

Malnutrición proteica y pérdidas de aminoácidos durante la hemodiálisis

R. MARCEN, R. MARTIN DEL RIO *, J. L. TERUEL, P. GARCIA COSMES, R. MATESANZ, C. QUEREDA y J. ORTUÑO.

Servicio de Nefrología.

* Departamento de Investigación.
Centro Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Se han investigado las pérdidas de aminoácidos libres durante la hemodiálisis y su contribución a la malnutrición proteico-calórica en 8 enfermos. La cantidad de aminoácidos libres en el dializado fue de 5.440 ± 1.708 mg/sesión, o $40,3 \pm 12,6$ mmoles/sesión. El 23,7 % correspondía a aminoácidos esenciales y el 76,3 % a aminoácidos no esenciales. Las pérdidas de glutamina constituyeron el 20 % de las pérdidas totales. Se objetivó una relación directa entre concentración plasmática de aminoácidos antes de la hemodiálisis y pérdidas en el dializado. Por otra parte, la cuantía de aminoácidos esenciales libres encontrados en el dializado constituyeron solamente un 6,2 % de la ingesta dietética en individuos que tomaban varias veces los requerimientos mínimos diarios. Consecuentemente, creemos que las pérdidas de aminoácidos durante la hemodiálisis no juegan un papel importante en la malnutrición del enfermo urémico.

Palabras clave: Malnutrición proteico-calórica. Hemodiálisis. Pérdidas de aminoácidos.

PROTEIN MALNUTRITION AND AMINO ACID LOSSES DURING HEMODIALYSIS

SUMMARY

Loss of free amino acids during hemodialysis and its contribution to protein malnutrition were investigated in a group of 8 patients. The total amount of free amino acids removed by hemodialysis were $5,440 \pm 1,708$ mg/session or $40,3 \pm 12,6$ mmoles/session. Essential amino acids accounted for 23.7 % of the total losses and non essential amino acids for 76.3 %. Glutamine losses constituted about 20 % of the total free amino acid founds in dialysate. There was a direct relationship between the loss of free amino acids and their concentration in the blood at the beginning of hemodialysis; 6.2 % of daily intake was lost through the dialyser in patients who took the essential amino acids in a quantity several times higher than the minimal daily requirement recommended by Rose. Consequently, amino acid removal during hemodialysis did not play an important role in the malnutrition of uremics.

Key Words: Protein-malnutrition. Hemodialysis. Amino acid loss.

INTRODUCCION

La malnutrición proteica en los enfermos en hemodiálisis (HD) es relativamente frecuente¹⁻⁶ y las pérdidas de

aminoácidos (AA) durante el procedimiento pueden ser un factor causal fundamental. Según GIORDANO y cols.⁷, estas pérdidas pueden ser considerables y constituir el 60 % del balance negativo de nitrógeno que se produce durante la HD⁸. En la actualidad se ha establecido la cuantía de aminoácidos en el dializado en 1-2 g. por hora de hemodiálisis², que para algunos autores⁹ no parece tener importancia desde el punto de vista nutricional. Sin embargo, existen pocos datos en la literatura en que las pérdidas de aminoácidos y principalmente de los ami-

Recibido: 13-VII-1984.
En forma definitiva: 3-IX-1984.
Aceptado: 17-IX-1984.
Correspondencia: Dr. R. Marcén.
Servicio de Nefrología.
Centro Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km. 9,100.
28034. Madrid.

noácidos esenciales se valoren en relación con la ingesta y con los requerimientos mínimos diarios, lo que sería absolutamente necesario a la hora de determinar su importancia real.

En el presente estudio se han investigado las pérdidas de aminoácidos libres en enfermos en hemodiálisis y su posible contribución a la malnutrición proteico-calórica.

MATERIAL Y METODOS

a) Enfermos y condiciones del estudio. En 8 enfermos, 5 varones y 3 mujeres, con estancia en el programa de hemodiálisis entre 13 y 47 meses y de 51,5-74 kg. de peso ($60,7 \pm 7,5$ kg.) se midieron las pérdidas de aminoácidos libres en el dializado durante las tres sesiones de HD de una semana. Todos tenían la misma pauta de diálisis: 4 horas \times 3/semana, dializador de placas de 1 m² de superficie, siendo la composición de la solución de diálisis la siguiente: sodio, 138 mEq/l.; calcio, 3,25 mEq/l.; magnesio, 1,5 mEq/l.; potasio, 2 mEq/l.; cloruro, 106,75 mEq/l.; acetato, 38 mEq/l., y glucosa, 4 g/l. En todos los casos se realizó la hemodiálisis de forma rutinaria, 6 enfermos se dializaban en turno de tarde y 2 en turno de mañana. Todos habían realizado antes de la sesión de diálisis la comida correspondiente y se les administraron durante ésta los alimentos habituales.

La sistemática de estudio fue la siguiente: 1.º En el primer día se tomó sangre antes y después de la diálisis para determinación de aminoácidos libres. 2.º En cada sesión de HD se recogió en una cuba todo el líquido de drenaje que se estuvo removiendo con una bomba hasta finalizar el procedimiento. Al finalizar se midió el volumen y se tomó una muestra que se envió inmediatamente al laboratorio para determinación de aminoácidos libres. 3.º Se mantuvieron fijos el flujo de sangre entre 200-350 ml/min. y alrededor de 500 ml/min. el del dializado. 4.º Durante la semana que duró el estudio los enfermos llevaron un diario dietético.

b) Preparación de las muestras de sangre y dializado. La muestra de sangre se preparó de la forma siguiente: inmediatamente después de la extracción, 1-2 ml. de sangre heparinizada se centrifugaron a temperatura ambiente, a $8.000 \times$ gr. durante 15 minutos. Una alícuota del plasma (0,5 ml.) se desproteinizó con 0,33 ml. de una solución al 10 % de ácido sulfosalícico en ácido hidroclórico (0,1 N) y después de 20 minutos a temperatura ambiente se centrifugó de nuevo. El sobrenadante que contiene los ácidos libres se ajustó a pH 2,2 con hidróxido de litio 1,5 N. El dializado no requirió preparación previa, en el momento del análisis se ajustó a pH 2,2 con ácido hidroclórico concentrado. En las dos muestras se realizaron determinaciones cualitativas y cuantitativas de aminoácidos libres mediante un autoanalizador de aminoácidos Beckman 121 MB, según el método de MARTIN DEL RIO y LATORRE¹⁰.

Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar de la media. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el test de Student para datos pareados y los coeficientes de correlación y las líneas de regresión por el método de los mínimos cuadrados.

RESULTADOS

Los niveles plasmáticos de aminoácidos esenciales (AAE) descendieron posthemodiálisis, pero solamente fue significativo el descenso de treonina ($p < 0,05$). Sin embargo, prácticamente todos los aminoácidos no esenciales (AANE), excepto glutamina, ácido glutámico y arginina, mostraron descensos importantes (tabla I). En

TABLA I

CONCENTRACION PLASMATICA DE AA (μ mol/l.)

	Pre-dialisis		Post-dialisis		P
AAE					
Treonina	151 \pm 48	127 \pm 51	0,05		
Valina	189 \pm 36	154 \pm 48	NS		
Metionina	33 \pm 10	30 \pm 12	NS		
Isoleucina	70 \pm 20	65 \pm 32	NS		
Leucina	111 \pm 32	107 \pm 39	NS		
Fenilalanina	74 \pm 30	64 \pm 14	NS		
Lisina	189 \pm 39	161 \pm 55	NS		
Histidina	90 \pm 21	81 \pm 17	NS		
AANE					
Taurina	169 \pm 110	73 \pm 31	0,05		
Acido espártico	33 \pm 7	18 \pm 4	0,001		
Serina	95 \pm 25	73 \pm 20	0,01		
Glutamina	523 \pm 122	448 \pm 78	NS		
Prolina	304 \pm 74	269 \pm 75	0,02		
Acido glutámico	144 \pm 18	138 \pm 30	NS		
Citrulina	79 \pm 22	41 \pm 14	0,001		
Glicina	334 \pm 114	278 \pm 92	0,01		
Alanina	342 \pm 80	279 \pm 62	0,02		
Cistina	295 \pm 41	171 \pm 29	0,001		
Tirosina	63 \pm 21	50 \pm 20	0,01		
Ornitina	102 \pm 23	70 \pm 24	0,01		
1-metilhistidina	38 \pm 16	23 \pm 13	0,01		
3-metilhistidina	40 \pm 8	23 \pm 6	0,01		
Arginina	94 \pm 28	71 \pm 21	NS		

conjunto el descenso de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos (AA) fue de 748 μ moles/litro.

Las pérdidas de AA libres en el dializado fueron muy variables de un enfermo a otro e incluso en un mismo enfermo, oscilando entre 2.662 y 8.342 mg/sesión de HD (5.440 ± 1.708 mg/sesión, o $40,3 \pm 12,6$ mmoles/sesión); el 23,6 % (1.286 ± 550 mg/sesión) correspondía a AAE, lisina, valina, treonina e histidina principalmente, y un 76,4 % a AANE (4.150 ± 1.280 mg/sesión) fundamentalmente glutamina, cistina, prolina, alanina y glicina (tabla II). Las pérdidas de glutamina constituyeron alrededor del 20 % de los AA totales del dializado, cistina 13 %, prolina, alanina y glicina 6-7 %. Hemos encontrado una relación directa entre concentraciones plasmáticas de aminoácidos, prediálisis y pérdidas, tanto para AAE como para AANE (Figs. 1 y 2). Por el contrario, no observamos relación entre pérdidas de AA y peso molecular.

Como queda expresado en la tabla III, las pérdidas de AAE libres alcanzaron entre el 15 % para isoleucina y el 95 % para metionina + cistina de los requerimientos mínimos diarios (RMD); en otros dos aminoácidos, treonina y lisina, estaban alrededor del 50 %. En relación a la dieta, nuestros enfermos tomaban varias veces los RMD recomendados por Rose y la cantidad de aminoácidos encontrados en el dializado constituían solamente alrededor del 6 % de la ingesta, con oscilaciones según los diferentes AAE que iban de un 3,3 % para isoleucina al 13,3 % para histidina. Estas variaciones de la relación entre pérdidas e ingesta vendrían determinadas princi-

TABLA II

PERDIDAS DE AA LIBRES EN HEMODIALISIS

	mg/VT *	
AEE		
Treonina	172 ±	24
Valina	225 ±	123
Metionina	60 ±	32
Isoleucina	89 ±	57
Leucina	172 ±	88
Fenilalanina	129 ±	62
Lisina	243 ±	97
Histidina	193 ±	67
AEE totales	1.286 ±	550
AANE		
Taurina	207 ±	80
Acido aspártico	30 ±	12
Serina	109 ±	63
Glutamina	1.157 ±	492
Prolina	393 ±	214
Acido glutámico	141 ±	81
Citrulina	129 ±	45
Glicina	331 ±	150
Alanina	342 ±	191
Cistina	734 ±	173
Tirosina	92 ±	62
Ornitina	149 ±	57
1-metilhistidina	73 ±	31
3-metilhistidina	72 ±	26
Arginina	192 ±	87
AANE totales	4.150 ±	1.280

* VT = Volumen total del dializado.

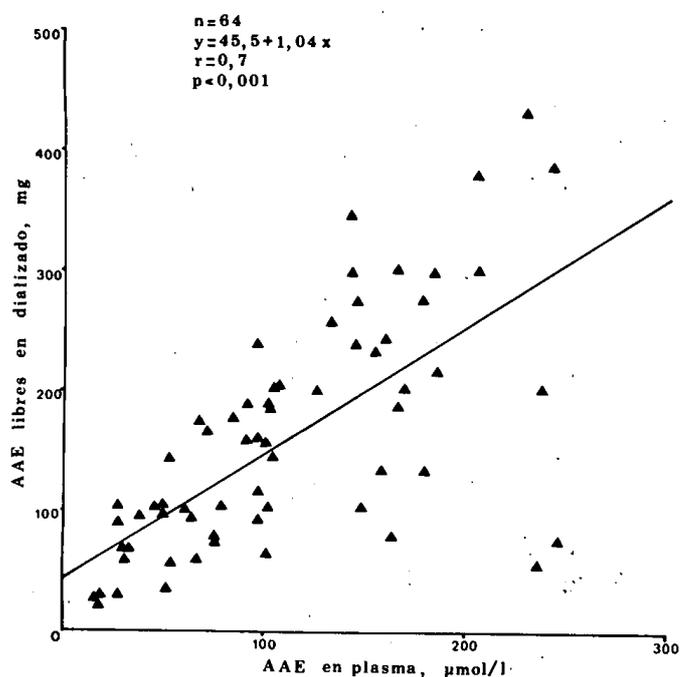


Fig. 1.—Relación entre concentraciones plasmáticas de aminoácidos esenciales antes de la hemodiálisis y pérdidas en el dializado.

palmente por la cuantía de aquéllas y el tipo y composición de la dieta.

DISCUSION

Se han observado variaciones importantes en las pér-

didias de aminoácidos durante la hemodiálisis que dependen fundamentalmente de que se hayan medido aminoácidos libres o aminoácidos libres y conjugados^{9,12-18}. Para GIORDANO y cols.⁷, GINN y cols.¹⁷ la mayor parte de los aminoácidos del dializado proceden de los aminoácidos conjugados (2-3 veces los aminoácidos libres), mientras que para KOPPLE y cols.¹⁶ proceden fundamentalmente de los aminoácidos libres. En el presente trabajo solamente se midieron aminoácidos libres y los resultados, 1, 2 gr. de aminoácidos libres por hora de diálisis, son semejantes a otros publicados previamente^{7,16-18}. Como ha sido observado⁹, las pérdidas de aminoácidos variaron mucho de un individuo a otro e incluso en un mismo individuo. El hecho de que los enfermos no estuvieran en ayunas podría explicar en parte estas variaciones, a la vez que produciría un aumento de las pérdidas y bloquearía el efecto de la utilización de un dializado con glucosa¹⁸.

La importancia de las pérdidas de aminoácidos en el dializado dependerán fundamentalmente de su relación con los requerimientos diarios (fundamentalmente aminoácidos esenciales) y de la ingesta dietética; sin embargo, los datos disponibles al respecto son escasos^{9,14}. El porcentaje de los requerimientos mínimos diarios de aminoácidos esenciales fue variable para cada aminoácido y nunca superiores al 50 %, resultados similares a los calculados por AVIRAM y cols.¹⁴ usando un dializador tipo Kiil. En relación a la ingesta diaria, si tenemos en cuenta que la cuantía de aminoácidos en el dializado hubiese sido superior en un 50-60 % si se hubiesen medido aminoácidos conjugados, los resultados no hubieran variado mucho de los de TEPPER y cols.⁹, en que las pérdidas de aminoácidos esenciales fueron un 10 % de la ingesta diaria o, lo que es lo mismo, 3-4 % de la ingesta semanal. Todos los enfermos de nuestro estudio tomaban los aminoácidos esenciales en una cuantía varias veces superior a los requerimientos mínimos diarios recomendados por Rose, por lo que las pérdidas no parecen ser demasiado importantes en sujetos que se nutren adecuadamente. Por otra parte, la ingesta de nuestros enfermos también sobrepasaba al menos en un 75 %, caso de valina, la cuantía de aminoácidos esenciales recomendada por GIORDANO¹⁹ para el enfermo urémico.

La correlación entre las concentraciones plasmáticas de aminoácidos y las pérdidas^{16,20} indicaría que el paso de los aminoácidos a través del dializador serían debidas en gran parte a simple difusión del soluto en el agua. No hemos observado, como otros autores¹⁴, correlación entre pérdidas de aminoácidos en hemodiálisis y peso molecular. Otros factores que pueden modificar el paso de aminoácidos al dializado como son: tipo de membrana, superficie del dializador, flujo sanguíneo y del dializado, duración de la hemodiálisis y composición del dializado^{13,14,16,21} no han sido estudiados.

La hemodiálisis produce en el hombre descensos de los niveles plasmáticos de aminoácidos en cuantía alrededor del 40 %²² mayor para los aminoácidos no

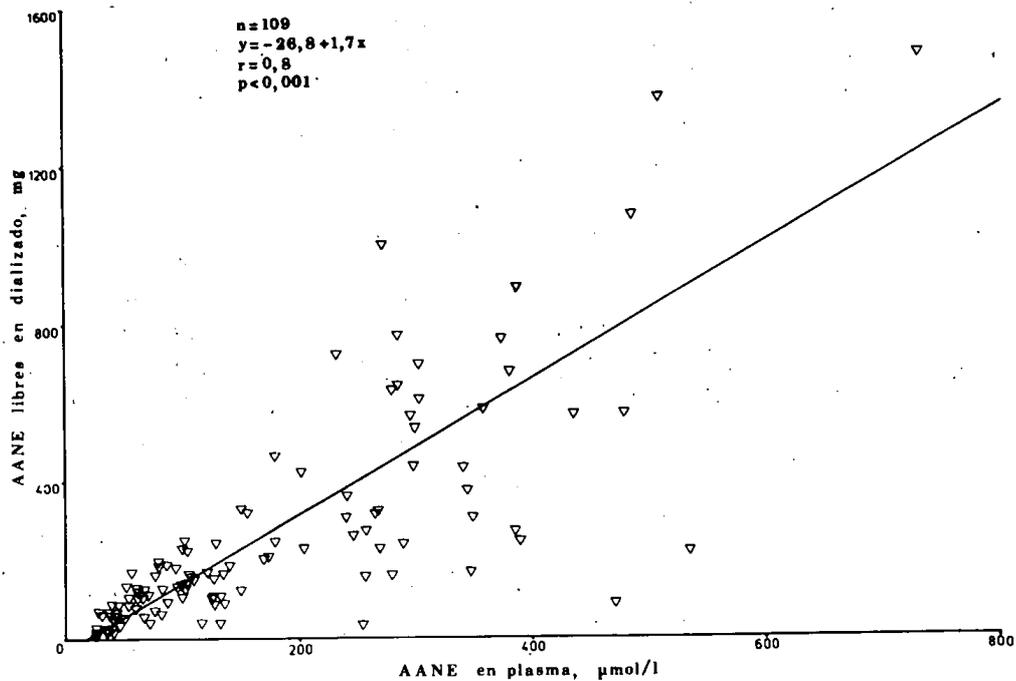


Fig. 2.—Relación entre concentraciones plasmáticas de aminoácidos no esenciales antes de la hemodiálisis y pérdidas en el dializado.

TABLA III

PERDIDA DE AAE LIBRES DURANTE HD, RELACIONADO A RMD* E INGESTA DIETETICA

	RMD mg/día	Ingesta mg/día	Pérdidas de AAE		
			mg/día	% RMD	% ingesta día
Treonina	360	2.295 ± 528	174 ± 94	48	7,6
Valina	840	2.740 ± 658	225 ± 124	27	8,2
Metionina	—	1.248 ± 275	60 ± 33	—	4,8
Metionina + cistina	840	—	798 ± 183	95	—
Isoleucina	600	2.685 ± 612	89 ± 57	15	3,3
Leucina	660	4.163 ± 960	172 ± 88	26	4,1
Fenilalanina	—	2.125 ± 492	129 ± 62	—	6,0
Fenilalanina - tirosina	840	—	222 ± 117	26	—
Lisina	540	3.967 ± 1.319	245 ± 97	46	6,3
Histidina	—	1.440 ± 398	193 ± 67	—	13,3
		20.663 ± 5.185	1.286 ± 550 **	—	6,2

* Requerimientos mínimos diarios (RMD), calculados según Rose (11) para una persona de 60 kg.

** Representa la suma de los AAE solamente.

esenciales²⁰. Los descensos encontrados por nosotros fueron del 21,5 % y en el caso de los aminoácidos esenciales solamente del 13 %. Variaciones poco importantes de los aminoácidos esenciales plasmáticos con la hemodiálisis se han observado en el animal de experimentación²³. Estos descensos no son lo suficientemente importantes para explicar la totalidad de las pérdidas, en nuestro caso solamente el 23 % procederían del espacio extracelular y la mayor parte, 77 %, del espacio intracelular; nuestros resultados, aunque posiblemente interferidos por la ingesta de alimentos, son similares a los de WOLFSON y cols.²⁰ en enfermos en ayunas y con dializado sin glucosa. Para estos autores²⁰, en enfermos en ayunas, la hemodiálisis puede producir una disrupción en los pools intracelulares de algunos aminoá-

cidos, isoleucina, leucina y valina, una ruptura de proteínas y péptidos que reemplazarían los aminoácidos perdidos o una combinación de ambos fenómenos; estas alteraciones posiblemente puedan ser evitadas con la infusión de aminoácidos y glucosa; no sabemos con certeza si tendría el mismo efecto la ingesta de alimentos, aunque parece que disminuye los descensos de aminoácidos plasmáticos¹⁸.

Al igual que otros autores^{2,9,14}, creemos que la pérdida de aminoácidos durante la hemodiálisis no es la causa fundamental de malnutrición de estos enfermos; no obstante, sería necesario realizar estudios encaminados a compensar dichas pérdidas con una ingesta adecuada de alimentos durante el procedimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. RICHARDS, V.; HOBBS, C.; MURRAY, T., y MULLEN, J.: «Incidence and sequelae of malnutrition in chronic hemodialysis patients (abstract)». *Kidney Int.*, 14, : 683, 1978.
2. KLUTHE, Q.; LÜTTGEN, F. A.; CAPETIANU, T.; HEINZE, V.; KATZ, H., y SÜDHOLFF, A.: «Protein requirements in maintenance hemodialysis». *Am. J. Clin. Nutr.*, 31: 1812-1820, 1978.
3. BLUMENKRANTZ, M. J.; KOPPLE, J. D.; GUTMAN, R. A., and cols.: «Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure». *Am. J. Clin. Nutr.*, 33: 1567-1585, 1980.
4. GUARNIERI, G.; FACCINI, L.; LIPARTITI, Y., and cols.: «Simple methods for nutritional assessment in hemodialyzed patients». *Am. J. Clin. Nutr.*, 33: 1598-1607, 1980.
5. BANSAL, V. K.; POPLI, S.; PICKERING, J.; ING, T. S.; VERTUNO, L. L., y HANO, J. F.: «Protein-calorie malnutrition and cutaneous anergy in hemodialysis maintained patients». *Am. J. Clin. Nutr.*, 33: 1608-1611, 1980.
6. THUNBERG, B. J.; SWAMY, A. P., y CESTERO, R. U. M.: «Cross-sectional and longitudinal nutritional measurements in maintenance hemodialysis patients». *Am. J. Clin. Nutr.*, 34: 2005-2012, 1981.
7. GIORDANO, C.; DE PASCALE, C.; DE CRISTOFARO, D., y CAPODICASA, G.: «Balestrieri, C.; BACZYK, K. Protein malnutrition in the treatment of chronic uremia». En: Berlyne, Nutrition in renal disease, pp. 23-37). E & S. Livingstone Ltd. Edinburg and London, 1968.
8. BORAH, M. F.; SCHOENFELD, P. J.; GOTCH, F. A.; SARGENT, J. A.; WOLFSON, M., y HUMPHREYS, M. H.: «Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia». *Kidney Int.*, 14: 491-500, 1978.
9. TEPPER, T.; VAN DER HEM, G. K.; TUNA, G. J.; ARIAZ, L., y DONKER, A. J. M.: «Loss of amino acids during hemodialysis quantitative and qualitative investigations». *Clin. Nephrol.*, 10: 16-20, 1978.
10. MARTIN DEL RIO, C., y LATORRE, A.: «Presence of γ -aminobutyric acid in rat ovary». *J. Neurochem.*, 34: 1584-1586, 1980.
11. VITERY, F. E., y TORUN, B.: «Protein-calorie malnutrition». En: Modern nutrition in health and disease, p. 697. Goodhart/Shils. Philadelphia, 1980.
12. RUBINIM, M. E., y GORDON, S.: «Individual plasma-free amino acids in uremics: Effects of hemodialysis». *Nephron.*, 5: 339-351, 1968.
13. YOUNG, G. A., y PARSONS, F. M.: «Aminonitrogen loss during haemodialysis its dietary significance and replacement». *Clin. Sci.*, 31: 299-307, 1966.
14. AVIRAM, A.; PETERS, J. H., y GULYASSY, P. F.: «Dialysance of amino acids and related substances». *Nephron.*, 8: 440-454, 1971.
15. NOREE, L. O.; BERGSTRÖM, J.; FURST, P., y HALLGREN, B.: «The effect of essential amino acid administration on nitrogen metabolism during dialysis». *Proc. Eur. Dial. Transpl. Ass.*, 8: 182-188, 1971.
16. KOPPLE, J. D.; SWENDSEID, M. E.; Shinaberger, J. H., y UMEZAWA, CH. J.: «The free and bound amino acids removed by hemodialysis». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 19: 309, 1973.
17. GYNN, H. E.; FROST, A., y LACY, W. W.: «Nitrogen balance in hemodialysis patients». *Am. J. Clin. Nutr.*, 21 (5): 385-393, 1968.
18. ONO, K.; SASAKI, T., y WAKI, Y.: «Glucose in the dialysate does not reduce the free amino acids loss during routine hemodialysis of non-fasting patients». *Clin. Nephrol.*, 21 (2): 106-109, 1984.
19. GIORDANO, C.: «Protein restriction in chronic renal failure». *Kidney Int.*, 22: 401-408, 1982.
20. WOLFSON, M.; JONES, M. R., y KOPPEL, J. D.: «Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose». *Kidney Int.*, 21: 500-506, 1982.
21. KLINKMANN, H., y HOLTZ, M.: «The permeation of essential amino acids through different dialysis membranes». *Proc. Eur. Dial. Transpl. Ass.*, 9: 402-407, 1972.
22. GANDA, O. P.; AOKI, T. T.; SOELDNER, J. S.; MORRISON, R. S., y CAHILL, G. F. Jr.: «Hormone-fuel concentrations in anephric subjects. Effect of hemodialysis (with special reference to amino acids)». *J. Clin. Invest.*, 57: 1403-1411, 1976.
23. HERBERT, J. D.; PEARSON, J. E.; CLULSON, R. A.; BOWER, J. D.; GONZALEZ, F. M., y HOLBERT, R. D.: «Effect of hemodialysis on plasma amino acids in the anephric goat». *Federation Proc.*, 36: 605, 1977.