados); 3º) estas cifras retornaron a los valores basales cuando cesó la administración de «oHo» (fig. 2a); 4º) no se han descrito nunca efectos nefrotóxicos relacionados con la ingesta de AO. Es evidente que, dado su estado de insuficiencia renal avanzada, estos pacientes no tienen márgenes de adaptación fisiológica ante la sobrecarga alimenticia provocada por «oHo». En cualquier caso, la existencia de estos hechos debe de ser tenida en cuenta, y verificada en estudios más extensos, sobre todo, lógicamente, en enfermos en pre-diálisis.

Otros tres hechos llaman la atención en este estudio preliminar: 1º) la drástica disminución del porcentaje de pacientes con estreñimiento durante la ingesta de «oHo» es un hecho contundente (fig. 2b), que sin duda repercute en la calidad de vida diaria de los pacientes con ERC; 2º) los valores de fósforo no se modificaron o tendieron a disminuir (fig. 2a), a pesar de la mejoría del estado de nutrición, y 3º) resulta también sorprendente el comportamiento de la presión arterial media que, si haberse modificado durante la ingesta de «oHo», disminuyó significativamente durante el período de seguimiento (fig. 2b). Aunque no encontramos explicación a este hecho, parece claro que el AO convencional no reduce la tensión sanguínea en pacientes con ERC²² bajo tratamientos con hipotensores específicos.

Finalmente hay que resaltar que las necesidades nutritivas del paciente con ERC tienen, a veces, poco que ver con las de los sujetos sanos. De esta manera, la paradoja que sostiene que, contrariamente a lo que ocurre en los sanos («reverse epidemiology»), el peor pronóstico vital de los pacientes con ERC está directamente relacionado con cifras bajas de IMC, presión sanguínea y bajas concentraciones séricas de colesterol, homocisteína y creatinina, plantea la necesidad de estudios intervencionistas destinados a corroborar si la ganancia de peso en los pacientes con ERC puede incrementar su supervivencia y calidad de vida¹. Además, los estudios inmunológicos en marcha, podrán aclarar otras incógnitas relacionadas con el estado de nutrición y con los efectos de «oHo».

AGRADECIMIENTOS

Gracias al esmero y la profesionalidad de las enfermeras Francisca Muelas Ortega y Sagrario Jiménez Jiménez, y al esfuerzo coordinador y altruista de María Teresa Jódar Mejía (Bioaveda I+D+i).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB: Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 81: 543-54, 2005.
2. Lim VS, Kopple JD: Protein metabolism in patients with chronic renal failure: role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 58: 1-10, 2000.
3. Ikizler TA: Protein and energy: recommended intake and nutrient supplementation in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 17: 471-8, 2004.
4. Mitch WE: Proteolytic mechanisms, not malnutrition, causes loss of muscle mass in kidney failure. *J Ren Nutr* 16: 208-11, 2006.
5. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Rosales L, Levin NW, Mitch WE; HEMO Study Group NIDDK: Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 65: 1408-15, 2004.

6. Movilli E, Zani R, Carli O, Sangalli L, Pola A, Camerini C, y cols.: Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentration and decreases kinetically evaluated protein intake in hemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1719-22, 1998.
7. Arima H, Nakamoto H, Okada S, Inoue T, Kobayashi K, Shoda J y cols.: Risk factors for vascular complications in patients on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 22: 22: 192-7, 2006.
8. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA: Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 43: 61-6, 2004.
9. Danielski M, Ikizler TA, McMonagle E, Kane JC, Pupim L, Morrow J, Himmelfarb J: Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 42: 286-94, 2003.
10. Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, Ikizler TA: Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 17: 3149-57, 2006.
11. Leon JB, Albert JM, Gilchrist G, Kushner I, Lerner E, Mach S y cols.: Improving albumin levels among hemodialysis patients: a community-based randomised-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 48: 28-36, 2006.
12. Kalantar-Zadeh K, Braglia A, Chow J, Kwon O, Kuwae N, Colman S y cols.: An anti-inflammatory and antioxidant nutritional supplement for hypoalbuminemic hemodialysis patients: a pilot/feasibility study. *J Ren Nutr* 15: 318-31, 2005.
13. Cano NJM, Saingra Y, Dupuy AM, Lorec-Penet AM, Porugal H, Lairon D y cols.: Intradialytic parenteral nutrition: comparison of olive oil versus soybean oil-based lipid emulsions. *Br J Nutr* 95: 152-9, 2006.
14. Pérez-Jiménez F: International Conference on the healthy effects of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 35: 421-4, 2005.
15. Marrugat J, Covas MI, Fito M, Schroder H, Miró-Casas E, Gimeno E y cols.: Effects of differing phenolic content in dietary olive oil on lipids and LDL oxidation: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 43: 140-7, 2004.
16. Weinbrenner T, Fitó M, De la Torre R, Sáez GT, Rijken P, Tormos C y cols.: Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J Nutr* 134: 2314-21, 2004.
17. Cullinen K: Olive oil in the treatment of hypercholesterolemia. *Med Health RI* 89: 113, 2006.
18. Gardner CD, Kraemer HC: Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 1917-27, 1995.
19. Mensink RP, Katan MB: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12: 911-9, 1992.
20. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, Beilin LJ: Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 71: 1085-94, 2000.
21. Pedersen A, Baumstark MW, Marckmann P, Gylling H, Sandström B: An olive oil-rich diet results in higher concentrations of LDL cholesterol and a higher number of LDL subfraction particles than rapeseed oil and sunflower oil diets. *J Lipid Res* 41: 1901-11, 2000.
22. Svensson M, Christensen JH, Solling J, Schmidt EB: The effect of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 44: 77-83, 2004.
23. Garg A: High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 67 (3 Supl.): 577S-82S, 1998.
24. Rivellese AA, De Natale C, Lilli S: Type of dietary fat and insulin resistance. *Ann NY Acad Sci* 967: 329-35, 2002.
25. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G y cols.: Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 292: 1440-6, 2004.
26. Pérez-Martínez P, Pérez-Jiménez F, Bellido C, Ordovás JM, Moreno JA, Marín C y cols.: A polymorphism exon 1 variant at the locus of the scavenger receptor class B type I (SCARB1) gene is associated with differences in insulin sensitivity in healthy people during the consumption of an olive oil-rich diet. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2297-300, 2005.
27. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, Carmichael S, Vitolins MZ, Rewers MJ y cols.: Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 65: 79-87, 1997.
28. Risérus U, Vessby B, Arnlov J, Basu S: Effect of cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr* 80: 279-83, 2004.
29. Larsen TM, Toubro S, Gudmundsen O, Astrup A: Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. *Am J Clin Nutr* 83: 606-12, 2006.
30. Whitehead SA, Rice S: Endocrine-disrupting chemicals as modulators of sex steroid synthesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20: 45-61, 2006.
31. Cabras P, Caboni P, Cabras M, Angioni A, Russo M: Rotenone residues on olives and in olive oil. *J Agric Food Chem* 50: 2576-80, 2002.
32. Dahl NV: Herbs and supplements in dialysis patients: panacea or poison? *Semin Dial* 14: 186-92, 2001.
33. Gracia-Trabanino R, Domínguez J, Jansa JM, Oliver A: Proteinuria y fallo renal crónico en la costa de El Salvador: detección con métodos de bajo coste y factores asociados. *Nefrología* 25: 31-8, 2005.
34. Burrowes JD, Van Houten G: Use of alternative medicine by patients with stage 5 chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 12: 312-25, 2005.
35. Villarrubia VG, González Álvarez P, Costa LA, Torres Morales J: ¿Aceite de oliva o aceites de oliva? El error de creer que solo hay un aceite de oliva. Información técnica sobre composición química y repercusiones del aceite de oliva sobre la salud humana. (Accesible desde 2006 en: <http://www.bioveda.com/salud/aceitesoaceites.pdf>).
36. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J y cols.: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089-100, 2005.
37. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Subdirección General de Planificación Alimentaria. I.1. Disposiciones generales relativas a los aceites vegetales comestibles. Disposiciones comunitarias. (Disponible en: <http://www.mapa.es/alimentacion/pags/calidad/aceites/pdf/I1.pdf>).
38. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-9, 1985.
39. Cano N, Labastie-Coeyrehoucq J, Lacombe P, Stroumza P, Di Costanzo-Dufetel J, Durbec JP y cols.: Peridialytic parenteral nutrition with lipids and amino-acids in malnourished hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 52: 726-30, 1990.
40. Czekalski S, Hozejowski R: Intradialytic amino acids supplementation in hemodialysis patients with malnutrition: results of a multicenter cohort study. *J Ren Nutr* 14: 82-8, 2004.
41. Cano N, Luc G, Stroumza P, Lacombe P, Durbec JP: Serum lipoprotein changes after prolonged Intralipid, infusion in malnourished hemodialysis patients. *Clin Nutr* 13: 111-5, 1994.
42. Kaysen GA: Dyslipidemia in chronic kidney disease: causes and consequences. *Kidney Int* 70 (S104): S55-S58, 2006.