

El *score* de desnutrición e inflamación como predictor de mortalidad en pacientes en hemodiálisis

Roxana B. Carreras, María C. Mengarelli y Carlos J. Najun-Zarazaga

Instituto de Diálisis Mansilla. Fresenius Medical Care de Argentina. Buenos Aires. Argentina.

Resumen

Introducción y objetivos: La desnutrición y la inflamación frecuentemente se han relacionado con incremento de la mortalidad en la población en diálisis. El *score* de desnutrición e inflamación (MIS) es una calificación de 10 componentes, con un intervalo entre 0 y 30 puntos, la mayor puntuación indica peor pronóstico. Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de este instrumento como predictor de resultados en nuestra población de pacientes en hemodiálisis.

Métodos: En enero de 2005 evaluamos a 200 pacientes mediante el MIS, el 62,5 % eran varones, con una media de edad de 58 ± 15 años, y el 15 % de diabéticos. El valor medio del MIS fue $5,56 \pm 4,4$, y la mediana, 4. La mediana de proteína C reactiva fue 13,5 mg/l. Los pacientes fueron seguidos durante 18 meses, 31 de ellos murieron y 12 dejaron la cohorte por transferencia a otro centro o por trasplante. Se efectuaron análisis univariados con la prueba de Wilcoxon o la χ^2 , dependiendo del tipo de variable. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para supervivencia y el análisis de Cox para riesgo de mortalidad.

Resultados: El análisis de Kaplan-Meier mostró que la supervivencia de los pacientes con una puntuación menor de 8 fue del 93 % y con más de 8 fue del 52 % (*log-rank test*, $p < 0,05$). El análisis de Cox ajustado demostró riesgo de muerte estadísticamente significativo en los pacientes con proteína C reactiva > 10 mg/l (*hazard ratio* [HR] = 3,04; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,01-9,14) y con MIS > 8 (HR = 5,23; IC del 95 %, 2,36-11,559).

Conclusiones: El MIS resultó un instrumento sencillo de ejecutar en nuestra población y eficiente para reconocer a un grupo de pacientes con mayor riesgo de mortalidad.

Palabras clave: Desnutrición. Inflamación. Hemodiálisis. Albúmina. Proteína C reactiva.

THE MALNUTRITION-INFLAMMATION SCORE AS A MORTALITY PREDICTOR IN PATIENTS UNDER HEMODIALYSIS

Abstract

Introduction and objectives: Both malnutrition and inflammation have been related to increased mortality in patients under dialysis. The malnutrition-inflammation score (MIS) is a 10-component score that ranges from 0 to 30 points, with higher scores indicating poorer prognoses. Our objective was to evaluate the usefulness of this instrument in predicting outcomes in our hemodialysis population.

Methods: We evaluated 200 patients through the MIS in January 2005 (62.5 % male, mean age: 58 ± 15.35 years, 15 % diabetics). The mean MIS score was 5.56 ± 4.04 points with a median of 4 points. The median C-reactive protein (CRP) concentration was 13.5 mg/l. Over an 18-month follow-up, 31 patients died and 12 left the cohort because of transplantation or transfer to another facility. Univariate analysis with the Wilcoxon or χ^2 test was performed, depending on the type of variable. Kaplan-Meier analysis was used to assess survival and Cox analysis was performed to quantify mortality risk.

Results: Kaplan-Meier analysis showed that survival in patients with a score of less than 8 points was 93 % while

Correspondencia: R.B. Carreras.
Vuelta de Obligado 2850, piso 4.° D. 1429 Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: rcarreras@fibertel.com.ar

Recibido el 22-10-2007; aceptado para su publicación el 21-2-2008.

that in patients with scores of more than 8 points was 52 % (Log-rank test: $p < 0.05$). Adjusted Cox analysis showed a significantly higher risk of death in patients with CRP > 10 mg/l (hazard ratio [HR]: 3.04; 95 % CI, 1.01-9.14) and with an MIS score > 8 (HR: 5.23; 95 % CI, 2.36-11.559). **Conclusions:** In our population, the MIS was easily performed and was efficient in identifying patients at higher mortality risk.

Key words: *Malnutrition. Inflammation. Hemodialysis. Albumin. C-reactive protein.*

Introducción y objetivos

Desde hace años la comunidad científica se pregunta cómo hacer para modificar las altas tasas de mortalidad que aún persisten en los pacientes en tratamiento de hemodiálisis. Cada uno trata de explicar al menos una fracción de esa mortalidad que se resiste a las mejoras tecnológicas y de conocimientos actuales. Desde el ángulo estrictamente nutricional se ha expresado que el estado de nutrición podría ser un factor clave en el devenir de estos pacientes. La desnutrición proteínicoenergética es por definición un estado nutricional deficitario resultante de los aportes alimentarios insuficientes y/o inadecuados, pero en los pacientes en diálisis sucede una forma particular de desnutrición más dependiente de las complicaciones derivadas de la uremia que de la ingesta en sí misma, esta especial situación se define como “desnutrición urémica”¹.

Se ha estudiado también el impacto entre la insuficiencia renal y el riesgo cardiovascular, aun en etapas tempranas de afección renal. Por otra parte, la inflamación es una respuesta fisiológica aguda, protectora, localizada e inducida por infecciones o traumatismos, entre otros. La inflamación inicia y sostiene una respuesta inmunitaria y curativa mediante destrucción, dilución o secuestro tanto de los agentes agresores como del tejido dañado. Si la inflamación se prolonga en el tiempo, se denomina reacción de fase

aguda crónica y puede conducir a consecuencias adversas, como disminución del apetito, hipercatabolismo, disminución de las reservas grasas y musculares, daño endotelial y aterosclerosis. Se reconoce entonces a la inflamación como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y nutricional y a la proteína C reactiva (PCR) como el marcador inflamatorio más frecuentemente utilizado en la clínica, probablemente porque también se ha demostrado que es parte activa en el mecanismo patogénico de la aterosclerosis²⁻⁴. Los mediadores inflamatorios generan una alteración en el metabolismo hepático de las proteínas séricas. Los reactantes de fase aguda positivos como la PCR y la ferritina, entre otros, son marcadores séricos que se elevan durante el episodio agudo de inflamación, mientras que los reactantes de fase aguda negativos, como albúmina y transferrina, disminuyen en similares circunstancias. Además, la coexistencia de desnutrición e inflamación en los pacientes en diálisis podría ser una de las causas de la alta tasa de mortalidad que podemos observar. A la vez, los marcadores de ambas condiciones se ven influidos por la presencia de la otra.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es multifactorial en la afección renal, pero constituye la principal causa de muerte, por lo cual en estos últimos años se ha puesto especial interés en buscar la explicación a su elevada prevalencia, en aras de identificar y tratar más tempranamente a los pacientes en mayor riesgo^{5,6}.

Se ha descrito como síndrome MIA (malnutrición, inflamación y aterosclerosis), tratando de enfatizar la influencia de estas condiciones en el riesgo cardiovascular⁷.

También se ha acuñado la denominación MICS (*malnutrition inflammation complex syndrome*) para describir el complejo síndrome de desnutrición e inflamación que tienen estos pacientes⁸. Como consecuencia de esta asociación entre marcadores de desnutrición e inflamación se hace difícil encontrar una forma de medir el pronóstico de los pacientes que

tengan una o ambas condiciones. Esto ha hecho que surgiera la inquietud acerca de encontrar la forma de llegar a un diagnóstico temprano que permitiera un tratamiento precoz de estados de desnutrición-inflamación, en el intento de moderar la mortalidad.

Con esta motivación nació el MIS (*malnutrition inflammation score* o *score* de desnutrición e inflamación). Éste es semicuantitativo, fue desarrollado por Kalantar-Zadeh y cuenta con 10 componentes evaluables, la suma de los cuales da una puntuación entre 0 y 30, donde una mayor puntuación implica mayor gravedad⁹.

Nuestra intención fue comprobar si este *score* podía ser reproducible, sencillo de ejecutar y útil para predecir resultados en nuestra población de pacientes renales crónicos en tratamiento de hemodiálisis.

Métodos

El MIS fue utilizado en enero de 2005 en 200 pacientes provenientes de una única unidad de diálisis. Se siguió y registró su evolución durante 18 meses. Se seleccionó a pacientes que hubieran permanecido en tratamiento por un período no inferior a 3 meses desde su inicio. Todos recibían diálisis en forma tri-semanal, en sesiones de 4 h, con filtros de polisulfona de alto flujo. El 62,5% eran varones, la edad promedio era de $58 \pm 15,35$ años, el 15% eran diabéticos y la media de permanencia en el tratamiento era de $6,5 \pm 5,7$ años.

Score de desnutrición e inflamación

El MIS utiliza los 7 componentes de la valoración global subjetiva (VGS), entre las comorbilidades se incluyen los años en diálisis, también considera el índice de masa corporal (IMC) y 2 datos de laboratorio: la albúmina y la capacidad total de fijación del hierro (TIBC).

Cada uno de los 10 componentes del MIS tiene 4 niveles de gravedad que van de 0 (normal) a 3 (muy grave); la puntuación máxima indicativa de la mayor gravedad es 30 (fig. 1).

Laboratorio

Las tomas de muestra de laboratorio se obtuvieron en el día de la sesión de diálisis de mitad de semana, coincidente con la toma de muestra correspondiente al laboratorio mensual. La albúmina fue medida por el método verde de bromocresol; la PCR, por método ultrasensible por inmunoanálisis turbidimétrico, valor normal < 6 mg/l. Se evaluó también Kt/Ve para establecer dosis de diálisis; nPNA, como medida de ingesta proteínica, y colesterol y creatinina, como otros marcadores nutricionales.

Metodología estadística

Dividimos a nuestra población en estudio en 4 cuartiles. Se incluyeron en el análisis las siguientes variables: edad, sexo, colesterol, creatinina, Kt/Ve, nPNA, PCR, diabetes y el MIS.

Para las variables continuas se realizó análisis descriptivo con media o mediana según la distribución de las variables y porcentajes para las categóricas. Se utilizó correlación de Pearson para establecer asociación entre variables continuas. Los análisis univariados se efectuaron con el test de Wilcoxon para variables continuas y la χ^2 para las variables categóricas. Se realizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para evaluar las covariables asociadas a mortalidad y el *score*. Se analizó la proporcionalidad de las variables individuales.

Para la creación del modelo se incorporó de a una variable por vez (punto de corte de univariados, $p < 0,05$). La permanencia de la variable en el modelo se definió por asociación estadísticamente significativa, efecto confundidor.

(A) Factores relacionados con la historia clínica del paciente			
1 - Cambio en el peso neto tras diálisis (cambio total en los últimos 3 a 6 meses)			
0	1	2	3
Ningún descenso en el peso neto o pérdida de peso < 0,5 kg	Pérdida de peso mínima (> 0,5 kg pero < 1 kg)	Pérdida de peso mayor de 1 kg pero menor que el 5%	Pérdida de peso > 5%
2 - Ingesta dietética			
0	1	2	3
Buen apetito sin deterioro del patrón de ingesta dietética	Ingesta dietética de sólidos algo por debajo de lo óptimo	Moderado descenso generalizado hacia una dieta totalmente líquida	Ingesta líquida hipocalórica o inanición
3 - Síntomas gastrointestinales (GI)			
0	1	2	3
Sin síntomas, con buen apetito	Síntomas leves, poco apetito o náuseas ocasionales	Vómitos ocasionales o síntomas gastrointestinales moderados	Diarrea frecuente o vómitos o severa anorexia
4 - Capacidad funcional (discapacidad funcional relacionada con factores nutricionales)			
0	1	2	3
Capacidad funcional normal o mejorada, se siente bien	Dificultad ocasional con la deambulación basal o se siente cansado frecuentemente	Dificultades con otras actividades autónomas (p.ej., ir al baño)	Permanece en cama/sentado o realiza poca o ninguna actividad física
5 - Comorbilidades, incluida cantidad de años en diálisis			
0	1	2	3
En diálisis desde hace menos de 1 año, por lo demás, saludable	En diálisis por 1 a 4 años o comorbilidades leves (excluyendo comorbilidades graves)	En diálisis por más de 4 años o comorbilidades moderadas (incluyendo una comorbilidad grave)	Comorbilidad severa o múltiple (2 o más comorbilidades graves)
(B) Examen físico (según la valoración global subjetiva)			
6 - Depósitos grasos disminuidos o pérdida de grasa subcutánea (debajo de los ojos, tríceps, rodillas, pecho)			
0	1	2	3
Normal (sin cambios)	Leve	Moderada	Severa
7 - Signos de pérdida de masa muscular (sienes, clavícula, escápula, costillas, cuádriceps, rodillas, interóseos)			
0	1	2	3
Normal (sin cambios)	Leve	Moderada	Severa
(C) Índice de masa corporal			
8 - Índice de masa corporal: (IMC) = peso (kg) / talla ² (m)			
0	1	2	3
IMC ≥ 20	IMC = 18 a 19,99	IMC = 16 a 17,99	IMC < 16
(D) Parámetros de laboratorio			
9 - Albúmina sérica			
0	1	2	3
Albúmina ≥ 4 g/dl	Albúmina = 3,5 a 3,9 g/dl	Albúmina = 3 a 3,4 g/dl	Albúmina < 3 g/dl
10 - TIBC sérica (capacidad total de fijación del hierro)*			
0	1	2	3
TIBC ≥ 250 mg/dl	TIBC = 200 a 249 mg/dl	TIBC = 150 a 199 mg/dl	TIBC < 150 mg/dl
Score total = sumatoria de los 10 componentes de arriba			

Figura 1. Planilla MIS (score de desnutrición e inflamación). Comorbilidades graves incluye insuficiencia cardíaca crónica de clase III o IV, sida, enfermedad coronaria grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a grave, secuela neurológica grave y tumores malignos con metástasis o quimioterapia reciente.

*Los equivalentes propuestos para transferrina sérica son: > 200 (0), 170-200 (1), 140-170 (2) y < 140 mg/dl (3).

Una vez establecido el modelo, se probó la proporcionalidad de los riesgos basados en los residuos de Schoenfeld.

Las variables continuas se categorizaron con cortes en: edad (65 años), colesterol (180 mg/dl), Kt/Ve (1,25), PCR (10 mg/l), diabetes, sexo y el MIS (en cuartiles).

Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para valorar sobrevida. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa Stata 8.0.

Resultados

Durante el período de seguimiento 31 pacientes murieron y 12 dejaron la cohorte por trasplante o transferencia a otro centro.

De acuerdo con el MIS y su división en cuartiles, los primeros 3 cuartiles se extendían de 0 a 7 puntos en el *score*. Al efectuar los análisis univariados no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los primeros 3 grupos según el MIS, por lo tanto decidimos reunirlos en un único grupo.

El cuarto cuartil presentaba un valor mínimo de 8 puntos y éste se tomó como valor de corte. A partir de allí se decidió confrontar estadísticamente al “grupo unificado”: pacientes con MIS < 8 puntos, con el cuarto cuartil compuesto por pacientes con MIS > 8. Esta contrastación permitió establecer qué variables presentaban mayor peso estadístico. Los resultados de los test univariados están expresados en la tabla I.

El análisis de Cox ajustado por edad mayor de 65 años, sexo y diabetes demostró que el riesgo relativo de muerte era mayor para los individuos que presentaron una PCR > 10 mg/l y un MIS > 8 puntos (tabla II).

El análisis de Kaplan-Meier mostró que la sobrevida en el período de seguimiento de 18 meses fue del 93 % para los pacientes que presentaban un *score* menor que 8 puntos, mientras que aquellos con más de 8 puntos tenían una sobrevida del 52 % para el mismo período (fig. 2). Se evidencia la similitud entre los primeros 3 grupos y se hace notoria la diferenciación con el cuarto cuartil (prueba de rangos logarítmicos, $p < 0,05$).

Discusión

No existe una forma unificada de evaluar el grado o la gravedad de la inflamación en la enfermedad re-

Tabla I. Resultados de las pruebas univariadas efectuadas en 200 pacientes en hemodiálisis

	MIS < 8	MIS > 8	p
n (%)	154 (77)	46 (23)	
MIS	3,68 ± 1,7	11,84 ± 3,19	0,001
Varones	61,04 %	67,39 %	NS
Diabetes	11,04 %	28,26 %	0,001
Colesterol	182,35 ± 40,96	163,34 ± 39,97	0,001
Creatinina	8,64 ± 1,76	6,52 ± 1,57	0,001
eK/tv	1,32 ± 0,26	1,33 ± 0,27	NS
nPCR	1,07 ± 0,48	0,98 ± 0,49	0,01
PCR (mediana)	10,95	24,5	0,001
> 65 años	28,57 %	56,52 %	0,001
Mortalidad	6,99 %	47,73 %	0,001

Los valores expresan media ± desviación estándar, excepto donde se indica.
MIS: *score* de desnutrición e inflamación; nPCR: tasa de catabolismo proteínico normalizado; NS: no significativo; PCR: proteína C reactiva.

Tabla II. Análisis proporcional de Cox para evaluar riesgo de mortalidad ajustada*

	HR	IC del 95 %	p
PCR > 10 mg/l	3,04	1,01-9,14	0,05
MIS > 8	5,23	2,36-11,55	< 0,001

*Modelo ajustado por edad > 65 años, diabetes y sexo.
HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; MIS: *score* de desnutrición e inflamación; PCR: proteína C reactiva.

nal crónica en estadio 5D, como tampoco hay un marcador único de estado nutricional. Los reactantes de fase aguda negativos, como la albúmina y la transferrina, disminuyen durante el proceso inflamatorio en forma independiente del estado de nutrición. La conflictiva función de la PCR en el proceso inflamatorio ha hecho que muchos autores la describan como proinflamatoria y otros como antiinflamatoria. Probablemente la resolución del enigma es que puede ser las 2, dependiendo de la perdurabilidad del evento^{10,11}.

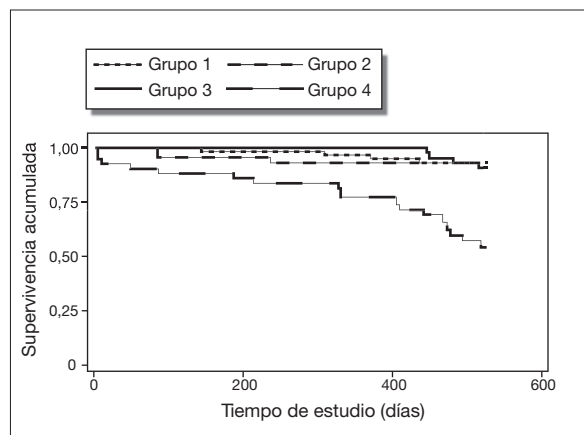


Figura 2. Análisis de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia acumulada en los cuatro grupos.

Por otra parte, no debemos omitir el importante papel que tienen las citocinas proinflamatorias en la regulación del apetito^{12,13}. También existe evidencia suficiente que indica que los cambios en el perfil de aminoácidos del paciente renal crónico podrían afectar a los neurotransmisores, con lo que se perpetuaría un estado hiperserotoninérgico cerebral que condicionaría la anorexia¹⁴. Históricamente, se ha descrito la hipoalbuminemia y la desnutrición como factores de riesgo independientes de mortalidad para esta población y la anorexia como acompañante inseparable de ambas. En realidad los pacientes desnutridos, cualquiera sea la causa de esta situación, tienen una alta incidencia de infecciones debidas a defectos en la inmunidad celular, del funcionamiento de los neutrófilos y de la activación del complemento. Todo esto puede conllevar que se instalen procesos inflamatorios crónicos^{15,16}.

Así es que las causas dependientes de la inflamación y la nutrición quedan fundidas en una misma entidad que todavía no sabemos abordar. Stenvinkel et al¹⁷ se han preguntado si es que para estos pacientes existen dos tipos de desnutrición, la derivada únicamente de la baja ingesta y la dependiente de la inflamación. Esto hace que se nos plantee un problema complejo: ¿cómo identificar a los pacientes con ma-

yor riesgo, a partir de un estado de desnutrición-inflamación, con una metodología sencilla y de bajo coste?¹⁸.

Es por eso que quisimos valorar la factibilidad del uso del *score* de desnutrición e inflamación en nuestros pacientes.

Este *score* tiene componentes de la valoración global subjetiva, metodología que hace años se utiliza en pacientes en hemodiálisis, pero que también ha recibido muchas críticas de aquellos que proponen que un método subjetivo es impreciso. En nuestra experiencia creemos que el autor original de esta evaluación nutricional la denominó subjetiva porque la realizó en pacientes agudos (no renales, sino quirúrgicos), por esto y por el hecho de no utilizar instrumental es que la asumió como subjetiva¹⁹.

En el caso del paciente en hemodiálisis la situación cambia diametralmente, porque el método pierde “subjetividad” y se hace más objetivo. Esto es porque el paciente en hemodiálisis es un enfermo crónico al que vemos 3 veces por semana durante años y podemos evaluar las modificaciones de su peso y su ingesta, podemos palpar permanentemente las variaciones en relación con sus depósitos grasos y de masa muscular. Quienes realizamos esto habitualmente recordamos la estructura corporal de nuestros pacientes y nos es muy sencillo advertir las modificaciones.

El MIS, además, agrega otros componentes “objetivos” y de alto reconocimiento como marcadores del estado nutricional y/o inflamatorio, como la albúmina que puede responder a ambos estados, y en el caso del presente *score*, deliberadamente ha sido incluida como representativa de ambas situaciones.

La TIBC se incluyó porque refleja la concentración sérica de transferrina y se correlaciona significativamente con el estado nutricional, y también puede alterarse por un estado inflamatorio.

Respecto al IMC, está ampliamente demostrado que los pacientes más pequeños tienen mayor riesgo de mortalidad que los de mayor tamaño^{20,21}. Probablemente en este punto pueda surgir una crítica al méto-

do, y ésta es considerar cortes más altos para el IMC, tal como lo indican las nuevas guías europeas para nutrición (*EBPG Guideline on Nutrition*), que consideran que el IMC adecuado para esta población debería ser al menos de 23 (nivel de evidencia III)²². Es posible que si asumiéramos como saludable un IMC de 23 y no el de 20, podría ganarse en sensibilidad para identificar diferencias entre los primeros 3 grupos. A pesar de este último comentario, consideramos que el *score* posee una metodología sencilla y sin

costes agregados y está conformado por elementos de alta confiabilidad, lo cual nos ha permitido distinguir a un grupo de pacientes con mayor riesgo de mortalidad. De todos modos, consideramos que resultaría de utilidad realizar experiencias futuras con modificaciones en los puntos de corte para IMC.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Pumim L, Ikisler A. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Seminars in Dialysis*. 2003;16:224-32.
2. Kaysen G. Inflammation: cause of vascular disease and malnutrition in dialysis patients. *Semin Nephrol*. 2004;24:431-6.
3. Kaysen M, Greene T, Daugirdas J, et al. Longitudinal cross-sectional effects of C-reactive protein, equilibrated normalized protein catabolic rate, and serum bicarbonate on creatinine and albumin levels in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1200-11.
4. Qureshi A, Abestrand A, Divino-Filho JC, et al. Inflammation, malnutrition and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:28-36.
5. Riella M. Nephrology Forum. Malnutrition in dialysis: malnourishment or uremic inflammatory response? *Kidney Int*. 2000;57:1211-32.
6. Schindler R. Causes and therapy of microinflammation in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 1:34-40.
7. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Wang T, Berglund L, Jorgestränd T. Strong association between malnutrition inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55:1899-911.
8. Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, Avram M, Kopple J. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences [revisión]. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:864-81.
9. Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Humphreys M, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1507-19.
10. Kaysen G, Dubin J, Muller H, Rosalás L, Levin N. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney Int*. 2000;58:346-52.
11. Nascimento M, Pecoits-Filho R, Qureshi R, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2803-9.
12. Aguilera A, Codocco R, Bajo M. Eating behavior disorders in uremia: a question of balance in appetite regulation. *Semin Dial*. 2004;17:44-52.
13. Kalantar ZK, Block G, Humphreys MH, Kopple J. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:299-307.
14. Aguilera A, Sánchez-Tomero J, Selgas R. Brain activation in uremic anorexia. *J Ren Nutr*. 2007;7:57-61.
15. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:295-302.
16. Riella M. Causas de desnutrición en la insuficiencia renal crónica: En: Riella M, editor. *Nutrición y riñón*. Rio de Janeiro: Panamericana; 2004. p. 75-85.
17. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen G, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:953-60.
18. Colman S, Bross R, Benner M, et al. The Nutritional and Inflammatory Evaluation in Dialysis Patients (NIED) Study: Overview of the NIED Study and the role of dietitians. *J Ren Nutr*. 2005;15:231-43.
19. Destky A, Mc Laughlin R, Baker J, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN*. 1987;11:8-13.
20. Kopple J, Zhu X, Lew N, Lowrie E. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999;56:1136-48.
21. Abbot K, Glanton C, Trespalacios F, et al. Body mass index, dialysis mortality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int*. 2004;65:597-605.
22. European Best Practice Guidelines on Nutrition. Guideline 2.1. Diagnosis of malnutrition (B) Body mass index. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 2.