

## LA ANTITROMBINA III COMO MARCADOR NUTRICIONAL EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS. PAPEL DE ENFERMERÍA EN LA VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

*M. Carmen Mansilla, Rosario Lurita, Ernesto González, Virginia de Miguel, Ana Camarena, Luisa García-Tuñón, Carmen Noguerras, Abelardo Aguilera, Ramón Delgado*

Servicio de Nefrología. Clínica Ruber. Madrid.

### INTRODUCCIÓN

La desnutrición es una complicación asociada a una elevada morbi-mortalidad en los pacientes sometidos a diálisis (1). Su frecuencia exacta es desconocida, situándola los diferentes estudios entre un 20 y un 40% de los pacientes en hemodiálisis (HD) (1, 2).

Esta diferencia es debida fundamentalmente a la metodología empleada en su valoración, ya que no existe un método exacto y fiable para diagnosticarla. Por ello, es que se recurre a una combinación de métodos para definirla. Estos incluyen, marcadores de ingesta inmediata (potasio, fósforo e índice de catabolismo proteico (ICP)), que son influidos por la retención renal y por el metabolismo anómalo de la uremia. Los marcadores nutricionales a medio plazo (prealbúmina y proteína ligadora del retinol (PLR)), son eliminadas por el riñón, por lo que sus valores deben ser ajustados para el grado de insuficiencia renal. Hasta ahora está validada la prealbúmina, de tal forma que valores de prealbúmina < 30 mg/dl son indicativos de desnutrición, por el contrario en la población sana los valores son < 10 mg/dl. Los Marcadores a largo plazo tienen la desventaja que son indicativos de desnutrición crónica, por lo que resulta más difícil la recuperación del paciente (3).

Es por todo esto, que muchas publicaciones recientes tienen como objetivo la búsqueda de otros marcadores nutricionales (3).

Por otro lado en la etiología de la malnutrición en la uremia, intervienen múltiples factores. Recientemente, se ha dado énfasis a la teoría inflamatoria (4, 5, 6, 7). Uno de los marcadores de inflamación más utilizados es la proteína C reactiva (PCR), la cual ha sido asociada con una elevada tasa de hospitalización (8). Sin embargo, se conoce poco, en relación al valor predictivo de la inflamación, ya que los estudios disponibles hasta ahora suelen ser de carácter transversal.

### OBJETIVOS

- Validar la antitrombina III (AT-III) como marcador nutricional, proteína que forma parte de los marcadores nutricionales de medio plazo. Teóricamente, la AT-III presentaría algunas ventajas sobre la prealbúmina y la PLR, ya que esta tiene un elevado metabolismo hepático (9).

- Identificar el valor predictivo a largo plazo (1 año), de la PCR sobre el estado nutricional de los pacientes en HD.

### PACIENTES

Estudiamos 55 pacientes clínicamente estables, de nuestro programa de HD, 42 varones y 13 mujeres. Con edades comprendidas entre 22 y 91 (media  $69.5 \pm 15$ ). 53 se HD 3

veces por semana (49, 3 horas 30 minutos y 6, 4 horas o más) y 2, 2 veces por semana (3 horas y media). Las causas de la insuficiencia renal incluyeron: nefroangioesclerosis en 19, diabetes en 11, pielonefritis crónica y nefritis túbulo-intersticial en 8, glomerulonefritis crónica en 7, desconocidas en 5, sistémicas en 3 y poliquistosis hepato-renal en 2 casos. Fueron excluidos aquellos pacientes con infecciones agudas o crónicas, neoplasias, cirrosis, proteinurias masivas persistentes en HD, enfermedades sistémicas activas, mujeres tomando anticonceptivos y fumadores. La membrana de HD más utilizada fue de polimetilmetacrilato en 24 (43.6%), seguida por la polisulfona en 20 (36.3%) y cuproamónio en 11 (20%). En relación a los síntomas basales, 12 presentaban dolores óseos y articulares, 11 grados de prurito, 11 boca seca, 10 estreñimiento y 8 sabor metálico en boca.

## MÉTODOS

Determinamos los siguientes parámetros:

1.- Marcadores de diálisis adecuada (método de Daugirdas).

2.- Marcadores nutricionales, de corto plazo: potasio, fósforo e índice de catabolismo proteico (ICP), a medio plazo: prealbúmina, PLR, AT-III por el método de inmunonefelometría y el número de linfocitos. Marcadores a largo plazo: el colesterol y la albúmina por Hitachi 704, y la transferrina por inmunonefelometría. Los parámetros antropométricos incluyeron: el pliegue tricípital (PT), el bicipital (PB), el BMI (peso kg/talla<sup>2</sup>), la circunferencia media muscular del brazo (circunferencia media del brazo en cm) – (3.14 x PT en cm) y la valoración global subjetiva (VGS) (10).

3.- Como marcador de inflamación, fue utilizada la PCR determinada por el método de inmunonefelometría.

Los pacientes fueron seguidos durante un año con determinaciones seriadas cada 3 meses (periodos del 1 al 4), durante los cuales no se adoptó ninguna medida farmacológica sobre el estado nutricional.

## ESTADÍSTICA

El análisis estadístico fue realizado usando: test de "t" student's, Mann-Whitney, y el análisis regresión lineal. Los resultados son expresados como media ± desviación estándar (SD).

## RESULTADOS

Las características basales de nuestros pacientes muestran una hemoglobina de 11.2 ± 2.8 g/dl, creatinina sérica 7.2 ± 1.7 mg/dl, KT/V 1.29 ± 0.23 y CCr de 1.4 ± 2.57 mg/min. La tabla 1 muestra las variaciones en los marcadores nutricionales durante el año de seguimiento.

Durante los diferentes periodos de seguimiento, la AT-III mostró correlación con diferentes marcadores bioquímicos y antropométricos nutricionales.

**Periodo 1.** La AT-III mostró una correlación lineal positiva con el fósforo (r: 0.45, p<0.05), con el ICP (0.56, p<0.01), con la prealbúmina (0.5, p<0.05), y con la albúmina (0.34, p<0.05). Los pacientes catalogados como bien nutridos desde el punto de vista de la VGS, presentaron significativamente valores más elevados AT-III que los desnutridos moderados, o los desnutridos severos (31.2 ± 1.7 mg/dl, n= 21 vs. 27.1 ± 1.3, n= 27, p<0.001) y (31.2 ± 1.7 vs. 25.1 ± 1.1, n=7, p<0.001), respectivamente.

**Periodo 2.** La AT-III se correlacionó positivamente con el K (0.33, p<0.05), la prealbúmina (r: 0.46, p<0.05), el CMMB (0.4, p<0.05), peso seco (0.47, p<0.05) y negativamente con la

función renal residual (CCr) (-0.36,  $p < 0.05$ ). Una asociación similar pero mas intensa fue encontrada entre el CCr y la prealbúmina (-0.56,  $p < 0.01$ ). La asociación con la albúmina se perdió en este periodo.

**Periodo 3.** La AT-III se correlacionó positivamente con el ICP (0.45,  $p < 0.05$ ), la prealbúmina (0.34,  $p < 0.05$ ), el peso seco (0.42,  $p < 0.05$ ), el BMI (0.34,  $p < 0.05$ ), albúmina (0.33,  $p < 0.05$ ) y con la VGS, de tal manera que los pacientes considerados bien nutridos mostraron niveles más altos de AT-III ( $28.1 \pm 1.1$ ,  $n = 19$ , vs.  $26.1 \pm 1.4$ ,  $n = 27$ ,  $p < 0.05$ ), y ( $28.7 \pm 1.1$ , vs.  $24.3 \pm 0.98$ ,  $n = 9$ ,  $p < 0.01$ ).

**Periodo 4.** La AT-III nuevamente se correlacionó con la ICP (0.38,  $p < 0.05$ ), la prealbúmina (0.35,  $p < 0.05$ ), la albúmina (0.33,  $p < 0.05$ ) y la CMMB (0.43,  $p < 0.05$ ).

Además de los datos previamente expuestos, la tabla 1 muestra las variaciones en la AT-III, la prealbúmina, el ICP y la PCR. Observar el paralelismo entre las variaciones en las AT-III y la prealbúmina con relación a la albúmina y la PCR.

La tabla 2 indica que el valor de AT-III de 25 mg/dl sería discriminativo del estado nutricional.

De forma importante la VGS y la albúmina presentaron en todos los periodos una asociación (tabla 3)

## DISCUSIÓN

En los últimos años ha crecido el interés en el diagnóstico precoz, y en la corrección los déficit nutricionales de los pacientes en diálisis. Esta concienciación ha surgido después de numerosas publicaciones que asocian la desnutrición con una dramática evolución de nuestros pacientes (1,2, 11). Sin embargo, aún no contamos con un marcador nutricional adecuado. Si intentamos dar las características del marcador nutricional idóneo diríamos que:

1.- Debe aparecer temprano en el curso del proceso, es decir que debe ser sensible a los cambios en la ingesta alimenticia.

2.- No debe ser afectado por la insuficiencia renal (retención urémica), la diálisis (estimulación directa o indirecta por las membranas de HD o la diálisis peritoneal), los procesos patológicos intercurrentes (como infecciones) o la uremia misma con todos sus desórdenes metabólicos.

3.- Reproducible en el mismo paciente, en otros pacientes u otros centros.

4.- Fácil de medir, si es posible que incluya la participación de enfermería en su determinación, esto bajo el entendido que muchos de los problemas de los pacientes como los cambios en los hábitos alimenticios, son captados por el contacto cercano con enfermería. Un ejemplo de esto lo constituye la VGS que no ha podido ser desplazada por el mejor marcador nutricional.

5.- Bajo costo.

En este trabajo nosotros presentamos la AT-III como marcador nutricional. Esta es una  $\alpha_2$ -globulina con un peso molecular de 65,000 dalton, con 432 aminoácidos y pertenece al grupo de los inhibidores de las proteasas de la serina. Es sintetizada en el hígado, tiene una vida media de 2.5 días, pudiendo encontrarse disminuida en trastornos hereditarios, proteinurias masivas glomerulares, enteropatía pierde proteínas, infarto agudo de miocardio, coagulación intravascular diseminada, tromboembolismo pulmonar, estados postoperatorios, hepatopatías uso de anticonceptivos y fumadores (9). Estos trastornos fueron descartados en nuestros pacientes, de tal forma que aquellos con función renal residual y proteinuria mayor de 1.5 g/24 fueron excluidos.

Como lo indica la tabla 2, los valores de AT-III <25 mg/dl parecen discriminar malnutrición. En la población sana los valores normales están entre 25 y 35 mg/dl (12). Este hecho refuerza la idea que la AT-III presenta ventajas sobre el resto de proteínas de vida media corta como marcadores nutricionales en HD, ya que parece afectarse menos por la función renal residual (4, 7). Por lo demás, esta proteína parece tener un comportamiento similar a la prealbúmina, es decir también resulta afectada por la inflamación como se observa en la tabla 1. Sin embargo, un fenómeno interesante es el que ocurre entre el periodo 3 y 4 de la tabla 1, aquí mientras la PCR aumenta de  $1.4 \pm 1.7$  mg/dl a  $2.2 \pm 2.8$ ,  $p < 0.05$ , la AT-III no se modifica, al contrario de la prealbúmina. Esto nos hace hipotetizar que la AT-III estaría menos afectada como reactante de fase aguda. La clave para entender este evento podría estar en que el tiempo de vida media de la AT-III, que es menor que el de la prealbúmina (13, 14). La elevación de las proteínas en inflamaciones agudas o crónicas es solo un hecho inicial ya que posteriormente los reactantes de fase aguda como el TNF- $\alpha$  acaban induciendo caquexia, anorexia, acidosis, síndrome de desgastamiento e hipoalbuminemia (7, 15). Las correlaciones negativas entre la PCR y la albúmina en los distintos periodos es un claro ejemplo de la inhibición de la síntesis hepática de albúmina y del apetito por el TNF- $\alpha$  una citoquina pro inflamatoria (6). Pero además, de acuerdo con nuestros datos (tabla 1), la PCR parece predecir los cambios en la albúmina de los meses subsiguientes (en el periodo 2 la PCR era baja, en el 3 la albúmina aumenta al tiempo que la PCR aumenta, en el 4 la albúmina baja). Esto apoya la idea que lo primero que ocurre es la inflamación y luego la desnutrición, como ha sido sugerido por otros (7). Si bien es importante recordar que en la desnutrición de los pacientes en diálisis intervienen muchos más factores (7).

Los hallazgos descritos en la tabla 3, tienen particular relevancia ya que resaltan el papel de enfermería en el diagnóstico de desnutrición en pacientes en diálisis. Es indudable que aunque tardía, la albúmina es la molécula "master" en el diagnóstico de desnutrición (1, 2, 7, 11), la VGS es un procedimiento fácil de realizar, que proporciona una información muy valiosa y comparable con cualquier marcador complejo de desnutrición. Pero el papel de enfermería no se limita a las fases tardías de la desnutrición, ya que a través del contacto diario con el paciente, podemos detectar cambios tempranos en los hábitos dietéticos. Las encuestas nutricionales y las mediciones antropométricas, son otros instrumentos útiles que debe ser incorporado a las unidades de diálisis.

## CONCLUSIÓN

La AT-III es un marcador nutricional capaz de detectar desnutrición a un plazo corto-medio. Valores de 25 mg/dl parecen discriminar desnutrición. La AT-III parece resultar menos afectada que la prealbúmina y la PLR por la función renal residual y por la inflamación, lo que la convertiría en un mejor marcador nutricional que estas últimas. La VGS es un instrumento muy valioso, fácil de realizar por enfermería y que se correlaciona muy bien con el mejor marcador nutricional.

## AGRADECIMIENTO

A la Dra. Fabiola Dapena y Dra. Pilar Caro por su valiosa colaboración para la realización de este trabajo.

**Tabla 1. Cambios en los Marcadores Nutricionales y de Inflamación.**

	Albúmina (g/dl)	Prealbúmina (mg/dl)	AT-III (mg/dl)	ICP (g/kg/día)	PCR (mg/dl)
Período 1	3.8 ± 0.53	28.5 ± 7.2 (c)	27.3 ± 3.5 (f)	1.1 ± 0.33 (h)	2.1 ± 2.8
Período 2	3.8 ± 0.39 (a)	30.7 ± 7.3 (c,d)	24 ± 4.2 (f,g)	0.8 ± 0.18 (h)	0.66 ± 0.4 (i)
Período 3	4.1 ± 0.35 (a,b)	33.4 ± 7.6 (d,e)	25 ± 3.8(g)	0.8 ± 0.3	1.4 ± 1.7 (i,j)
Período 4	3.5 ± 0.5 (b)	30 ± 8.7(e)	24.9 ± 3.6	0.8 ± 0.18	2.2 ± 2.8 (j)

(a,b,e,f,h): p<0.001, (c,d,g,i,j): p<0.05.

**Tabla 2. Valor Discriminativo de AT-III (mg/dl) como Marcador Nutricional.**

Marcador (nº: periodo)	AT-III <25 (mg/dl)	AT-III >25	p
P 1 (mg/dl)	4.9 ± 1.6 (n=39)	6.5 ± 1.7 (n=16)	<0.01
ICP 1 (g/kg/día)	1.14 ± 0.24	0.9 ± 0.11	<0.05
Prealbúmina 1 (mg/dl)	26 ± 6.9	30 ± 7.3	<0.05
Albúmina 1 (g/dl)	3.5 ± 0.52	3.99 ± 0.4	<0.05
K 2 (mEg/l)	5 ± 0.6 (n=36)	5.4 ± 0.4 (n=19)	<0.05
Prealbúmina 2 (mg/dl)	29.6 ± 6	34.5 ± 7.7	<0.05
CMMB 2 (cm)	24.6 ± 3	28.4 ± 3	<0.05
ICP 3 (mg/kg/día)	0.78 ± 0.3 (n=31)	0.9 ± 0.2 (n=24)	<0.05
Prealbúmina 3 (mg/dl)	32 ± 5.3	35 ± 6.4	<0.05
Albúmina 3 (g/dl)	3.9 ± 0.35	4.18 ± 0.35	<0.05
Prealbúmina 4 (mg/dl)	28 ± 5.4 (n=38)	31 ± 4.8 (n=17)	<0.05
Albúmina 4 (g/dl)	3.1 ± 0.33	3.78 ± 0.28	<0.05
Transferina 4 (mg/dl)	183 ± 47.8	234 ± 43.6	<0.05

**Tabla 3. Asociación entre la VGS y la Albúmina Sérica.**

	VGS (A)	VGS (B)	VGS (C)	p
Albúmina 1 (g/dl)	4.1 ± 0.33 (a,b)	3.8 ± 0.44 (a)	3 ± 0.34 (a,b)	a,b:<0.05
Albúmina 2 (g/dl)	4.1 ± 0.28 (c,d)	3.7 ± 0.33 (c)	2.9 ± 0.6 (d)	c,d:<0.01
Albúmina 3 (g/dl)	4.3 ± 0.4 (e,f)	3.8 ± 0.38 (e)	3.2 ± 0.45 (f)	e,f:<0.01
Albúmina 4 (g/dl)	3.9 ± 0.33 (g)	3.6 ± 0.4	2.8 ± 0.3 (g)	g:<0.01

VGS (A): bien nutrido, (B): desnutrición leve-moderado, (C): desnutrición severa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1988; 29: 75-78.
2. Yung Kopple J, Lindholm B et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a international study. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 461-471.
3. Kaysen GA. Hypoalbuminemia in dialysis patients. *Semin Dial* 1996; 9: 249-256.
4. Stevenson FT. Inflammation end-state renal disease: recent insight. *Semin Dial* 1998; 11: 119-123.
5. Girdt M, Sester U, Kaul H, et al. Production of pro-inflammatory and regulatory monokines in hemodialysis patients shown a single cell level. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1689-1696.
6. Aguilera A, Codoceo R, Selgas R, et al. Anorexigen (TNF- $\alpha$ , colecistokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients: their relationship with nutritional parameters. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1476-1483.
7. Riella MC. Malnutrition in dialysis: malnourishment or uremic inflammatory response?. *Kidney Int* 2000; 57: 1211-1232.
8. Zimmermann J, Herrlinjer S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhance cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
9. Conard J, Samama MM. Inhibitors of coagulation, arteriosclerosis, and arterial thrombosis. *Sem Thromb Haemost* 1986; 12: 87-92.
10. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, et al. Wath subgetive global assessement? *JPEN* 1987; 11: 8-13.
11. Foley RN, Parfrey OS, Harnett JD, et al. Hypoalbuminemia cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 7: 728-736.
12. Johnson EJ, Prentice CRM, Parapia LA. Premature arterial disease associated with familiar antithrombin III deficiency. *Thromb Haemostas* 1990; 63: 13-16.
13. Bick RL. Clinical relevance of atithrombin III. *Sem Thrombos Haemostas* 1982; 8: 276-287.
14. Kirkmaier CM. Antithrombin III in patients with proteinuria. *Ann Univ Sara Med* 1083; 3: 151-156.
15. Espinoza M, Aguilera A, Bajo MA, et al. Tumoral necrosis factor alpha as a uremic toxin: correlation with neuropathy, left ventricular hypertrophy, anemia and hypertriglyceridemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 82-86.