

Malnutrición protéica en la uremia

R. MARCEN, R. MARTIN DEL RIO*, R. MATESANZ, J. L. TERUEL, C. QUEREDA, J. ORTUÑO.

Servicio de Nefrología.

* Departamento de Investigación.

Centro Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

La malnutrición protéica constituye un hecho frecuente en la uremia, su incidencia exacta es desconocida, dependiendo de los parámetros que se valoren. Hemos evaluado el estado de nutrición en 25 enfermos en I. R. C. no dializados (con dieta de 40 grs. de proteínas), 18 enfermos en HD en situación estable (dieta libre) y 21 sujetos sanos. El peso, la albúmina y transferrina séricas y los niveles de aminoácidos plasmáticos fueron los parámetros de nutrición utilizados.

Se encontraron niveles bajos de proteínas totales ($p < 0.01$), albúmina y transferrina respecto al control en ambos grupos ($p < 0.001$), pero la albúmina estuvo dentro de los valores teóricos normales en la mayor parte de los enfermos. Treonina, valina, leucina, isoleucina y el cociente valina/glicina también estaban descendidos en los dos grupos ($p < 0.001$) mientras que citrulina, ácido aspártico, prolina, 1 y 3 metilhistidina estaban elevados. En el grupo de el HD hubo además un descenso de fenilalanina, lisina e histidina ($p < 0.05$) pero el cociente tirosina/fenilalanina era normal.

Nuestros resultados sugieren la existencia de signos de malnutrición en la uremia. La HD no mejora estas anomalías a pesar de una dieta con un contenido protéico de $1, 14 \pm 0,38$ g/Kg. de peso y día.

Palabras clave: Uremia, albúmina, transferrina, aminoácidos, malnutrición.

SUMMARY

Poor nutritional status has been described in uremia, but its incidence is unknown. Nutritional status was assessed in 25 patients on chronic renal failure never dialyzed previously, group 1 (on a diet of 40 g/day of protein) and group 2, 18 patients on chronic HD (free diet). Body weight, serum albumin, transferrin and plasma amino acid were the parameters used.

Low serum total proteins ($p < 0.01$), albumin and transferrin were present in the two groups in respect to the control ($p < 0.001$) but serum albumin was within normal range in most. Threonine, valine, leucine, isoleucine and the quotient valine/glycine were subnormal ($p < 0.001$) in the two groups. Citruline, aspartic acid, proline, glycine, 1 and 3 methylhistidine were increased. In the HD group there were also a decrease in phenylalanine, lysine and histidine ($p < 0.05$) but the quotient tyrosine/phenylalanine was normal. Our results suggest that features of malnutrition are common in uremia. The HD do not improve these abnormalities although the patients were given with a protein content of 1.14 ± 0.38 g/Kg/day.

Key words: Uremia, albumin, transferrin, amino acids, malnutrition

INTRODUCCION

Se han descrito con relativa frecuencia en enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) descenso de peso y masa muscular, así como alteraciones bioquímicas sugestivas de malnutrición protéica, tanto en enfermos no sometidos a tratamiento dialítico, es decir, prediálisis,^{1, 6} como en aquellos tratados con hemodiálisis^{2, 4, 7, 11}. Las alteraciones bioquímicas descritas son: descenso de los niveles plasmáticos de algunos aminoácidos esenciales (AAE) treonina, valina, leucina, isoleucina, con aumento de metionina; y descenso intracelular de treonina, valina, lisina, histidina, carnosina y tirosina con aumento de fenilalanina y ac. aspártico^{14, 15}.

El presente trabajo es una valoración del estado de nutrición de un grupo de enfermos en IRC no dializados y de otro grupo de enfermos en IRC en tratamiento con hemodiálisis periódicas.

MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado dos grupos de enfermos en IRC en los que se evaluó el estado de nutrición. El grupo 1 estaba constituido por 25 enfermos en prediálisis, 16 varones y 9 hembras, de edades comprendidas entre 20 y 65 años (43,7 ± 13 años) con una creatinina sérica de 8,2 ± 2,73 mg/dl. y en situación clínica estable. La etiología de la enfermedad que condujo a la I. R. C. está reflejada en la tabla I. Todos los casos estaban en tratamiento con una dieta de 40 grs. de proteínas/día, suplementos de calcio, hidróxido de aluminio e hipotensores y diuréticos en algunos casos.

El grupo 2 lo constituían 18 enfermos en hemodiálisis (HD), 10 varones y 8 hembras, de edades comprendidas entre 16 y 59 años (41,6 ± 11,8 años) con similar pauta de diálisis (4 horas x 3/semana) y con un promedio de estancia en el programa de hemodiálisis periódicas de 30,2 ± 12 meses. Como en el grupo 1, la enfermedad que condujo a la I. R. C. queda señalada en la tabla 1. Todos estaban en situación clínica estable, sin procesos clínicos intercurrentes ni pérdidas de peso en los últimos 6 meses, con una dieta libre en calorías y proteínas, administrándose suple-

TABLA I

ENFERMEDAD QUE CONDUJO A LA IRC

	<u>Grupo 1</u>	<u>Grupo 2</u>
	n	n
— GN	5	7
— Nefropatía Intersticial	3	2
— Nefroangioesclerosis	6	3
— Uropatía obstructiva	3	—
— Poliquistosis renal	2	1
— Otras	6	5
TOTAL	25	18

GN = Glomerulonefritis, Grupo 1 = Prediálisis; Grupo 2 = HD.

mentos de calcio, hidróxido de aluminio e hipotensores en aquellos casos que era necesario. La ingesta alimenticia se evaluó mediante encuesta de la dieta de tres días consecutivos.

En el Grupo 1 se valoró el peso corporal relativo (peso real/peso standard x 100). En el Grupo 2 se consideró el peso corporal deseado (peso real post-diálisis/peso seco x 100). En todos los casos se determinaron los siguientes parámetros: hemoglobina, urea, creatinina, proteínas totales, albúmina, colesterol, triglicéridos, transferrina y aminoácidos plasmáticos. Las proteínas totales, albúmina, colesterol, triglicéridos, se midieron mediante un autoanalizador (SMAC-20). La transferrina se midió por inmunodifusión radial. Los aminoácidos plasmáticos se determinaron mediante cromatografía de intercambio iónico, mediante un autoanalizador automático Beckman 121 MB, según método previamente descrito¹⁶.

Los resultados se compararon con los valores normales del laboratorio y con 21 sujetos normales del personal del Servicio de Nefrología, que sirvió como grupo control.

En los estudios estadísticos se utilizó el test de Student para comparación entre grupos. Los resultados se expresaron como media ± desviación standard (x ± DS).

RESULTADOS Tablas II, III y IV

Grupo 1 (25 enfermos en prediálisis). El peso corporal relativo estaba dentro de los límites normales en 16 casos, en 7 era superior (>10%) y solamente en 2 era inferior al correspondiente por talla y sexo. La Hb sérica fue de 10,5 ± 2,75 gr/dl. Las proteínas totales estaban descendidas respecto al control (p < 0.01). La albúmina y la transferrina también eran inferiores respecto al grupo control de sujetos sanos (p > 0.001). Sin embargo las proteínas totales estaban por debajo del rango teórico normal del laboratorio (6-8gr/dl.), solamente en 3 enfermos, la albúmina estaba por debajo del rango normal (3, 5-5 gr/l.) solamente en 4 enfermos (16 %) y la transferrina (200-400 mg./dl.) en 12 enfermos 48%. También estaban descendidos los aminoácidos esenciales (AAE), treonina, valina, isoleucina y leucina (p < 0.001) y los aminoácidos no esenciales (AANE), ac. aspártico, prolina (p < 0.001), citrulina (p < 0.001), glicina y arginina (p < 0.02). Los cocientes tirosina/fenilalanina y valina/glicina también estaban descendidos respecto al grupo control (p < 0.001).

Grupo 2 (18 enfermos en HD). La ingesta protéica fue de 1.14 ± 0.38 gr/Kg. y la ingesta calórica de 23.7 ± 8.4 Kcal./Kg. x día. El peso corporal post-diálisis estaba en todos los casos dentro de los límites adecuados. La Hb. fue de 8.78 ± 1.2 gr/dl. Tanto las proteínas totales como la albúmina y la transferrina estaban significativamente descendidas respecto al grupo control (p < 0.001), no obstante las proteínas totales y la albúmina estuvieron siempre dentro de los límites de valores normales y la transferrina estaba por debajo de esos límites en 13 casos (72 %).

TABLA II

PARAMETROS DE NUTRICION

	Control n = 21	Grupo 1 n = 25	Grupo 2 n = 18
Proteínas totales	6.9 ± 0.3	6.4 ± 0.7	6.3 ± 0.3
Albúmina	4.6 ± 0.2	3.9 ± 0.6	4 ± 0.3
Transferrina	298 ± 84	197 ± 42	175 ± 49
Tirosina/Fenilalanina	0.9 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.2
Valina/Glicina	1.2 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2

Grupo 1 = Prediálisis; Grupo 2 = HD.

TABLA III

NIVELES PLASMATICOS DE AAE (μmol/l)

	Control n = 21	Grupo 1 n = 25	Grupo 2 n = 18
Treonina	156.1 ± 32.7	99.8 ± 44.5	112.5 ± 61.3
Valina	240.8 ± 52.1	157.1 ± 31.6	150.2 ± 36.7
Metionina	22.8 ± 6.7	23.5 ± 4	21.4 ± 10
Isoleucina	59.5 ± 13	41.9 ± 13	46.5 ± 28.2
Leucina	116.6 ± 19.8	80.8 ± 18	64 ± 27.4
Fenilalanina	60.5 ± 13.3	65.4 ± 18	50.2 ± 15.1
Lisina	174.4 ± 31.5	153.2 ± 50	145.7 ± 50.6
Triptófano	50.9 ± 20	42.1 ± 28	19.1 ± 7.8
Histidina*	76.7 ± 13.5	80.6 ± 14.8	63.8 ± 19.3

* Histidina está considerado como AAE en la IRC. Grupo 1 = Prediálisis. Grupo 2 = HD.

TABLA IV

NIVELES PLASMATICOS DE AAE (μmol/l)

	Control n = 21	Grupo 1 n = 25	Grupo 2 n = 18
Taurina	99.9 ± 28.8	111.0 ± 12	158.2 ± 117.5
Ac. aspártico	8.3 ± 2.3	26.3 ± 17.3	18 ± 9
Serina	121.8 ± 23.8	89.4 ± 23.8	77 ± 19
Asparragina	175.6 ± 77.2	235.4 ± 144	106.7 ± 68
Glutamina	330.5 ± 190.2	446.8 ± 214.8	280.5 ± 134.8
Prolina	189.3 ± 60.8	292.7 ± 113	269.5 ± 95.5
Ac. Glutámico	149.5 ± 44.8	94.5 ± 62.5	108.7 ± 108.7
Citrulina	26.8 ± 6.3	98.2 ± 26.3	94.2 ± 31.4
Glicina	222.5	277.2 ± 89.3	294.5 ± 109.3
Alanina	318.7 ± 52.7	332.2 ± 83.0	303.8 ± 112.0
Tirosina	55.7 ± 13.2	35.3 ± 13.2	35.9 ± 11.6
Ornitina	82.5 ± 30.3	85.5 ± 26.5	69.1 ± 18.2
1-Metilhistidina	—	26.6 ± 22.9	29.6 ± 24.8
3-Metilhistidina	—	36.1 ± 16	36.1 ± 9.5
Arginina	63.1 ± 14.9	78 ± 22.4	74.6 ± 44.2

Grupo 1 = Prediálisis; Grupo 2 = HD.

Había un descenso de gran parte de los AAE: treonina, valina, leucina, triptófano ($p < 0.001$), fenilalanina, lisina e histidina ($p < 0.05$). Solamente la serina estuvo descendida dentro de los AANE ($p < 0.001$). Ac. aspártico, citrulina ($p < 0.001$), prolina y glicina ($p < 0.001$) estaban elevadas respecto al control. No hubo diferencias entre este grupo y el control respecto al cociente tirosina/fenilalanina, pero el cociente valina/glicina estaba descendido ($p < 0.001$).

Grupo 1 vs. Grupo 2. La Hb fue inferior en el Grupo 2 ($p < 0.02$). No hubo diferencias en los valores de albúmina y transferrina. Había un descenso significativo en el Grupo 2 de los AAE: leucina, fenilalanina, triptófano e histidina y también estaban descendidos los AANE asparragina, glutamina y ornitina. El cociente tirosina/fenilalanina se normalizó en el Grupo 2 y era significativamente superior al grupo 1. ($p < 0.01$).

DISCUSION

La incidencia de malnutrición protéica en la uremia es difícil de determinar, dependiendo fundamentalmente de los criterios utilizados en el diagnóstico (antropométricos, bioquímicos o ambos). Mediante métodos antropométricos la incidencia de malnutrición en enfermos en diálisis se estimó en el 19 %⁶, mientras que en otra serie el 97 % de los enfermos tenía al menos un parámetro de nutrición alterado¹⁰. Mediante parámetros bioquímicos, la albúmina estuvo por debajo de los niveles normales en el 33 % de enfermos no dializados³ y la transferrina entre el 16 % en esta misma serie y el 81 %¹¹. En nuestro estudio solamente hemos usado el peso como parámetro antropométrico. Este parámetro en el caso de la IRC tiene una importancia relativa ya que puede ser mantenido en límites normales a expensas de un aumento del agua corporal total¹⁷. La albúmina estuvo descendida en muy pocos casos y la transferrina en el 44 % de los enfermos en prediálisis y en el 72 % de los enfermos en HD, que son valores intermedios a los reseñados.

Se ha considerado que la transferrina es el índice mejor y más sencillo en el diagnóstico de la malnutrición protéico-calórica¹⁸; no obstante, su descenso en sujetos en HD teóricamente bien nutridos hizo que se pensase en una relación con la función renal¹. Ooi y col.,¹² creen que fundamentalmente la transferrina sérica está en relación con el estado de nutrición y no con la función renal; otros autores además encontraron una relación de la transferrina con el cociente AAE/AANE¹³. Para Milman¹⁹, estaría asociada con el metabolismo del hierro por lo que no tendría importancia como indicador del estado de nutrición.

Aunque la significación de los niveles plasmáticos de aminoácidos no es clara, parece que el descenso de los niveles de treonina, valina, leucina e isoleucina implicaría malnutrición protéica ya que los hallazgos en IRC son análogos a los obtenidos en síndromes de malnutrición protéica²⁰. Las alteraciones en los niveles de aminoácidos en nuestros enfermos son semejantes a algunas descritas previamente^{9, 14, 15, 21, 22} aunque difieren de otras^{1, 3, 4, 7, 23, 24}. En los enfermos sometidos a HD, las alteraciones en los niveles de AAE fueron más importantes que en el grupo de prediálisis, pudiendo ser debido a pérdidas por el dializador calculadas en 0,5-1,3 g/m²/hora²⁴, aunque para Tepper y col.²⁵ estas pérdidas son poco importantes. El cociente valina/glicina, al parecer afectado también por la propia uremia¹, estuvo descendido en ambos grupos de enfermos. El cociente tirosina/fenilalanina, descendido en el grupo prediálisis, es casi normal en el grupo de HD a expensas de un descenso de la fenilalanina plasmática; este descenso podría ser producido por una pérdida por el dializador, por un desbloqueo del enzima fenilalanina-hidroxilasa con una mayor producción de tirosina que no es detectada en plasma o por un ingreso de fenilalanina en la célula. Este hecho no ha sido observado previamente^{7, 14, 21}. La hemodiálisis no influyó en los niveles de 1 y 3 metilhistidina⁷; esta última se considera en el hombre un buen índice de destrucción muscular o al menos de «turnover» aumentado²⁶.

En nuestra serie hemos comprobado la alteración de algunos parámetros de nutrición que la HD no corrige. Las causas de estas alteraciones posiblemente son multifactoriales⁵ y en opinión de algunos ni las alteraciones de los niveles de albúmina y transferrina⁵, ni las alteraciones en los aminoácidos podrían ser explicadas por una ingesta inadecuada de proteínas^{2, 22} y serían debidas a alteraciones metabólicas producidas por la uremia²⁷. Creemos que el presente trabajo es el punto de partida necesario para el estudio de la nutrición en los enfermos urémicos en nuestro medio.

BIBLIOGRAFIA

1. KOPPLE, J. D.; SWENDSEIS, ME.: «Protein and amino acid metabolism in uremic patients undergoing maintenance hemodialysis». *Kidney Int.* 7 (Suppl. 2): 64-72, 1975.
2. BERGSTRÖM, J.; FÜRST, P.; NOREE, L. O.; VINNARS, E.: «Intracellular free amino acids in uremic patients as influenced by amino acid supply». *Kidney Int.* 7: 345-348, 1975.
3. BLUMENKRANTZ, M. J.; KOPPLE JD & VA Cooperative Dialysis study participants; «Incidence of nutritional abnormalities in uremic patients entering dialysis therapy». *Kidney Int.* 10: 514, 1976.
4. PHILLIPS, M. E.; HAVARD, J.; HOWARD, J. P.: «Oral essential amino acid supplementation in patients on maintenance hemodialysis». *Clin. Nephrol.* 9: 241-248, 1978.
5. BLUMENKRANTZ, M. J.; KOPPLE J. D.; GUTMAN, R. A.; CHAN, J. K.; BALBOUR, G. L.; ROBERTS, C. SHEN, H.; GANDHI, V. S.; TUCKER, C. T.; CURTIS, F. K.; COBURN, J. W.: «Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure». *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 1567-1585, 1980.

6. BANSAL, V. K.; POPLI, S.; PICKERING, J. ING. T. S.; VERTULLO, LL.; HANO, J. E.: «Protein-caloric malnutrition and cutaneous anergy in hemodialysis maintained patients». *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 1608-1611, 1980.
7. GIORDANO, C.: «Diet and aminoacids in uraemia». *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.* 9: 419-436, 1972.
8. HEIDLAND, A.; KULT, J.: «Long-term effects of essential amino acids supplementation in patients on regular dialysis treatment». *Clin. Nephrol.* 3: 234-239, 1975.
9. COUNAHAM, R.; EL-BISHTI, M.; COX BP.; OGG CS.; CHANTLER, C.: «Plasma amino acids in children and adolescents on hemodialysis». *Kidney Int.* 10: 471-477, 1976.
10. RICHARDS, V.; HOBBS, C.; MURRAY, T.; MULLEN, J.: «Incidence & sequelae of malnutrition (MNUT) in chronic hemodialysis (HD) patients». *Kidney Int.* 14: 683, 1978.
11. THUNBERG, B. J.; SWAMY, A. P.; CESTERO, R.U.M.: «Cross-sectional and Longitudinal nutritional measurements in maintenance hemodialysis patients». *Am. J. Clin. Nutr.* 34: 2.005-2.012, 1981.
12. OOI, B. S.; DAROCY A. F.; POLLACK, V. E.: «Serum transferrin levels in chronic renal failure». *Nephron* 9: 200-207, 1972.
13. YOUNG, G. A.; CHEM, C.; OLI, H. I.; DAVIDSON, A. A.; PARSONS, F. M.: «The effects of calorie and essential amino acid supplementation on plasma proteins in patient with chronic renal failure». *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 1.802-1.807, 1978.
14. BERGSTRÖM, J.; FÜRST, P.; NOREE, L-O; VINNARS, E.: «Intracellular free amino acids in muscle tissue of patients with chronic uraemia: effect of peritoneal dialysis and infusion of essential amino acids». *Clin. Sci. Mol. Medicine* 54: 51-60, 1978.
15. ALVSTRAND, A.; BERGSTRÖM, J.; FÜRST, P.; GERMAIS, G.; WIDSTAM, V.: «Effect of essential amino acid supplementation on muscle and plasma free amino acids in chronic uraemia». *Kidney Int.* 14: 323-329, 1978.
16. MARTIN DEL RIO, R.; LATORRE, A.: «Presence of -aminobutyric acid in rat ovary». *J. Neurochem.* 34: 1.584-1.586, 1980.
17. ATTMAN, P-O; EWALD, J.; ISAKSSON, B.: «Body composition during long-term treatment of uremia with amino acid supplemented low-protein diet». *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 801-810, 1980.
18. Mc FARLANE, H.; OGBEIDE, M. I.; REDDY, S.; ADCOCK, K. J.; ADESHINA, H.; GURNEY, J. M.; COOKE, A.; TAYLOR, G. O.; MORDIE, J. A.: «Biochemical assessment of protein-calorie malnutrition». *Lancet* i: 392-394, 1969.
19. MILMAN, N.: «Plasma transferrin and the relation to iron status in patients with chronic uremia». *Clin. Nephrol.* 16: 314-320, 1981.
20. VITERI, F. E.; TORUN, B.: «Protein-calorie malnutrition. Modern nutrition in health and disease». Edited by Goodhart/Shils. Pp. 697-720. Philadelphia, 1980.
21. ZIMMERMANN, E. W.; MEISINGER, E.; WEINEL, B.; STRAUCH, M.: «Essential amino acid/Ketoanalogue supplementation: an alternative to unrestricted protein intake in uremia». *Clin. Nephrol.* 11: 71-78, 1979.
22. CHAMI, J.; REIDENBERG, M. M.; WELLNER, D.; DAVID, D. S.; RUBIN, A. L.; STENZEL, K. H.: «Essential amino acid metabolism in maintenance dialysis patients». *Kidney Int.* 10: 515, 1976.
23. DELAPORTE, C.; JEAN, G.; BROYER, M.: «Free plasma and muscle amino acids in uremic children». *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 1.647-1.651, 1978.
24. KLUTHE, Q.; LÜTTGEN, F. M.; CAPETIANU, T.; HEINZE, V.; KATZ, N.; SÜDHOFF, A.: «Protein requirements in maintenance hemodialysis». *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 1.982-1.980, 1978.
25. TEPPER, T.; VAN DER HEM, G. K.; TUMA, G. J.; ARISZ, L.; DONKER, A. A. J.: «Loss of amino acids during hemodialysis: quantitative and qualitative investigations». *Clin. Nephrol.* 10: 16-20, 1978.
26. RENNIE, M. J.; NATHAN, M.; EDWARDS, R. H. T.; ROSOCHOSKI, S.; BATES, P.- MILLWARD, D. J.: «Intracellular, plasma and urine 3-methylhistidine as an index of muscle wasting and repair». In: *Amino acid analysis* edited by JM. Rattenbury pp 210-224. Ellis Horwood Ltd. New York, 1981.
27. HECKING, E.; KÖHLER, H.; ZOBEL, R.; LEMMEL, E-M.; MADER, H.; OPFERKUCH, W.; PRELLWITZ, W.; KEIM, H. J.; MÜLLER, D.: «Treatment with essential amino acids in patients on chronic hemodialysis: a double blind cross-over study». *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 1.821-1.826, 1978.