

Universidad CEU Cardenal Herrera
CEINDO – CEU Escuela Internacional de Doctorado
PROGRAMA en MEDICINA TRASLACIONAL



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

**Efecto de un programa de ejercicio
combinado de fuerza y resistencia aeróbica
sobre biomarcadores de inflamación y
estrés oxidativo en pacientes en
hemodiálisis**

TESIS DOCTORAL

Presentada por: Erika Meléndez Oliva
Dirigida por: Dr. Jose Luis Lavandera Díaz
Codirigida por: Dra. Eva Segura Orti y
Dra. Isabel Sánchez-Vera Gómez-Trelles

Valencia
2020

TESIS DOCTORAL

ERIKA MELÉNDEZ OLIVA

2020

*A mis padres, que han creído en mí cada minuto de este largo y duro camino.
Que me enseñaron que, con ilusión, esfuerzo y perseverancia, cualquier sueño
es posible.*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer al Dr. Jose Luis Lavandera Díaz, director de esta tesis, y a mis codirectoras, la Dra. Eva Segura Orti y la Dra. Isabel Sánchez-Vera Gómez-Trelles, el grandísimo apoyo que me han brindado a lo largo de estos años. Sin duda alguna, sin su ayuda, esta tesis no se hubiera podido llevar a cabo.

Al Dr. Jose Luis Lavandera Díaz, por su gran generosidad al compartir su gran conocimiento, y por orientarme siempre a escoger el camino más acertado.

A la Dra. Eva Segura Orti, por su gran implicación durante todo el programa de ejercicio en el Hospital de Manises, y durante toda la etapa de escritura y análisis estadístico.

A la Dra. Isabel Sánchez-Vera Gomes-Trelles, por su gran ayuda en toda la parte experimental en el laboratorio, y durante toda la etapa de escritura.

Gracias a los tres por enriquecer tanto mi visión de la fisioterapia con cada uno de vuestros aportes. Os estaré siempre muy agradecida.

Al Dr. Rafael García Maset, Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital de Manises, por abrirnos las puertas a la Unidad de Hemodiálisis y por haber facilitado tanto las cosas.

A la Dra. Alicia García Testal, nefróloga del Hospital de Manises, por su colaboración y ayuda para conseguir la máxima adherencia de los pacientes al programa de ejercicio.

A todo el equipo de enfermeras de la Unidad de Hemodiálisis, sin cuya ayuda hubiera sido imposible que todos los pacientes realizaran las sesiones de ejercicio correspondientes.

Al Dr. Borja Pérez Domínguez, por su generosidad y gran trabajo durante todo el programa de ejercicio en la Unidad de Hemodiálisis.

A todos y cada uno de los pacientes de la Unidad de Hemodiálisis, por participar en este estudio y permitir con ello que sigamos investigando en la mejora de la calidad de vida relacionada con salud.

A Alice, Andrea, Fran, Juan Carlos, Lucía, Rosa, Samir y Sara, alumnos de la Universidad Cardenal Herrera CEU, por su colaboración durante la realización de pruebas funcionales a los pacientes.

Al Dr. Jose Antonio Quesada Rico y Jose Manuel Candela Hidalgo, por sus numerosas explicaciones sobre estadística para conseguir realizar un correcto análisis de los resultados.

A Diana, Ana, Concha e Íñigo, mis grandes compañeros de laboratorio en el Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA), por su gran compañerismo y ayuda en un campo tan desconocido para mí cuando empecé la tesis, como era la experimentación con reactivos químicos y uso de diferentes aparatos e instrumentos del laboratorio.

A mis compañeros de la Universidad Cardenal Herrera CEU en Elche, profesores del Grado de Fisioterapia, por sus ánimos cuando desesperaba en algún tramo del camino.

Y por supuesto, a mi familia, quienes incondicionalmente me animaron a embarcarme en este proyecto que tanta ilusión me hacía desde hace años, pero al que me resistía por temor y respeto. Por escucharme cada vez que lo necesitaba, y, sobre todo, por apoyarme siempre y hacerme creer que podía conseguirlo.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Definición y criterios diagnósticos de la Enfermedad Renal Crónica ...	2
1.2 Prevalencia de la ERC	9
1.3 Etiología y Fisiopatología de la ERC.....	10
1.4.1 Inflamación en la ERC	13
1.4.2 Estrés oxidativo en la ERC	18
1.4.3 Disfunción endotelial en la ERC.....	29
1.4.3.1 Fisiología del endotelio vascular	29
1.4.3.2 Disfunción endotelial en ERC	30
1.5 Ejercicio físico, inflamación, estrés oxidativo y ERC.....	34
CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	39
2.1 Hipótesis del estudio	40
2.2 Objetivos del estudio.....	40
CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS	43
3.1 Tipo de estudio	44
3.2 Población de estudio.....	44
3.2.1 Muestra poblacional.....	44
3.2.2 Aleatorización de la muestra.....	45
3.2.3 Descripción de la intervención	45
3.3 Programas de ejercicio	45
3.4 Recogida de muestras	57
3.5 Datos de la Historia Clínica.....	57
3.6 Valoración del estado funcional de los pacientes	58
3.6.1 Pruebas físicas funcionales	59
3.6.2 Valoración del nivel de actividad física de los sujetos en su vida diaria	67
3.6.3 Medida de Calidad de Vida (QoL) relacionada con la salud	68
3.7 Determinaciones plasmáticas	69
3.7.1 Parámetros inflamatorios	69

3.7.1.1 Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1)	73
3.7.1.2 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)	73
3.7.1.3 Interleucina 6 (IL-6)	74
3.7.1.4 Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1)	74
3.7.1.5 Proteína C reactiva (PCR)	75
3.7.2 Parámetros de estrés oxidativo.....	75
3.7.2.1 Determinación de Malondialdehído (MDA)	76
3.7.2.2 Determinación del contenido de proteínas carboniladas	79
3.7.2.3 Determinación de la relación GSH/GSSG.....	81
3.8 Análisis estadístico	83
3.9 Aspectos éticos.....	84
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	85
4.1 Sujetos	86
4.2 ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR	87
4.2.1 Estadísticos descriptivos.....	87
4.2.1.1 Número de sujetos en cada grupo	87
4.2.1.2 Edad.....	87
4.2.1.3 Sexo.....	87
4.2.1.4 Índice de Charlson	88
4.2.2 Variables antropométricas	90
4.2.2.1 Peso.....	90
4.2.2.2 Índice de Masa Corporal (IMC)	91
4.2.2.3 Perímetro de la cintura.....	92
4.2.2.4 Índice Cintura Cadera	93
4.2.3 Variables clínicas	94
4.2.3.1 Presión arterial (PA).....	94
4.2.3.2 Parámetros analíticos.....	96
4.2.4 Adherencia al ejercicio	97
4.2.5 Parámetros inflamatorios	98
4.2.5.1 Resultados de la determinación de MCP-1	98
4.2.5.2 Resultados de la determinación de TNF- α	100
4.2.5.3 Resultados de la determinación de IL-6.....	101

4.2.5.4 Resultados de la determinación de ICAM-1	102
4.2.6 Parámetros de estrés oxidativo.....	104
4.2.6.1 Resultados de la determinación de malondialdehído mediante .	104
su reacción con el N-metil-2fenilindol a 45°	104
4.2.6.2 Resultados de la determinación de malondialdehído mediante .	105
el método TBARS	105
4.2.6.3 Resultados de la determinación de Proteínas Carboniladas.....	106
4.2.6.4 Resultados de la determinación de Glutación Reducido/Glutación	
Oxidado	107
4.3 ANÁLISIS POR PROTOCOLO	111
4.3.1 Estadísticos descriptivos.....	111
4.3.1.1 Número de sujetos en cada grupo	111
4.3.1.2 Edad.....	111
4.3.1.3 Sexo.....	112
4.3.1.4 Índice de Charlson	112
4.3.2 Variables antropométricas	113
4.3.2.1 Peso.....	113
4.3.2.2 Índice de Masa Corporal (IMC)	115
4.3.2.3 Perímetro de la cintura.....	116
4.3.2.4 Índice Cintura Cadera	117
4.3.3 Variables clínicas	118
4.3.3.1 Presión arterial (PA).....	118
4.3.3.2 Parámetros analíticos	121
4.3.4 Adherencia al ejercicio	123
4.3.5 Parámetros inflamatorios	124
4.3.5.1 Resultados de la determinación de MCP-1	124
4.3.5.2 Resultados de la determinación de TNF- α	125
4.3.5.3 Resultados de la determinación de IL-6.....	126
4.3.5.4 Resultados de la determinación de ICAM-1	128
4.3.5.5 Resultados de la determinación de PCR	129
4.3.6 Parámetros de estrés oxidativo.....	131
4.3.6.1 Resultados de la determinación de malondialdehído mediante	

su reacción con el N-metil-2fenilindol a 45°	131
4.3.6.2 Resultados de la determinación de malondialdehído mediante el método TBARS	132
4.3.6.3 Resultados de la determinación de Proteínas Carboniladas.....	133
4.3.6.4 Resultados de la determinación de GSH/GSSG.....	134
4.4 Correlaciones entre las variables de estudio	137
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN.....	139
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....	157
CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA.....	160
CAPÍTULO 8. ANEXOS	186
ANEXO I. Escala de Esfuerzo Borg.....	188
ANEXO II. Diario de registro. Programa de ejercicio intradiálisis.....	188
ANEXO III. Programa de ejercicio domiciliario. Información para el paciente	194
ANEXO IV. Diario para el paciente que realiza ejercicio en su domicilio.....	207
ANEXO V. Dictamen del comité ético de investigación biomédico	212
ANEXO VI. Índice de comorbilidad de Charlson.....	214

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad renal	3
Tabla 2. Clasificación en grados de la enfermedad renal	4
Tabla 3. Prevalencia de las complicaciones habituales de la enfermedad renal crónica según los grados del filtrado glomerular.....	6
Tabla 4. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales de la enfermedad renal.....	12
Tabla 5. Biomarcadores de inflamación y sus aplicaciones clínicas.....	17
Tabla 6. Biomarcadores de estrés oxidativo	25
Tabla 7. Tipos de ELISA.....	70
Tabla 8. Análisis por intención de tratar de las variables descriptivas	88
Tabla 9. Peso medio de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo...	90
Tabla 10. Índice de masa corporal de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo	91
Tabla 11. Perímetro de la cintura de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo.....	92
Tabla 12. Índice Cintura Cadera de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo.....	93
Tabla 13. Presión Arterial de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo	94
Tabla 14. Parámetros analíticos	96
Tabla 15. Adherencia al ejercicio	98
Tabla 16. Concentración de Proteínas Quimioatrayentes de Monocitos 1 pre y post ejercicio en cada grupo	99
Tabla 17. Concentración del Factor de Necrosis Tumoral Alfa pre y post ejercicio en cada grupo.....	100
Tabla 18. Concentración de Interleuquina 6 pre y post ejercicio en cada grupo.....	101
Tabla 19. Concentración de Moléculas de Adhesión Intercelular 1 pre y post ejercicio en cada grupo.....	102

Tabla 20. Concentración de Proteína C reactiva pre y post ejercicio en cada grupo.....	103
Tabla 21. Concentración de malondialdehído en cada grupo pre y post ejercicio tras su reacción con N-metil-2-fenilindol a 45º.....	104
Tabla 22. Concentración de malondialdehído según el método TBARS pre y post ejercicio en cada grupo	105
Tabla 23. Concentración de Proteínas Carboniladas pre y post ejercicio en cada grupo	106
Tabla 24. Concentración de Glutación Reducido pre y post ejercicio en cada grupo.....	108
Tabla 25. Concentración de Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo.....	109
Tabla 26. Relación Glutación Reducido/Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo.....	110
Tabla 27. Análisis por protocolo de las variables descriptivas	112
Tabla 28. Peso medio de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo	114
Tabla 29. Índice de Masa Corporal pre y post ejercicio en cada grupo .	115
Tabla 30. Perímetro de la cintura pre y post ejercicio en cada grupo	116
Tabla 31. Índice Cintura Cadera pre y post ejercicio en cada grupo.....	117
Tabla 32. Presión Arterial de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo	119
Tabla 33. Parámetros analíticos	121
Tabla 34. Adherencia al ejercicio	123
Tabla 35. Concentración de Proteínas Quimioatrayentes de Monocitos 1	124
Tabla 36. Concentración de Factor de Necrosis Tumoral Alfa pre y post ejercicio en cada grupo.....	125
Tabla 37. Concentración de Interleuquina 6 pre y post ejercicio en cada grupo.....	127
Tabla 38. Concentración de Moléculas de Adhesión Intercelular 1 pre y post ejercicio en cada grupo.....	128

Tabla 39. Concentración de Proteína C Reactiva pre y post ejercicio en cada grupo	130
Tabla 40. Concentración de malondialdehido en cada grupo pre y post ejercicio tras su reacción con N-metil-2fenilindol a 45º	131
Tabla 41. Concentración de malondialdehido según el método TBARS pre y post ejercicio en cada grupo	132
Tabla 42. Concentración de Proteínas Carboniladas pre y post ejercicio en cada grupo	133
Tabla 43. Concentración de Glutación Reducido pre y post ejercicio en cada grupo.....	134
Tabla 44. Concentración de Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo.....	135
Tabla 45. Relación Glutación Reducido/Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo.....	136
Tabla 46. Correlación de pruebas funcionales con marcadores de inflamación y estrés oxidativo al inicio del programa (pre-ejercicio).....	138
Tabla 47. Descripción de los estudios que analizan el efecto del ejercicio sobre biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en pacientes con ERC	153

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo conceptual de ERC. Desarrollo, progresión y complicaciones de la ERC. Estrategias para la mejora de resultados.....	7
Figura 2. Producción y metabolismo de las especies reactivas de oxígeno	19
Figura 3. Mecanismos celulares relacionados con el estrés oxidativo.....	21
Figura 4. Peroxidación Lipídica.....	22
Figura 5. Carbonilación de proteínas	23
Figura 6. Participación del estrés oxidativo en el mecanismo de daño glomerular	24
Figura 7. Número de estudios sobre el papel del estrés oxidativo en diferentes patologías entre 2005-2015	26
Figura 8. Mecanismos por los que el estrés oxidativo induce a la disfunción endotelial en la enfermedad renal.....	33
Figura 9. Ejercicio de fuerza intradiálisis.....	48
Figura 10. Ejercicio aeróbico con bicicleta intradiálisis	48
Figura 11. Ejercicio de cuádriceps sentado	49
Figura 12. Ejercicio de cuádriceps de pie	50
Figura 13. Ejercicio de levantarse-sentarse	50
Figura 14. Ejercicio de isquiotibiales.....	51
Figura 15. Ejercicio de glúteos.....	52
Figura 16. Ejercicio de abductores/aductores.....	52
Figura 17. Ejercicio de gemelos y sóleo	53
Figura 18. Ejercicio con pies juntos	54
Figura 19. Equilibrio en posición de semi-tándem	54
Figura 20. Ejercicio de equilibrio en posición de tándem	55
Figura 21. Ejercicio de equilibrio con apoyo monopodal.....	56
Figura 22. Prueba de equilibrio (pies juntos, semi-tándem y tándem)	60
Figura 23. Prueba velocidad de la marcha	60
Figura 24. Prueba STS 5	61

Figura 25. Prueba de equilibrio monopodal	62
Figura 26. Prueba Time Up and Go	62
Figura 27. Pruebas STS 10 y STS 60.....	63
Figura 28. Prueba de elevación de talón monopodal.....	64
Figura 29. Prueba de elevación de talón monopodal.....	65
Figura 30. Evaluación de la fuerza muscular mediante dinamometría manual.....	66
Figura 31. Prueba de 6 minutos marcha (6MWT).....	67
Figura 32. Tipos de ELISA.....	70
Figura 33. Diagrama de flujo de los sujetos de estudio	86
Figura 34. Índice de Charlson de los sujetos del Grupo Intradiálisis.....	88
Figura 35. Índice de Charlson de los sujetos del Grupo Domicilio	89
Figura 36. Media del Índice de Charlson en cada grupo.....	89
Figura 37. Peso medio pre y post ejercicio en cada grupo	90
Figura 38. Índice de masa corporal pre y post ejercicio en cada grupo ...	91
Figura 39. Perímetro de la cintura pre y post ejercicio en cada grupo	92
Figura 40. Índice Cintura Cadera pre y post ejercicio en cada grupo	93
Figura 41. Presión Arterial Sistólica pre y post ejercicio en cada grupo ..	95
Figura 42. Presión Arterial Diastólica pre y post ejercicio en cada grupo	95
Figura 43. Concentración de Proteínas Quimioatrayentes de Monocitos 1 pre y post ejercicio en cada grupo	99
Figura 44. Concentración de Factor de Necrosis Tumoral Alfa pre y post ejercicio en cada grupo.....	100
Figura 45. Concentración de Interleuquina 6 pre y post ejercicio en cada grupo.....	101
Figura 46. Concentración de Moléculas de Adhesión Intercelular 1 pre y post ejercicio en cada grupo	102
Figura 47. Concentración de Proteína C Reactiva pre y post ejercicio en cada grupo	103
Figura 48. Concentración de malondialdehído pre y post ejercicio en cada grupo tras su reacción con N-metil-2fenilindol a 45°	105

Figura 49. Concentración de malondialdehído según el método TBARS pre y post ejercicio en cada grupo	106
Figura 50. Concentración de Proteínas Carboniladas pre y post ejercicio en cada grupo	107
Figura 51. Concentración de Glutati3n Reducido pre y post ejercicio en cada grupo	108
Figura 52. Concentraci3n de Glutati3n Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo.....	109
Figura 53. Relaci3n Glutati3n Reducido/Glutati3n Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo.....	110
Figura 54. Media del 3ndice de Charlson en cada grupo.....	113
Figura 55. Peso medio de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo	114
Figura 56. 3ndice de Masa Corporal pre y post ejercicio en cada grupo	116
Figura 57. Per3metro de la cintura pre y post ejercicio en cada grupo ...	117
Figura 58. 3ndice Cintura Cadera pre y post ejercicio en cada grupo	118
Figura 59. Presi3n Arterial Sist3lica pre y post ejercicio en cada grupo	120
Figura 60. Presi3n Arterial Diast3lica pre y post ejercicio en cada grupo	120
Figura 61. Concentraci3n de Prote3nas Quimioatrayentes de Monocitos 1 pre y post ejercicio en cada grupo	125
Figura 62. Concentraci3n del Factor de Necrosis Tumoral Alfa pre y post ejercicio en cada grupo.....	126
Figura 63. Concentraci3n de Interleuquina 6 pre y post ejercicio en cada grupo.....	127
Figura 64. Concentraci3n de Mol3culas de Adhesi3n Intercelular 1 pre y post ejercicio en cada grupo	129
Figura 65. Concentraci3n de Prote3na C Reactiva pre y post ejercicio en cada grupo	130
Figura 66. Concentraci3n de malondialdehido pre y post ejercicio en cada grupo tras su reacci3n con N-metil-2fenilindol a 45 ^o	131

Figura 67. Concentración de malondialdehído según el método TBARS pre y post ejercicio en cada grupo 132

Figura 68. Concentración de Proteínas Carboniladas pre y post ejercicio en cada grupo 133

Figura 69. Concentración de Glutación Reducido pre y post ejercicio en cada grupo 134

Figura 70. Concentración de Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo..... 135

Figura 71. Relación Glutación Reducido/Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo..... 136

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AAS: *Adjusted Activity Score*
- AER: *Albumin Excretion Rate*
- AF: Actividad física
- AGEs: *Advanced glycation end products*
- ANOVA: Análisis de varianza
- BHT: Butilhidroxitolueno
- BH₄: Tetrahidrobiopterina
- CSA: *Cross-sectional area*
- CV: Cardiovasculares
- CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud
- DP: Diálisis Peritoneal
- DM: Diabetes Mellitus
- ECV: Enfermedad Cardiovascular
- EO: Estrés oxidativo
- ERC: Enfermedad Renal Crónica
- ERT: Enfermedad Renal Terminal
- EDTA: Etildiaminotetracético
- EEP: Escala de Esfuerzo Percibido
- ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*
- FDV: Cuidado al final de la vida y/o manejo conservador
- FG: Filtrado Glomerular
- FGe: Filtrado Glomerular Estimado
- GII: Grupo de Intervención Intradiálisis
- GID: Grupo de Intervención en Domicilio
- HD: Hemodiálisis
- HDL: Lipoproteína de alta densidad
- HOMA: *Homeostatic Model Assessment*
- HRP: *Streptavidin Concentrate*
- HTA: Hipertensión Arterial
- IRC: Insuficiencia Renal Crónica
- ICC: Índice Cintura Cadera

IMC: Índice de Masa Corporal
IL-6: Interleucina 6
IL-8: Interleucina 8
ICAM: Moléculas de Adhesión Intracelular
K/DOQI: *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*
KDQOL-36: *Kidney Quality of Life Questionnaire*
LDL: Lipoproteína de baja densidad
LDL-ox: Lipoproteína de baja densidad oxidada
MAS: Máximo nivel de actividad
MCP-1: *Monocyte Chemoattractant Protein-1*
MCS: *Mental Component Scale*
MMSS: Miembro superior
NKF: *National Kidney Foundation*
NO: *Nitric Oxide*
TFG: Tasa de Filtrado Glomerular
Tx: Trasplante renal
PA: Presión Arterial
PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1
PASE: *Physical Activity Scale for the Elderly*
PAF: Factor Activante Plaquetario
PBS: *Phosphate Buffered Saline*
PCR: Proteína C Reactiva
PCR-as: Proteína C Reactiva de alta sensibilidad
PCS: *Physical Component Scale*
PLA2: *Phospholipase A2*
ROS: *Reactive Oxygen Species*
SPPB: *Short Physical Performance Battery*
SRA: Sistema renina-angiotensina
SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona
STS: *Sit to Stand to Sit*
TBA: *Thiobarbituric Acid*
TBS: *Tris-buffered saline*

TMB: *3,3',5,5'-tetramethylbenzidine*

TMOP: Tetrametoxi-Propano

TUG: *Timed Up and Go*

TGF- β : Transforming growth factor beta

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor Alpha*

TRR: Terapia de Reemplazo Renal

TRS: Tratamiento Renal Sustitutivo

TLR: *Toll-like receptors*

UACR: *Urine Albumin to Creatinine Ratio*

VCAM: Moléculas de Adhesión Vascular

6MWT: *6 Minute Walk Test*

RESUMEN

Antecedentes. Un aumento de los biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación se asocia con un deterioro de la función renal. El ejercicio físico puede mejorar el sistema de defensa antioxidante endógeno y el estado inflamatorio en pacientes en hemodiálisis. Se han realizado pocos estudios en esta población con programas que combinen ejercicio aeróbico y de fuerza a largo plazo, para estudiar su influencia en los biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación. Este trabajo presenta los resultados obtenidos en un programa de ejercicio de cuatro meses de ejercicio aeróbico y de fuerza combinado en pacientes sometidos a hemodiálisis, bajo dos modalidades, intradiálisis y domiciliario.

Métodos. Setenta y un pacientes en tratamiento de hemodiálisis se inscribieron y fueron asignados al azar en dos grupos, uno de ellos realizó un programa de ejercicio intradiálisis (*grupo de intervención intradiálisis*; n=36), y el otro llevó a cabo un programa de ejercicio en su domicilio (*grupo de intervención en domicilio*; n=35). Se determinaron los niveles séricos de biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación antes y después de los programas de intervención.

Resultados. Los niveles séricos de IL-6 mostraron una reducción significativa en el grupo de intervención intradiálisis después de un programa de ejercicio combinado de cuatro meses. No se observaron cambios significativos en el resto biomarcadores inflamatorios analizados. Tampoco se produjeron cambios significativos en los niveles de estrés oxidativo de los sujetos de estudio tras la realización del programa de ejercicio físico.

Conclusiones. Un programa de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, de cuatro meses de duración, ha demostrado disminuir los niveles de IL-6 en pacientes en HD. Son necesarios nuevos estudios que analicen el efecto del ejercicio físico en esta población sobre la inflamación y el estrés oxidativo, con el fin de conocer la modalidad de ejercicio más beneficiosa para estos pacientes.

ABSTRACT

Background. An increase in oxidative stress and inflammation biomarkers is associated with a deterioration of renal function. Exercise can improve the endogenous antioxidant defence system and the inflammatory state in hemodialysis patients. Few studies have been conducted in this population with long-term programs that combine aerobic and strength exercises, to study their influence in oxidative stress and inflammation biomarkers. This work presents the results obtained in a four-month exercise program with combined aerobic and strength training in patients undergoing hemodialysis, under two modalities, intradialysis and home-based.

Methods. Seventy-one patients undergoing hemodialysis were enrolled and randomized into two groups, one of them performing an intradialysis exercise program (*intradialysis intervention group*; n=36), and the other carrying out a home-based exercise program (*home-based intervention group*; n=35). Serum levels of oxidative stress and inflammation biomarkers were determined before and after the intervention programs.

Results. Serum levels of IL-6 showed a significant reduction in the intradialysis intervention group after a four-month combined exercise program. No significant changes were observed in the rest of the inflammatory biomarkers analyzed. There were also no significant changes in the levels of oxidative stress in the study subjects after the physical exercise program.

Conclusions. A four-month combined strength and aerobic endurance exercise program has been shown to decrease IL-6 levels in HD patients. New studies are needed to analyze the effect of physical exercise in this population on inflammation and oxidative stress, in order to know the most beneficial exercise modality for these patients.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y criterios diagnósticos de la Enfermedad Renal

Crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es un término que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan a la estructura y función renal. Su expresión clínica puede variar debido, al menos en parte, a su etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal), su severidad y al grado de progresión. En el año 2002, la National Kidney Foundation (NKF) publicó las guías K/DOQI (*Kidney Disease Outcome Quality Initiative*) sobre definición, evaluación y clasificación de la ERC¹, lo cual supuso un paso importante en el reconocimiento de su importancia, promoviéndose por primera vez una clasificación basada en estadios de severidad, definidos por el filtrado glomerular (FG) además del diagnóstico clínico. Posteriormente, todas las guías publicadas, incluyendo las últimas guías KDIGO 2012 (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*)^{2,3} han confirmado la definición de ERC (independientemente del diagnóstico clínico) como la presencia durante al menos tres meses de FG inferior a 60 ml/min/1.73 m² o lesión renal (definida esta última por la presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón, que puede provocar potencialmente un descenso del FG) (Tabla 1).

La lesión renal puede manifestarse directamente, a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal (enfermedades glomerulares, tubulointersticiales o vasculares) o indirectamente, por la presencia de albuminuria, alteraciones hidroelectrolíticas, alteraciones en el sedimento urinario, o de otro tipo secundarias a patología tubular, o a través de técnicas de imagen.

Por otro lado, la duración de la enfermedad es importante para distinguir la ERC de la patología aguda. Diversas sociedades científicas (no solo nefrológicas) han aceptado esta definición⁴, sin embargo cabría remarcar que no tiene en cuenta la edad del paciente, lo cual podría determinar la

necesidad o no de asistencia personalizada o la relativa urgencia de la misma.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad renal

(Obtenido de Halbesma et al. 2011)⁵

La ERC se define por la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante más de 3 meses	
Criterios de ERC (cualquiera de los siguientes durante > 3 meses)	
Marcadores de daño renal	<ul style="list-style-type: none"> Albúmina elevada Alteraciones en el sedimento urinario Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular Alteraciones estructurales histológicas Alteraciones estructurales en pruebas de imagen Trasplante renal
FG disminuido	FG < 60 ml/min/1.73 m ²

ERC: Enfermedad Renal Crónica; FG: filtrado glomerular.

La progresión y la evolución de la ERC varían notablemente entre los pacientes que sufren la enfermedad. La reducción del FG y el grado de albuminuria condicionan el pronóstico, teniendo además un efecto sinérgico. Por ello se recomienda evaluar simultáneamente el filtrado glomerular estimado (FGe) y la albuminuria, aportando mayor información para la identificación de pacientes que puedan tener una progresión rápida de la enfermedad^{6,7}.

La progresión de la ERC se define por “un descenso sostenido del FG > 5 mL/min/1.73 m² al año o por el cambio de categoría (de G1 a G2, de

G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3b a G4 o de G4 a G5), siempre que éste se acompañe de una pérdida de FG ≥ 5 mL/min/1.73 m². (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación en grados de la enfermedad renal
(Obtenido y modificado de Halbesma et al. 2011)⁵

La clasificación de la ERC se basa en la causa y en las categorías del FG y de la albuminuria		
Categorías del FG		
Categoría	FG	Descripción
G1	≥ 90	Daño renal con FG normal o aumentado
G2	60-89	Daño renal con disminución leve del FG
G3a	45-59	Disminución ligera a moderada del FG
G3b	30-44	Disminución moderada a grave del FG
G4	15-29	Disminución severa del FG (Prediálisis)
G5	< 15	Insuficiencia renal crónica terminal (Diálisis)
Categorías de albuminuria		
Categoría	Cociente A/C	Descripción
A1	< 30	Normal o ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	> 300	Muy elevada

ERC: Enfermedad Renal Crónica; FG: filtrado glomerular.

Delanaye *et al.*⁸, en 2016, proponen una clasificación alternativa en sujetos mayores de 65 años, donde la categoría G3a (FGe de 45 a 59 mL/min/1.73m²) no sea considerada como ERC en ausencia de cualquier otro signo de daño renal (como un anormal cociente albúmina/creatinina en orina [UACR, por sus siglas en inglés]). Además, proponen que el umbral en el FGe para pacientes menores de 40 años sea elevado a 75mL/min/1.73m². Justifican su propuesta en que muchas de las funciones fisiológicas disminuyen naturalmente con la edad, y no tener esto en cuenta conduce a diagnosticar de ERC a sujetos con un FGe disminuido, pero fisiológicamente normal para su edad. Es importante diferenciar entre los cambios en el FGe debidos a la enfermedad y los debidos a la edad. En particular, la alarmante prevalencia de ERC en ancianos (50%) con la actual definición basada en KDIGO, sería drásticamente disminuida con la adopción de un sistema con calibración de la edad⁸.

El cálculo del FGe puede realizarse desde la página web de la Sociedad Española de Nefrología (www.senefro.org) introduciendo los valores de creatinina (mg/dL), edad (años), sexo y metodología (MDR/CKD-EPI).

Pequeñas variaciones del FG no son indefectiblemente indicativas de progresión. Siempre habrá que descartar factores de agudización potencialmente reversibles cuando se detecten los criterios de progresión citados. Algunos de estos factores pueden ser: situaciones de inestabilidad hemodinámica, depleción de volumen, uropatía obstructiva, uso de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa², antibióticos nefrotóxicos, contrastes radiológicos o fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA) en determinadas condiciones hemodinámicas. En aquellos casos que presenten una progresión de la ERC deben identificarse los factores de progresión (etiología de la ERC, sexo, edad raza, obesidad, hipertensión arterial (HTA), tabaco, dislipemia, hiperglucemia, enfermedad cardiovascular previa y exposición a agentes nefrotóxicos) y tratar aquellos que sean modificables^{5,9}. Los pacientes con ERC progresiva sufren también un mayor riesgo cardiovascular, por lo que

deben tomarse las medidas de prevención convenientes en estos pacientes¹⁰.

Gran cantidad de publicaciones señalan el riesgo de complicaciones en aquellos pacientes que presentan una tasa de excreción de albúmina (AER) de 430 mg/24 horas y/o una tasa de filtración glomerular (TFG) de 60 mL/min/1.73 m² (categorías de FG G3a-G5), independientemente de la etiología o la duración de la función renal reducida^{8,11}.

En la *tabla 3* se muestra la prevalencia de las complicaciones más comunes en la ERC según los grados de FG.

Tabla 3. Prevalencia de las complicaciones habituales de la enfermedad renal crónica según los grados del filtrado glomerular

(Obtenido de Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. Nefrología. 2014)¹⁰

Complicación	Filtrado glomerular (ml/min/1.73m ²)				
	≥ 90	60-89	45-59	30-44	< 30
HTA	18.3	41.0	71.8	78.3	82.1
Anemia	4.0	4.7	12.3	22.7	51.5
Hiperparatiroidismo	5.5	9.4	23.0	44.0	72.5
Hiperfosfatemia	7.2	7.4	9.2	9.3	23.0
Déficit de 25(OH) VitD	14.1	9.1	10.7		27.2
Acidosis	11.2	8.4	9.4	18.1	31.5
Hipoalbuminemia	1.0	1.3	2.8	9.0	7.5

El fallo renal es considerado tradicionalmente como el resultado más grave de la ERC. Se produce generalmente por complicaciones de la función

renal disminuida, las cuales al agravarse son tratables únicamente mediante diálisis o trasplante. Las etapas iniciales de la enfermedad renal a menudo son asintomáticas y se detectan generalmente durante la evaluación de comorbilidades, pudiendo ser reversibles. Los pacientes cuya enfermedad renal progresa rápidamente, pueden padecer insuficiencia renal en unos meses, pero en la mayoría de los casos la enfermedad evoluciona durante décadas, y en algunos pacientes no evoluciona durante años de seguimiento^{12,13} (Figura 1).

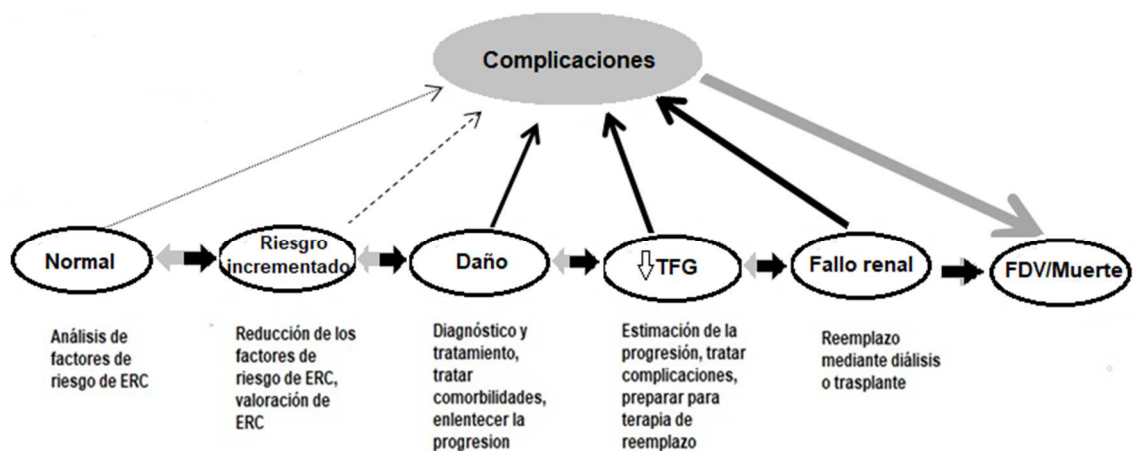


Figura 1. Modelo conceptual de ERC. Desarrollo, progresión y complicaciones de la ERC. Estrategias para la mejora de resultados

(Obtenido y traducido de Levey et al.)¹³

Las flechas horizontales entre círculos representan el desarrollo, progresión y remisión de la ERC. Las flechas horizontales que apuntan hacia la izquierda indican que la remisión es menos frecuente que la progresión. Las flechas diagonales representan la aparición de complicaciones de la ERC, incluida la toxicidad del fármaco, las complicaciones endocrinas y metabólicas, las enfermedades cardiovasculares y otras, como la infección, el deterioro cognitivo y la fragilidad. Las complicaciones también pueden surgir de los efectos adversos de las intervenciones para prevenir o tratar la enfermedad. ERC, enfermedad renal crónica; FDV, cuidado al final de la vida y/o manejo conservador; TFG, tasa de filtración glomerular.

En aquellos países donde el acceso a los servicios de diálisis y trasplante es limitado o no está disponible, la consecuencia final de la ERC progresiva es la muerte. En todos los lugares, independientemente de la disponibilidad

de diálisis y trasplante, la identificación temprana de la ERC es de gran importancia, ya que la demora o la prevención de la progresión tiene el potencial de prolongar la salud y salvar vidas, con un coste mucho menor que la terapia renal de reemplazo (TRR)¹².

La ERC más leve ha sido reconocida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y otras afecciones comunes en ancianos, como las infecciones y las deficiencias en la función física y la cognición. Además, la ERC se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos de medicamentos, administración de radiocontrastes, cirugía y otros procedimientos invasivos¹³. En conjunto, estas complicaciones se asocian con una mayor morbilidad, mortalidad y coste económico. Si la ERC se detecta temprano, las complicaciones asociadas y la progresión a la insuficiencia renal se pueden retrasar o incluso prevenir mediante intervenciones apropiadas.

Pruebas regulares en grupos de alto riesgo (es decir, personas con diabetes mellitus (DM), HTA, ECV, enfermedad estructural del tracto renal, enfermedades multisistémicas con posible afectación renal como lupus eritematoso sistémico, antecedentes familiares de insuficiencia renal, nefropatía hereditaria, personas mayores, fármacos nefrotóxicos potenciales o aquellos que se ha encontrado oportunamente que tienen hematuria o proteinuria) pueden facilitar la detección temprana de daño renal y la introducción de intervenciones en estadios iniciales de la enfermedad.

Los factores asociados con la progresión de la ERC y con un mayor riesgo cardiovascular se superponen en gran medida. Por lo tanto, la selección de los factores de riesgo que son modificables puede reducir la ECV en personas con ERC y reducir su progresión a la enfermedad renal terminal (ERT)¹².

1.2 Prevalencia de la ERC

La ERC ha experimentado un cambio epidemiológico significativo en los últimos veinte años. Inicialmente estaba restringida a patologías de incidencia relativamente baja, como las enfermedades glomerulares o las nefropatías hereditarias, y a un ámbito especializado de atención (Nefrología). Sin embargo, en la actualidad, la ERC predominante afecta a un porcentaje importante de la población y está relacionada con fenómenos o enfermedades de alta prevalencia, como el envejecimiento, la HTA, la diabetes o la ECV¹⁰.

La ERC forma parte, frecuentemente, del contexto de comorbilidad que padecen enfermos seguidos por múltiples especialidades médicas, particularmente por Atención Primaria, Medicina Interna, Cardiología, Geriátrica, Endocrinología y cualquier otra especialidad médica o quirúrgica que trate pacientes en riesgo de desarrollar ERC, sobre todo aquellos de edad avanzada. Los pacientes con ERC avanzada incluidos en programas de TRR mediante diálisis y trasplante, se consideran la parte visible del iceberg que constituye el gran problema de salud pública que es la ERC¹⁰.

Aproximadamente 4 millones de personas padecen ERC en España¹⁴. De ellas unas 61.000 están en TRR, la mitad en diálisis y el resto con un trasplante renal funcional¹⁵.

Cada año unas 6.880 personas con insuficiencia renal progresan hasta necesitar uno de los tres tipos de TRR: hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) y trasplante renal (Tx)¹⁵.

La prevalencia de la ERC aumenta de forma progresiva con el envejecimiento (el 22% en mayores de 64 años; el 40% en mayores de 80 años) y con otras enfermedades como la DM tipo 2, la HTA y la arterioesclerosis¹⁵.

1.3 Etiología y Fisiopatología de la ERC

La ERC es secundaria a patologías primarias como la DM e HTA principalmente, pudiendo ser también secundaria a enfermedades autoinmunes, infecciosas y obstructivas^{16,17,18}.

En España, las principales etiologías que llevan a la ERC son la DM y la nefropatía vascular; sin embargo, en la franja de edad de los 45 a los 65 años es la poliquistosis renal¹⁹.

Las causas de la ERC se pueden agrupar en enfermedades vasculares, glomerulares, tubulointersticiales y uropatías obstructivas²⁰.

La TFG puede disminuir por tres causas principales: pérdida del número de nefronas por daño al tejido renal, disminución de la TFG de cada nefrona sin descenso del número total, y un proceso combinado de pérdida del número y disminución de la función. La pérdida estructural y funcional del tejido renal tiene como consecuencia una hipertrofia compensatoria de las nefronas sobrevivientes que intentan mantener la TFG. Este proceso de hiperfiltración adaptativa es mediado por moléculas vasoactivas, proinflamatorias y factores de crecimiento que a largo plazo inducen deterioro renal progresivo. En las etapas iniciales de la ERC, esta compensación mantiene una TFG aumentada permitiendo una adecuada depuración de sustancias, no produciéndose un incremento de creatinina y urea en plasma hasta que hay una pérdida al menos del 50% de la función renal. Cuando la función renal se encuentra con una TFG menor del 5 a 10% el paciente no puede subsistir sin TRR²⁰.

El síndrome urémico es la manifestación del deterioro funcional de múltiples sistemas orgánicos secundario a la disfunción renal. Su fisiopatología se debe a la acumulación de productos del metabolismo de proteínas y alteraciones que se presentan por la pérdida de la función renal. Se han identificado sustancias tóxicas como la homocisteína, las guanidinas y la β 2 microalbúmina, además de una serie de alteraciones metabólicas y endocrinas²⁰.

El paciente con ERC también tiene un riesgo elevado de presentar desnutrición calórico-proteica, ya sea inducida por la enfermedad subyacente o por el tratamiento de diálisis²⁰.

Las ECV son la causa principal de morbimortalidad en los pacientes con ERC, aumentando 30 veces más el riesgo de morir que el de la población general. Dicho riesgo puede ser atribuible a una correlación entre la uremia y la aterosclerosis acelerada. En pacientes con ERC es frecuente encontrar factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la HTA, las dislipidemias, la edad avanzada, la DM y el tabaquismo; así como manifestaciones asociadas a la uremia como homocisteinemia, anemia, hipervolemia, inflamación, hipercoagulabilidad y estrés oxidativo, que por sí mismas aumentan el riesgo cardiovascular²⁰ (Tabla 4).

Entre el 40 y el 70% de los pacientes que inician diálisis tienen manifestaciones de ECV, y ésta es la causa del 40% de las muertes²¹.

Estos pacientes a menudo tienen gran comorbilidad y reducción de la calidad de vida relacionada con la salud, mostrando una mortalidad anual aproximada de un 8.8-14%, y llegando al 20% en aquellos pacientes con edad > 75 años.

Cuando se ajusta por edad, la mortalidad cardiovascular sigue siendo 5 veces superior en pacientes en diálisis que en la población general²².

La mortalidad a 1 y 2 años tras un infarto de miocardio en pacientes en diálisis es del 59 y el 73%, respectivamente, mucho más elevada que en la población general, incluso en diabéticos²³.

Tabla 4. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales de la enfermedad renal*(Obtenido de Rev Esp Cardiol. 2008)²⁴*

Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en enfermedad renal crónica	
Tradicionales	No tradicionales
Edad avanzada	Albuminuria
Sexo masculino	Homocisteína
Hipertensión	Isoformas de lipoproteína (a) y apolipoproteína (a)
cLDL elevado	Anemia
cHDL disminuido	Metabolismo Ca/P anormal
Diabetes	Sobrecarga de líquido extracelular
Tabaquismo	Desequilibrio electrolítico
Sedentarismo	Estrés oxidativo
Menopausia	Inflamación
Historia familiar de enfermedad cardiovascular	Desnutrición
Hipertrofia ventricular izquierda	Factores trombogénicos
	Alteraciones del sueño
	Alteraciones del balance NO/endotelina

c-HDL: colesterol-lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol-lipoproteínas de baja densidad.

1.4.1 Inflamación en la ERC

La inflamación ha sido recientemente identificada como un factor clave en la asociación entre riesgo cardiovascular y ERC. Pacientes con una tasa de filtración glomerular disminuida tienen niveles elevados de marcadores inflamatorios, lo cual se incrementa con el grado de daño renal y es causado por estrés oxidativo, disfunción endotelial y calcificación vascular²⁵.

Varios factores adicionales contribuyen al incremento de marcadores inflamatorios, como son la periodontitis, acumulación de citoquinas circulantes, membranas de hemodiálisis no biocompatibles, exceso de volumen e infecciones subclínicas de las rutas de acceso vascular²⁶⁻³⁰. Incluso pequeños cambios en la función renal residual pueden afectar la inflamación crónica³¹.

La ERC está asociada con profundas alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa, conduciendo a un complejo estado de disfunción inmune en el cual coexisten paradójicamente signos de depresión y de activación inmunológica³²⁻³⁴. Aunque las deficiencias funcionales de las células inmunitarias predisponen a los pacientes con ERC a complicaciones infecciosas, la activación persistente de células inmunitarias contribuye a un estado inflamatorio crónico que es asociado con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Siendo la ECV y la infección las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC^{32,34-37}. Es por ello que la disfunción inmune que acompaña a la ERC representa un objetivo principal para la mejora de resultados en las intervenciones terapéuticas.

A pesar de los intentos en las últimas tres décadas para determinar el mejor marcador inflamatorio, no ha sido identificado un candidato perfecto todavía³⁸. La identificación de dicho marcador permitiría al médico determinar qué pacientes tienen un mayor riesgo relativo de eventos graves

que amenazan la vida y, por lo tanto, prescribir un tratamiento específico^{39,40}.

Los pacientes con ERC presentan niveles elevados de IL-6, lo cual ha sido demostrado consistentemente que puede predecir la mortalidad cardiovascular y mortalidad en general en estos pacientes^{26,41,42} así como predecir la progresión de la ERC⁴³⁻⁴⁵.

La IL-6 es una proteína de 26-kiloDaltons producida en el hígado, y tiene un papel crucial en la respuesta inflamatoria como promotora de la activación y proliferación de linfocitos, diferenciación de células B, reclutamiento de leucocitos y regulación de la síntesis de proteínas de fase aguda, como fibrinógeno y albúmina²⁶.

La IL-6 ha demostrado ser uno de mejores predictores de mortalidad en pacientes sometidos a diálisis⁴⁶. Además, los polimorfismos de IL-6 parecen ser factores genéticos importantes en la enfermedad arterial coronaria prematura y han sido asociados con un incremento de la mortalidad⁴⁷.

Por otro lado, los niveles plasmáticos de IL-10, una de las citoquinas inmunorreguladoras antiinflamatorias más importantes⁴⁸, están notablemente elevados en pacientes con ERC a causa de la inflamación persistente subyacente⁴⁹⁻⁵¹. Se ha visto que aquellos pacientes en hemodiálisis que presentan niveles bajos en plasma de IL-10 parecen tener un elevado riesgo de aterosclerosis⁵², mientras que aquellos pacientes genéticamente predispuestos a producir mayores niveles de IL-10 muestran mejor balance inmunológico⁵³ y es menor el riesgo de padecer eventos cardiovasculares⁵⁴.

Un parámetro más válido para sacar conclusiones sobre el estado inflamatorio general de estos pacientes es el balance entre IL-6 e IL-10⁵⁵⁻⁵⁸.

Otro marcador inflamatorio frecuentemente asociado con mortalidad y eventos cardiovasculares en pacientes con ERC es la PCR^{29,59}. Su

determinación tiene una relación coste-efectividad positiva y es fácil de aplicar en la práctica clínica.

La utilidad de monitorizar la PCR como un marcador pronóstico en la ERC ha sido estudiado principalmente en pacientes en hemodiálisis, y los datos publicados muestran persistentemente que mayores niveles de PCR indican un peor pronóstico⁶⁰⁻⁶².

No obstante, aunque existe una asociación entre PCR y el aumento de mortalidad en pacientes con estadios tempranos de ERC, en prediálisis y en diálisis, este marcador pierde su capacidad predictiva después de un año de seguimiento⁶³⁻⁶⁶ probablemente como resultado de su gran variabilidad, la cual está incrementada en pacientes en hemodiálisis.

Otro marcador ampliamente estudiado en pacientes con ERC es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Se trata de un mediador proinflamatorio que se une a los receptores solubles de TNF y sus niveles están incrementados en pacientes con ERC⁵⁶. A medida que disminuye la tasa de filtración glomerular, el aclaramiento de TNF- α disminuye y los niveles séricos aumentan⁶⁷.

El TNF- α es expresado, sintetizado y liberado en el riñón por macrófagos infiltrados y a través de células epiteliales endoteliales, mesangiales, glomerulares y tubulares⁶⁸. Sus funciones varían dependiendo de los receptores activados (TNF- α R1 o TNF- α R2), pudiendo actuar como promotor de la inflamación y como agente inmunosupresor⁶⁹.

Aunque existe menos evidencia disponible que para la PCR, el TNF- α también está asociado con la mortalidad cardiovascular en pacientes sometidos a hemodiálisis⁷⁰. Además, polimorfismos en el gen TNF- α son asociados con la susceptibilidad de desarrollar varias enfermedades en la población general (transición 308G \rightarrow A)⁷¹. En pacientes con ERC, el alelo A parece estar asociado con complicaciones, aunque no existe una evidencia real para esta asociación^{72,73}. Sólo un estudio hasta la fecha ha

demostrado la asociación entre polimorfismo TNF-308 y enfermedad cardiovascular en pacientes sometidos a hemodiálisis⁷⁴.

Teniendo en cuenta que el TNF está asociado con la activación de un receptor específico, la inhibición selectiva parece ser un foco interesante para la investigación clínica.

También ha sido demostrada una asociación positiva entre niveles crecientes de PCR, TNF- α R2, IL-6, recuento de leucocitos y la prevalencia de ERC, existiendo un aumento de los niveles de estos marcadores con el empeoramiento de la función renal⁷⁵.

Por otro lado, también adquieren un papel importante en los procesos inflamatorios las moléculas de adhesión. Éstas son proteínas situadas en la superficie celular y están involucradas en la unión de leucocitos, células endoteliales y otras matrices extracelulares. Los principales grupos de moléculas de adhesión son las selectinas, las integrinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas y las cadherinas. En la ERC, las moléculas de adhesión más ampliamente estudiadas asociadas con la inflamación, el riesgo cardiovascular y la mortalidad son las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y las moléculas de adhesión vascular-1 (VCAM-1). Niveles aumentados de estos marcadores predicen la mortalidad general y la mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC no sometidos a hemodiálisis y en pacientes sometidos a hemodiálisis^{76,77}.

La activación de la expresión de moléculas de adhesión desempeña un papel fundamental en muchos procesos fisiopatológicos. Las ICAM-1 y las VCAM-1 forman parte del grupo de moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas (peso molecular 90-110 kDa), las cuales son normalmente expresadas por las células endoteliales. La activación de citoquinas regula su expresión en la superficie de las células, donde apoyan la interacción de leucocitos y células endoteliales⁷⁸.

En la *tabla 6* se muestran los biomarcadores inflamatorios más estudiados y sus principales aplicaciones clínicas.

Tabla 5. Biomarcadores de inflamación y sus aplicaciones clínicas*(Obtenido y modificado de Iliou et al. 2003)³⁸*

Biomarcador	Aplicación
PCR	Biomarcador más ampliamente utilizado para predecir eventos cardiovasculares y mortalidad. Máximo poder predictivo en el primer año de seguimiento.
TNF-α	Futuro objetivo para la enfermedad autoinmune.
IL-1β	Biomarcador de malnutrición.
IL-6	Mejor predictor inflamatorio de eventos cardiovasculares y mortalidad.
IL-10	Más importante citoquina antiinflamatoria. Disminuida en pacientes con ERC. Rol en la aterosclerosis.
TGF-β	Potente mediador de fibrosis renal y peritoneal.
Albúmina	Importante predictor a largo plazo de malnutrición e inflamación.
ICAM/VCAM	Predictor de mortalidad general y mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC en diálisis y no diálisis.
Receptor de quimiocinas-CC	Polimorfismos (Delta 32) son asociados con eventos cardiovasculares y mortalidad.
TWEAK	Predictor de mortalidad y eventos cardiovasculares en todos los estadios de ERC.
PTX3	Predictor de mortalidad y eventos cardiovasculares en todos los estadios de ERC.
MIC-1	Fuerte asociación entre pérdida de energía proteica, mortalidad y fallo renal.
FetA	Asociado con la rigidez arterial progresiva y, consecuentemente, con la mortalidad en pacientes con ERC.

CD14 soluble	Marcador inflamatorio estudiado únicamente en hemodiálisis. Predictor de mortalidad. Son necesarios más estudios para determinar el rol real de este marcador.
CD40/CD40L soluble	Promotor de inflamación y aterosclerosis. Son necesarios más estudios para determinar el rol de este marcador.
Gelsolina	Si baja, se relaciona con pérdida de masa y fuerza muscular. También es un predictor de mortalidad el primer año. Son necesarios más estudios para determinar su rol en la enfermedad renal.
Angiopoyetina-2	Reciente marcador de disfunción endotelial y predictor de mortalidad. Son necesarios más estudios para determinar su rol en la enfermedad renal.

CD: Cúmulo de diferenciación; FetA: Fetuína-A; IL-β: Interleucina-1 beta; IL-6: Interleucina-6; IL-10: Interleucina-10; ICAM: Moléculas de adhesión intercelular; MIC-1: Citocina inhibidora de macrófagos-1; PCR: Proteína C Reactiva; PTX-3: Pentraxin-3; TGF-β: Factor de crecimiento transformante beta; TNF-α: Factor de necrosis tumoral-alfa; TWEAK: Factor de necrosis tumoral como inductor débil de apoptosis; VCAM: Moléculas de adhesión vascular.

1.4.2 Estrés oxidativo en la ERC

El estrés oxidativo que acompaña a la ERC consiste en el daño de estructuras biológicas por especies reactivas de oxígeno o nitrógeno, debido a una excesiva generación de las mismas y a una disminuida eficiencia de los mecanismos endógenos de defensa antioxidante⁷⁹. Dicho estrés oxidativo, está unido a un aumento de la progresión de la enfermedad renal crónica y tiene una correlación significativa e inversa con el nivel de la tasa de filtración glomerular⁷⁹.

No obstante, la generación de compuestos oxidativos es fisiológicamente importante como parte de un mecanismo de defensa contra la invasión de microorganismos o células malignas, además de reparar tejidos, curando o remodelando. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) juegan un papel fundamental en muchas funciones fisiológicas y en el mantenimiento de la homeostasis celular como reguladores de la síntesis de óxido nítrico y de

casgadas de señalización intracelular. Además, están involucradas en la modulación de la respuesta inmune, la apoptosis y la mutagénesis²³.

La producción de ROS ocurre principalmente en la mitocondria (sistema de transporte de electrones mitocondrial), donde el 90% del consumo celular de oxígeno se debe a la acción de las enzimas citocromo oxidasa mitocondriales, tales como el citocromo P450. Las ROS son además producidas por la β -oxidación de ácidos grasos en los peroxisomas, por la estimulación de fagocitosis por patógenos o lipopolisacáridos, en el metabolismo de la arginina y por enzimas específicas del tejido: la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH), la xantina oxidasa, ciclooxigenasa, lipoxigenasa, glucosa oxidasa y óxido nítrico sintasas^{80,81}(Figura 2).

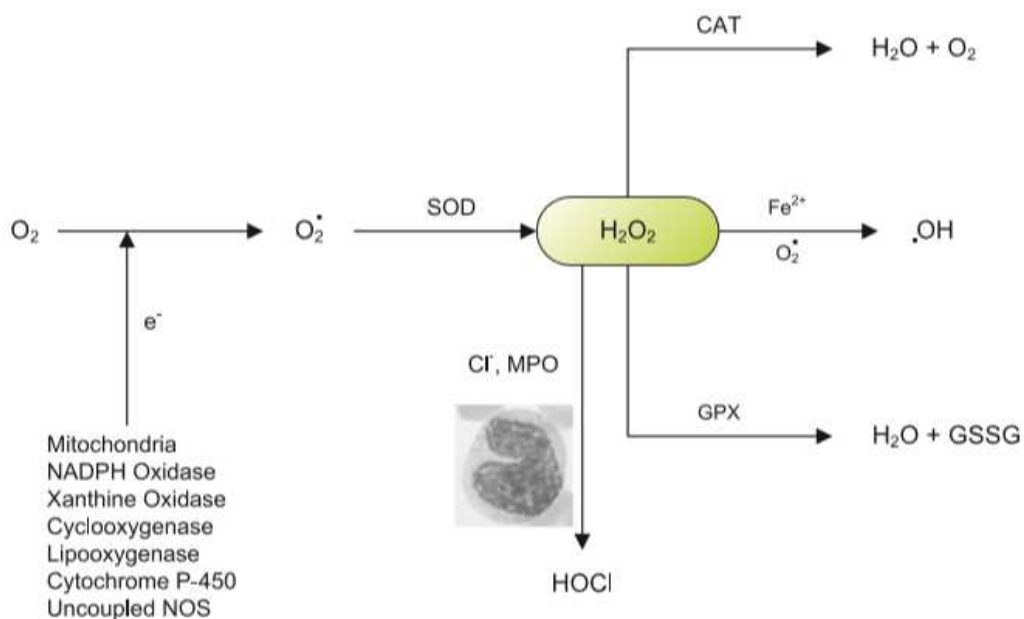


Figura 2. Producción y metabolismo de las especies reactivas de oxígeno

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NOS, óxido nítrico sintasa; GSSG, glutatión disulfuro; CAT, catalasa; SOD, superóxido dismutasa; GPX, glutatión peroxidasa; y MPO, mieloperoxidasa. (Obtenido de Vaziri et al. 2008)⁸¹

En condiciones fisiológicas, las ROS son completamente inactivadas por mecanismos de defensa celulares y extracelulares, contrarrestando los efectos dañinos de aquellas. Hay dos líneas de defensa endógena antioxidante intracelular, una enzimática y otra no enzimática. Los antioxidantes no enzimáticos más importantes son: vitamina C, glutatión, vitamina E, β -caroteno, coenzima Q; y los enzimáticos: superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa⁸².

La medición directa de las ROS en vivo es muy difícil debido a su baja concentración, alta naturaleza reactiva y corta vida media. Por esta razón, a menudo se mide la oxidación a través de la medición de productos de diferentes ROS con biomoléculas o los niveles de antioxidantes.

El estrés oxidativo puede causar daño a diferentes estructuras moleculares: ADN, proteínas y lípidos (figura 3). A menudo no está claro cuál es el primer punto de ataque, debido a que el mecanismo de lesión se superpone ampliamente. La peroxidación lipídica de ácidos grasos poliinsaturados y colesterol alteran la fluidez de la membrana celular y su permeabilidad, pudiendo inducir un daño generalizado de la misma. Las ROS pueden estimular la oxidación de LDL a LDL-ox (lipoproteínas de baja densidad oxidadas), las cuales no son reconocidas por el receptor de LDL, pudiendo ser captadas por receptores pepenadores (“*scavenger receptors*”) en los macrófagos que conducen a la formación de células espumosas y placas ateroscleróticas⁸³. Las células espumosas son el principal componente de estrías grasas, las cuales son el primer paso en la formación de placas de ateroma, y desencadenan una reacción antigénica en los linfocitos T que iniciará o aumentará la respuesta inmunológica⁸⁴.

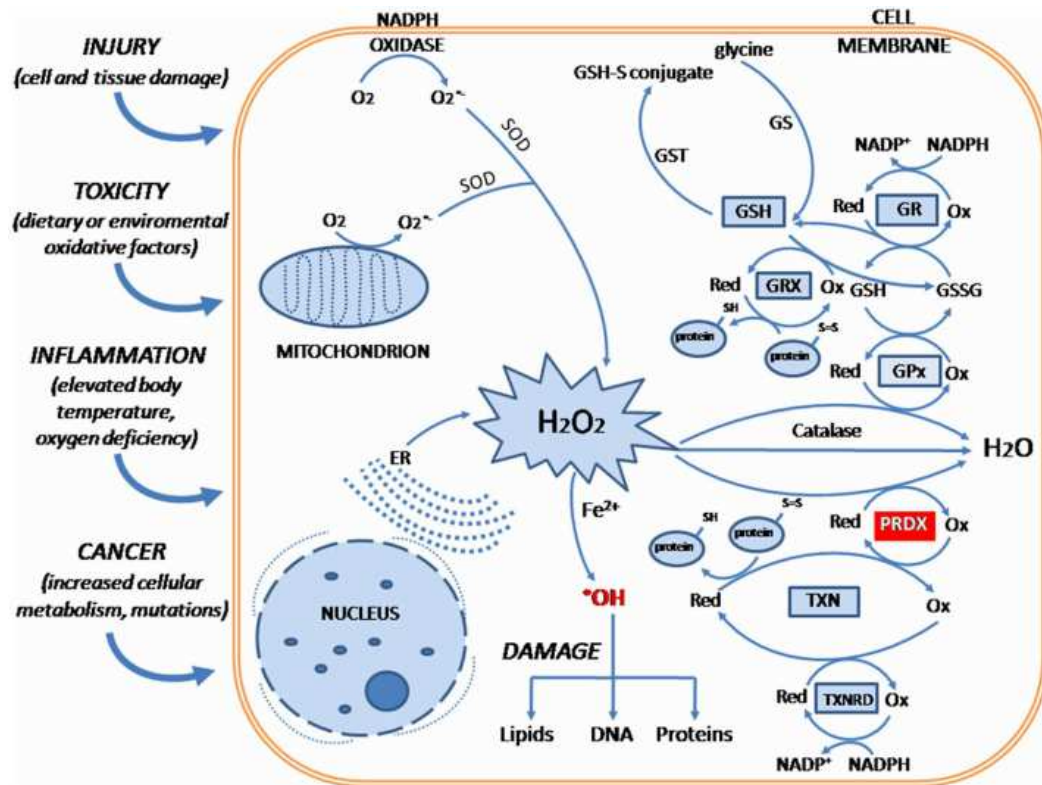


Figura 3. Mecanismos celulares relacionados con el estrés oxidativo

Mecanismos del radical anión superóxido (O_2^-) secuestrado por la superóxido dismutasa (SOD) y formación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y la eliminación posterior del H_2O_2 tóxico por varias enzimas antioxidantes que tienen importancia pronóstica en varios tipos de enfermedades. Los antioxidantes se presentan de la siguiente manera: GSH glutathión (reducido) y su forma oxidada GSSG glutathión disulfuro, GR glutathión reductasa, GRX glutaredoxina, GPx glutathión peroxidasa, GST glutathión S-transferasa, GS glutamato sintetasa, PRDX peroxirredoxina, TXN tioredoxina, TXNRD tioredoxina reductasa, NADPH nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa. (Obtenido de Krata et al. 2018)⁸⁵.

Además, las ROS pueden oxidar el ácido araquidónico vía no enzimática en las lipoproteínas y los fosfolípidos de la membrana celular (figura 4), lo que conduce a la generación de productos proinflamatorios vasoconstrictores como los isoprostanos. Estos subproductos pueden contribuir al aumento de la presión arterial y de complicaciones renales y cardiovasculares⁸⁶.

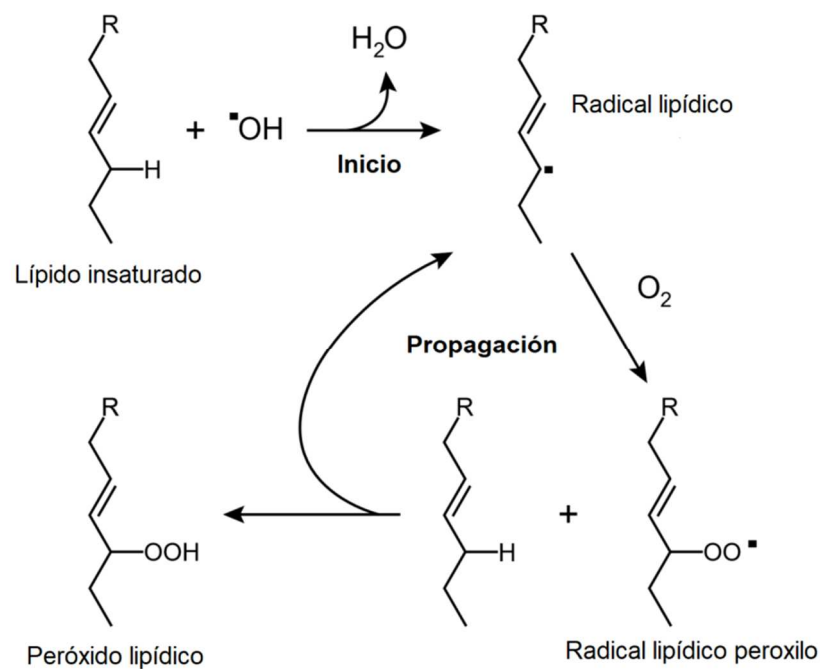


Figura 4. Peroxidación Lipídica

(Obtenido y modificado de Tim Vickers, after Young IS, McEneny J (2001). "Lipoprotein oxidation and atherosclerosis". *Biochem Soc Trans*29 (Pt 2): 358–62)⁸⁷.

Por otro lado, las ROS pueden oxidar los aminoácidos que conforman las proteínas dando como resultado la formación de carbonilos proteicos (figura 5), los cuales son interpretados como marcadores de oxidación proteica. Ha sido demostrado que diferentes enfermedades como la ERC presentan altos niveles de dichos carbonilos proteicos⁸⁸, y éstos además, se han correlacionado con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno, apreciándose una disminución significativa de dichos marcadores después del trasplante renal⁸⁹.

A medida que progresa de la insuficiencia renal se produce un aumento de carbonilación de proteínas plasmáticas, principalmente de albúmina, la cual se ve intensificada durante el tratamiento de hemodiálisis, no siendo así en la diálisis peritoneal⁹⁰.

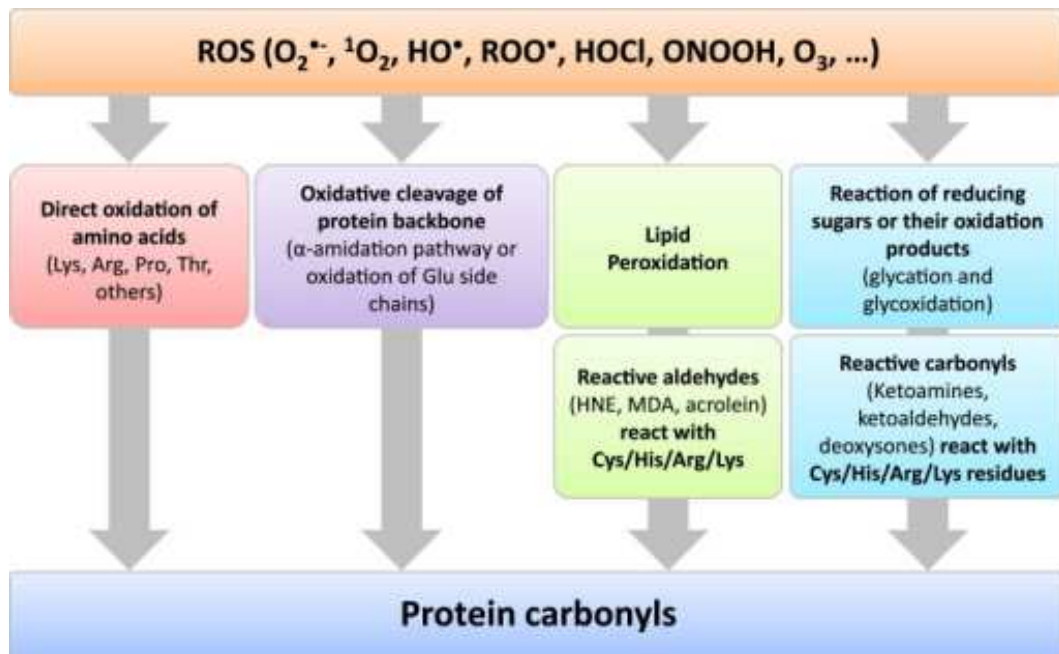


Figura 5. Carbonilación de proteínas
(Obtenido de Weber D. et al. 2015)⁹¹

La oxidación de proteínas da como resultado la formación de carbonilos proteicos. Las EROs pueden reaccionar directamente con algunos residuos de aminoácidos o provocar la escisión oxidativa del esqueleto proteico. Otras posibles vías de formación de grupos carbonilo son a través de la oxidación de lípidos, lo que resulta en aldehídos reactivos que reaccionan con los aminoácidos cisteína (Lys), arginina (Arg), y lisina (Lys) y producen grupos carbonilo; y también, a través de la reacción de azúcares reductores o sus productos de oxidación⁹¹.

Análogamente, algunos estudios han demostrado que existe una correlación inversa entre los diferentes marcadores de estrés oxidativo y la tasa de filtración glomerular, debido a que las ROS aumentan de manera gradual a medida que la función renal se deteriora⁹² (Figura 6).

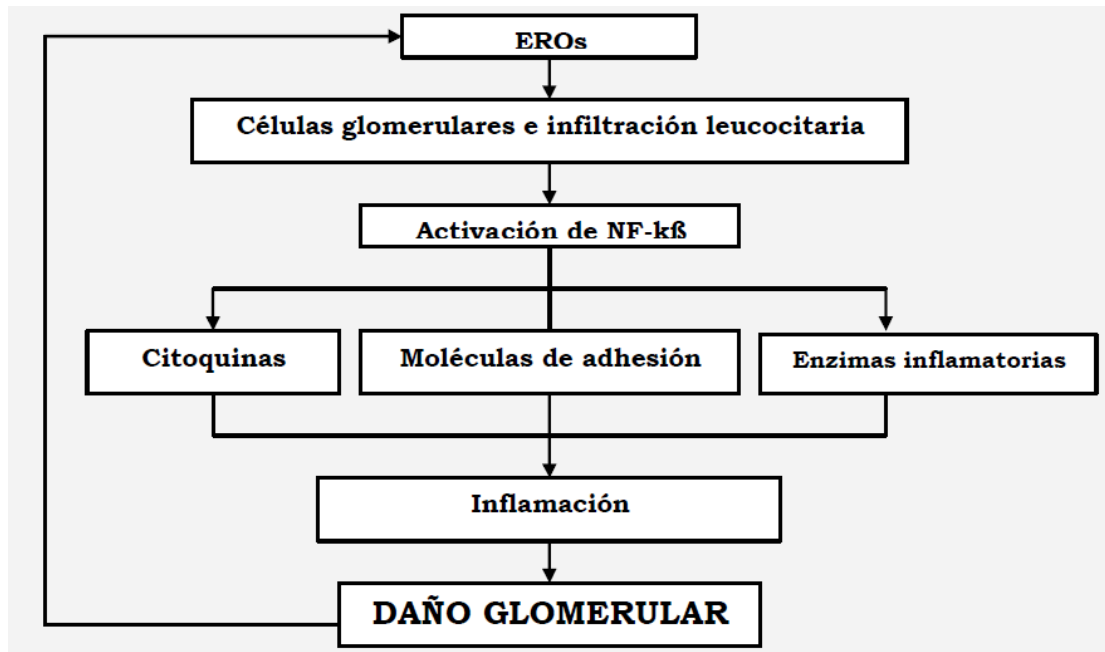


Figura 6. Participación del estrés oxidativo en el mecanismo de daño glomerular
(Obtenido de: Castillo et al. 2003)⁹³

Los biomarcadores de estrés oxidativo más conocidos en pacientes con enfermedad renal crónica se muestran a continuación en la *tabla 6*.

Tabla 6. Biomarcadores de estrés oxidativo
(Obtenido de Kuo et al. 2010)⁹⁴

BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO
<p>Lípidos</p> <ul style="list-style-type: none"> Malondialdehído (MDA) Hidroperóxidos lipídicos LDL oxidado Alcanos exhalados Productos finales de la lipoxidación avanzada
<p>Derivados del Ac. Araquidónico</p> <ul style="list-style-type: none"> F2-isoprostanos Isolevuglandinas
<p>Carbohidratos</p> <ul style="list-style-type: none"> Aldehídos reactivos Productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs)
<p>Aminoácidos</p> <ul style="list-style-type: none"> Cisteína Homocisteína Isoaspartato Nitrotirosina
<p>Proteínas</p> <ul style="list-style-type: none"> Oxidación de tioles Formación de carbonilos Productos de la oxidación proteica avanzada (AOPPs) Oxidación de aminas
<p>Ácidos Nucleicos</p> <ul style="list-style-type: none"> 8-Hydroxyl-2'-deoxyguanosina (8-OHdG)

Por otro lado, el estrés oxidativo se ha relacionado con la etiopatogenia de varias enfermedades crónicas y juega un papel fundamental en el proceso de envejecimiento. El estrés oxidativo es responsable de los eventos fisiopatológicos de las enfermedades inflamatorias intestinales, hepatopatías, nefropatías, desórdenes neurológicos y neurodegenerativos⁹⁵⁻⁹⁸ (Figura 7).

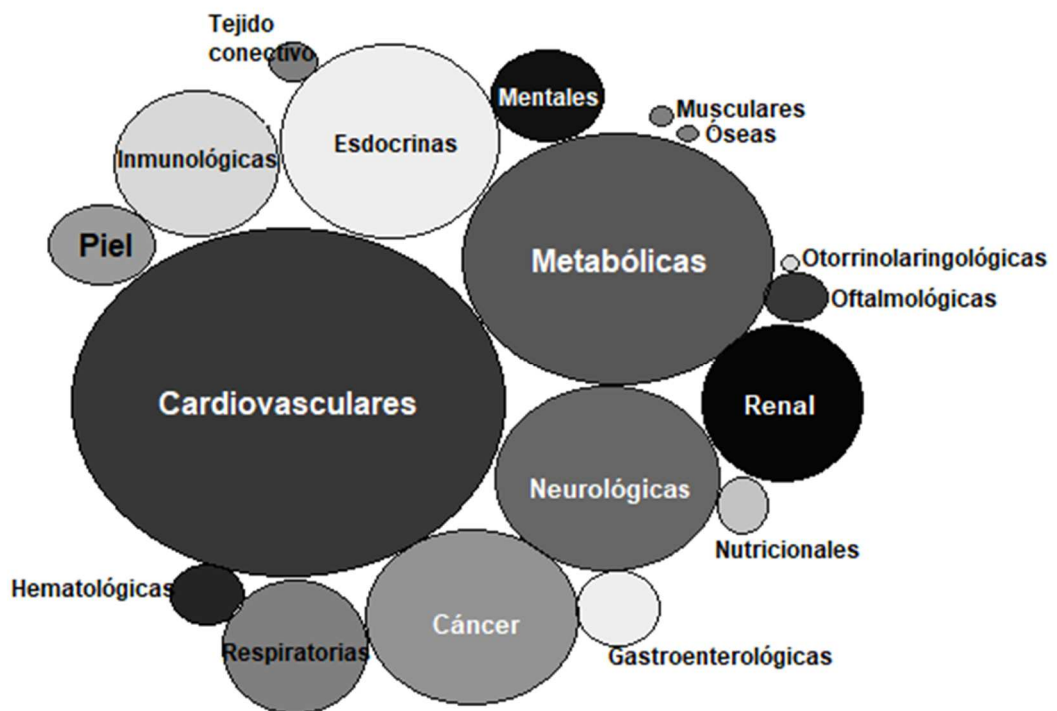


Figura 7. Número de estudios sobre el papel del estrés oxidativo en diferentes patologías entre 2005-2015

(Obtenido y traducido de Frijhoff et al. 2015)⁹⁹

En pacientes en hemodiálisis, un estímulo adicional para el incremento de la producción de ROS puede ser el proceso de hemodiálisis en sí mismo^{35,100}. Esto es principalmente debido a la activación celular inflamatoria causada por membranas insuficientemente biocompatibles, lo cual se amplifica por el paso de productos bacterianos a través del

dializador al torrente sanguíneo, lo cual estimula, directa o indirectamente, la liberación de ROS por los neutrófilos^{101,102}.

Las consecuencias de un aumento del estrés oxidativo son la disfunción endotelial y la hipertrofia ventricular izquierda¹⁰³, los cuales repercuten en la aparición de eventos cardiovasculares y en la supervivencia total en pacientes con ERC¹⁰⁴.

A su vez, el estrés oxidativo promueve la activación de factores que inducen los procesos inflamatorios, estableciendo un círculo vicioso entre estrés oxidativo e inflamación en estos pacientes^{105,106}. Este mecanismo está directamente relacionado con el riesgo incrementado de desarrollar enfermedad cardiovascular, siendo ésta la mayor causa de muerte en estos pacientes, particularmente en aquellos en tratamiento de diálisis^{22,106-109}.

El estrés oxidativo, junto con un estado inflamatorio subclínico, serían responsables últimos de la generación y progresión de la placa arteriosclerótica¹⁰⁹.

Hay evidencias de que en estadios previos de la enfermedad, este estrés ya está aumentado^{110,111}, donde la acumulación de toxinas urémicas contribuirá a incrementar más el desequilibrio entre las defensas y el ataque oxidante.

Se han observado severas alteraciones en las reacciones de oxidación y mecanismos antioxidantes en pacientes diabéticos sometidos a tratamiento de hemodiálisis, viéndose un mayor incremento en la oxidación de hemoglobina en estos pacientes en comparación con un grupo control de pacientes diabéticos sin alteración de la función renal¹¹².

Contrariamente, se ha observado un incremento de la actividad de la SOD y GSH-Px en eritrocitos de pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, hecho explicado posiblemente por una adaptación al incremento de los niveles de estrés oxidativo¹¹³⁻¹¹⁵.

El tratamiento del estrés oxidativo en la ERC incluye:

- Reducción de la activación de células inflamatorias
 - Mediante el uso de membranas de diálisis biocompatibles (ej. poliacrilonitrilo o polisulfona)¹⁰⁰
 - Mediante el uso de dializado ultrapuro¹¹⁶
 - Mediante eliminación de infecciones locales (ej. dental, tonsilar y otras)
- Eliminación de mediadores inflamatorios
 - Mediante hemolipodiálisis (adición de α -tocoferol incorporado a liposomas en el dializado)^{102,101}
 - Mediante el uso de agua reducida electrolizada (que libera hidrógeno en el cátodo durante la electrólisis)¹¹⁷
- Administración de antioxidantes
 - α -tocoferol (administrado oralmente, intramuscularmente o unido a la membrana de hemodiálisis) con beneficios en las complicaciones cardiovasculares¹¹⁸⁻¹²¹
 - Ácido ascórbico^{122,123}
 - N-acetilcisteína¹²⁴
 - Glutati6n reducido¹²⁵
- Administración de inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II¹²⁶
- Administración de estatinas¹²⁷
- Administración de alopurinol¹²⁸
- Ejercicio físico¹²⁹⁻¹³²

1.4.3 Disfunción endotelial en la ERC

1.4.3.1 Fisiología del endotelio vascular

En los últimos años se ha demostrado que el endotelio es algo más que una simple barrera inerte entre la sangre y la pared vascular. Es un elemento activo que participa en la regulación del tono vascular, del crecimiento y migración de la fibra muscular lisa vascular subyacente y del mantenimiento de la arquitectura vascular, en la regulación de la composición de la matriz subendotelial, de la permeabilidad a sustancias, de fenómenos inflamatorios (reclutamiento y transmigración de leucocitos y plaquetas), y del balance entre coagulación y fibrinólisis. Ello requiere la participación de distintos mediadores que tienen como núcleo central la célula endotelial, requiriendo de su integridad tanto funcional como estructural, para su buen funcionamiento^{133,134}.

Una de las funciones del endotelio es controlar el paso de agua, solutos, lípidos y células sanguíneas del espacio vascular hacia los tejidos. La permeabilidad selectiva del endotelio es regulada por proteínas de las uniones intercelulares, receptores endocíticos y el glicocáliz de la superficie celular. La regulación del tamaño de los poros intercelulares a través del sistema de filamentos de actina asociados a la unión (JAF) por diversos factores permite el control del paso desde el espacio vascular. En este sentido, la célula endotelial tiene un papel importante en la regulación de los fenómenos inflamatorios. Cuando existe activación endotelial hay un aumento de la expresión de selectinas (E-selectina), de ICAM-1 y de VCAM-1. Estas moléculas actuarían como puntos de anclaje de los leucocitos y plaquetas que participan en los procesos inflamatorios, y permiten el paso de monocitos hacia el espacio subendotelial que formarán las células espumosas, iniciando la formación de la placa de aterosclerosis. Además, el endotelio produce quimioquinas/activadores, como la interleuquina-8 (IL-8) y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), o el factor activante plaquetario (PAF), expresado en la superficie de la

célula endotelial, que se une y activa los receptores leucocitarios y actúa en concierto con las selectinas para favorecer la adhesión leucocitaria.

Por otro lado, el óxido nítrico (NO) tiene un efecto inhibitor sobre la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos al endotelio, inhibiendo la quimiotaxis de monocitos hacia el espacio subendotelial, la permeabilidad microvascular o la producción de matriz subendotelial. Al contrario que la angiotensina II, la cual tiene efectos opuestos al NO^{133,134}.

La MCP-1 es una citoquina quimiotáctica de peso molecular 8-10 kDa producida por las células endoteliales después de ser expuestas a citoquinas (IL-1 β , TNF- α) y proteínas oxidadas. Tiene un rol importante en la migración y activación de monocitos y células T, además de regular la proliferación de células musculares lisas vasculares^{135,136}. Existen evidencias de que estas moléculas juegan un rol en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica^{137,138}, la cual, como ya se ha comentado anteriormente, es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes en HD.

1.4.3.2 Disfunción endotelial en ERC

La activación endotelial es un mecanismo de respuesta a un daño que cursa con una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio. Se produce también un aumento de la adherencia de leucocitos y plaquetas a la pared endotelial, mediado por el aumento de la expresión de moléculas de adhesión, transmigración de monocitos/macrófagos y deposición de lípidos en el espacio subendotelial. Consecuentemente se produce un aumento la trombogenicidad y cambios en la modulación del crecimiento y migración de la fibra muscular lisa vascular subyacente¹³⁹.

Hace años que se ha descrito la existencia de una lesión endotelial crónica en la uremia, la cual cursa con un patrón típico de elevación de los niveles de diversas glicoproteínas derivadas del endotelio en el suero de pacientes

urémicos, tales como la trombomodulina, el factor von Willebrand y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)^{140,141}; así como con un aumento de factores vasoactivos liberados por el endotelio (endotelina)¹⁴² y de los niveles circulantes de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectina)^{141,143,144} y de citoquinas proinflamatorias¹⁴¹.

La función endotelial *in vivo* está alterada en la insuficiencia renal crónica¹⁴⁵, habiéndose demostrado que la vasodilatación endotelio-dependiente está disminuida en pacientes en HD^{141,142,146-148}, diálisis peritoneal^{141,149}, así como en pacientes en prediálisis^{141,150,151}. Además, se ha evidenciado la existencia de una correlación inversa entre vasodilatación endotelio-dependiente y aclaramiento de creatinina, indicando que la disfunción endotelial progresa con el deterioro de la función renal¹⁵².

También la vasodilatación endotelio-independiente parece estar afectada en los pacientes urémicos^{146,148,153,154}, aunque no todos los autores observan esta alteración^{147,149-152,155-157} sugiriendo que la respuesta vascular al NO estaría afectada en la uremia.

Análogamente, los pacientes urémicos presentan un estrés oxidativo aumentado. Se ha visto que la LDL-oxidada altera la vasodilatación endotelio-dependiente en animales de experimentación, además de alterar el metabolismo de NO inhibiendo su formación y sus acciones, aumenta la liberación de endotelina y de moléculas de adhesión solubles en células endoteliales en cultivo, además de favorecer su apoptosis y un estado protrombogénico¹⁵⁶.

Por otro lado, los radicales libres de oxígeno favorecen la formación de AGEs (productos finales de glicación avanzada) y alteran la biosíntesis de tetrahydrobiopterina (BH₄) mediante la depleción de NADPH, y a través de la formación de peroxinitrito, favoreciendo su oxidación a dihydrobiopterina. El déficit de BH₄ induce desacoplamiento de la eNOS, lo que conduce a que la eNOS produzca aniones superóxido en lugar de NO¹⁵⁸. Finalmente,

la generación de radicales libres media la apoptosis de varias líneas celulares, entre ellas las células endoteliales.

Los AGEs quelan el NO y aumentan la susceptibilidad de la LDL a ser oxidada. Además, la activación de su receptor (RAGE) activa la generación de radicales libres de oxígeno, aumenta la traslocación del factor nuclear NF- κ B, lo que da lugar a un aumento en la expresión de genes proinflamatorios, la expresión de moléculas de adhesión, de la permeabilidad endotelial y de la generación de factor tisular¹⁵⁹.

Así mismo, productos derivados de la oxidación de proteínas estarían implicados en el desarrollo de fenómenos inflamatorios¹⁶⁰.

El estado microinflamatorio crónico presente en los pacientes urémicos podría contribuir a la disfunción endotelial, la cual es un hallazgo constante en situaciones de inflamación¹⁶¹.

La respuesta inflamatoria está orquestada por citoquinas tales como IL-1 o TNF- α que inducen la producción de radicales libres de oxígeno en células endoteliales y estimulan el factor de transcripción NF- κ B aumentando la transcripción de moléculas de adhesión como VCAM-1¹³³.

Se ha demostrado la existencia de una relación entre vasodilatación endotelio-dependiente y marcadores de inflamación en pacientes urémicos, sugiriendo el papel patogénico de la inflamación en la disfunción endotelial asociada a la uremia¹⁵⁵.

De forma análoga, en algunos estudios se ha observado una correlación entre PCR y función endotelial en varios grupos de pacientes y en individuos sanos^{155,162,163}.

En relación con la TRR, parece que la hemodiálisis con membranas celulósicas agrava la disfunción endotelial de forma aguda, efecto que se previene con membranas no celulósicas¹²¹. La utilización de membranas celulósicas recubiertas con vitamina E mejora la disfunción endotelial a largo plazo en estos pacientes, sugiriendo que el estrés oxidativo que

ocurre durante la sesión de hemodiálisis afecta de forma crónica a la función endotelial¹⁶⁴.

La disfunción endotelial *per se* es un marcador de eventos cardiovasculares futuros en pacientes hipertensos¹⁶⁵. Además, se ha demostrado la existencia de una relación entre vasodilatación endotelio-dependiente y los parámetros de remodelado cardiovascular en pacientes urémicos, lo que sugiere que la disfunción endotelial estará implicada en el remodelado cardiovascular urémico (arteriosclerosis e hipertrofia ventricular izquierda)¹⁴⁰ (Figura 8).

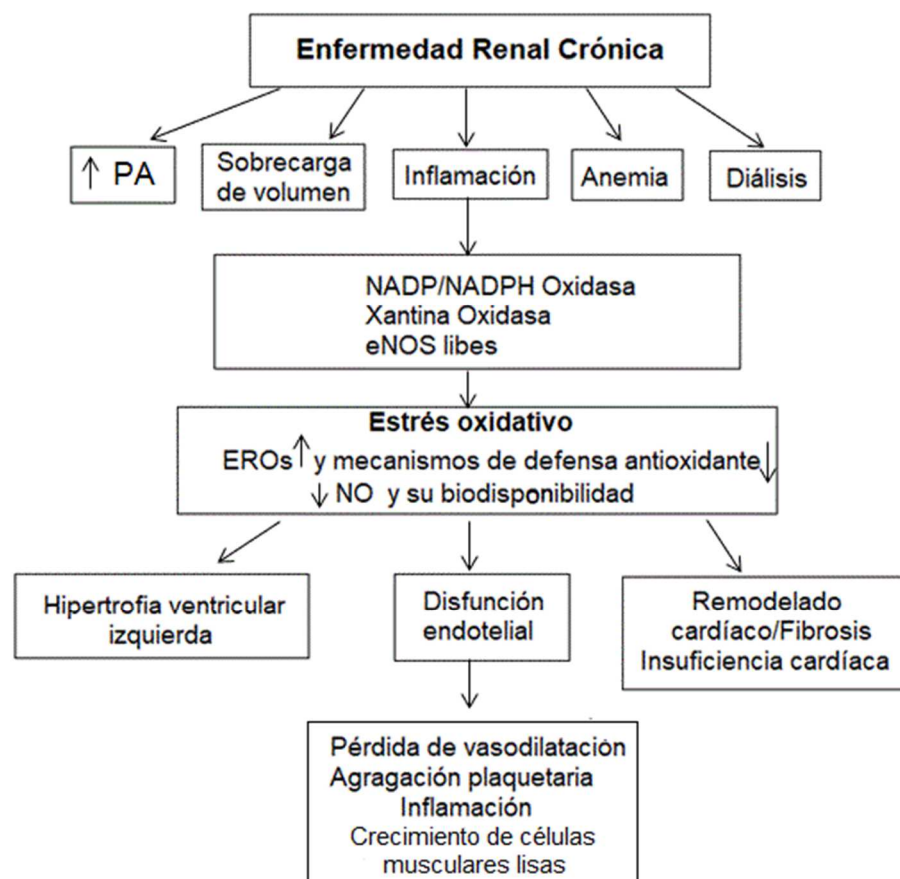


Figura 8. Mecanismos por los que el estrés oxidativo induce a la disfunción endotelial en la enfermedad renal

(Obtenido y traducido de: *Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options*)⁸²

Los pacientes sometidos a una terapia de HD tienen niveles elevados de moléculas de adhesión y quimioquinas en circulación. Sin embargo, todavía se desconoce la influencia de las membranas de HD sobre su secreción, así como sus implicaciones fisiopatológicas¹⁶⁶. Durante la HD se produce en circulación una activación de leucocitos y una secreción de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)¹⁶⁷.

La magnitud de la activación de elementos celulares en sangre ha sido usada como índice de biocompatibilidad de las membranas de HD y varios grupos han examinado el efecto de diferentes membranas sobre la producción de citoquinas^{168,169}.

1.5 Ejercicio físico, inflamación, estrés oxidativo y ERC

El ejercicio físico ha demostrado tener el potencial de ser una herramienta terapéutica para aquellos pacientes con ERC sometidos a un tratamiento de hemodiálisis¹⁷⁰. Se ha demostrado que la práctica regular de ejercicio de moderada intensidad puede mejorar ciertos aspectos de la función inmune y ejercer efectos antiinflamatorios^{171,172}, habiéndosele relacionado con niveles bajos de citoquinas proinflamatorias y altos niveles de citoquinas antiinflamatorias¹⁷³. Estos efectos contribuyen, al menos en parte, a disminuir el riesgo de infecciones y enfermedad cardiovascular, lo cual se ha observado en individuos activos físicamente comparado con sus homólogos sedentarios^{171,172}.

Por el contrario, la inactividad física contribuye a un estado inflamatorio crónico y a la pérdida de masa y fuerza muscular. Consecuentemente, la inactividad física y la morbilidad cardiovascular asociada pueden crear un círculo vicioso en los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT)¹⁷⁴.

El ejercicio físico previene los efectos de la inactividad y de este modo la mortalidad cardiovascular. Además, la práctica de ejercicio físico ha demostrado mejoras en el sistema cardiovascular¹⁷⁵, en la eficacia del

tratamiento de diálisis¹⁷⁶, en la función física¹⁷⁷, en la calidad de vida relacionada con la salud¹⁷⁸ y en los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as)¹⁷⁹ en pacientes en tratamiento de HD.

Entre los diferentes tipos de ejercicio físico, algunos autores consideran el ejercicio aeróbico más beneficioso que el de resistencia o fuerza por el beneficio adicional que tiene produciendo una mayor disminución de los niveles plasmáticos de PCR-as. Paralelamente, se ha descrito que el ejercicio intradiálisis, comparado con el ejercicio realizado fuera de la sesión de diálisis, tiene mayores ventajas, entre las que se incluyen un menor número de pérdidas de sujetos de estudio, una mayor motivación y un ambiente más seguro, estructurado y con monitorización cerrada¹⁸⁰.

La inflamación persistente y la desregulación inmune presente en pacientes con ERC en tratamiento de hemodiálisis, puede resultar en una pérdida de masa muscular esquelética y pérdida de fuerza muscular y capacidad funcional. El ejercicio produce un estrés mecánico sobre la fibra muscular, lo cual puede alterar la respuesta inflamatoria que afecta a la adaptación estructural y funcional, remodelando y reparando procesos en la musculatura esquelética¹⁸¹. Por otro lado, la actividad física tiene efectos antiinflamatorios sobre el sistema inmunitario¹⁸². Puede inducir la producción de citoquinas antiinflamatorias y la disminución selectiva de monocitos CD16+ circulantes a través de un aumento transitorio de glucocorticoides endógenos¹⁸³. Además, el ejercicio ha demostrado disminuir los receptores tipo Toll (TLR) inflamación-dependientes, reduciendo la expresión celular del receptor TLR4 y consecuentemente mitigando la respuesta inflamatoria inducida por lipopolisacáridos¹⁸⁴.

Análogamente, el ejercicio aeróbico regular ha demostrado reducir los niveles de sTNF-RI y sTNF-RII, de nuevo sugiriendo un rol antiinflamatorio del ejercicio regular en pacientes con ERC en prediálisis¹⁸⁵.

Min-Tser Liao *et al.* demostraron en su estudio que 3 meses de ejercicio aeróbico intradiálisis con bicicleta, incrementa los niveles séricos de albúmina y el número de células progenitoras endoteliales (CPE), además

de reducir marcadores inflamatorios (IL-6 y PCR), mejorando la resistencia cardiovascular y la capacidad funcional (6MWD), y atenuando la pérdida de densidad ósea en el cuello femoral de pacientes en HD. Asimismo, destacan la buena tolerabilidad al ejercicio por parte de los pacientes y la ausencia de complicaciones¹⁸⁴. Estos resultados sugieren que el ejercicio aeróbico intradiálisis con bicicleta puede ser una herramienta terapéutica segura y económica para ayudar a reducir la inflamación, mejorar el estado nutricional, la densidad ósea, la resistencia cardiovascular y la capacidad funcional de estos pacientes¹⁸⁶.

De igual modo, altos niveles de citoquinas proinflamatorias pueden contribuir a la pérdida de densidad ósea y al aumento de fracturas en pacientes con ERC¹⁸⁷. El ejercicio puede promover el crecimiento óseo y suprimir la pérdida de densidad ósea a través de mecanismos directos por incremento del estrés mecánico sobre el hueso¹⁸⁸.

Por otro lado, las citoquinas inflamatorias son potentes activadoras de la vía RANKL/RANK (Ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B/Receptor activador del factor nuclear kappa B) activando la osteoclastogénesis¹⁸⁹. El ejercicio puede inactivar la vía RANKL/RANK mediante la disminución de la inflamación y previniendo así la pérdida de densidad ósea en los pacientes en HD¹⁹⁰.

La importancia de promover un estilo de vida activo en el tratamiento de la enfermedad renal ha sido reconocida en guías federales y nacionales (*National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative guidelines* [NKF KDOQI]), y en la literatura científica, así como evidenciada por una reciente Revisión Cochrane¹⁹¹. A pesar de ello, la incorporación del ejercicio en el servicio clínico ha sido lenta hasta el momento y está rezagada con respecto a otras condiciones a largo plazo. Dentro de la población de HD, los pacientes frecuentemente son poco activos, lo cual está asociado con un riesgo aumentado de mortalidad^{192,193}. Sin embargo, a pesar de los informes en la literatura sobre los efectos antiinflamatorios del ejercicio en otras poblaciones de pacientes^{194,172}, incluido en estadios

tempranos de ERC¹⁸⁵, en aquellos pacientes sometidos a HD aún no está claro el impacto del ejercicio regular sobre marcadores de estrés oxidativo e inflamación tales como la PCR, IL-6 y TNF- α ¹⁹⁵.

Las guías generales de ejercicio promueven que la actividad física de intensidad moderada es más beneficiosa para mejorar la función inmune y prevenir la infección¹⁹⁶. Es por ello por lo que enfocar la investigación en el estudio de los efectos del ejercicio de intensidad moderada en esta población de pacientes, puede ser un objetivo interesante que ayude a guiar las recomendaciones de ejercicios futuros¹⁹⁷.

Por consiguiente, se recomiendan programas de ejercicios en pacientes en hemodiálisis para minimizar la pérdida de masa muscular, mejorar la capacidad física y funcional, y la inflamación, controlando o previniendo enfermedades cardiovasculares, las cuales representan el 50% de la mortalidad en pacientes en diálisis¹⁹⁸.

Menos conocidos son los efectos del entrenamiento aeróbico sobre el estrés oxidativo (EO) en esta población. Son pocos los estudios que han evaluado los beneficios potenciales del entrenamiento físico aeróbico sobre el EO en pacientes con ERC, dos de los cuales^{199,129} evaluaron la peroxidación de lípidos en plasma por el método más ampliamente utilizado, las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (método TBA), aunque existen evidencias de que este método puede carecer de sensibilidad y especificidad²⁰⁰; Un tercer estudio¹³¹, analizó el impacto de un programa ejercicio aeróbico intradiálisis con bicicleta sobre los niveles plasmáticos de F2-isoprostanos, insinuando que éste es el marcador más fiable de peroxidación lipídica²⁰¹.

Hasta la fecha, no ha sido publicado ningún estudio que analice el efecto de un programa de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica de larga duración, sobre biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes en HD. Hecho que justifica la necesidad de realizar un estudio con estas características que evidencie los efectos del ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica a largo plazo en esta población.

CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis del estudio

- La realización de un programa de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica de 4 meses de duración tendrá un efecto beneficioso sobre biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes en hemodiálisis.
- La realización de un programa de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica de 4 meses de duración tendrá un efecto beneficioso sobre parámetros analíticos y variables antropométricas en pacientes en hemodiálisis.
- La adherencia al programa de ejercicio será mayor en un grupo de intervención intradiálisis que en un grupo de intervención en domicilio, lo cual repercutirá en mayores beneficios sobre la inflamación, el estrés oxidativo y el estado clínico general de estos pacientes.

2.2 Objetivos del estudio

Objetivo general: Evaluar el efecto de un programa de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, de 4 meses de duración, sobre biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a una terapia de mantenimiento de hemodiálisis.

Objetivos secundarios:

- Evaluar el efecto de un programa de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, de 4 meses de duración, sobre parámetros analíticos y variables antropométricas en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a una terapia de mantenimiento de hemodiálisis.

- Analizar las diferencias observadas en los efectos obtenidos tras el programa de ejercicio entre un grupo de pacientes que realizó el ejercicio intradiálisis y otro que lo realizó en su domicilio.
- Analizar si existe correlación entre el estado funcional de los pacientes de estudio y sus niveles de estrés oxidativo e inflamación.
- Analizar si existe correlación entre el índice de comorbilidad de Charlson que presentan los pacientes al inicio del programa con el nivel de adherencia al ejercicio.

Objetivos específicos:

- Análisis de biomarcadores inflamatorios pre y post ejercicio: Interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1).
- Análisis de biomarcadores de estrés oxidativo pre y post ejercicio: Malondialdehído (MDA), proteínas carboniladas, glutatión reducido (GSH), glutatión oxidado (GSSG) y relación GSH/GSSG.
- Análisis de parámetros analíticos pre y post ejercicio: Bilirrubina, albúmina, creatinina, ácido úrico, urea, proteínas totales, glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.
- Análisis de variables antropométricas pre y post ejercicio: Índice de masa corporal (IMC), perímetro de la cintura (PC) e índice cintura cadera (ICC).

CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

El estudio se realizó de forma prospectiva durante el periodo de tiempo comprendido entre septiembre de 2015 y junio de 2016. Se trata de un estudio experimental, controlado y aleatorizado.

3.2 Población de estudio

3.2.1 Muestra poblacional

La muestra poblacional fue seleccionada de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Manises, al que acuden los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, mediante un muestreo por conveniencia, aplicando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta fueron que los pacientes llevaran en tratamiento de hemodiálisis al menos tres meses y que se encontraran en una situación clínica estable.

Criterios de exclusión

- Haber sufrido un infarto de miocardio en las 6 semanas previas.
- Presentar angina inestable al ejercicio o en reposo.
- Amputación de miembros inferiores por encima de la rodilla sin prótesis.
- Enfermedad vascular cerebral como ictus o isquemias transitorias.
- Alteraciones musculoesqueléticas o respiratorias que empeoren con el ejercicio.
- Imposibilidad de realizar las pruebas funcionales.

3.2.2 Aleatorización de la muestra

Para evitar los posibles sesgos que pudieran confundir en el resultado final del programa en función del sexo o la edad, los grupos fueron homogéneos conforme a estas características. Para ello se procedió a una aleatorización por bloques de sexo y edad (www.randomization.com).

3.2.3 Descripción de la intervención

El tamaño muestral inicial fue de 71 pacientes, a los que se les instruyó para realizar un programa de ejercicios combinado de fuerza y resistencia aeróbica, detallados en el apartado 3.3 del diseño experimental.

El programa de ejercicios tuvo una duración de 4 meses.

De manera aleatoria, a la mitad de los pacientes se les indicó que hicieran el ejercicio en su domicilio y la otra mitad lo realizó intradiálisis durante las dos primeras horas del tratamiento.

- **Grupo de Intervención Intradiálisis (GII):** Realizó un programa de ejercicio físico durante el tratamiento de hemodiálisis.
- **Grupo de Intervención en el Domicilio (GID):** Realizó un programa de ejercicio físico en su domicilio.

3.3 Programas de ejercicio

La dirección y supervisión de los programas de ejercicio corrió a cargo del personal de enfermería de la Unidad de Hemodiálisis y de varios fisioterapeutas de la Unidad de Rehabilitación del Hospital de Manises, siendo el personal de enfermería el encargado de dirigir y supervisar el programa de ejercicio intradiálisis y los fisioterapeutas del hospital los encargados de hacerlo con el grupo de intervención en domicilio.

Previamente al comienzo de la intervención, dicho personal recibió una formación exhaustiva sobre las características del programa de ejercicio y

sobre cómo llevarlo a cabo de una forma óptima. En esta formación se les instruyó sobre la manera de ejecutar cada uno de los ejercicios del programa y sobre el material que debían utilizar los pacientes para su realización (pesas, bandas elásticas y balones en el ejercicio de fuerza; y bicicleta en el ejercicio aeróbico).

Durante las dos semanas previas a la intervención, se realizó un periodo de “toma de contacto” durante el cual el personal de enfermería implementó a modo de prueba el programa de ejercicio intradiálisis, de manera que pudieran familiarizarse con el material necesario para la realización de ejercicio, así como resolver dudas que pudieran surgir. Este periodo de prueba fue supervisado por el fisioterapeuta encargado de impartirles la formación.

Por otro lado, para mejorar la adherencia al ejercicio por parte de los pacientes y evitar pérdidas a lo largo del programa, todo el personal encargado de la dirección y supervisión del ejercicio recibió una sesión formativa por parte de una psicóloga especializada en la gestión de barreras en poblaciones especiales durante la realización del ejercicio, con el objetivo de desarrollar estrategias para poder afrontar dichas barreras durante el periodo de intervención.

Los programas de ejercicio tuvieron una duración de 4 meses, con una frecuencia de 3 sesiones de ejercicio por semana, siendo éstas de una duración progresiva según la capacidad del paciente, hasta llegar a los 60 minutos por sesión.

Previa y posteriormente a la realización de cada sesión de ejercicio, se registró la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

Los pacientes fueron instruidos para la realización del ejercicio de forma independiente o con una mínima asistencia.

A continuación se describen los dos programas de ejercicio:

- **Grupo de intervención intradiálisis (GII):** Se combinó tanto el ejercicio de fuerza como el aeróbico. Se realizaron 5 minutos de calentamiento previo a la sesión centrado en la musculatura que se iba a trabajar a posteriori. La primera parte del programa consistió en **ejercicio de fuerza** a través de ejercicios isotónicos e isométricos de resistencia progresiva, con el fin de potenciar el miembro inferior, con una duración total de 30 minutos aproximadamente, variando según el número de series y repeticiones que el sujeto fuese capaz de realizar. Los sujetos comenzaron el ejercicio realizandouna serie de 10 repeticiones con carga ligera, y a medida que fue avanzando el tiempo se pretendió que los participantes completaran 3 series con una carga que les supusiera un esfuerzo percibido entre 12 y 15 (algo duro-duro) dentro de la Escala de Esfuerzo Percibido (EEP)(Anexo I). La musculatura que se trabajó fue: tríceps sural, isquiotibiales, cuádriceps y glúteos. (Figura 9. Ejercicio de fuerza intradiálisis). La segunda parte consistió en la realización de **ejercicio aeróbico** durante 30 minutos en una bicicleta adaptada al sillón o camilla de hemodiálisis (Motomed Letto) que permitía graduar la resistencia al movimiento. (Figura 10. Ejercicio aeróbico con bicicleta intradiálisis). También en esta parte de la sesión de ejercicio se fue adaptando la resistencia con el fin de que el paciente percibiera un esfuerzo entre 12 y 15 en la EEP. La sesión finalizó con 5 minutos de vuelta a la calma realizando estiramientos de la musculatura implicada. Se recordó la importancia de evitar la maniobra de Valsalva, explicando que debían mantener una respiración suave y constante. Este hecho es importante debido a que al realizar la maniobra de Valsalva se dificulta el retorno venoso y puede aumentar de forma transitoria la presión arterial, lo cual puede tener consecuencias perjudiciales en pacientes hipertensos y con afecciones cardíacas.

El ejercicio realizado por los pacientes del GII fue registrado por el personal de enfermería en un diario de actividad entregado al inicio del programa (Anexo II).

La sesión de hemodiálisis pudo efectuarse simultáneamente, ya que el trabajo realizado fue en miembros inferiores.



Figura 9. Ejercicio de fuerza intradiálisis



Figura 10. Ejercicio aeróbico con bicicleta intradiálisis

- **Grupo de intervención de ejercicio en el domicilio (GID):** El programa constó de unos ejercicios similares a los del grupo intervención intradiálisis. Cada sesión de ejercicio comenzaba con 5 minutos de calentamiento con marcha por el domicilio, seguido de una serie de ejercicios de fuerza para trabajar la musculatura del miembro inferior. En todos ellos se comenzó realizando una serie de 10 repeticiones, y conforme se iba progresando se iba ampliando el número de series hasta alcanzar 3 series de 10 repeticiones. La carga aplicada en cada ejercicio se fue ajustando progresivamente mediante lastres de diferentes pesos y gomas elásticas, manteniendo siempre un esfuerzo percibido entre 12 y 15 de la EEP. Los ejercicios realizados fueron los siguientes:

1. *Ejercicio de cuádriceps sentado* (Figura 11). El paciente sentado en una silla con un peso atado en el tobillo ha de extender la rodilla que inicialmente se encuentra en flexión de 90°. El peso se coloca mediante un lastre adaptable al tobillo con una carga que suponga para el paciente entre 12 y 15 de la EEP. La extensión ha de realizarse ligeramente en un tiempo de 2 segundos (contracción concéntrica), manteniendo después en posición de extensión de rodilla 1 segundo (contracción isométrica) y finalizando con la vuelta a flexión de 90° en un tiempo de 3 segundos (contracción excéntrica). Primero una pierna y luego la otra.



Figura 11. Ejercicio de cuádriceps sentado

2. *Ejercicio de cuádriceps de pie* (Figura 12). Paciente de pie con las manos apoyadas en la pared (o sin apoyarlas en caso de sentirse seguro), debe bajar lentamente flexionando cadera y rodillas en un tiempo de 3 segundos, manteniendo en esa posición de flexión 1 segundo y volviendo a la posición de bipedestación en un tiempo de 2 segundos.



Figura 12. Ejercicio de cuádriceps de pie

3. *Ejercicio de levantarse-sentarse* (Figura 13). El paciente parte de sedentación en una silla, pasa lentamente a posición de bipedestación y vuelve a sentarse lentamente. Si es posible el ejercicio debe realizarse sin apoyar las manos en la silla.

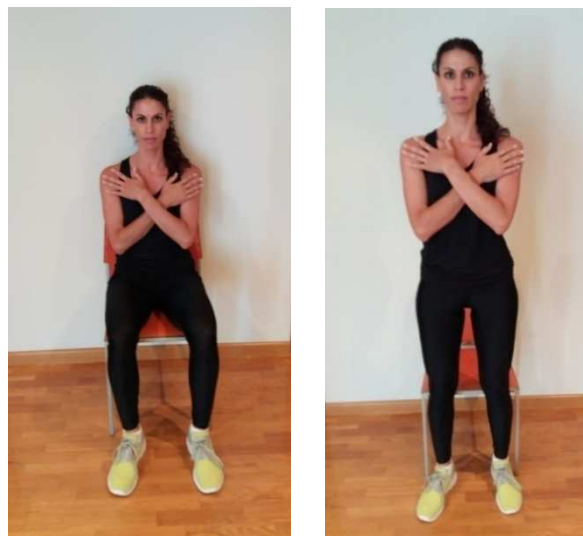


Figura 13. Ejercicio de levantarse-sentarse

4. *Ejercicio de isquiotibiales* (Figura 14). Paciente de pie con peso en un tobillo, frente a la pared con las manos apoyadas, realiza una flexión de rodilla lentamente en un tiempo de 2 segundos (contracción concéntrica), manteniendo en esta posición 1 segundo (contracción isométrica) y volviendo a extenderla apoyando el pie en el suelo en un tiempo de 3 segundos (contracción excéntrica). Primero una pierna y luego la otra.



Figura 14. Ejercicio de isquiotibiales

5. *Ejercicio de glúteos* (Figura 15). Paciente de pie frente a la pared, con manos apoyadas y con peso en el tobillo, realiza una extensión de cadera llevando la pierna extendida hacia atrás en un tiempo de 2 segundos, manteniendo esta posición 1 segundo y volviendo a la posición de partida en un tiempo de 3 segundos. Primero una pierna y luego la otra.



Figura 15. Ejercicio de glúteos

6. *Ejercicio de abductores/aductores* (Figura 16). Paciente de pie, situado lateralmente a la pared, apoyado con una mano y con peso en el pie más alejado de la pared. Lentamente realiza una abducción de la cadera con la rodilla extendida en un tiempo de 2 segundos, mantiene esa posición 1 segundo y vuelve a la posición inicial en 3 segundos. Primero con una pierna y luego con la otra.

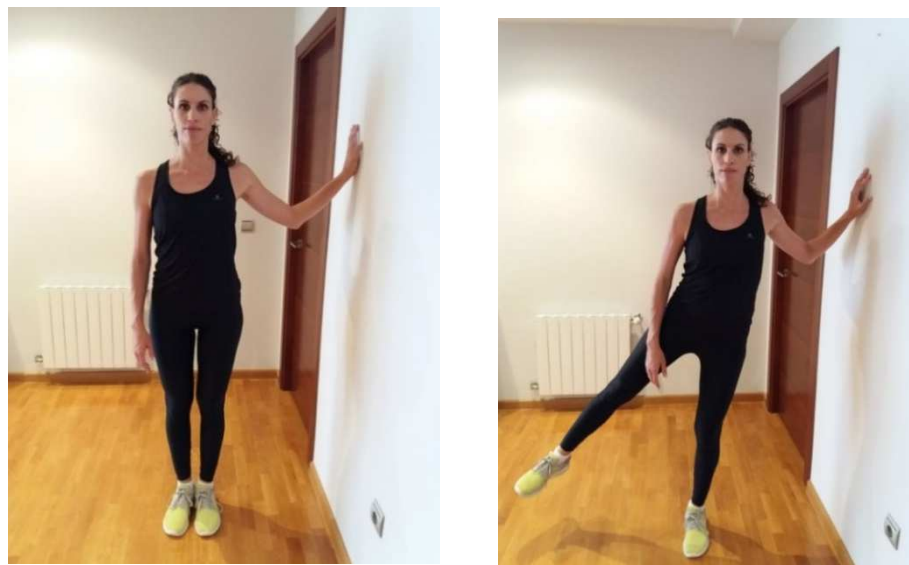


Figura 16. Ejercicio de abductores/aductores

7. *Ejercicio de gemelos y sóleo* (Figura 17). Paciente de pie, frente a la pared y apoyado en ésta con las manos (si se siente seguro mejor sin apoyo). Lentamente realiza una flexión plantar de tobillo poniéndose de puntillas en un tiempo de 2 segundos, manteniendo esta posición 1 segundo y volviendo a la posición inicial contando 3 segundos. Si el paciente puede, primero realizará el ejercicio con un pie y luego con el otro.



Figura 17. Ejercicio de gemelos y sóleo

8. *Ejercicios de equilibrio* (Figura 18). Paciente de pie, al lado de la pared para poder apoyarse sólo si es necesario. Partiendo de una posición con los pies juntos, debe mantenerse en esta posición 10 segundos. Se realiza 3 veces este ejercicio.

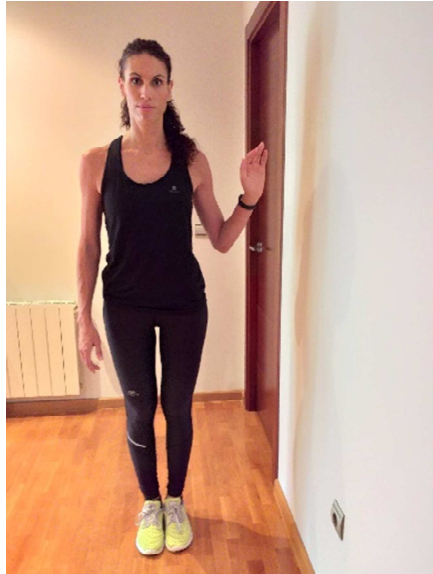


Figura 18. Ejercicio con pies juntos

A continuación se progresa adelantando un pie hasta la mitad del otro aproximadamente (posición semitándem). El paciente debe mantenerse en esta posición 10 segundos y realizar 3 veces el ejercicio(Figura 19).

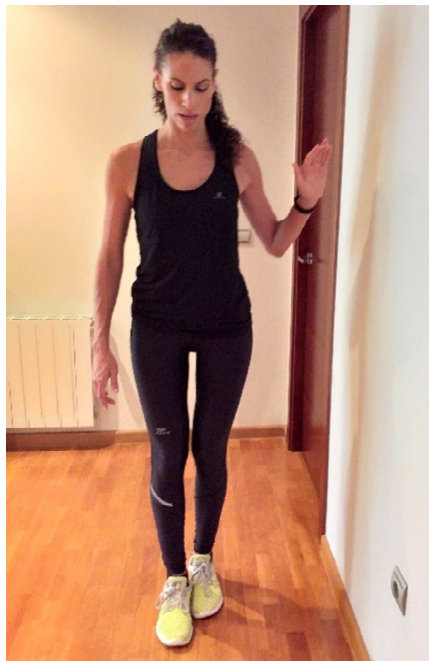


Figura 19. Equilibrio en posición de semi-tándem

Posteriormente se aumenta la dificultad adelantando un pie completamente al otro, colocándose en una posición talón-punta (tándem). Nuevamente debe repetirse este ejercicio 3 veces (Figura 20).

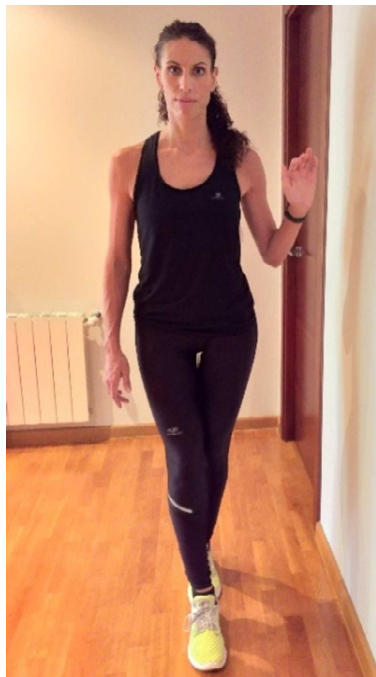


Figura 20. Ejercicio de equilibrio en posición de tándem

Por último, se completa el trabajo de equilibrio flexionando una pierna y aguantado el equilibrio con el apoyo de un solo pie. El objetivo de este ejercicio es ser capaz de aguantar un total de 45 segundos. Debe realizarse 3 veces este ejercicio en cada pierna de manera alterna (Figura 21).

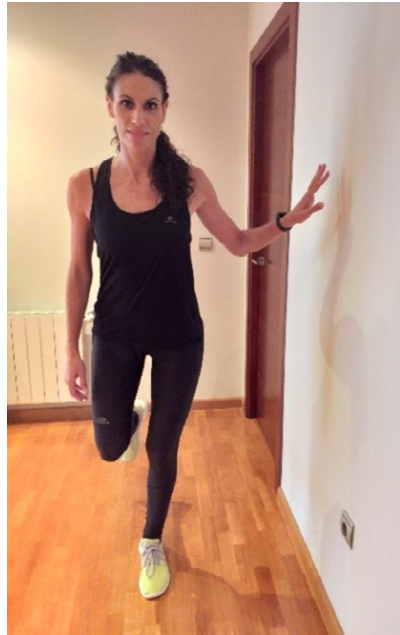


Figura 21. Ejercicio de equilibrio con apoyo monopodal

Para finalizar, se realiza una vuelta a la calma mediante una marcha suave por el domicilio de 3 minutos para reestablecer la respiración y las pulsaciones, seguida de una serie de estiramientos suaves de la musculatura trabajada. Manteniendo 30 segundos cada estiramiento.

Para la realización de *ejercicio aeróbico*, este grupo de pacientes realizaba una marcha rápida de 1 minuto por el domicilio entre cada uno de los ejercicios de fuerza descritos. Manteniendo siempre un esfuerzo percibido entre 12 y 15.

Los pacientes realizaron ejercicio en casa 3 días por semana, sugiriéndoles que fuera en días alternos. Al comienzo y durante 3 sesiones, recibieron pautas de un fisioterapeuta sobre intensidad, frecuencia y modalidad del ejercicio, así como automonitorización de mismo mediante un diario de registro de la actividad. Se les entregó

material escrito con toda la información necesaria para que realizaran ejercicio en casa de manera independiente (Anexos III y IV).

Grupo sin intervención de ejercicio (GSI): Este grupo fue sobrevenido. Lo formaron parte de los pacientes aleatorizados en el grupo de ejercicio domiciliario y que no mostraron adherencia al tratamiento. Los pacientes de este grupo no realizaron ninguna sesión de ejercicio físico durante los 4 meses que duró la intervención del programa de ejercicios del estudio.

3.4 Recogida de muestras

Aprovechando la extracción de sangre mensual que se realiza a los pacientes en el Hospital de Manises para la analítica rutinaria, al inicio del estudio y posteriormente a los 4 meses, una vez finalizado el programa de ejercicios, a cada paciente se le extrajeron 10 mL de sangre en tubos con etildiaminotetracético (EDTA). Estos tubos se centrifugaron inmediatamente a 2500rpm durante 15 minutos a 4°C. El plasma obtenido se alicuotó en tubos eppendorf con y sin butilhidroxitolueno (BHT) (concentración final 1µM) para la posterior determinación de los parámetros de estrés oxidativo e inflamación, respectivamente, y se congelaron a -80°C para su mantenimiento hasta el día del análisis, en el que se valoraron todas las muestras del mismo paciente simultáneamente.

3.5 Datos de la Historia Clínica

Se recogieron los siguientes datos de las historias clínicas de los pacientes para el posterior análisis estadístico y estudio de su relación con los marcadores de estrés oxidativo e inflamación:

- Datos antropométricos: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, índice cintura cadera (ICC).

- Comorbilidades: Hipertensión arterial, obesidad, dislipemia, hepatopatía, enfermedad pulmonar, diabetes, enfermedad gastrointestinal, patología cardíaca, cerebrovascular, cáncer...;
- Índice de Charlson: Los parámetros utilizados para su cálculo fueron las comorbilidades que presentaban los pacientes en el momento del estudio. Este índice tiene en cuenta las siguientes enfermedades: Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, EPOC, enfermedad del tejido conectivo, hepatopatía leve, ulcus péptico, DM sin afectación orgánica, hemiplejía, IRC, tumor sin metástasis, leucemia, linfoma, enfermedad hepática moderada severa, tumor sólido con metástasis y SIDA. (Anexo VI). En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 punto, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos.
- Parámetros analíticos: Datos obtenidos de la muestra de sangre recogida antes del programa de ejercicios y trascurridos los 4 meses, al finalizar el programa de ejercicios.
 - Relacionados con el metabolismo de lípidos: Colesterol HDL, Colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos.
 - Relacionados con el metabolismo de hidratos de carbono: Glucosa.
 - Relacionados con la función renal: Bilirrubina total, albúmina, creatinina, filtrado glomerular estimado (FGe), ácido úrico, urea, proteínas totales. Para el cálculo del FGe se aplicó la fórmula MDRD a través de la página web de la Sociedad Española de Nefrología (www.senefro.org).

3.6 Valoración del estado funcional de los pacientes

En todos los pacientes se realizó una valoración funcional previa al programa de ejercicios para conocer la condición física funcional con la que partían, y otra valoración llevando a cabo exactamente las mismas pruebas

al finalizar el programa de ejercicios (pasados los 4 meses), para así poder analizar la mejora en su estado físico tras el programa realizado.

La realización de las pruebas funcionales fue llevada a cabo por fisioterapeutas instruidos en el hospital. Cada paciente fue valorado por el mismo fisioterapeuta en las dos valoraciones (previa y posterior al programa de ejercicios).

3.6.1 Pruebas físicas funcionales

Para evaluar la condición física de los pacientes, se valoró a los sujetos con una batería de pruebas funcionales.

Las pruebas realizadas demostraron su fiabilidad en pacientes en Hemodiálisis (HD) junto con los valores de cambio clínicamente importantes en estudios anteriormente publicados²⁰².

Las pruebas se realizaron en la Unidad de Hemodiálisis previamente al inicio del ejercicio, coincidiendo con los días de tratamiento de hemodiálisis. Las pruebas se distribuyeron en 3 días, realizando cada uno de los días las siguientes pruebas:

Primer día de valoraciones funcionales:

Prueba *Short Physical Performance Battery (SPPB)*. Se realizó a todos los pacientes antes de la sesión de hemodiálisis.

Multitud de estudios epidemiológicos longitudinales ha demostrado la capacidad del SPPB para predecir la dependencia, institucionalización, hospitalización y mortalidad²⁰³⁻²⁰⁶. Su puntuación va de 1 a 12 puntos^{207,208}.

Constó de las siguientes pruebas:

- **Tres pruebas de equilibrio** (Figura 22).: Con pies juntos, en semitándem y en tándem, y se valoró si el sujeto podía mantener esa posición durante 10 segundos, valorando el equilibrio de 0 a 4.



Figura 22. Prueba de equilibrio (pies juntos, semi-tándem y tándem)

- **Una prueba de marcha a velocidad habitual en 4 metros** (Figura 23), donde se cronometraron 2 intentos y se registró el menor de ellos, valorando según los segundos tardados de 0 a 4.



Figura 23. Prueba velocidad de la marcha

- **Prueba STS-5** (Figura 24). Consistió en levantarse y sentarse 5 veces de una silla, midiendo el tiempo empleado hasta que el paciente quedaba en bipedestación tras la quinta repetición y asignando una valoración de 0 a 4.



Figura 24. Prueba STS 5

- **Prueba Equilibrio Monopodal** (Figura 25). Se valoró pidiendo a los sujetos que levantaran una pierna (la que más seguridad les diera) flexionándola dejando apoyada la otra, y se les pidió que aguantasen el mayor tiempo posible, registrándolo al finalizar la prueba. El sujeto podía mover los brazos y flexionar la rodilla si lo necesitaba para mantener el equilibrio. La prueba finalizó cuando el sujeto utilizó los brazos para apoyarse o apoyó la pierna elevada, o cuando transcurrieron 45 segundos. Se repitió la prueba 3 veces y se registró el mejor tiempo²⁰⁹.



Figura 25. Prueba de equilibrio monopodal

- **Prueba Time Up and Go (TUG)**²¹⁰⁻²¹² (Figura 26). Se realizó previa a la primera sesión de hemodiálisis. Desde una silla estándar con apoyabrazos, el paciente tenía que levantarse y andar 3 metros, regresando a la posición inicial. Se registró el tiempo y el esfuerzo con la EEP.

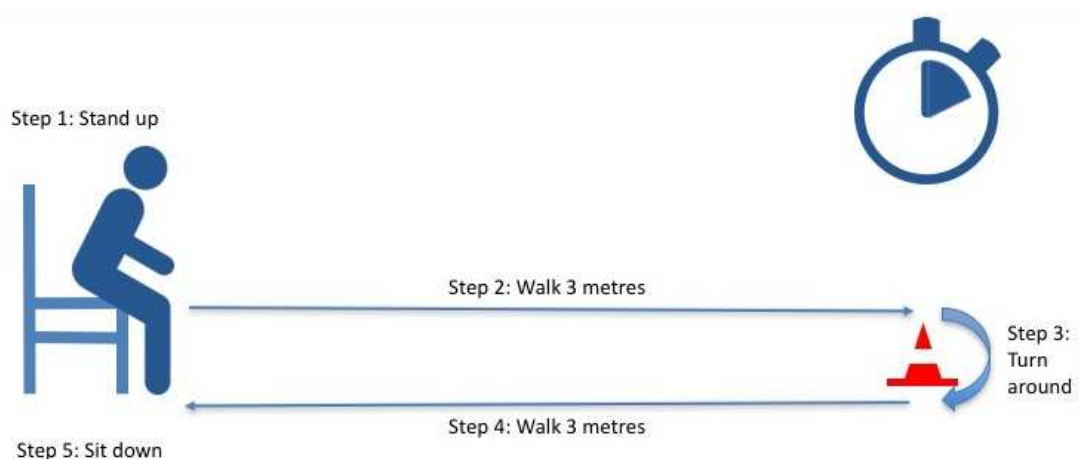


Figura 26. Prueba Time Up and Go

Segundo día de valoraciones funcionales:

- **Pruebas STS-10 y STS-60**^{213,214} (Figura 27). La primera consistió en la medición de los segundos que necesitó el paciente para levantarse y volverse a sentar 10 veces consecutivas utilizando un calzado sin alzas. El test se realizó en una silla sin apoyabrazos de unos 44.5 cm de altura, 38 cm de profundidad apoyada en la pared para minimizar riesgo de caída durante la prueba²¹⁵. El paciente permaneció unos minutos sentado antes de la realización de la prueba, se le permitió una prueba previa y se le indicó que la prueba debía realizarse con los brazos en cruz sobre el pecho. Tras realización de la prueba, se registró el tiempo necesitado y el esfuerzo percibido con la EEP. A continuación, el paciente descansó mientras se le explicó la siguiente prueba, donde debía realizar todas las repeticiones posibles durante 60 segundos. Tras ese tiempo se anotaron las repeticiones y se registró el esfuerzo percibido con la EEP. El cambio clínicamente importante para el STS-10 es 8.4 segundos, y para el STS-60 es de 4 repeticiones²⁰².



Figura 27. Pruebas STS 10 y STS 60

- **Prueba de elevación de talón monopodal** (Figuras 28 y 29). Se realizó para valorar la fuerza funcional del tríceps sural de cada pierna. Sin calzado. El ritmo de elevación del talón se marcó mediante un metrónomo. Antes de iniciar la prueba, se le pidió al paciente que mantuviera el equilibrio sobre una sola pierna, con un apoyo ligero de las puntas de los dedos de las manos en la pared y los brazos separados del cuerpo, mientras el pie contralateral se situaba ligeramente elevado del suelo. Se realizó esta prueba para ambos pies. Tras esta prueba, se les pidió a los pacientes que elevaran el talón todo lo que pudieran al ritmo del metrónomo hasta que ya no pudieran hacerlo por fatiga muscular. Si el sujeto compensaba con los brazos contra la pared o flexionaba la rodilla la prueba se daba por terminada. También finalizaba la prueba si el paciente alcanzaba las 25 repeticiones, ya que se ha establecido que éstas son las que de media se encuentran en la población sana^{216,217}.



Figura 28. Prueba de elevación de talón monopodal



Figura 29. Prueba de elevación de talón monopodal

Al finalizar la prueba se registró el número de repeticiones realizadas en cada pierna y el esfuerzo percibido con la EEP. El cambio clínicamente importante para esta prueba está entre 3.7 repeticiones para la pierna derecha y 5.2 repeticiones para la pierna izquierda²⁰².

- **Evaluación de la fuerza muscular** (Figura 30). Se realizó una dinamometría manual (Dinamómetro JAMAR), ya que hay estudios en pacientes en diálisis que correlacionan la fuerza de prensión de la mano con su estado de salud²¹⁸⁻²²⁰. Descripción de la prueba: Los sujetos debían estar en sedestación, con los pies apoyados en el suelo y las rodillas flexionadas a 90°, muñeca y antebrazo semipronados y una desviación cubital entre 0-15°. Se realizaron 3 repeticiones consecutivas, con un descanso de 15 segundos entre ellas, en cada uno de los miembros superiores. Se animó verbalmente al paciente durante las repeticiones y se registró el valor máximo en cada una de ellas. El cambio clínicamente importante para esta prueba en hemodiálisis es de 3.4 Kg para cualquiera de los brazos.



Figura 30. Evaluación de la fuerza muscular mediante dinamometría manual

Tercer día de valoraciones funcionales:

- **Prueba de 6 minutos marcha (6MWT)**^{221,222} (Figura 31). Se realizó en el pasillo de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Manises. Previamente se le había informado al paciente de que debía acudir con un calzado cómodo. Se utilizó un pulsímetro para monitorizar en todo momento la frecuencia cardíaca. En el momento previo a la realización de la prueba y, tras descansar 5 minutos, se registró la frecuencia cardíaca basal y la tensión arterial con un esfigmomanómetro. A continuación se le indicó al paciente que, durante 6 minutos, recorriera el mayor número de veces posible la distancia preestablecida según el espacio existente y señalada con marcas en el suelo (marcas cada 2 metros) girando sin parar. La orden dada al paciente fue: 'camine la mayor distancia posible durante 6 minutos'. Se permitió realizar el test con las ayudas de deambulación o asistencia de otra persona a aquellos pacientes que lo tuvieran en su vida diaria, y también parar y reiniciar la marcha en caso de que el paciente necesitase un descanso (sin detener el cronómetro). Inmediatamente después del test, se tomó el pulso y la presión arterial. Se registró la distancia recorrida y se pidió al

paciente que describiera en la EEP el grado de dificultad de la prueba. El cambio clínicamente importante en esta prueba equivale a 66.3 metros²⁰².



Figura 31. Prueba de 6 minutos marcha (6MWT)

3.6.2 Valoración del nivel de actividad física de los sujetos en su vida diaria

Se realizó mediante dos cuestionarios en su versión en castellano: el *Physical Activity Scale for the Elderly* (PASE) y el cuestionario *Human Activity Profile* (HAP). Ambos han sido validados en la población con enfermedad renal.²²³

- El PASE fue diseñado para valorar la actividad física realizada la semana previa. Recoge el tiempo de actividad física que realiza cada sujeto la semana previa al momento de contestar a cuestionario, mediante una serie de preguntas sobre actividades específicas del día a día (ocio, domésticas, laborales...). El sujeto describe el número

de días y número de horas por día que realizó cada una de las actividades. Hay 12 tipos de actividades, a las que individualmente se le asigna un peso determinado dentro del valor total.²²⁴ Este valor se multiplica por la cantidad de horas que el paciente realiza en cada actividad para obtener la puntuación de esa actividad. El sumatorio de todas las actividades supone la puntuación total del PASE²²³.

- El HAP es un cuestionario de 94 items que valora la participación en actividades de diferente valor energético. Se valora tanto el máximo nivel de actividad (MAS) como la puntuación de actividad ajustada (AAS), que se considera un estimador más estable de la actividad cotidiana del sujeto²²⁵. La AAS es el resultado de restar del MAS y las actividades que el paciente ha dejado de realizar, dando una mejor estimación del rango de actividades que puede realizar y la presencia de incapacidad. El HAP ha mostrado ser fiable para valorar la actividad física en sujetos en hemodiálisis, y el valor de cambio clínico importante se sitúa en 11.4 puntos^{223,226}.

Ambos cuestionarios se pasaron a cada uno de los pacientes del estudio antes y después del programa de ejercicios, a modo de entrevista por parte del evaluador mientras los pacientes eran sometidos al tratamiento de hemodiálisis.

3.6.3 Medida de Calidad de Vida (QoL) relacionada con la salud

Se midió con el cuestionario *Medical Outcomes Survey Short Form 36* (SF36). Este cuestionario recoge 36 preguntas en total y pueden dividirse en 8 subescalas que se centran de manera particular en la percepción de la salud que concierne a los pacientes con problemas renales crónicos en tratamiento de HD. Las subescalas en las que se divide son: función física, funcionamiento físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, funcionamiento emocional y salud mental. Cada

subgrupo se puntúa de 0 a 100 y cuánto mayor sea la puntuación mejor calidad de vida tendrá el sujeto. Los valores generales del funcionamiento físico y mental son representados por la *Physical Component Scale* (PCS), compuesta por las 4 primeras subescalas mencionadas, y la *Mental Component Scale* (MCS), compuesta por las 4 últimas. El cuestionario se pasó a cada uno de los pacientes del estudio antes y después del programa de ejercicios. Se realizó a modo de entrevista por parte del evaluador mientras los pacientes eran sometidos al tratamiento de hemodiálisis.

3.7 Determinaciones plasmáticas

3.7.1 Parámetros inflamatorios

Los marcadores inflamatorios determinados fueron los siguientes:

Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y proteína C reactiva (PCR).

Todos los marcadores inflamatorios analizados, a excepción de la PCR, fueron determinados mediante técnicas ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas).

Fundamentos del ELISA

El ELISA se basa en el uso de antígenos y anticuerpos marcados con una enzima, de forma que los conjugados resultantes tengan actividad tanto inmunológica como enzimática. Al estar uno de los componentes (antígeno o anticuerpo) marcado con una enzima e insolubilizado sobre un soporte (inmunoabsorbente) la reacción antígeno-anticuerpo quedará inmovilizada y, por tanto, será fácilmente revelada mediante la adición de un sustrato específico que al actuar la enzima producirá un color observable a simple vista o cuantificable mediante el uso de un espectrofotómetro o un colorímetro²²⁷.

En la *tabla 7* y *figura 32* se describen los diferentes tipos de ELISA.

Tabla 7. Tipos de ELISA

Anticuerpos marcados	Antígeno marcado
ELISA Directo	ELISA Competitivo
ELISA Indirecto	
ELISA Sándwich - Doble (DAS) - Heterólogo (HADAS)	

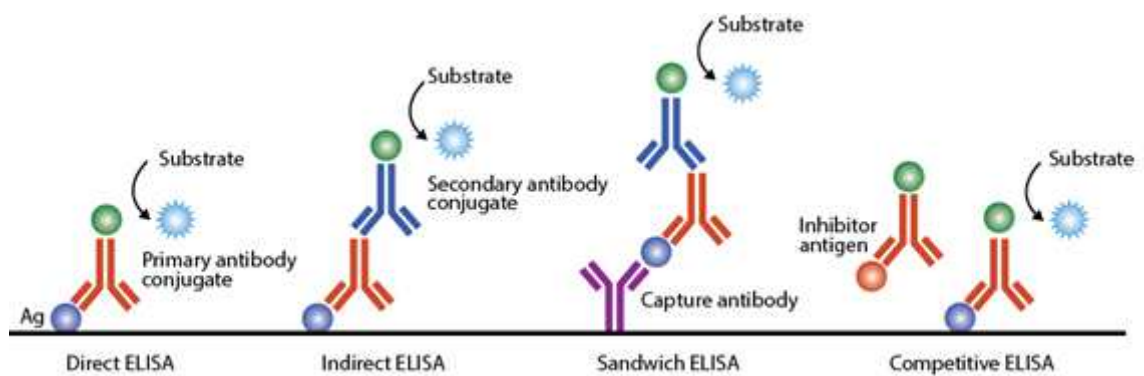


Figura 32. Tipos de ELISA

Protocolo general del ELISA**Reactivos necesarios:**

- *Capture Antibody*
- *Detector Antibody*
- *Hum Lyophilized Recombinant Standard*
- *Antibody Diluent*
- *Wash Buffer*
- *HRP-Streptavidin Concentrate*
- *TMB Substrate(3,3',5,5'-tetramethylbenzidine)*
- *Stop Solution*
- *Sample Diluent*
- Placa de 96 pocillos revestida previamente.

Otros materiales requeridos:

- Agua desionizada.
- PBS (*phosphate buffered saline*) o TBS (*Tris-buffered saline*)
- Pipetas múltiple y simple.
- Puntas de pipetas.
- Tubos Eppendorf para las diluciones estándar.
- Tubos de polipropileno o polietileno de 1.5 ml para preparar los estándares (no debe usarse poliestireno, policarbonato o tubos de vidrio).
- Placa agitadora para todos los pasos de incubación.
- Un recipiente de vidrio o plástico de 2 L para preparar el tampón de lavado.
- Una botella de lavado a chorro o una lavadora de placas automatizada de 96 pocillos.
- Papel absorbente.
- Depósitos de reactivos desechables
- Microplaca lectora capaz de medir absorbancia a 450nm - 600nm.
- Software para analizar los datos del ELISA.

Pasos del ELISA:

Todos los estándares, controles y muestras deben ser analizados por duplicado.

1. Preparación de reactivos según especifique el Kit ELISA correspondiente.
2. Preparación del estándar y realización de una curva de calibrado que permitirá extrapolar las concentraciones del marcador inflamatorio que se desea cuantificar en las muestras de plasma.
3. Dilución de las muestras de plasma (en el caso de que sea necesario y así lo especifique el protocolo a seguir).
4. Se añaden las muestras de plasma y los estándares a los pocillos de la placa (la cantidad que marque el protocolo).
5. Se añade el *Detector Antibody* a cada pocillo.
6. Sellamiento de la placa e incubación durante el tiempo y temperatura que especifique el protocolo. Con agitación o no, también en función del protocolo.
7. Desecho del contenido de la placa y lavados que marque el protocolo (generalmente 3) con *Wash Buffer*.
8. Se añade el *TMB Substrate* a cada pocillo y se incuba durante el tiempo que marque el protocolo (pudiendo ser con o sin oscuridad y con o sin agitación, dependiendo del marcador inflamatorio a analizar).
9. Se añade la *Stop Solution* a cada pocillo y se agita en un agitador de placas durante 1 minuto para garantizar la mezcla.
10. Medición de la absorbancia en un espectrofotómetro a la longitud de onda que marque el protocolo (450 nm – 600 nm).

La señal es generada proporcionalmente a la cantidad de analito ligado.

3.7.1.1 Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1)

MCP1 (CCL2) es un factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilos, pero no neutrófilos ni eosinófilos. Aumenta la actividad de monocitos antitumorales. Ha sido implicado en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por monocitos infiltrados, como psoriasis, artritis reumatoide o aterosclerosis. Puede estar involucrado en el reclutamiento de monocitos en la pared arterial durante el proceso de aterosclerosis. Recientemente ha sido considerado como un nuevo marcador de diagnóstico y objetivo terapéutico para la lesión renal progresiva en la nefropatía diabética²²⁸.

Para la determinación de MCP1 se utilizó el kit comercial *Abcam's MCP1 (CCL2) in vitro SimpleStep ELISA*, diseñado para medidas cuantitativas de la proteína MCP1 (CCL2) en suero humano, plasma y sobrenadante de células cultivadas.

El SimpleStep *ELISA* emplea un anticuerpo capturador con afinidad y un anticuerpo conjugado detector el cual captura inmunológicamente el analito muestra en la solución. Este complejo (anticuerpo capturador-analito-anticuerpo detector) es inmovilizado por turnos vía afinidad inmunológica de un anticuerpo añadido en la cubierta del pocillo.

3.7.1.2 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

Para la determinación de los niveles plasmáticos de TNF α se utilizó el kit comercial *EH3TNFA2, Human Tumor Necrosis Factor α (TNF α) ELISA kit (Thermo Scientific)*.

El *Thermo Scientific™ Human TNF α ELISA* es un ensayo con enzima conjugada inmunoabsorbente tipo sándwich, diseñado para la medida de TNF α humano en suero, plasma y sobrenadantes cultivados. La placa suministrada para la realización del ensayo contiene un anticuerpo analito-específico que fue previamente cubierto.

3.7.1.3 Interleucina 6 (IL-6)

Para la determinación plasmática de los niveles de IL-6 se utilizó el kit comercial *BioVision's human IL-6 ELISA*, basado en un ensayo tipo sándwich estándar con enzima conjugada inmunoabsorbente. Este ensayo emplea un anticuerpo monoclonal específico para IL-6 humana cubierto en una placa de 96 pocillos. Los estándares (*E.coli* P29-M212) y las muestras de plasma son añadidos a los pocillos y la IL-6 presente en la muestra es fijada en los pocillos por el anticuerpo inmovilizado. A continuación, se añade un anticuerpo policlonal de detección biotinilado de cabra específico para IL-6. Después de eliminar por lavado el anticuerpo biotinilado no unido con PBS o tampón TBS, se añade Complejo Avidina-Biotina-Peroxidasa a los pocillos. Los pocillos se lavan de nuevo con PBS o tampón TBS para eliminar los conjugados no unidos. El sustrato TMB se usa para visualizar la reacción enzimática de HRP. TMB es catalizado por HRP para producir un producto de color azul que cambia a amarillo después de agregar una solución de parada ácida. La densidad del color amarillo es proporcional a la IL-6 humana capturada en la placa. Este ELISA no muestra reactividad cruzada con otras proteínas relevantes. Rango de detección: 4.69 pg / mL - 300 pg / mL. Sensibilidad: <0.3 pg/mL.

3.7.1.4 Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1)

Para la determinación de los niveles de ICAM1 en el plasma de los pacientes del estudio, se utilizó el kit comercial *Abcam's ICAM1 Human ELISA*. Este ensayo, al igual que los descritos anteriormente, se trata de en un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas in vitro, midiendo en esta ocasión de forma cuantitativa el ICAM1 humano soluble en plasma.

Este ensayo emplea un anticuerpo específico para ICAM1 humano cubierto en una placa de 96 pocillos. Los estándares y las muestras son pipeteados en los pocillos y el ICAM1 presente en las muestras es fijado en los pocillos por el anticuerpo inmovilizado. Los pocillos son lavados y el anticuerpo biotinilado antihumano/ICAM1 es añadido. Después se realiza un lavado

para eliminar el anticuerpo biotinilado no fijado y el estreptavidina conjugada con HRP es añadida a los pocillos. Los pocillos son lavados nuevamente y una solución de sustrato TMB es añadida a los pocillos, la cual produce el desarrollo de color azul proporcionalmente a la cantidad de ICAM1 fijado. La solución stop produce el cambio de color de azul a amarillo, y la intensidad de color es medida a 450 nm.

3.7.1.5 Proteína C reactiva (PCR)

Las concentraciones de proteína C reactiva se determinaron en un autoanalizador en el laboratorio del Hospital de Manises, Valencia. Los valores fueron proporcionados por el hospital para su posterior análisis estadístico.

3.7.2 Parámetros de estrés oxidativo

Para la valoración del efecto del ejercicio sobre el estrés oxidativo, se midieron en plasma mediante métodos bioquímicos dos marcadores significativos de estrés oxidativo, como son el malondialdehído (MDA) y el contenido de proteínas carboniladas. Además, se analizó la capacidad antioxidante antes y después del programa de ejercicios mediante la determinación plasmática de la enzima catalasa y la relación GSH/GSSG (glutatión reducido/glutatión oxidado).

Se recogió una muestra de plasma de cada uno de los pacientes al inicio del programa de ejercicios y otra muestra al finalizarlo. Todos los ensayos se realizaron en ambas muestras, pre y post ejercicio, y se analizaron los cambios producidos en los niveles plasmáticos de los diferentes marcadores tras realizar 4 meses de ejercicio combinado de fuerza y resistencia. También se analizó si existían diferencias entre los resultados obtenidos en el grupo que realizó el ejercicio en su domicilio y el grupo que lo realizó intradiálisis.

3.7.2.1 Determinación de Malondialdehído (MDA)

Desde la década de 1960, varios métodos se han desarrollado para determinar la peroxidación de lípidos mediante la evaluación de aldehídos reactivos, de los cuales el MDA es el más abundante en plasma, suero y tejidos. Por ello la medida de MDA es un buen indicador de peroxidación lipídica, lo que permite cuantificar el nivel de estrés oxidativo in vivo e in vitro. Entre los métodos más utilizados para la medida de MDA en muestras biológicas está el TBARS^{229,200,230}. Sin embargo, este método es relativamente poco específico porque puede dar lugar a reacciones de MDA libre y unido produciendo interferencias en la cuantificación final. Posteriormente se han desarrollado métodos más específicos como el de Gérard-Monnier *et al.*^{231,232}, el cual se basa en la reacción específica del MDA a 45 °C con dos moléculas de N-metil-2-fenilindol, dando lugar a una carbocianina coloreada con un máximo de absorbancia UV a 586nm, permitiendo determinar de forma separada el MDA unido y el MDA total después de una etapa de hidrólisis.

En este trabajo se llevó a cabo la determinación de MDA mediante ambos protocolos (TBARS y reacción del MDA con N-metil-2-fenilindol a 45°) y se analizaron posteriormente las diferencias obtenidas en los resultados.

Los pasos de ambos protocolos se describen a continuación.

REACCIÓN DEL MDA A 45° CON N-METIL-2-FENILINDOL:

Todas las muestras se procesaron por duplicado.

1. Se tomaron 100 µL de plasma en un tubo Eppendorf al que se le añadieron 5 µL de HCl al 37%. Se mezclaron bien en el vórtex y se incubaron a 60°C durante 80 minutos en el Thermomixer con agitación.

2. Una vez finalizada la incubación anterior, las muestras se enfriaron a temperatura ambiente.
3. A continuación, se les añadió 320 μL de una disolución 10 mM de N-metil-2-fenilindole y 1 mM de Probucol en una mezcla 1:3 de Metanol:Acetonitrilo, agitándose en el vórtex.
4. Seguidamente se añadieron 75 μL de HCl 37%. Tras ser agitados se incubaron a 45°C durante 60 minutos con agitación.
5. Una vez finalizada la etapa anterior, las muestras se centrifugaron a 13000g durante 5 minutos y el sobrenadante de cada una se transfirió a una placa de 96 pocillos.
6. Finalmente se midió la absorbancia de cada muestra a 586 nm en un equipo espectrofotómetro VariosKan (Thermo).

Al objeto de cuantificar el contenido en MDA de cada muestra, se diseñó una recta de calibrado con concentraciones conocidas de MDA, obtenidas a partir de un precursor estable como el Tetrametoxi-Propano (TMOP), el cual se hidroliza a MDA tras incubación en medio ácido y siguiendo el mismo protocolo que se utilizó para las muestras de plasma. Las concentraciones finales de MDA en la recta de calibrado fueron: 0 μM ; 0,0005 μM ; 0,001 μM ; 0,002 μM ; 0,005 μM ; 0,01 μM ; 0,02 μM ; 0,05 μM ; 0,1 μM ; 0,2 μM ; 0,5 μM ; 1 μM ; 2 μM ; 5 μM ; 10 μM .

DETERMINACIÓN DE MDA MEDIANTE EL MÉTODO TBARS:

El MDA, a altas temperaturas y en condiciones ácidas, reacciona con el ácido tiobarbitúrico (TBA) dando lugar a un aducto MDA-TBA, el cual es un cromógeno (pigmento rojo) detectable por espectrofotometría o por fluorimetría. En nuestro trabajo se determinó por fluorimetría.

Al igual que en el protocolo anterior, se realizó una recta de calibrado con TMOP (precursor estable de MDA) a las siguientes concentraciones: 0 μM ; 0.156 μM ; 0.3125 μM ; 0.625 μM ; 1.25 μM ; 2.5 μM ; 5 μM ; 10 μM .

Los pasos seguidos para la de determinación de MDA en las muestras de plasma fueron los siguientes:

1. Preparación del TBA: Para ello se pesaron 530mg de TBA y se llevaron en un vaso de precipitado a 500mL, al que se le añadieron 150 mL de agua Milli-Q, 50 mL de una disolución 1:5 de ácido acético (20 mL de ácido acético puro + 80 mL de agua Milli-Q) y 50 mL de disolución NaOH 10 M.
2. Se cogieron 150 μL de cada una de las muestras de plasma y se añadieron en tubos Eppendorf de 2 mL.
3. Se añadieron 100 μL de buffer de lisis a cada tubo para homogeneizar bien el plasma.
4. Posteriormente se añadieron 1.25 mL de TBA a cada tubo.
5. Se incubó a 96°C a 700 rpm durante 1 hora.
6. Terminada la incubación, se pusieron las muestras en un baño con hielo durante 8-10 minutos.
7. A continuación, se centrifugaron los tubos a 13000g y 4°C durante 8 minutos.
8. Se traspasaron 200 μL por triplicado a placas de 96 pocillos negras de fondo transparente para determinar la fluorescencia.
9. Se midió la fluorescencia a una excitación de 540nm y una emisión de 590nm en el VariosKan.

Las concentraciones de MDA obtenidas se relacionaron con la cantidad de proteínas presente en el plasma. Para ello se determinó la cantidad de proteínas utilizando el reactivo Bradford. Este reactivo es un colorante hidrofóbico que en contacto con las proteínas origina un color azul intenso medible fácilmente.

Determinación de la cantidad de proteínas en plasma mediante el método Bradford:

1. Se cogieron 25 μ L de muestra de plasma y se traspasaron a una placa de 96 pocillos.
2. Se añadieron 75 μ L del reactivo Bradford.
3. Se incubó durante 10 minutos en agitación.
4. Se midió la absorbancia a 595nm en un espectrofotómetro VariosKan.

Nuevamente se precisó realizar una curva de calibrado para obtener la ecuación necesaria para el cálculo de las concentraciones de proteína en las muestras de plasma. En esta ocasión se realizó la curva con BSA (albúmina de suero bovino) a las siguientes concentraciones: 0 mg/mL; 0.156 mg/mL; 0.312 mg/mL; 0.625 mg/mL; 1.25 mg/mL; 2.5 mg/mL; 5 mg/mL.

3.7.2.2 Determinación del contenido de proteínas carboniladas

Se han utilizado diferentes aproximaciones para determinar el contenido de proteínas carboniladas en muestras de plasma, suero o tejidos. El método más validado y utilizado hasta el momento es el de la cuantificación mediante la reacción de la 2,4-dinitrofenilhidracina (DNPH) con los grupos carbonilo de proteínas^{91,233-235}. La DNPH reacciona con dichos grupos carbonilo formando una base de Schiff que generará posteriormente un aducto proteína-hidrazona, el cual se cuantifica por espectrofotometría midiendo la absorbancia de la muestra a 370nm.

El protocolo seguido se describe a continuación. Todas las muestras de plasma se procesaron por duplicado.

1. Se transfirieron 100 μ L de plasma de cada paciente a dos tubos Eppendorf, designando a uno de ellos como control (C) y al otro

como muestra patológica (P). A partir de este momento ambas muestras se procesaron de forma idéntica en paralelo.

2. Se añadieron 400 μ L de DNPH 10 mM en HCl 2.5M a la muestra patológica (P) y 400 μ L de HCl 2.5M (sin DNPH) a la muestra control (C).
3. A continuación, se incubaron las muestras a temperatura ambiente y en oscuridad durante 1 hora con agitación.
4. Seguidamente se añadió 1 mL de TCA al 20% a cada tubo, se agitaron en el vórtex y se dejaron durante 5 minutos en un baño de hielo.
5. Transcurrido ese tiempo se centrifugaron los tubos a 10000g durante 10 minutos a 4°C en una microcentrífuga.
6. A continuación, se descartó el sobrenadante de cada tubo y se resuspendió el pellet en 1 mL de una mezcla 1:1 de Etanol:Acetato de Etilo, agitando seguidamente en el vórtex.
7. Acto seguido se centrifugaron los tubos a 10000g durante 10 min a 4°C.
8. La etapa anterior de lavado se repitió dos veces más.
9. Finalizada la última etapa de lavado, se resuspendió el pellet de proteínas en 400 μ L de Clorhidrato de Guanidina 6M y se mantuvieron los tubos a 37°C durante 10 minutos en agitación para facilitar la mezcla.
10. Una vez transcurrido la etapa anterior se centrifugaron los tubos a 10000g durante 10 minutos a 4°C y se transfirieron dos alícuotas de 200 μ L de sobrenadante a una placa de 96 pocillos.
11. Finalmente se midió la absorbancia de cada muestra a 370 nm en un equipo espectrofotómetro VariosKan (Thermo).

12. Una vez obtenidos los datos de absorbancia se calculó la absorbancia media de las muestras (P) y de los controles. Al objeto de obtener la absorbancia corregida (CA), se resta la media de la absorbancia de los controles (C) de la media de la absorbancia de las muestras (P).

3.7.2.3 Determinación de la relación GSH/GSSG

Para la realización del ensayo GSH/GSSG se determinó en primer lugar la concentración de GSH en las muestras de plasma y a continuación se determinó la concentración de GSSG. Una vez conocidas las dos concentraciones, GSH y GSSG, se calculó la relación GSH/GSSG de cada una de las muestras para analizar posteriormente si hubo cambios tras la realización del programa de ejercicio en dicha relación.

Para la determinación de GSH se siguió el siguiente protocolo²³⁶.

1. Se cogieron 100 μ L de cada una de las muestras y se traspasaron a tubos Eppendorf de 1.5 mL.
2. Se añadieron 10 μ L de OPT y 290 μ L de buffer KPE.
3. Se agitaron las muestras y se centrifugaron a 13000g y 4°C durante 10 minutos.
4. Posteriormente se transfirió el sobrenadante a una placa de 96 pocillos negra con fondo transparente.
5. Se midió la fluorescencia a una excitación de 360nm y una emisión de 420nm en el VariosKan.

Para poder extrapolar las absorbancias obtenidas en el ensayo de GSH con las muestras de plasma, fue necesario realizar una curva de calibrado con GSH estándar (G4251 Sigma-Aldrich) a las siguientes concentraciones: 0 μ M; 6.25 μ M; 12.5 μ M; 25 μ M; 50 μ M; 100 μ M; 200 μ M.

Para la determinación de GSSG se siguió el siguiente protocolo:

1. Se cogieron 100 μL de cada una de las muestras y se traspasaron a tubos Eppendorf de 1.5 mL.
2. Se añadieron 2 μL de NEM y 200 μL de KPE.
3. Tras una agitación, se incubó durante 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente.
4. Se añadieron 10 μL de OPT y 190 μL de NaOH 0,1N.
5. Se incubó nuevamente durante 10 minutos en oscuridad.
6. A continuación, se centrifugaron las muestras a 13000g y 4°C durante 10 minutos.
7. Posteriormente se transfirió el sobrenadante a una placa de 96 pocillos negra con fondo transparente.
6. Se determinó la fluorescencia a una excitación de 360nm y una emisión de 420nm en el VariosKan.

Nuevamente para poder extrapolar las absorbancias de las muestras de plasma obtenidas en el ensayo de GSSG, se realizó una curva de calibrado con GSSG estándar (G4376Sigma) a las siguientes concentraciones: 0 μM ; 3,125 μM ; 6,25 μM ; 12,5 μM ; 25 μM ; 50 μM ; 100 μM ; 200 μM .

3.8 Análisis estadístico

La realización del análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS versión 22.0. Se consideró como nivel de significación estadística $p \leq 0.05$.

Las variables analizadas se describen como media y desviación estándar o mediana y percentil 25 y 75 dependiendo de si la distribución es normal o no en base al test estadístico Shapiro Wilk.

Se realizó un test Chi-cuadrado para analizar si la distribución del sexo era homogénea entre los grupos, y una prueba para muestras independientes (prueba *t* de Student o U de Mann Whitney) o un análisis de varianza de un factor (ANOVA de un factor) para analizar si había diferencias entre grupos en las variables cuantitativas edad e índice de Charlson, según fuese un análisis por intención de tratar (dos grupos) o un análisis por protocolo (tres grupos).

El análisis de las variables antropométricas (peso, IMC, PC e ICC), variables clínicas (PAS y PAD), parámetros analíticos (bilirrubina, albúmina, creatinina, urea, ácido úrico, proteínas totales, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol total, glucosa y triglicéridos), parámetros de estrés oxidativo (MDA, proteínas carboniladas, GSH, GSSG y GSH/GSSG) y parámetros inflamatorios (IL-6, TNF- α , ICAM-1, MCP-1 y PRC), se realizó mediante un ANOVA mixto, el cual nos permitió conocer si se produjeron cambios significativos en dichas variables con la realización del programa de ejercicio. Previamente a este análisis, se comprobó la distribución normal de las variables con el test Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas con el test de Levene.

3.9 Aspectos éticos

Este trabajo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital de Manises en la ciudad de Valencia (nº de registro 2016/0123) (Anexo V).

Se les entregó a los participantes una hoja informativa en la que se indicaban todos los aspectos relacionados con el estudio. Una vez informados, y estando de acuerdo en participar en el estudio, firmaron la hoja.

El presente estudio experimental respeta los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, así como cumple los requisitos establecidos en la legislación española de acuerdo a la Ley de Protección de Datos 15/1999 de 13 de Diciembre, en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Su número de registro en Clinical Trials es *NCT04051515*.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

4.1 Sujetos

Los 36 sujetos incluidos en el grupo de ejercicio intradiálisis (GII) recibieron intervención. Durante el seguimiento, hubo 3 pérdidas en este grupo, una por fallecimiento y dos por trasplante. De este modo, fueron analizados 33 sujetos del GII, de los cuales todos ellos realizaron ejercicio durante el periodo de estudio.

Por otro lado, también recibieron intervención los 35 sujetos incluidos en el grupo de ejercicio en domicilio (GID). En este caso, tan solo hubo una pérdida durante el seguimiento, debido a que el paciente se mudó a otra ciudad. De esta manera, fueron analizados 34 sujetos del GID, 20 de los cuales realizaron ejercicio durante el periodo de estudio y 14 de ellos no realizaron ninguna sesión de ejercicio, siendo estos últimos incluidos en un tercer grupo (Grupo Sin Ejercicio) (Figura 33).

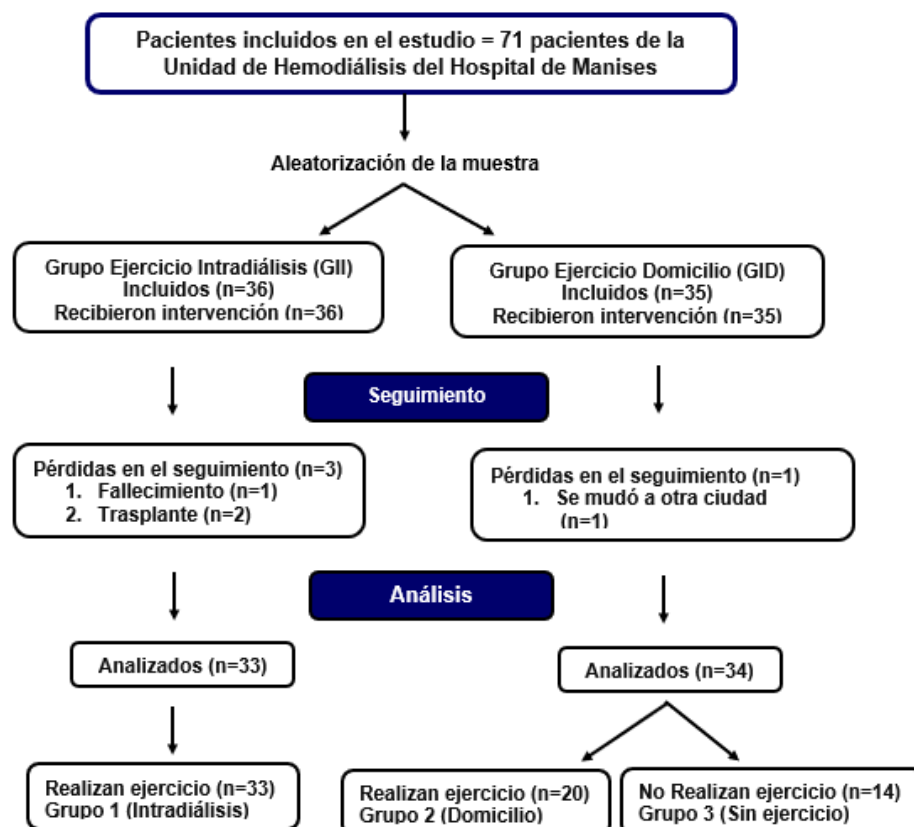


Figura 33. Diagrama de flujo de los sujetos de estudio

4.2 ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR

4.2.1 Estadísticos descriptivos

4.2.1.1 Número de sujetos en cada grupo

Al inicio del estudio se aleatorizó la muestra de los 71 pacientes incluidos en el estudio en dos grupos. Quedando un grupo de intervención intradiálisis en el que se incluyeron 36 sujetos y un grupo de intervención en domicilio en el que se incluyeron 35 sujetos (Tabla 8).

4.2.1.2 Edad

La aleatorización de la muestra de sujetos de estudio se realizó por bloques de sexo y edad para asegurar que los grupos fueran homogéneos en base a estas características, siendo 70.6 ± 13.3 la edad media de los sujetos del grupo intradiálisis y 67.2 ± 16.2 la del grupo de intervención en domicilio (Tabla 8).

4.2.1.3 Sexo

Como se ha comentado anteriormente, los sujetos fueron distribuidos de forma homogénea en función del sexo, siendo 69.7% hombres y 30.3% mujeres en el grupo intradiálisis, y 67.7% hombres y 32.4% mujeres en el grupo domicilio. Se realizó una prueba Chi-cuadrado para comprobar que no había diferencias entre los grupos en base a esta variable, obteniendo un nivel de significación de $p= 0.86$, lo cual confirmó su homogeneidad (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis por intención de tratar de las variables descriptivas

	Intradiálisis	Domicilio	Chi-cuadrado
N	33	34	
Edad (años)	70.6 ± 13.3	67.3 ± 16.2	
Sexo (n/%)			
Hombres	23 (69.7%)	23(67.7%)	p = 0.86
Mujeres	10 (30.3%)	11(32.4%)	

Valores expresados como media ± desviación estándar; valor de significación $p \leq 0.05$.

4.2.1.4 Índice de Charlson

A continuación, se muestra el índice de comorbilidad de Charlson de los pacientes con las frecuencias dentro de cada grupo (Figuras 34y 35). La distribución en ambos grupos se realizó aleatoriamente y fueron homogéneos en base a esta variable, no mostrando diferencias significativas entre las medias de ambos grupos ($p=0.85$) (Figura 36).

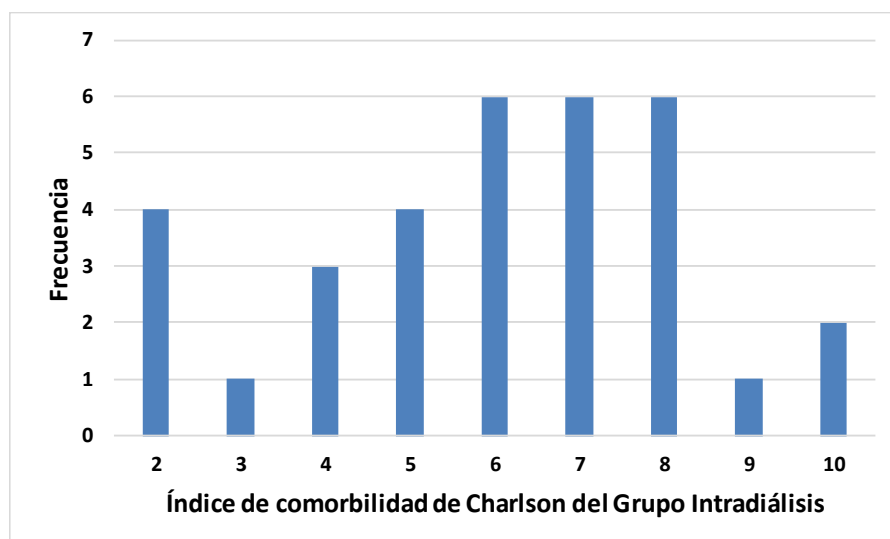


Figura 34. Índice de Charlson de los sujetos del Grupo Intradiálisis

Valores del índice de Charlson. Entre 0 y 1 = ausencia de comorbilidad; 2 = comorbilidad baja; ≥ 3 = comorbilidad alta.

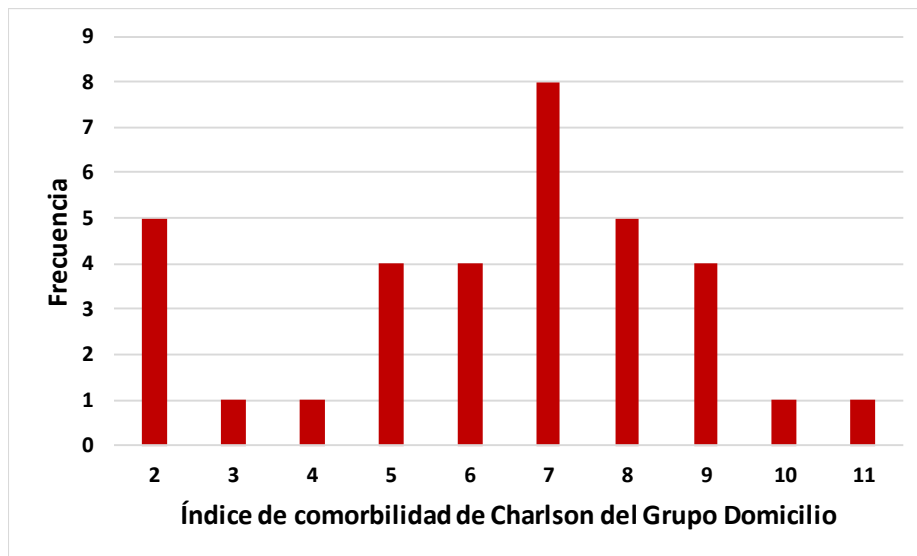


Figura 35. Índice de Charlson de los sujetos del Grupo Domicilio

Valores del índice de Charlson. Entre 0 y 1 = ausencia de comorbilidad; 2 = comorbilidad baja; ≥ 3 = comorbilidad alta.

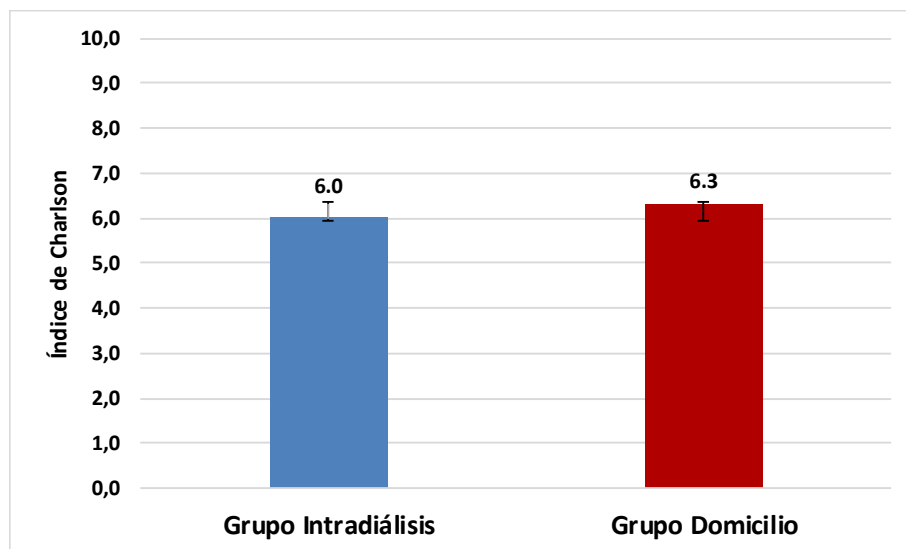


Figura 36. Media del Índice de Charlson en cada grupo

Valores del índice de Charlson. Entre 0 y 1 = ausencia de comorbilidad; 2 = comorbilidad baja; ≥ 3 = comorbilidad alta.

4.2.2 Variables antropométricas

4.2.2.1 Peso

Se realizó un ANOVA mixto para el análisis de la variable peso, cuyos resultados mostraron que el factor tiempo no tiene efectos significativos sobre la variable peso ($p=0.52$). Tampoco se observó una significación estadística en el efecto principal de la interacción de los factores grupo y tiempo ($p=0.80$) (Tabla 9; Figura 37).

Tabla 9. Peso medio de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo

Peso (Kg)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	73.2 ± 15.6	73.0 ± 15.6	-0.22 [-0.48; 0.92]	F= 0.42 (p=0.52)	F=0.06 (p=0.80)
Domicilio	77.1 ± 16.4	77.0 ± 16.4	-0.10 [-0.79; 0.59]		

POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como media ± desviación estándar; Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]; valor de significación $p \leq 0.05$.

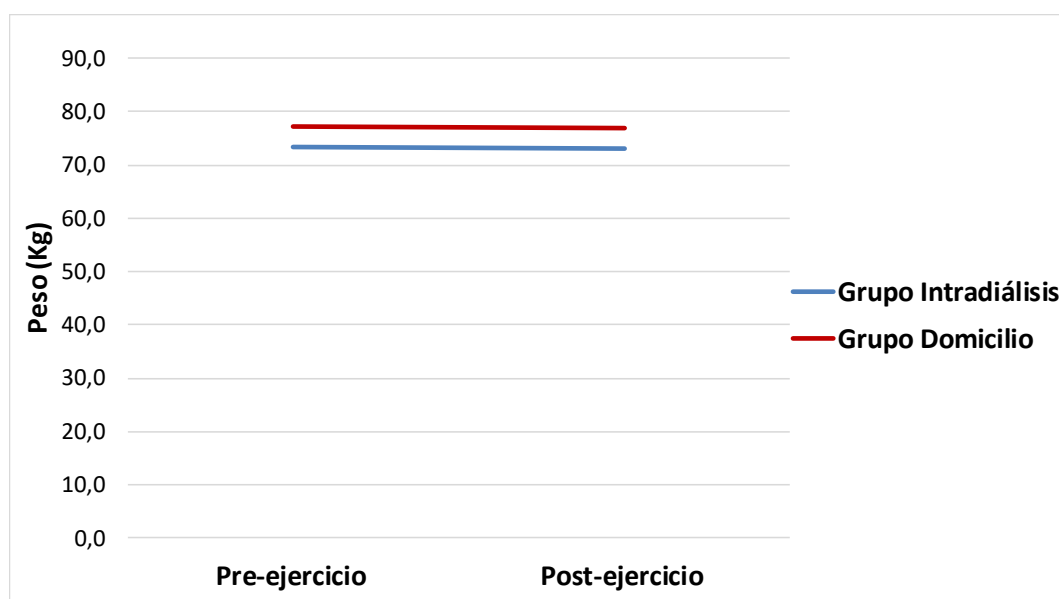


Figura 37. Peso medio pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.2.2 Índice de Masa Corporal (IMC)

Los resultados del ANOVA mixto mostraron que el factor tiempo no tiene efectos significativos sobre el IMC ($p=0.56$). Tampoco se observó una significación estadística en el efecto de la interacción de los factores grupo y tiempo ($p=0.71$) (Tabla 10; Figura 38).

Tabla 10. Índice de masa corporal de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	IMC (Kg/m ²)			Tiempo	Tiempo* Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	27.75 ± 5.42	27.66 ± 5.44	-0.09 [-0.37;0.18] ($p=0.51$)	F=0.34 ($p=0.56$)	F=0.14 ($p=0.71$)
Domicilio	28.92 ± 6.66	28.90 ± 6.56	-0.02 [-0.29;0.25] ($p=0.88$)		

IMC: Índice de masa corporal; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como media ± desviación estándar; Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]; Valor de significación $p=0.05$.

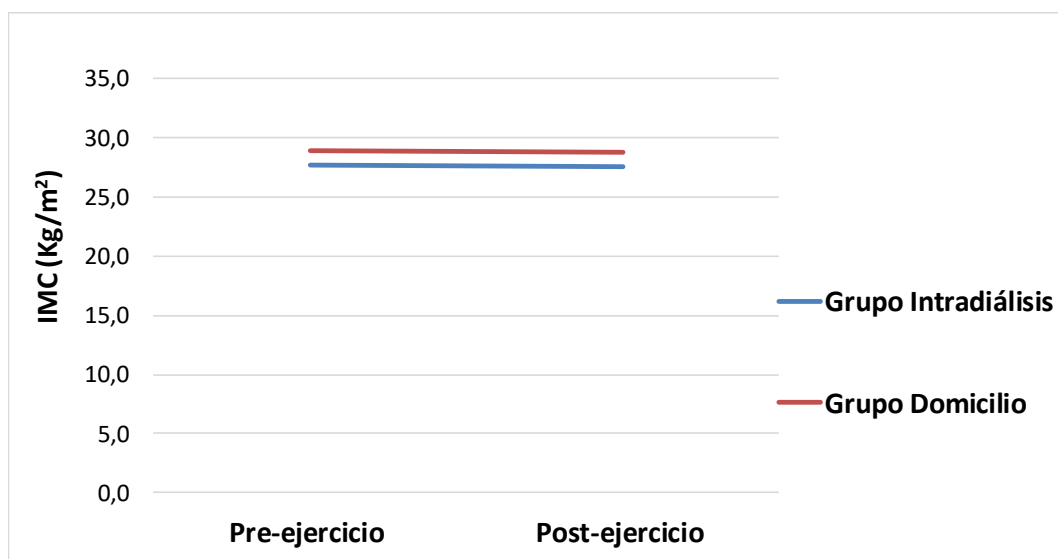


Figura 38. Índice de masa corporal pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.2.3 Perímetro de la cintura

Al analizar el efecto del ejercicio sobre el perímetro de la cintura observamos que esta variable sufrió cambios estadísticamente significativos con el tiempo ($p=0.007$)**. No habiendo un efecto significativo en la interacción Grupo*tiempo ($p=0.47$).

Los resultados pueden observarse en la *tabla 11* y su representación en la *figura 39*.

Tabla 11. Perímetro de la cintura de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo

PC (cm)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	92.35 ± 13.88	91.45 ± 13.95	-0.90 [-2.15;0.35] ($p=0.15$)	F=7.75 ($p=0.007$)**	F=0.53 ($p=0.47$).
Domicilio	93.31 ± 15.31	91.77 ± 15.36	-1.54 [-2.77;-0.31] ($p=0.015$)*		

PC: perímetro de la cintura (cm); POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como media ± desviación estándar; Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]; Valor de significación ($p=0.05$)

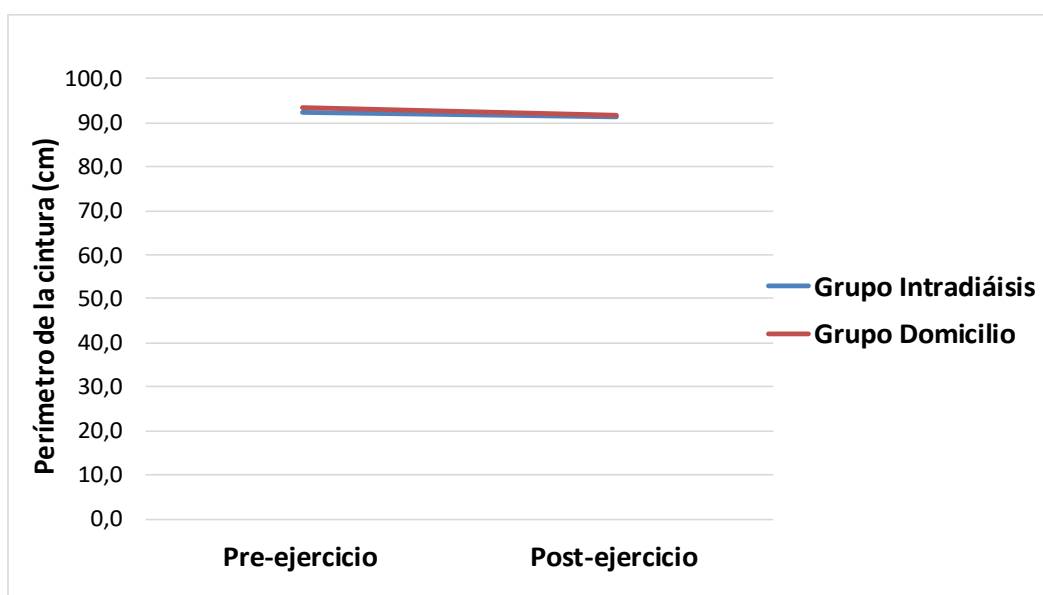


Figura 39. Perímetro de la cintura pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.2.4 Índice Cintura Cadera

El factor tiempo no tuvo un efecto significativo sobre la variable ICC ($p=0.11$). Tampoco se observó un efecto significativo en la interacción Grupo*Tiempo ($p=0.86$). (Tabla 12; Figura 40).

Tabla 12. Índice Cintura Cadera de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	ICC (cm/cm)			Tiempo	Tiempo* Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	0.94 ± 0.07	0.95 ± 0.07	0.01 [-0.01; 0.02] ($p=0.32$)	F= 2.64 ($p=0.11$)	F=0.03 ($p=0.86$)
Domicilio	0.92 ± 0.08	0.93 ± 0.08	0.01 [-0.01; 0.02] ($p=0.20$)		

ICC: Índice cintura (cm)/cadera (cm); POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como media ± desviación estándar; Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]; valor de significación $p=0.05$.

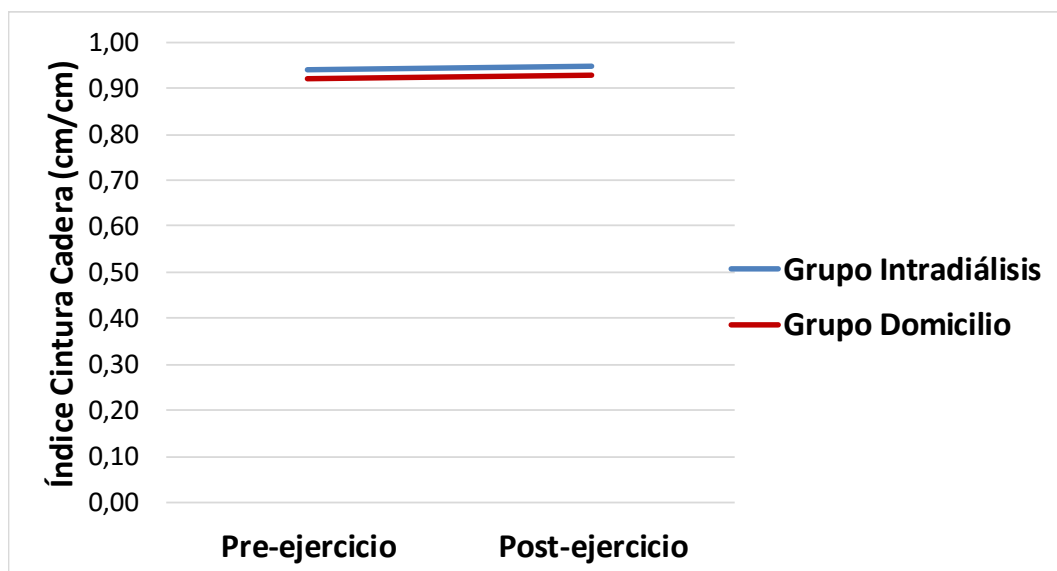


Figura 40. Índice Cintura Cadera pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.3 Variables clínicas

4.2.3.1 Presión arterial (PA)

Tras realizar un ANOVA mixto para el análisis de a PA, los resultados mostraron que el factor tiempo no tuvo un efecto significativo sobre la PAS y la PAD (p=0.78). Tampoco se produjo un efecto significativo en la interacción Grupo*Tiempo (p=0.20). (Tabla 13; Figuras 41 y 42).

Tabla 13. Presión Arterial de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo

PA (mmHg)					
PAS					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	144.09 ± 20.36	139.97 ± 21.91	-4.12 [-11.54; 3.29] (p=0.27)	F= 0.08 (p=0.78)	F= 1.69 (p=0.20)
Domicilio	141.03 ± 21.94	143.68 ± 21.95	2.65 [-4.66; 9.95] (p=0.47)		
PAD					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	64.61 ± 12.31	62.64 ± 14.40	-1.97 [-6.44; 2.50] (p=0.38)	F= 0.03 (p=0.87)	F= 2.02 (p=0.16)
Domicilio	66.59 ± 11.52	69.09 ± 13.19	2.50 [-1.90; 6.90] (p=0.26)		

PA: presión arterial (mmHg); PAD: presión arterial diastólica (mmHg); PAS: presión arterial sistólica (mmHg); POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como media ± desviación estándar; Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]; Valor de significación p≤0.05.

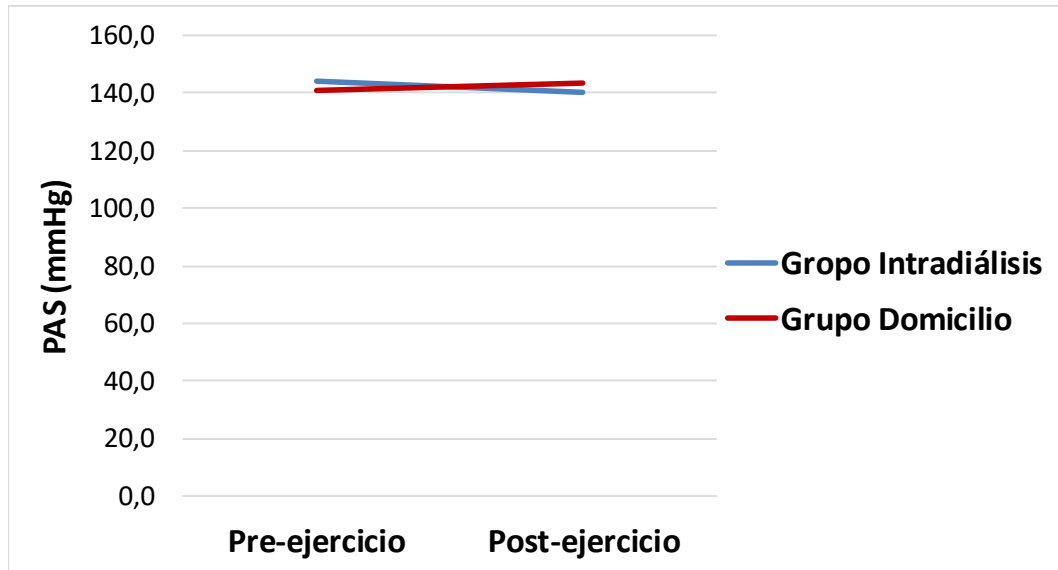


Figura 41. Presión Arterial Sistólica pre y post ejercicio en cada grupo

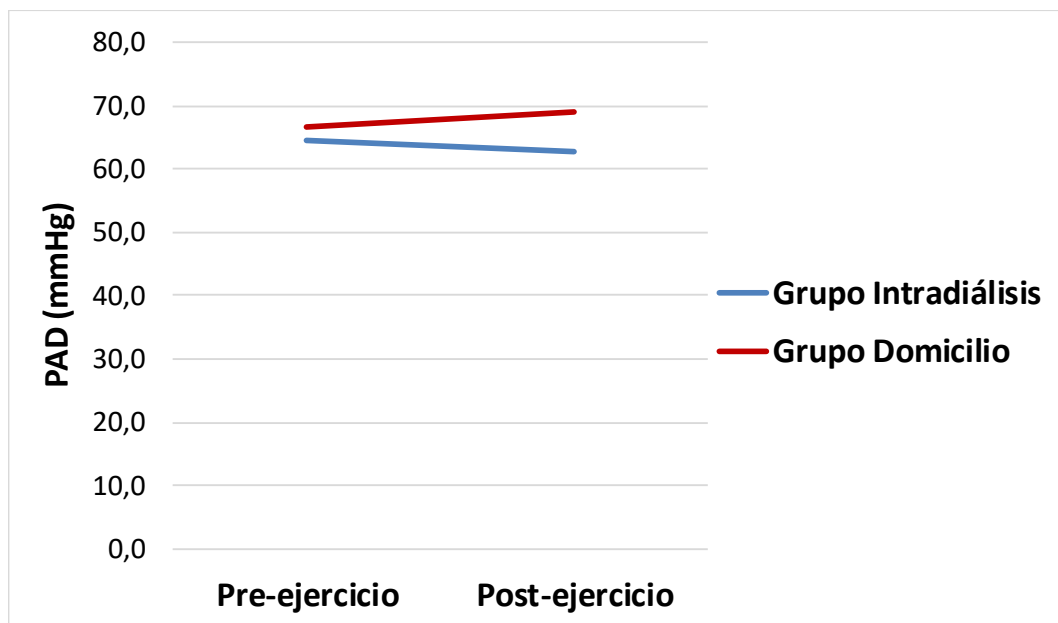


Figura 42. Presión Arterial Diastólica pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.3.2 Parámetros analíticos

Tabla 14. Parámetros analíticos

PARÁMETROS ANALÍTICOS						
Bilirrubina (mg/dl)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	0.32 ± 0.15	0.30 ± 0.14	-0.02 [-0.13; 0.08] (p=0.66)	F=0.38	F=1.56	
Domicilio	0.30 ± 0.12	0.37 ± 0.37	0.07 [-0.03; 0.17] (p=0.18)	(p=0.54)	(p=0.22)	
Albúmina (mg/dl)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	3.87 ± 0.27	3.95 ± 0.27	0.07 [-0.01; 0.16] (p=0.08)	F=8.27	F=0.09	
Domicilio	3.75 ± 0.33	3.84 ± 0.29	0.09 [-0.01; 0.17] (p=0.03)*	(p=0.006)*	(p=0.77)	
Creatinina (mg/dl)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	6.99 ± 2.07	7.24 ± 1.88	0.15 [-0.01; 0.51] (p=0.06)	F=8.11	F=0.01	
Domicilio	6.51 ± 2.11	6.77 ± 1.88	0.27 [0.02; 0.52] (p=0.04)*	(p=0.006)*	(p=0.92)	
Ácido úrico (mg/ml)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	5.74 ± 1.08	5.67 ± 0.89	-0.07 [-0.38; 0.24] (p=0.66)	F=0.12	F=0.08	
Domicilio	5.49 ± 1.06	5.49 ± 1.18	-0.01 [-0.31; 0.30] (p=0.97)	(p=0.73)	(p=0.78)	
Urea (mg/dl)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	125.19 ± 22.36	125.03 ± 31.23	-0.16 [-10.29; 9.96] (p=0.98)	F=0.64	F=0.72	
Domicilio	106.45 ± 21.95	112.27 ± 34.66	5.82 [-3.99; 15.63] (p=0.24)	(p=0.43)	(p=0.40)	
Proteínas totales (mg/dl)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	6.81 ± 0.52	6.85 ± 0.39	0.04 [-0.09; 0.17] (p=0.53)	F=0.08	F=0.38	
Domicilio	6.88 ± 0.49	6.87 ± 0.56	-0.02 [-0.14; 0.11] (p=0.81)	(p=0.77)	(p=0.54)	
Glucosa (mg/dl)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	137.09 ± 55.03	139.67 ± 69.20	2.58 [-16.43; 21.59] (p=0.79)	F=0.49	F=0.10	
Domicilio	125.42 ± 61.33	132.12 ± 65.02	6.70 [-11.73; 25.12] (p=0.47)	(p=0.49)	(p=0.76)	
Colesterol total (mg/dl)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	140.58 ± 29.15	141.19 ± 28.34	0.61 [-5.17; 6.39] (p=0.83)	F=4.04	F=2.91	
Domicilio	129.85 ± 21.33	137.33 ± 26.44	7.49 [-1.88; 13.09] (p=0.01)*	(p=0.05)*	(p=0.09)	
Colesterol-HDL (mg/ml)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	49.77 ± 19.77	44.74 ± 13.69	-5.03 [-8.64; -1.42] (p=0.01)*	F=7.75	F=1.48	
Domicilio	39.55 ± 10.55	37.58 ± 8.14	-1.97 [-5.47; 1.53] (p=0.27)	(p=0.01)*	(p=0.23)	
Colesterol-LDL (mg/ml)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	56.17 ± 22.4	66.06 ± 26.83	9.89 [1.07; 18.71] (p=0.03)*	F=18.16	F=1.09	
Domicilio	55.04 ± 22.34	71.35 ± 22.17	16.31 [7.76; 24.86] (p=0.00)**	(p=0.00)*	(p=0.30)	
Triglicéridos (m/ml)						
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo	
Intradiálisis	161.19 ± 90.34	163.48 ± 107.82	2.29 [-28.03; 32.61] (p=0.88)	F=0.41	F=0.73	
Domicilio	166.85 ± 114.95	151.12 ± 63.99	-15.73 [-45.12; 13.66] (p=0.29)	(p=0.53)	(p=0.40)	

POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como media ± desviación estándar (SD) y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]; Valor de significación p ≤ 0.05.

Al analizar el efecto del ejercicio sobre los diferentes parámetros analíticos, se observó un efecto positivo del tiempo sobre los niveles de albúmina en sangre ($p=0.006$), con un aumento significativo de sus niveles, sin efecto significativo en la interacción tiempo*grupo ($p=0.77$). Contrariamente a lo que se esperaba, se produjo con el tiempo un aumento significativo de los niveles de creatinina ($p=0.006$), colesterol total ($p=0.05$) y colesterol-LDL ($p=0.00$), sin efecto significativo en la interacción tiempo*grupo ($p=0.92$, $p=0.09$ y $p=0.30$ respectivamente). Además se produjo una disminución significativa de los niveles de colesterol-HDL con el tiempo ($p=0.01$), sin efecto significativo en la interacción tiempo*grupo ($p=0.23$).

Por otro lado, la variable tiempo no tuvo un efecto significativo sobre los niveles de bilirrubina ($p=0.54$), ácido úrico ($p=0.73$), urea ($p=0.43$), proteínas totales ($p=0.77$), glucosa ($p=0.49$) y triglicéridos ($p=0.53$). Tampoco hubo un efecto significativo en la interacción tiempo*grupo en dichas variables ($p=0.22$, $p=0.78$, $p=0.40$, $p=0.54$, $p=0.76$ y $p=0.40$ respectivamente).

Los resultados del análisis estadístico de los parámetros analíticos pueden observarse en la *tabla 14*.

4.2.4 Adherencia al ejercicio

Para el análisis de la adherencia al ejercicio de los pacientes del estudio, se consideró como *alta adherencia* al 75-100% de sesiones realizadas del total de sesiones incluidas dentro de los 4 meses que duraba el programa de ejercicios. *Adherencia media* al 50-74% de sesiones realizadas y *adherencia baja* cuando el porcentaje de sesiones estaba entre 1-49%. Aquellos individuos que no realizaron ninguna sesión de ejercicio se consideraron como *sin adherencia* (Tabla 15).

Tabla 15. Adherencia al ejercicio

	Intradiálisis	Domicilio
N	33	34
Sin adherencia		
N (%)	0 (0%)	14 (41.2%)
Adherencia baja (1-49%)		
N (%)	20 (60.6%)	1 (2.9%)
Adherencia media (50-74%)		
N (%)	6 (18.2%)	7 (20.6%)
Adherencia alta (75-100%)		
N (%)	7 (21.2%)	12 (35.3%)

Todos los sujetos del grupo intradiálisis realizaron alguna sesión de ejercicio a lo largo del programa, obteniendo un 60.6% de los sujetos una adherencia baja, un 18.2% una adherencia media y un 21.2% una adherencia alta.

En el grupo domicilio, sin embargo, un 41.2% de los sujetos no realizó ninguna sesión de ejercicio. Mientras que un 2.9% tuvo una adherencia baja, un 20.6% media y un 35.3% tuvo una adherencia alta.

4.2.5 Parámetros inflamatorios

4.2.5.1 Resultados de la determinación de MCP-1

No se obtuvieron cambios estadísticamente significativos con el paso del tiempo en los niveles de MCP-1 ($p=0.88$).

Tampoco la interacción de los factores grupo*tiempo tuvo un efecto significativo ($p=0.80$).

Los resultados numéricos del biomarcador MCP-1 pueden observarse en la *tabla 16* y su representación en la *figura 43*.

Tabla 16. Concentración de Proteínas Quimioatrayentes de Monocitos 1 pre y post ejercicio en cada grupo

MCP-1 (pg/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	293.99 ± 14.47	294.77 ± 14.83	0.79 [-20.00; 21.57] (p=0.94)	F= 0.023 (p= 0.88)	F= 0.068 (p=0.80)
Domicilio	277.72 ± 14.47	274.68 ± 14.83	-3.04 [-23.83; 17.75] (p=0.77)		

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Valor de significación $p \leq 0.05$.

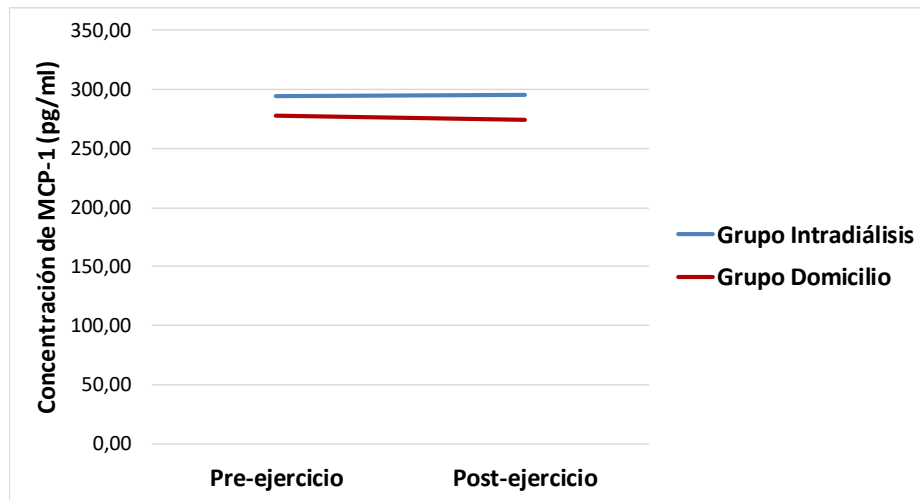


Figura 43. Concentración de Proteínas Quimioatrayentes de Monocitos 1 pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.5.2 Resultados de la determinación de TNF- α

Los niveles de TNF- α plasma no sufrieron cambios significativos al relacionarlos con el factor tiempo ($p=0.39$). Tampoco hubo un efecto significativo en la interacción de los factores grupo*tiempo ($p=0.32$).

Los resultados pueden observarse en la *tabla 17* y la *figura 44*.

Tabla 17. Concentración del Factor de Necrosis Tumoral Alfa pre y post ejercicio en cada grupo

TNF- α (pg/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	22.61 \pm 2.81	18.93 \pm 1.71	-3.68 [-9.27; 1.91] ($p=0.19$)	F= 0.76 ($p= 0.39$)	F= 1.003 ($p=0.32$)
Domicilio	20.43 \pm 2.77	20.68 \pm 1.68	2.26 [-5.25; 5.77] ($p=0.93$)		

POST: Post-intervención (a las 16 semanas);PRE: Pre-intervención (al inicio); TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa; Valores expresados como Media \pm DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Valor de significación $p \leq 0.05$.

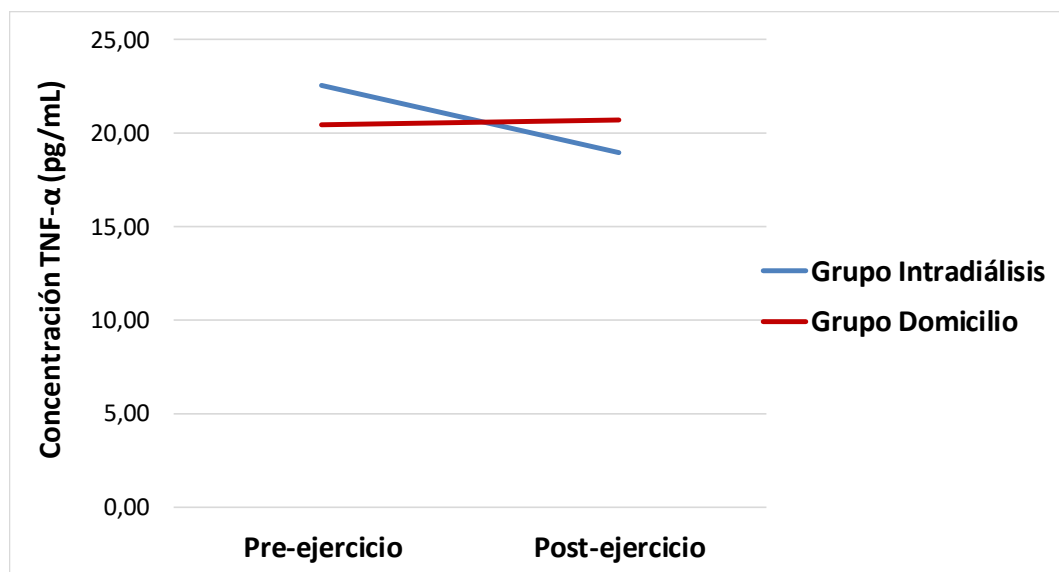


Figura 44. Concentración de Factor de Necrosis Tumoral Alfa pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.5.3 Resultados de la determinación de IL-6

Los resultados del análisis estadístico con ANOVA mixto del biomarcador IL-6 no mostraron cambios significativos con el paso del tiempo ($p=0.34$). Sin embargo, sí se produjo un efecto significativo en la interacción grupo*tiempo ($p=0.03$), observándose una disminución significativa de los niveles de IL-6 en el grupo que realizó ejercicio intradiálisis ($p=0.03$), mientras que en el grupo que realizó ejercicio en su domicilio aumentaron ligeramente ($p=0.39$) (Tabla 18; Figura 45).

Tabla 18. Concentración de Interleuquina 6 pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	IL-6 (pg/ml)			Tiempo	Tiempo*Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	42.61 ± 9.21	26.40 ± 7.84	-16.20 [-30.73; -1.68] ($p=0.03$)*	F= 0.93 ($p= 0.34$)	F= 4.79 ($p=0.03$)*
Domicilio	30.16 ± 9.21	36.45 ± 7.84	6.29 [-8.23; 20.81] ($p=0.39$)		

IL-6: Interleuquina 6; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Valor de significación $p \leq 0.05$.

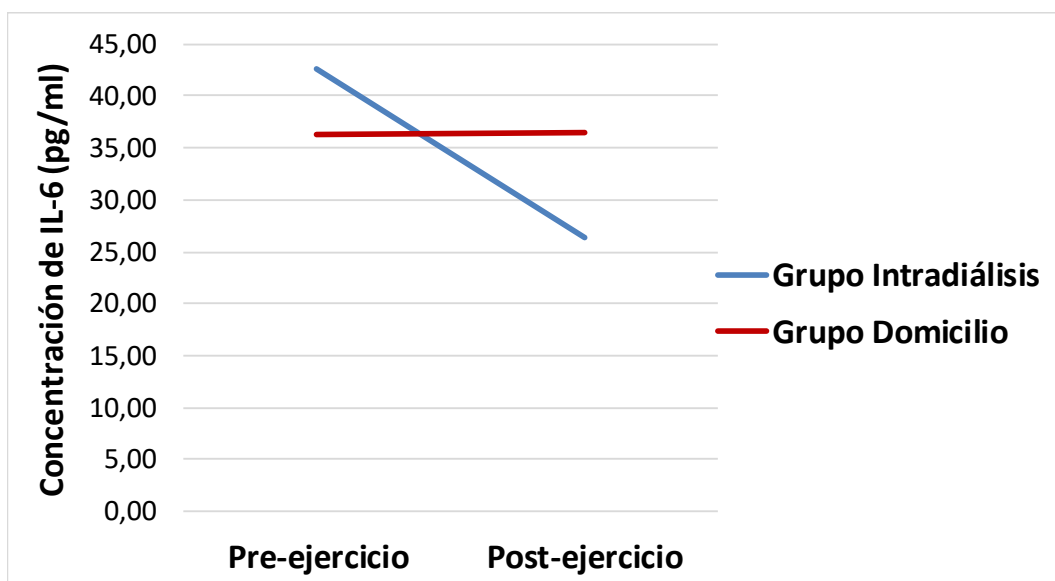


Figura 45. Concentración de Interleuquina 6 pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.5.4 Resultados de la determinación de ICAM-1

El análisis estadístico con ANOVA mixto no mostró cambios estadísticamente significativos en los niveles de ICAM-1 al relacionarlos con el factor tiempo ($p=0.08$). Tampoco la interacción de los factores grupo*tiempo tuvo un efecto significativo ($p=0.48$).

Los resultados numéricos pueden observarse en la *tabla 19* y *figura 46*.

Tabla 19. Concentración de Moléculas de Adhesión Intercelular 1 pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	ICAM-1 (ng/ml)		Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
	PRE	POST			
Intradiálisis	459.08 ± 147.07	509.12 ± 174.61	50.03 [-6.17; 106.23] ($p=0.80$)	F= 3.27 ($p= 0.08$)	F= 0.50 ($p=0.48$)
Domicilio	499.68 ± 190.62	521.61 ± 204.26	21.93 [-34.27; 78.13] ($p=0.44$)		

ICAM-1: Moléculas de Adhesión Intercelular 1; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística $p \leq 0.05$.

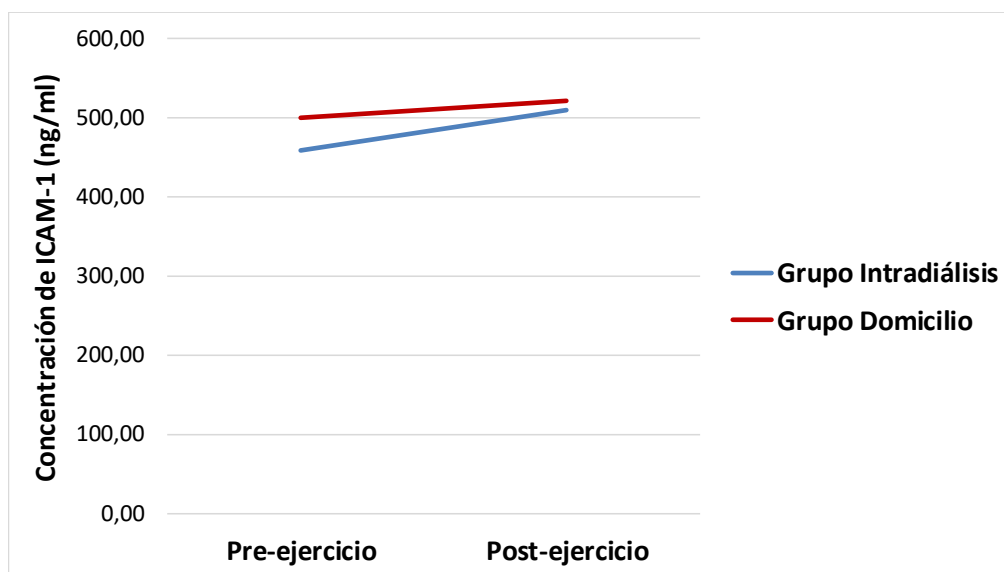


Figura 46. Concentración de Moléculas de Adhesión Intercelular 1 pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.5.5 Resultados de la determinación de PCR

Los niveles de PCR plasmáticos de los pacientes del estudio no sufrieron un cambio estadísticamente significativo con el tiempo (p=0.09).

La interacción de los factores grupo*tiempo tampoco tuvo un efecto significativo (p=0.16)-

Los resultados se muestran en la *tabla 20* y *figura 47*.

Tabla 20. Concentración de Proteína C reactiva pre y post ejercicio en cada grupo

PCR (mg/L)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	10.26 ± 15.08	9.52 ± 11.11	-0.74 [-7.80; 6.32] (p=0.83)	F= 2.93 (p= 0.09)	F= 1.98 (p=0.16)
Domicilio	16.12 ± 24.18	8.50 ± 11.28	-7.62 [0.88; 14.36] (p=0.03)*		

PCR: Proteína C Reactiva; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05.

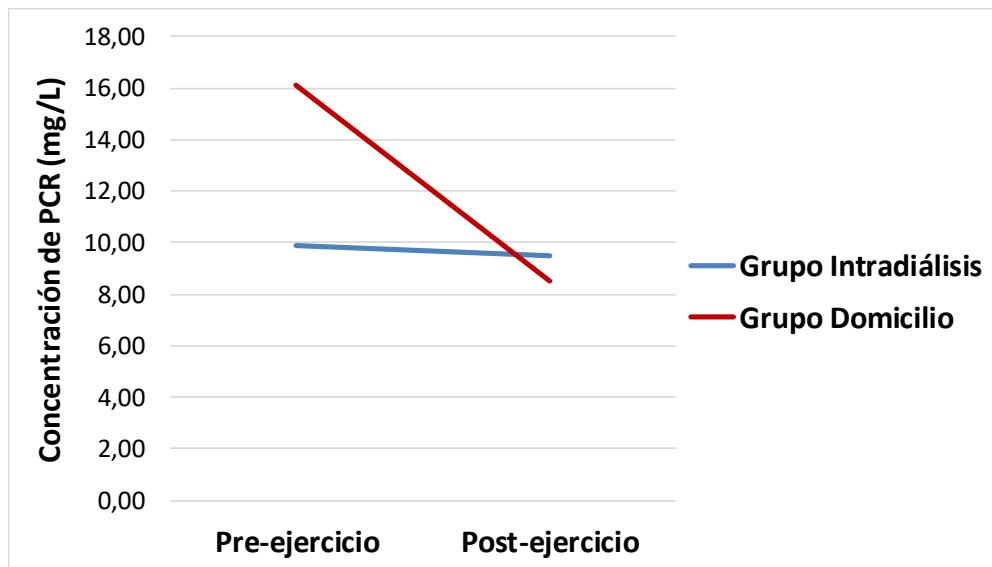


Figura 47. Concentración de Proteína C Reactiva pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.6 Parámetros de estrés oxidativo

4.2.6.1 Resultados de la determinación de malondialdehído mediante su reacción con el N-metil-2-fenilindol a 45º

Los resultados del ANOVA mixto no mostraron cambios significativos en la variable MDA con el tiempo ($p=0.62$). Tampoco el efecto de la interacción grupo*tiempo fue significativa ($p=0.21$), sin embargo, se observó una tendencia a la reducción de los niveles de MDA en el grupo que realizó el ejercicio intradiálisis, mientras que aumentaron ligeramente en el grupo que lo realizó ejercicio en su domicilio (Tabla 21; Figura 48).

Tabla 21. Concentración de malondialdehído en cada grupo pre y post ejercicio tras su reacción con N-metil-2-fenilindol a 45º

Grupo	MDA (nmol/ml)			Tiempo	Tiempo* Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	5.59 ± 0.41	5.40 ± 0.38	-0.19 [-0.89; 0.51] ($p=0.59$)	F= 0.25 ($p=0.62$)	F= 1.61 ($p=0.21$)
Domicilio	4.61 ± 0.40	5.04 ± 0.39	0.43 [-0.25; 1.12] ($p=0.25$)		

PRE- Pre-intervención (al inicio); POST- Post-intervención (a las 16 semanas); MDA: malondialdehído; Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

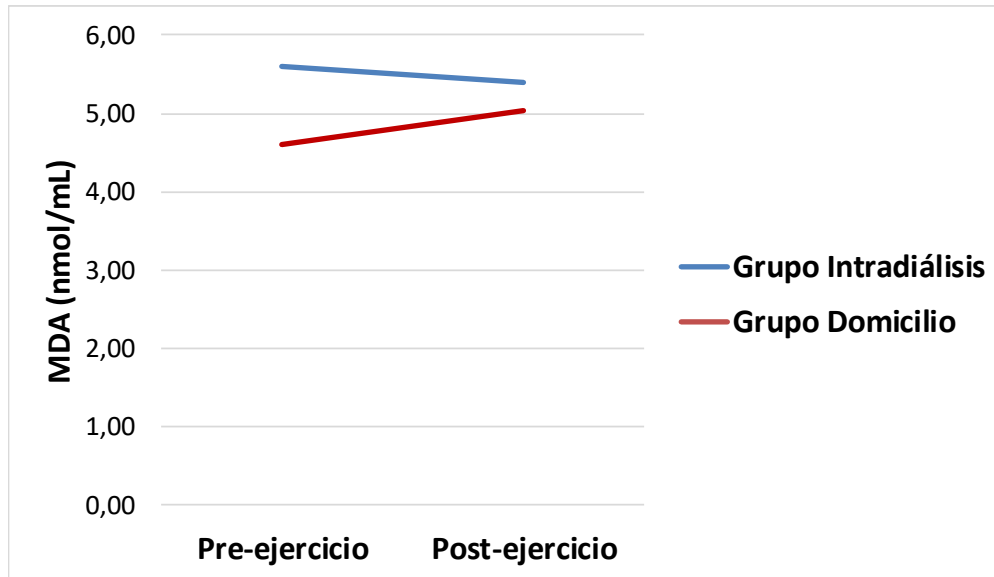


Figura 48. Concentración de malondialdehído pre y post ejercicio en cada grupo tras su reacción con N-metil-2fenilindol a 45º

4.2.6.2 Resultados de la determinación de malondialdehído mediante el método TBARS

Tras el análisis con ANOVA mixto del efecto del ejercicio sobre los niveles de MDA determinados con el método TBARS, no se observaron cambios significativos con el paso del tiempo ($p=0.98$). Tampoco hubo un efecto significativo en la interacción de los factores grupo*tiempo ($p=0.82$) (Tabla 22; Figura 49).

Tabla 22. Concentración de malondialdehído según el método TBARS pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	MDA (nM/ml)			Tiempo	Tiempo* Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	63.37 ± 22.10	62.54 ± 22.12	-0.83 [-10.22; 8.56] ($p=0.86$)	F= 0.001 ($p= 0.98$)	F= 0.052 ($p=0.82$)
Domicilio	59.20 ± 24.74	60.18 ± 27.28	0.68 [-8.57; 9.92] ($p=0.89$)		

POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); MDA: malondialdehído; Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05

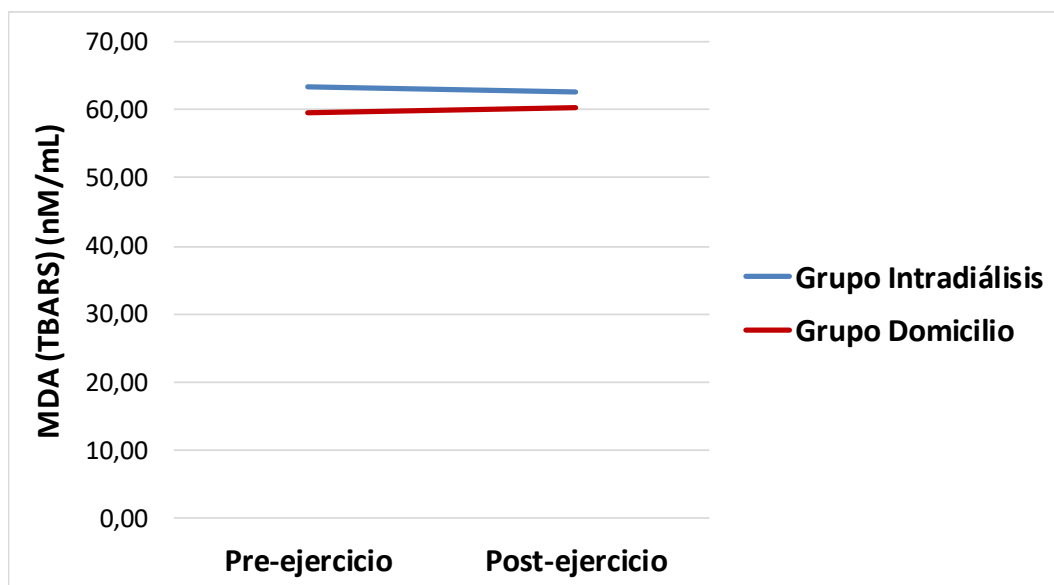


Figura 49. Concentración de malondialdehído según el método TBARS pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.6.3 Resultados de la determinación de Proteínas Carboniladas

Los resultados obtenidos con el ANOVA mixto no mostraron un efecto significativo del factor tiempo sobre los niveles de proteínas carboniladas ($p=0.42$), aunque se produjo una disminución de sus niveles en ambos grupos tras la realización del programa de ejercicio. Tampoco el análisis de la interacción grupo*tiempo tuvo un efecto significativo ($p=0.85$) (Tabla 23; Figura 50).

Tabla 23- Concentración de Proteínas Carboniladas pre y post ejercicio en cada grupo

Proteínas Carboniladas (nmol/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	2.96 ± 0.37	2.62 ± 0.45	-0.35 [-1.34; 0.64]	F=0.66 ($p=0.42$)	F=0.04 ($p=0.85$)
Domicilio	3.07 ± 0.36	2.85 ± 0.44	-0.22 [-1.20; 0.76]		

POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

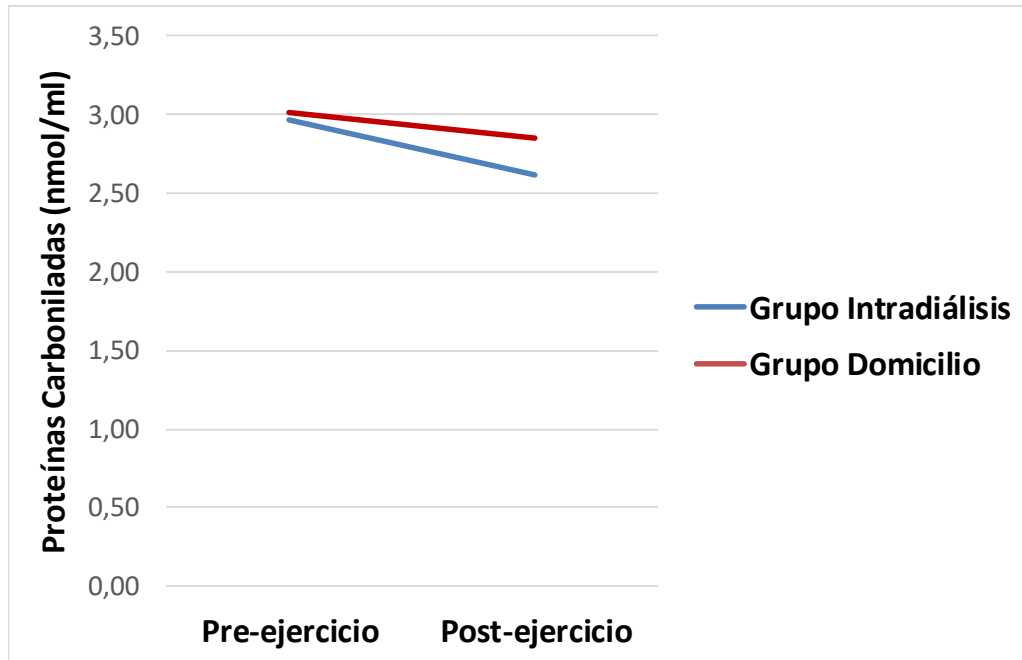


Figura 50. Concentración de Proteínas Carboniladas pre y post ejercicio en cada grupo

4.2.6.4 Resultados de la determinación de Glutación Reducido/Glutación Oxidado

El análisis estadístico con ANOVA mixto no mostró cambios significativos a lo largo del tiempo sobre los niveles del biomarcador GSH ($p=0.21$). Tampoco la interacción de los factores tiempo*grupo tuvo un efecto significativo ($p=0.92$). Los resultados numéricos pueden observarse en la *tabla 24*, y su representación gráfica en la *figura 51*.

Tabla 24. Concentración de Glutación Reducido pre y post ejercicio en cada grupo

GSH (nmol/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	187.73 ± 35.26	184.06 ± 39.77	-3.68 [-11.22; 3.86] (p=0.33)	F= 1.62 (p= 0.21)	F= 0.01 (p=0.92)
Domicilio	187.12 ± 28.31	184.00 ± 31.64	-3.12 [-10.66; 4.42] (p=0.41)		

GSH: Glutación reducido; POST: Post-intervención (a las 16 semanas);PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior].Significancia estadística p valor ≤ 0.05.

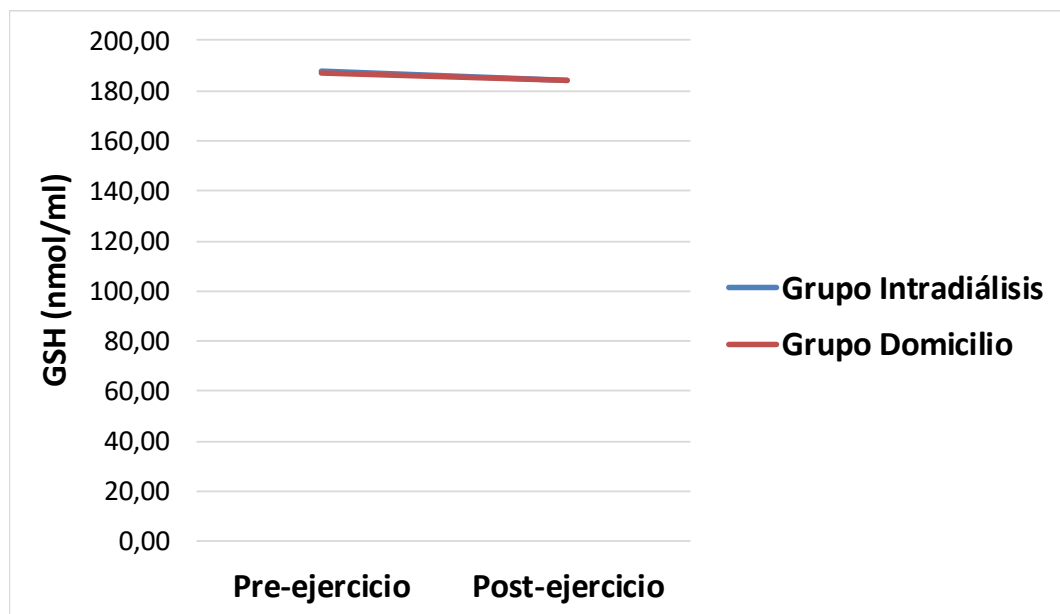


Figura 51. Concentración de Glutación Reducido pre y post ejercicio en cada grupo

Al analizar los niveles de GSSG, el ANOVA mixto tampoco mostró cambios significativos con el paso del tiempo ($p= 0.84$). La interacción de los factores tiempo*grupo no tuvo un efecto significativo ($p=0.95$).

Los resultados numéricos de este biomarcador pueden observarse en la *tabla 25*, y su representación en la *figura 52*.

Tabla 25. Concentración de Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo

GSSG (nmol/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	48.95 ± 25.44	49.32 ± 23.29	0.36 [-7.66; 8.38] ($p=0.93$)	F= 0.04 ($p= 0.84$)	F= 0.01 ($p= 0.95$)
Domicilio	57.15 ± 30.52	57.91 ± 29.99	0.76 [-7.26; 8.78] ($p=0.85$)		

GSSG: Glutación oxidado; POST: Post-intervención (a las 16 semanas);PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior].Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

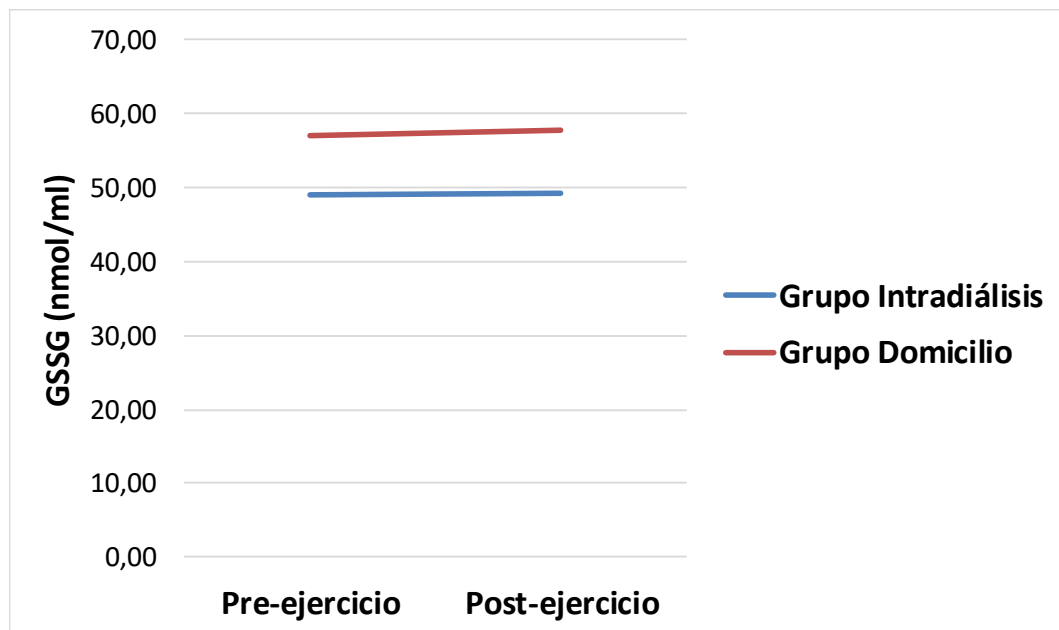


Figura 52. Concentración de Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo

Al relacionar las concentraciones de GSH y GSSG, el coeficiente GSH/GSSG no sufrió cambios significativos con el tiempo tras la realización del programa de ejercicios ($p=0.55$). Tampoco la interacción de los factores grupo*tiempo tuvo un efecto significativo ($p=0.45$). (Tabla 26; Figura 53).

Tabla 26. Relación Glutación Reducido/Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo

GSH/GSSG (nmol/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	4.82 ± 2.60	4.87 ± 3.45	0.05 [-0.78; 0.88] ($p=0.91$)	F= 0.36 ($p= 0.55$)	F= 0.59 ($p= 0.45$)
Domicilio	4.41 ± 2.67	4.01 ± 1.98	-0.40 [-1.23; 0.43] ($p=0.41$)		

GSH: Glutación reducido; GSSG: Glutación oxidado; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

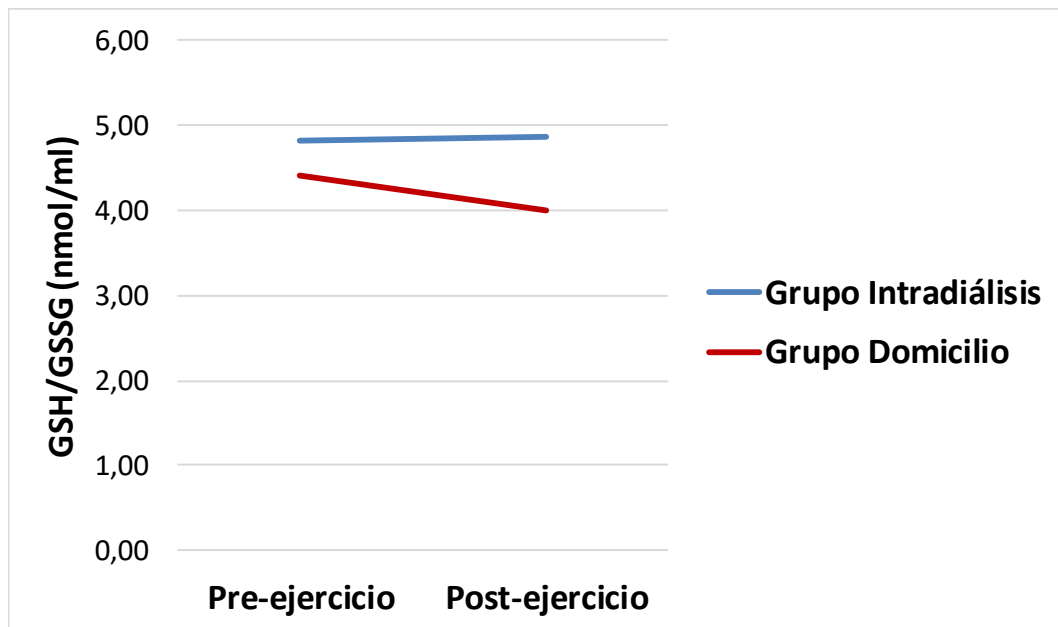


Figura 53. Relación Glutación Reducido/Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo

4.3 ANÁLISIS POR PROTOCOLO

4.3.1 Estadísticos descriptivos

4.3.1.1 Número de sujetos en cada grupo

Una vez realizado el análisis de adherencia al ejercicio en cada uno de los grupos, se observó que dentro del grupo domicilio, 14 de los sujetos no realizaron ninguna sesión de ejercicio a lo largo de todo el estudio. Por este motivo, se realizó una nueva clasificación en tres grupos para analizar el efecto real del ejercicio sobre los diferentes biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación, en la que se incluyó en un tercer grupo a los 14 sujetos que no había realizado ejercicio (*Grupo sin ejercicio*). De esta manera el número de sujetos incluidos en cada grupo fue de 33 en el *grupo de intervención intradiálisis*, 20 en el *grupo de intervención en domicilio* y 14 en el *grupo sin ejercicio* (Tabla 27).

4.3.1.2 Edad

Una vez realizada la división en tres grupos, la edad media de los sujetos en cada grupo quedó de la siguiente manera: en el *grupo intradiálisis* fue de 70.5 ± 13.3 años, en el *grupo domicilio* de 64.7 ± 18.2 y en el *grupo sin ejercicio* de 70.9 ± 12.7 . Se comprobó la hipótesis de normalidad mediante el test de Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas con el test de Levene. Una vez comprobadas ambas hipótesis de aplicabilidad, se realizó el test estadístico ANOVA de un factor para comprobar que la variable edad no tuviera diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Como se puede observar en la *Tabla 27*, el nivel de significación al aplicar el ANOVA fue de $p=0.33$, por lo que podemos afirmar la homogeneidad de esta variable entre los grupos (Tabla 27).

4.3.1.3 Sexo

Una vez realizada la división en tres grupos, la distribución del sexo quedó del siguiente modo: En el *grupo intradiálisis*, de los 33 sujetos incluidos, 69.7% eran hombres y 30.3% mujeres. De los 20 incluidos en el *grupo domicilio*, 70% eran hombres y 30% mujeres. Y de los 14 sujetos del *grupo sin ejercicio*, 64.3% eran hombres y 35.7% mujeres. Nuevamente se realizó un test Chi-cuadrado de Pearson para comprobar la homogeneidad de la variable sexo entre los grupos, donde el p-valor obtenido fue de 0.92, confirmándose la homogeneidad en los tres grupos en base al sexo (Tabla 27).

Tabla 27. Análisis por protocolo de las variables descriptivas

	Intradiálisis	Domicilio	Sin ejercicio	Chi-cuadrado	ANOVA de 1 factor
N	33	20	14		
Edad (años)	70.6 ± 13.3	64.7 ± 18.2	70.9 ± 12.7		p = 0.33
Sexo (n/%)					
Hombres	23 (69.7%)	14 (70%)	9 (64.3%)	p = 0.92	
Mujeres	10 (30.3%)	6 (30%)	5 (35.7%)		

POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS. Significancia estadística p valor ≤ 0.05.

4.3.1.4 Índice de Charlson

Tras la división en tres grupos de estudio, se comprobó que la variable Índice de Charlson fuera homogénea en todos los grupos mediante el test estadístico ANOVA de un factor (p=0.45) (Figura 54).

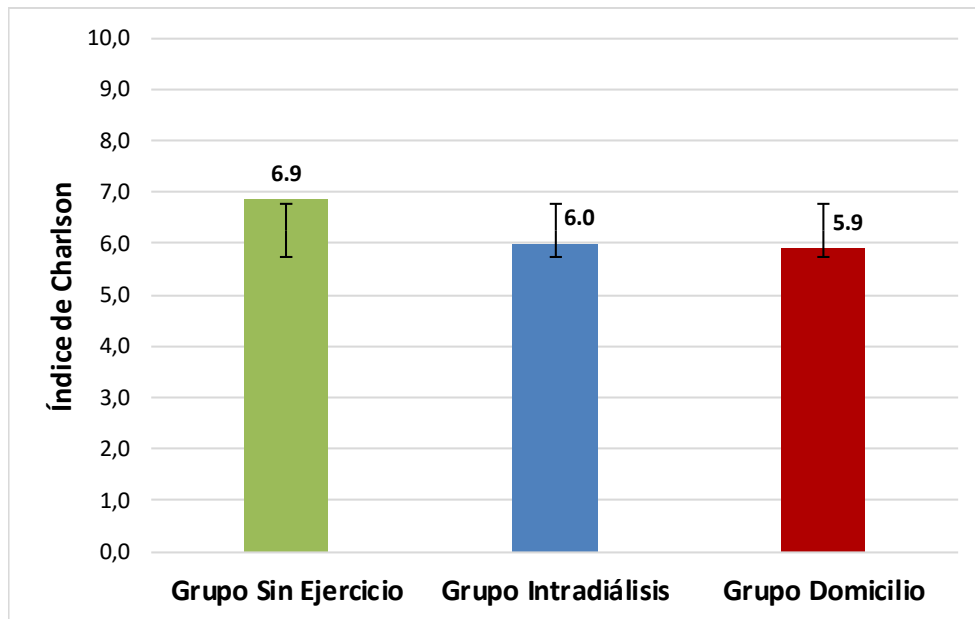


Figura 54. Media del Índice de Charlson en cada grupo

*Valores del índice de Charlson. Entre 0 y 1 = ausencia de comorbilidad;
2 = comorbilidad baja; ≥ 3 = comorbilidad alta.*

4.3.2 Variables antropométricas

4.3.2.1 Peso

Al analizar la variable peso en tres grupos, ésta siguió sin mostrar cambios significativos con relación al tiempo ($p=0.52$). Tampoco hubo una significación estadística en el efecto de la interacción de los factores grupo y tiempo ($p=0.52$) (Tabla 28; Figura 55).

Tabla 28. Peso medio de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	Peso (Kg)			Tiempo	Tiempo* Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	73.2 ± 15.6	73.0 ± 15.6	-0.22 [-0.92; 0.48] (p=0.53)		
Domicilio	73.8 ± 14.4	73.9 ± 14.6	0.11 [-0.79; 1.01] (p=0.81)	F= 0.41 (p=0.52)	F=0.29 (p=0.75)
Sin Ejercicio	81.9 ± 18.3	81.5 ± 18.3	-0.39 [-1.47; 0.69] (p=0.47)		

POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05.

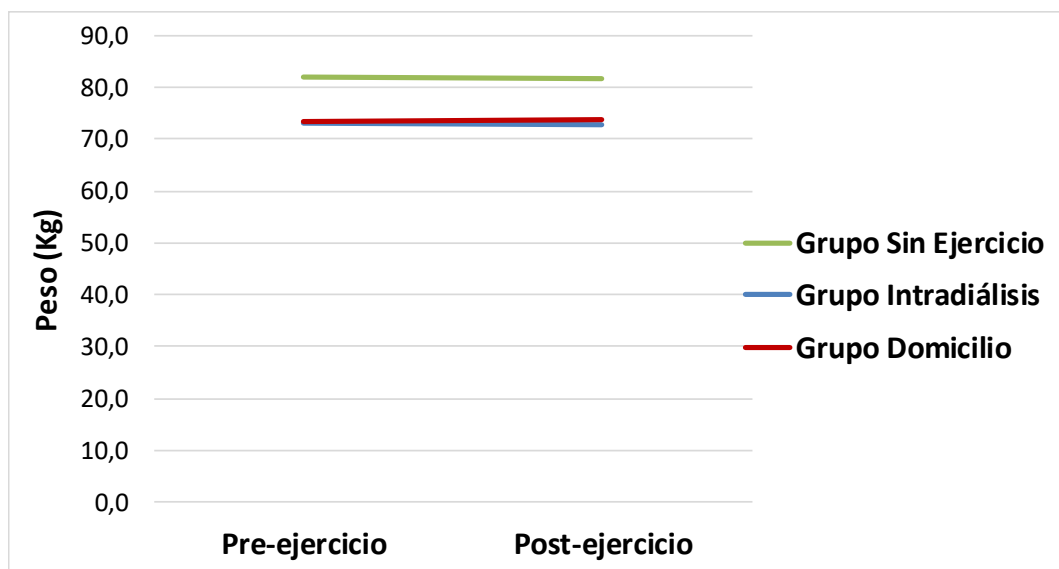


Figura 55. Peso medio de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.2.2 Índice de Masa Corporal (IMC)

El factor tiempo no tuvo un efecto significativo sobre la variable IMC (p=0.55). Tampoco la interacción de los factores grupo*tiempo tuvo un efecto significativo (p=0.55) (Tabla 29; Figura 56).

Tabla 29. Índice de Masa Corporal pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	IMC (Kg/m ²)			Tiempo	Tiempo* Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	27.75 ± 5.42	27.66 ± 5.44	-0.09 [-0.37; 0.18] (p=0.51)		
Domicilio	27.92 ± 6.26	28.02 ± 6.22	0.10 [-0.25; 0.45] (p=0.58)	F= 0.35 (p=0.55)	F=0.61 (p=0.55)
Sin Ejercicio	30.34 ± 7.20	30.15 ± 7.07	-0.19 [-0.61; 0.23] (p=0.38)		

IMC: Índice de Masa Corporal (kg); POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05.

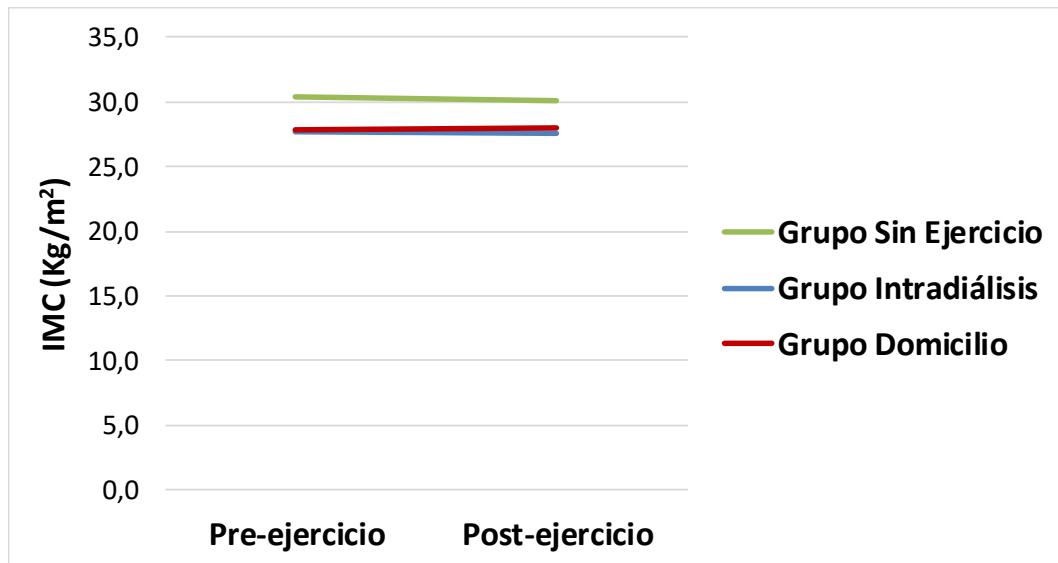


Figura 56. Índice de Masa Corporal pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.2.3 Perímetro de la cintura

El factor tiempo tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la variable *perímetro de la cintura* ($p= 0.01$)**. Sin embargo, la interacción de los factores grupo*tiempo no tuvo un efecto significativo ($p= 0.58$). Los resultados numéricos pueden observarse en la *tabla 30* y *figura 57*.

Tabla 30. Perímetro de la cintura pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	PC (cm)			Tiempo	Tiempo* Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	92.36 ± 13.88	91.46 ± 13.96	-0.90 [-2.15; 0.35] ($p= 0.16$)		
Domicilio	90.26 ± 15.93	88.34 ± 15.64	-1.93* [0.32; 3.53] ($p= 0.02$)*	F= 7.40 ($p= 0.01$)**	F= 0.55 ($p=0.58$)
Sin Ejercicio	97.66 ± 13.77	96.68 ± 14.05	-0.98 [-2.90; 0.94] ($p= 0.31$)		

PC: *Perímetro de la cintura (cm)*; POST: *Post-intervención (a las 16 semanas)*; PRE: *Pre-intervención (al inicio)*; Valores expresados como *Media ± DS* y *Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]*. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

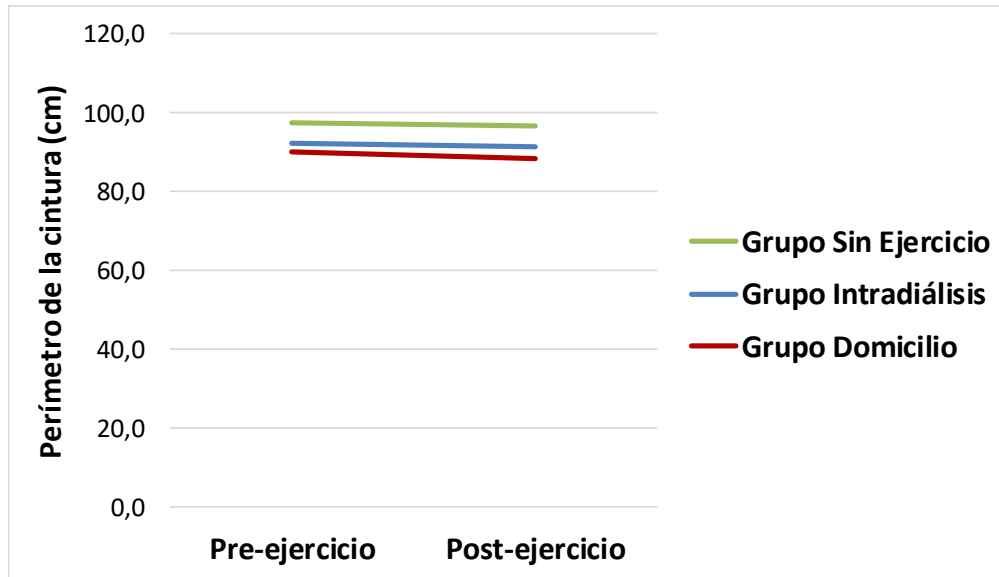


Figura 57. Perímetro de la cintura pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.2.4 Índice Cintura Cadera

No hubo cambios significativos en la variable *índice cintura cadera* de los sujetos de estudio al analizar el efecto del tiempo sobre ella ($p= 0.09$). Tampoco la interacción de los factores grupo*tiempo tuvo un efecto estadísticamente significativo ($p= 0.64$). Los resultados se muestran en la *tabla 31* y *figura 58*.

Tabla 31. Índice Cintura Cadera pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	ICC			Tiempo	Tiempo* Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	0.94 ± 0.07	0.95 ± 0.07	0.01 [-0.01; 0.02] ($p= 0.32$)		
Domicilio	0.91 ± 0.10	0.92 ± 0.10	0.00 [-0.02; 0.02] ($p= 0.70$)	F= 2.99 ($p= 0.09$)	F= 0.45 ($p= 0.64$)
Sin Ejercicio	0.93 ± 0.06	0.95 ± 0.52	0.02 [-0.01; 0.04] ($p= 0.13$)		

ICC: Índice Cintura/Cadera (cm/cm); POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

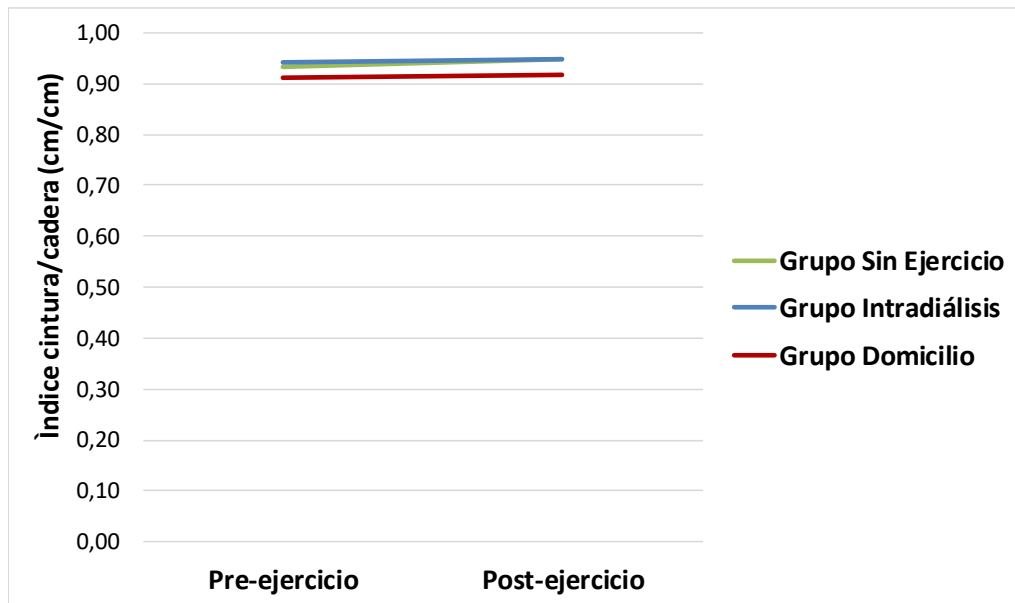


Figura 58. Índice Cintura Cadera pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.3 Variables clínicas

4.3.3.1 Presión arterial (PA)

No se observaron cambios estadísticamente significativos sobre la PA al analizar el efecto del factor tiempo. En la PAS la significación estadística fue $p=0.96$, mientras que en la PAD fue de $p=0.67$.

La interacción de los factores grupo*tiempo tampoco tuvo un efecto significativo ($p= 0.22$ en la PAS y $p= 0.20$ en la PAD).

Los resultados se muestran en la *tabla 32* y *figuras 59* y *60*.

Tabla 32. Presión Arterial de los sujetos pre y post ejercicio en cada grupo

PA (mmHg)					
PAS					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	144.09 ± 20.36	139.97 ± 21.91	-4.12 [-11.51; 3.27] (p= 0.27)		
Domicilio	140.15 ± 19.16	146.45 ± 21.73	6.30 [-3.20; 15.80] (p= 0.19)	F= 0.002 (p= 0.96)	F= 1.57 (p= 0.22)
Sin Ejercicio	142.29 ± 26.13	139.71 ± 22.45	-2.57 [-13.92; 8.78] (p= 0.65)		
PAD					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	64.61 ± 12.31	62.64 ± 14.40	-1.97 [-6.43; 2.49] (p= 0.38)		
Domicilio	68.30 ± 12.83	72.90 ± 13.60	4.60 [-1.13; 10.33] (p= 0.11)	F= 0.18 (p= 0.67)	F= 1.67 (p= 0.20)
Sin Ejercicio	64.14 ± 9.82	63.64 ± 10.82	-0.50 [-7.35; 6.35] (p= 0.88)		

PAD: presión arterial diastólica (mmHg); PAS: presión arterial sistólica (mmHg); POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como media ± desviación estándar; Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]; PA: presión arterial (mmHg); Valor de significación p≤0.05.

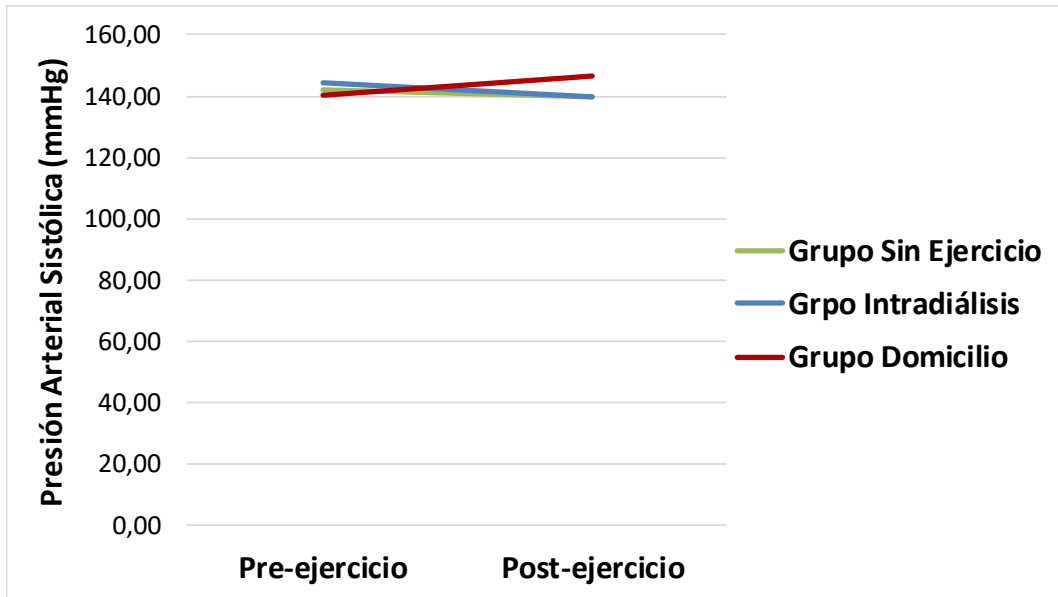


Figura 59. Presión Arterial Sistólica pre y post ejercicio en cada grupo

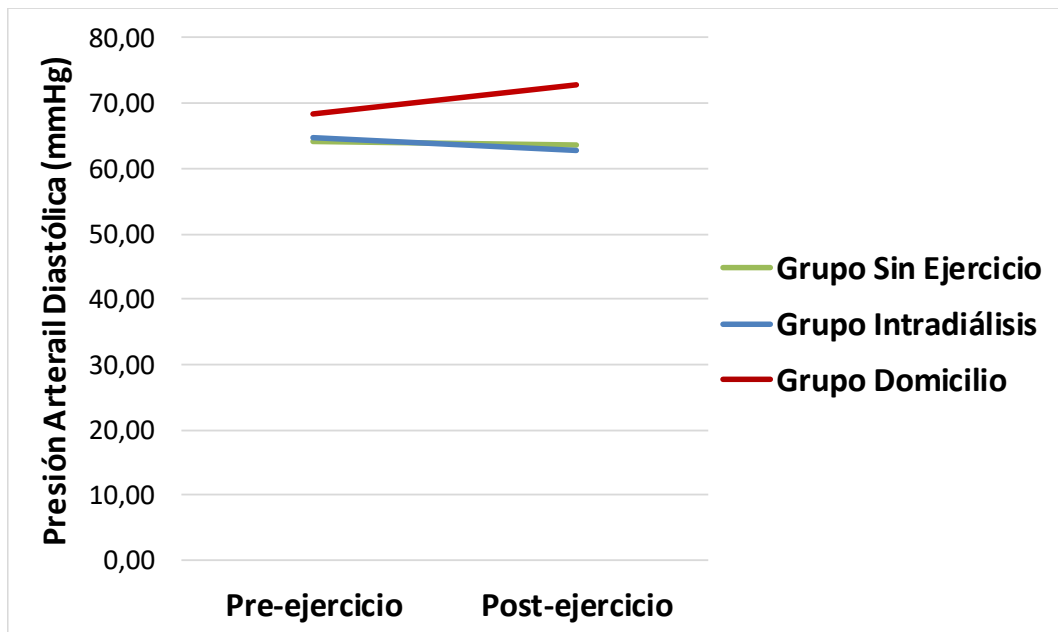


Figura 60. Presión Arterial Diastólica pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.3.2 Parámetros analíticos

En la *tabla 33* se muestran los resultados obtenidos al analizar el efecto del ejercicio sobre las diferentes variables analíticas analizadas.

Tabla 33. Parámetros analíticos

PARÁMETROS ANALÍTICOS					
Bilirrubina (mg/dl)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	0.32 ± 0.15	0.30 ± 0.14	-0.02 [-0.12; 0.08] (p=0.66)	F=0.57	F=2.43
Domicilio	0.29 ± 0.11	0.43 ± 0.47	0.14 [0.01; 0.27] (p=0.03)*	(p=0.45)	(p=0.10)
Sin ejercicio	0.32 ± 0.13	0.29 ± 0.11	-0.34 [-0.19; 0.11] (p=0.64)		
Albúmina (mg/dl)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	3.87 ± 0.27	3.95 ± 0.27	0.07 [-0.01; 0.16] (p=0.08)	F=8.39	F=0.26
Domicilio	3.78 ± 0.37	3.85 ± 0.30	0.07 [-0.04; 0.17] (p=0.20)	(p=0.01)**	(p=0.78)
Sin ejercicio	3.70 ± 0.27	3.82 ± 0.28	0.12 [-0.00; 0.25] (p=0.05)*		
Creatinina (mg/dl)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	6.99 ± 2.07	7.24 ± 1.88	0.15 [-0.01; 0.51] (p=0.06)	F=6.88	F=0.29
Domicilio	6.84 ± 1.97	7.19 ± 1.72	0.35 [0.02; 0.68] (p=0.04)*	(p=0.01)**	(p=0.75)
Sin ejercicio	6.05 ± 2.28	6.20 ± 1.99	0.16 [-0.23; 0.54] (p=0.43)		
Ácido úrico (mg/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	5.74 ± 1.08	5.67 ± 0.89	-0.07 [-0.38; 0.24] (p=0.66)	F=0.04	F=0.09
Domicilio	5.59 ± 1.04	5.54 ± 1.05	-0.05 [-0.45; 0.35] (p=0.81)	(p=0.85)	(p=0.91)
Sin ejercicio	5.36 ± 1.10	5.41 ± 1.37	0.05 [-0.42; 0.52] (p=0.83)		
Urea (mg/dl)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	125.19 ± 22.36	125.03 ± 31.23	-0.16 [-10.29; 9.96] (p=0.98)	F=1.02	F=0.36
Domicilio	108.63 ± 15.32	114.79 ± 18.31	6.16 [-6.88; 19.20] (p=0.35)	(p=0.32)	(p=0.70)
Sin ejercicio	103.50 ± 29.06	108.86 ± 49.70	5.36 [-9.84; 20.55] (p=0.48)		
Proteínas totales (mg/dl)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	6.81 ± 0.52	6.85 ± 0.39	0.04 [-0.09; 0.17] (p=0.53)	F=0.01	F=0.19
Domicilio	6.94 ± 0.46	6.92 ± 0.61	-0.02 [-0.19; 0.15] (p=0.81)	(p=0.93)	(p=0.82)
Sin ejercicio	6.81 ± 0.53	6.81 ± 0.50	-0.01 [-0.21; 0.19] (p=0.94)		
Glucosa (mg/dl)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	137.09 ± 55.03	139.67 ± 69.20	2.58 [-16.43; 21.59] (p=0.79)	F=0.65	F=0.11
Domicilio	127.63 ± 69.76	131.42 ± 66.99	3.79 [-20.67; 28.25] (p=0.76)	(p=0.42)	(p=0.89)
Sin ejercicio	122.43 ± 50.03	133.07 ± 64.73	10.64[-17.86; 39.14](p=0.46)		
Colesterol total (mg/dl)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	140.58 ± 29.15	141.19 ± 28.34	0.61 [-5.17; 6.39] (p=0.83)	F=6.53	F=1.80
Domicilio	129.42 ± 16.77	134.89 ± 18.64	5.47 [-1.93; 12.88] (p=0.14)	(p=0.01)**	(p=0.18)
Sin ejercicio	130.43 ± 27.02	140.64 ± 34.91	10.21 [1.59; 18.84] (p=0.02)*		
Colesterol-HDL (mg/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	49.77 ± 19.77	44.74 ± 13.69	-5.03 [-8.64; -1.42] (p=0.01)*	F=4.75	F=0.84
Domicilio	40.68 ± 12.07	38.00 ± 7.80	-2.68 [-7.32; 1.96] (p=0.25)	(p=0.03)*	(p=0.44)
Sin ejercicio	38.00 ± 8.23	37.00 ± 8.85	-1.00 [-6.41; 4.41] (p=0.71)		
Colesterol-LDL (mg/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	56.17 ± 22.4	66.06 ± 26.83	9.89 [1.07; 18.71] (p=0.03)*	F=18.54	F=0.57
Domicilio	54.91 ± 20.99	72.21 ± 19.29	17.31[5.95; 28.67](p=0.00)**	(p=0.00)**	(p=0.57)
Sin ejercicio	55.23 ± 24.87	70.19 ± 26.30	14.96 [1.72; 28.19] (p=0.03)*		

Triglicéridos (mg/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	161.19 ± 90.34	163.48±107.82	2.29 [-28.03; 32.61] (p=0.88)	F=0.62	F=0.55
Domicilio	162.84 ±114.61	139.21 ± 58.82	-23.63[-62.57;15.31](p=0.23)	(p=0.44)	(p=0.58)
Sin ejercicio	172.29 ±119.51	167.29 ± 69.28	-5.00 [-50.36: 40.36](p=0.83)		

POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como media ± desviación estándar (SD) y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05.

Al analizar el efecto del ejercicio en los tres grupos de intervención sobre los diferentes parámetros analíticos, nuevamente se observó un efecto positivo del tiempo sobre los niveles de albúmina en sangre (p=0.01), con un aumento significativo de sus niveles, sin efecto significativo en la interacción tiempo*grupo (p=0.78). También se obtuvo un aumento significativo con el tiempo de los niveles de creatinina (p=0.01), colesterol total (p=0.01) y colesterol-LDL (p=0.00), sin efecto significativo en la interacción tiempo*grupo (p=0.75, p=0.18 y p=0.57 respectivamente). Y una disminución significativa de los niveles de colesterol-HDL con el tiempo (p=0.03), sin efecto significativo en la interacción tiempo*grupo (p=0.44).

Análogamente al análisis por intención de tratar en dos grupos, el factor tiempo no tuvo un efecto significativo sobre los niveles de bilirrubina (p=0.45), ácido úrico (p=0.85), urea (p=0.32), proteínas totales (p=0.93), glucosa (p=0.42) y triglicéridos (p=0.44). Tampoco hubo un efecto significativo en la interacción tiempo*grupo en dichas variables (p=0.10, p=0.91, p=0.70, p=0.82, p=0.89 y p=0.58 respectivamente).

4.3.4 Adherencia al ejercicio

Al separar en un tercer grupo a los 14 sujetos que no realizaron ninguna sesión de ejercicio a lo largo del programa, la adherencia al ejercicio por parte de los sujetos quedó de la siguiente manera: Tuvieron una adherencia baja 60.6% de los sujetos del grupo intradiálisis, mientras que en el grupo domicilio fue baja en el 5% de los sujetos. Un 18.2% de los sujetos del grupo intradiálisis y un 35% de los sujetos del grupo domicilio tuvieron una adherencia media. Y finalmente tuvieron una adherencia alta un 21.2% en el grupo intradiálisis y un 60% en el grupo domicilio (Tabla 34).

Tabla 34. Adherencia al ejercicio

	Intradiálisis	Domicilio	Sin Ejercicio
N	33	20	14
Sin adherencia			
N (%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (100%)
Adherencia baja (1-49%)			
N (%)	20 (60.6%)	1 (5%)	0 (0%)
Adherencia media (50-74%)			
N (%)	6 (18.2%)	7 (35%)	0 (0%)
Adherencia alta (75-100%)			
N (%)	7 (21.2%)	12 (60%)	0 (0%)

4.3.5 Parámetros inflamatorios

4.3.5.1 Resultados de la determinación de MCP-1

Tras analizar estadísticamente los resultados del biomarcador inflamatorio MCP-1, no se obtuvieron cambios significativos con el paso del tiempo ($p=0.77$). Tampoco la interacción de los factores grupo*tiempo tuvo un efecto estadísticamente significativo ($p=0.85$).

Los resultados se muestran en la *tabla 35* y *figura 61*.

Tabla 35. Concentración de Proteínas Quimioatrayentes de Monocitos 1 pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	MCP-1 (pg/ml)			Tiempo	Tiempo* Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	293.98 ± 85.45	294.77 ± 95.39	7.79 [-20.13; 21.70] ($p= 0.94$)		
Domicilio	271.89 ± 69.39	273.49 ± 75.16	1.60 [-25.96; 29.16] ($p= 0.91$)	F= 0.09 ($p= 0.77$)	F= 0.17 ($p= 0.85$)
Sin Ejercicio	285.62 ± 96.25	276.29 ± 74.31	-9.34 [-41.44; 22.77] ($p= 0.56$)		

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05

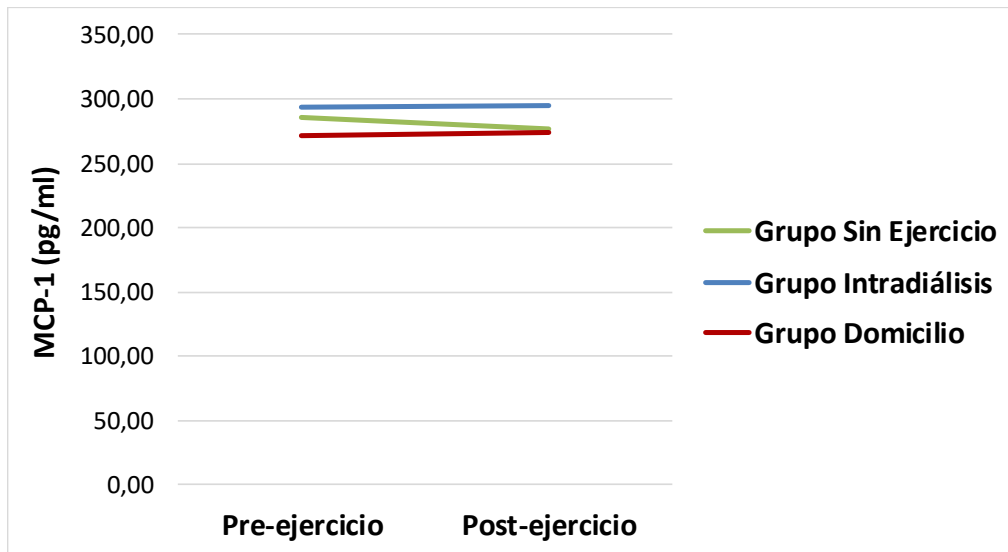


Figura 61. Concentración de Proteínas Quimioatrayentes de Monocitos 1 pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.5.2 Resultados de la determinación de TNF- α

El biomarcador TNF- α no sufrió cambios estadísticamente significativos con el paso del tiempo ($p=0.60$). Tampoco la interacción de los factores grupo*tiempo tuvo un efecto significativo sobre esta variable ($p=0.60$).

Los resultados se muestran en la *tabla 36* y *figura 62*.

Tabla 36. Concentración de Factor de Necrosis Tumoral Alfa pre y post ejercicio

TNF- α (pg/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	22.61 \pm 20.88	18.93 \pm 8.84	-3.68 [-9.31; 1.96] ($p= 0.20$)	F= 0.28 ($p= 0.60$)	F= 0.51 ($p= 0.60$)
Domicilio	19.11 \pm 7.74	19.81 \pm 9.05	0.70 [-6.54; 7.94] ($p= 0.85$)		
Sin Ejercicio	22.30 \pm 11.78	21.93 \pm 12.83	-0.37 [-9.02; 8.28] ($p= 0.93$)		

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media \pm DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

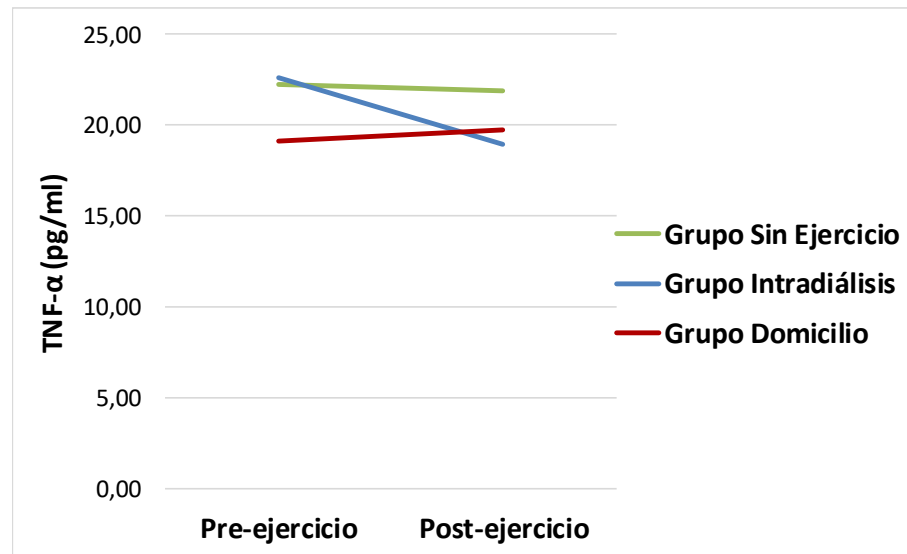


Figura 62. Concentración del Factor de Necrosis Tumoral Alfa pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.5.3 Resultados de la determinación de IL-6

Al analizar estadísticamente los resultados del biomarcador IL-6, no se observaron cambios significativos de esta variable con el paso del tiempo ($p=1.00$). Sin embargo, la interacción de los factores grupo*tiempo sí mostró un efecto significativo ($p=0.03$), observándose una disminución de los niveles de IL-6 tras la realización de 16 semanas de ejercicio en el *grupo de intervención intradiálisis* ($p=0.03$). No se observaron cambios significativos en el *grupo de intervención en domicilio* ($p=0.65$) ni en el *grupo sin ejercicio* ($p=0.07$).

Los resultados de esta variable se muestran en la *tabla 37* y *figura 63*.

Tabla 37. Concentración de Interleuquina 6 pre y post ejercicio en cada grupo pre y post ejercicio

IL-6 (pg/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	42.60 ± 65.81	26.40 ± 33.57	-16.20 [-30.52; -1.89] (p= 0.03)*		
Domicilio	29.72 ± 35.67	25.58 ± 33.22	-4.14 [-23.01; 14.73] (p= 0.66)	F= 0.00 (p= 1.00)	F= 3.90 (p= 0.03)*
Sin Ejercicio	30.75 ± 36.63	51.20 ± 72.59	20.45 [-1.54; 42.43] (p= 0.07)		

IL-6: Interleuquina 6; POST: Post-intervención (a las 16 semanas);PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05.

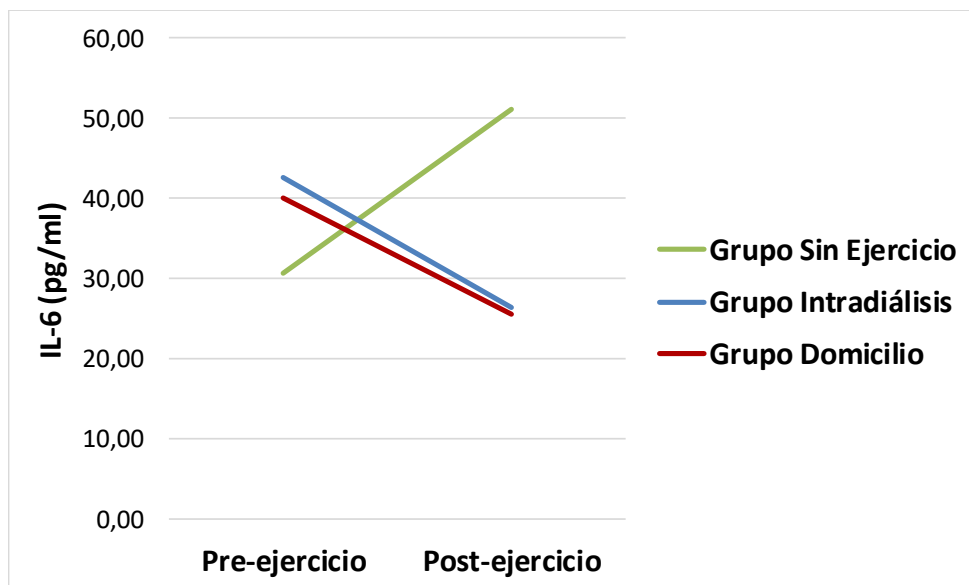


Figura 63. Concentración de Interleuquina 6 pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.5.4 Resultados de la determinación de ICAM-1

No se observaron cambios estadísticamente significativos en el biomarcador ICAM-1 al relacionarlo con el factor tiempo ($p= 0.11$).

Tampoco la interacción de los factores grupo*tiempo tuvo un efecto significativo sobre esta variable ($p= 0.60$).

Los resultados se muestran en la *tabla 38* y *figura 64*.

Tabla 38. Concentración de Moléculas de Adhesión Intercelular 1 pre y post ejercicio en cada grupo

ICAM-1 (ng/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo*Grupo
Intradiálisis	459.08 ± 147.07	509.12 ± 174.61	50.03 [-6.32; 106.38] ($p= 0.08$)		
Domicilio	507.89 ± 214.53	510.69 ± 186.90	2.80 [-69.58; 75.18] ($p= 0.94$)	F= 2.63 ($p= 0.11$)	F= 0.60 ($p= 0.55$)
Sin Ejercicio	487.04 ± 154.08	538.41 ± 235.47	51.36 [-38.41; 141.14] ($p= 0.26$)		

ICAM-1: Moléculas de Adhesión Intercelular 1; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

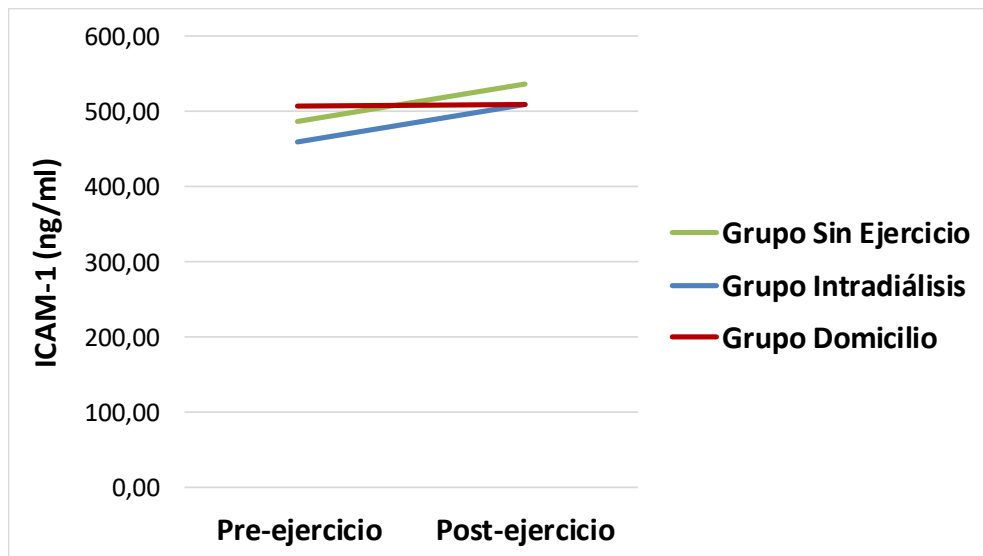


Figura 64. Concentración de Moléculas de Adhesión Intercelular 1 pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.5.5 Resultados de la determinación de PCR

Los resultados del análisis estadístico del biomarcador PCR mostraron que sus niveles plasmáticos cambiaron de forma significativa con el paso del tiempo ($p= 0.01$).

También se obtuvo un efecto significativo en la interacción de los factores grupo*tiempo ($p= 0.02$), produciéndose una disminución significativa de los niveles de PCR en el grupo sin ejercicio ($p=0.001$).

Los resultados se muestran en la *tabla 39* y *figura 65*.

Tabla 39. Concentración de Proteína C Reactiva pre y post ejercicio en cada grupo

Grupo	PCR (mg/L)			Tiempo	Tiempo*Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	10.26 ± 15.08	9.52 ± 11.11	-0.74 [-7.55; 6.07] (p=0.83)		
Domicilio	8.90 ± 12.37	7.85 ± 10.29	-1.05 [-9.53; 7.43] (p= 0.81)	F= 6.39 (p= 0.01)**	F= 3.98 (p= 0.02)**
Sin Ejercicio	26.43 ± 32.65	9.43 ± 12.91	-17.00 [-27.13; -6.87] (p= 0.001)**		

PCR: Proteína C Reactiva; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05.

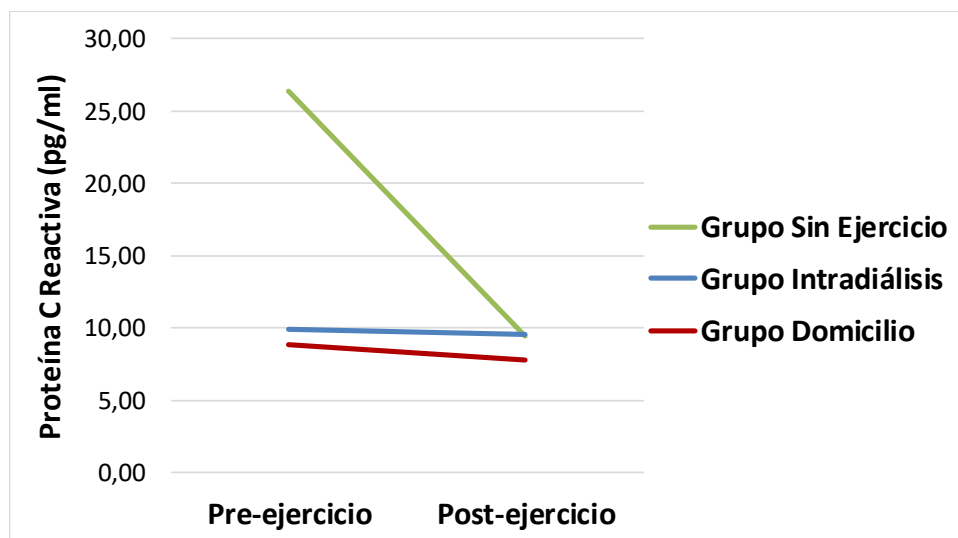


Figura 65. Concentración de Proteína C Reactiva pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.6 Parámetros de estrés oxidativo

4.3.6.1 Resultados de la determinación de malondialdehído mediante su reacción con el N-metil-2fenilindol a 45°

No se obtuvieron cambios significativos con el tiempo en ninguno de los tres grupos ($p= 0.32$). Tampoco la interacción grupo*tiempo tuvo un efecto significativo sobre los niveles de MDA ($p= 0.33$) (Tabla 40; Figura 66).

Tabla 40. Concentración de malondialdehído en cada grupo pre y post ejercicio tras su reacción con N-metil-2fenilindol a 45°

Grupo	MDA (nmol/ml)			Tiempo	Tiempo* Grupo
	PRE	POST	Diferencia de medias		
Intradiálisis	5.59 ± 2.99	5.40 ± 2.39	-0.19 [-0.29; 0.51] ($p= 0.59$)		
Domicilio	4.69 ± 1.60	4.89 ± 1.63	0.20 [-0.67; 1.10] ($p= 0.65$)	F= 0.99 ($p= 0.32$)	F= 1.12 ($p= 0.33$)
Sin Ejercicio	4.50 ± 1.39	5.26 ± 2.49	0.76 [-0.31; 1.84] ($p= 0.16$)		

MDA: malondialdehído; POST- Post-intervención (a las 16 semanas); PRE- Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

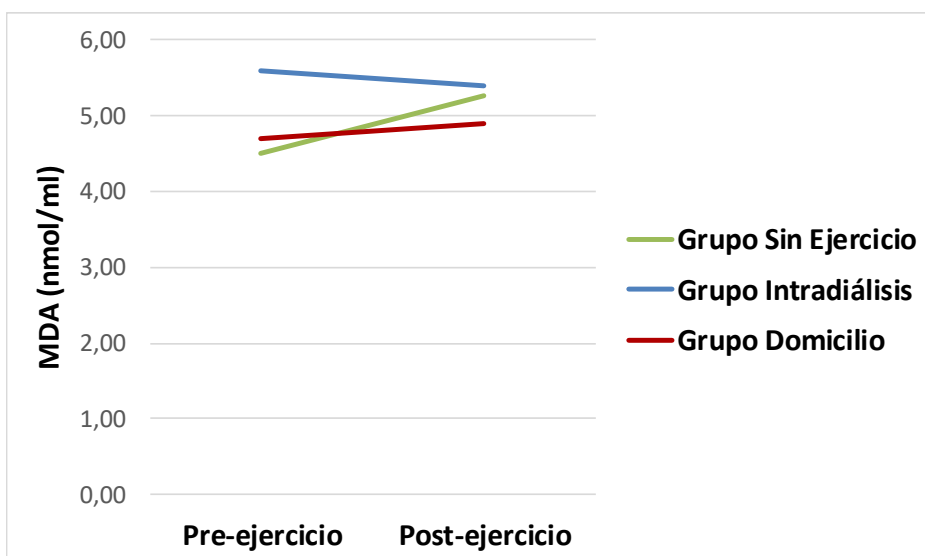


Figura 66. Concentración de malondialdehído pre y post ejercicio en cada grupo tras su reacción con N-metil-2fenilindol a 45°

4.3.6.2 Resultados de la determinación de malondialdehído mediante el método TBARS

No se obtuvieron cambios estadísticamente significativos con el paso del tiempo sobre los niveles de MDA ($p= 0.96$). Tampoco tuvo un efecto significativo la interacción de los factores grupo*tiempo ($p= 0.78$) (Tabla 41; Figura 67).

Tabla 41. Concentración de malondialdehido según el método TBARS pre y post ejercicio en cada grupo

MDA (nM/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	63.37 ± 22.10	62.54 ± 22.12	-0.83 [-10.26; 8.60] ($p= 0.86$)		
Domicilio	57.32 ± 22.23	60.61 ± 32.44	3.26 [-8.86; 15.37] ($p= 0.59$)	F= 0.003 ($p= 0.96$)	F= 0.25 ($p= 0.78$)
Sin Ejercicio	62.57 ± 28.53	59.55 ± 18.70	-3.02 [-17.50; 11.46] ($p= 0.68$)		

MDA: malondialdehido; POST- Post-intervención (a las 16 semanas);PRE- Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

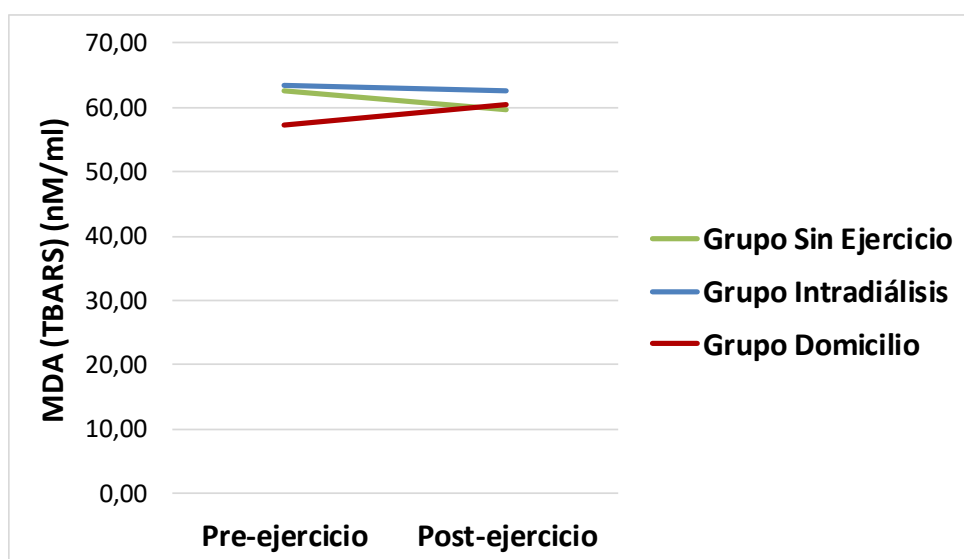


Figura 67. Concentración de malondialdehído según el método TBARS pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.6.3 Resultados de la determinación de Proteínas Carboniladas

No se obtuvieron cambios estadísticamente significativos con el paso del tiempo sobre los niveles de proteínas carboniladas ($p= 0.60$). Tampoco tuvo un efecto significativo la interacción de los factores grupo*tiempo ($p= 0.40$) (Tabla 42; Figura 68).

Tabla 42. Concentración de Proteínas Carboniladas pre y post ejercicio en cada grupo

Proteínas Carboniladas (nmol/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	2.96 ± 1.70	2.61 ± 2.39	-0.35 [-1.34; 0.64] ($p= 0.48$)		
Domicilio	2.93 ± 2.68	2.15 ± 1.73	-0.79 [-2.07; 0.50] ($p= 0.23$)	F= 0.28 ($p= 0.60$)	F= 0.94 ($p= 0.40$)
Sin Ejercicio	3.25 ± 2.07	3.80 ± 3.40	0.55 [-0.94; 2.04] ($p= 0.47$)		

POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

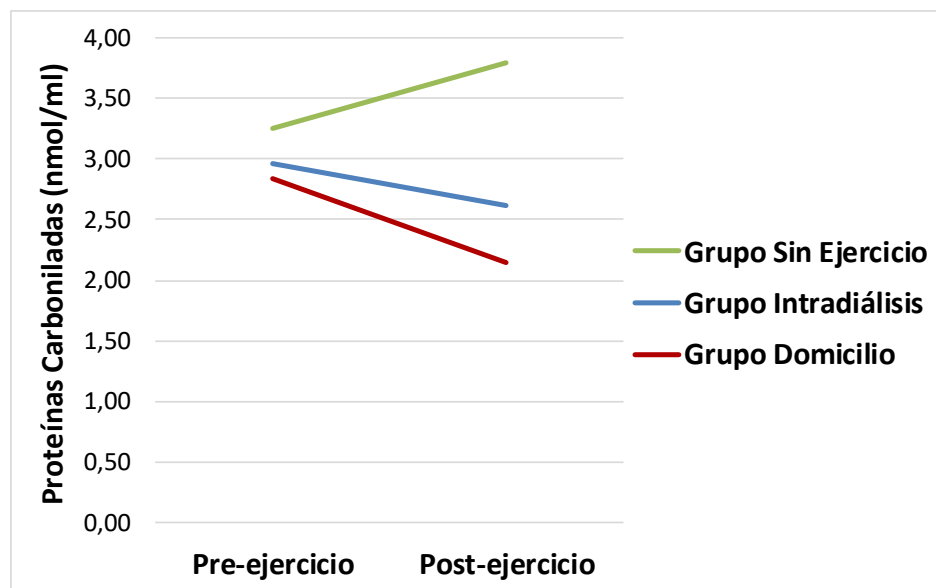


Figura 68. Concentración de Proteínas Carboniladas pre y post ejercicio en cada grupo

4.3.6.4 Resultados de la determinación de GSH/GSSG

Tras realizar el análisis estadístico, los resultados no mostraron un efecto significativo del factor tiempo sobre la variable GSH ($p= 0.34$). Tampoco la interacción de los factores grupo*tiempo tuvo un efecto estadísticamente significativo ($p= 0.57$).

Los resultados se muestran en la *tabla 43* y *figura 69*.

Tabla 43. Concentración de Glutatión Reducido pre y post ejercicio en cada grupo

GSH (nmol/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	187.73 ± 35.26	184.06 ± 39.77	-3.68 [-11.21; 3.86] ($p= 0.33$)		
Domicilio	189.59 ± 29.47	183.25 ± 34.58	-6.34 [-16.02; 3.34] ($p= 0.20$)	F= 0.91 ($p= 0.34$)	F= 0.57 ($p= 0.57$)
Sin Ejercicio	183.34 ± 27.14	185.17 ± 27.84	1.84 [-10.17; 13.84] ($p= 0.76$)		

GSH: Glutatión reducido; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Valor de significación $p \leq 0.05$.

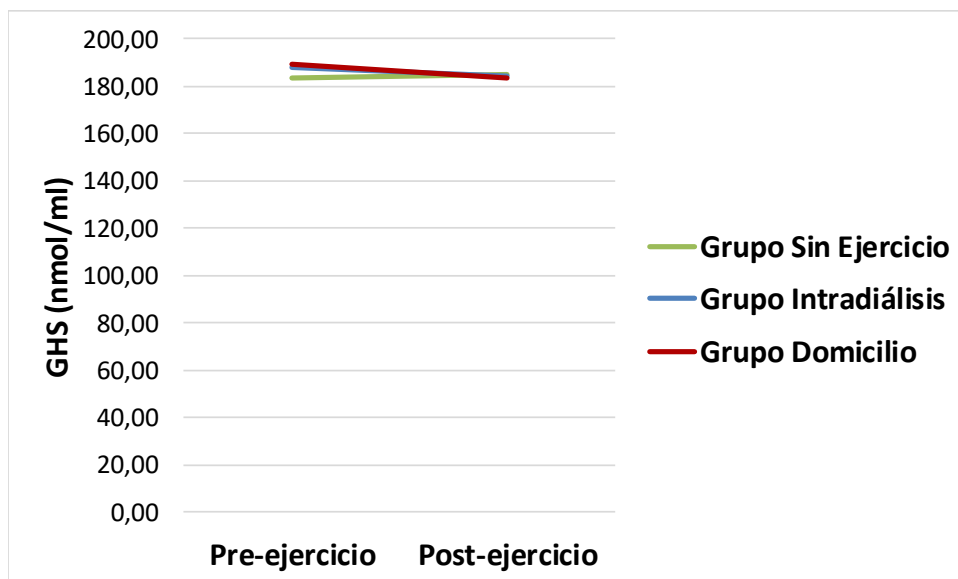


Figura 69. Concentración de Glutatión Reducido pre y post ejercicio en cada grupo

De la misma manera, tras analizar estadísticamente los resultados de GSSG, no se observó un efecto significativo del tiempo sobre esta variable ($p=0.68$), ni tampoco fue significativo el efecto de la interacción de los factores grupo*tiempo ($p= 0.54$) (Tabla 44; Figura 70).

Tabla 44. Concentración de Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo

GSSG (nmol/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	48.95 ± 25.44	49.32 ± 23.29	0.36 [-7.64; 8.37] ($p= 0.93$)		
Domicilio	61.56 ± 35.11	58.73 ± 33.02	-2.84 [-13.12; 7.45] ($p= 0.58$)	F= 0.16 ($p= 0.68$)	F= 0.62 ($p= 0.54$)
Sin Ejercicio	50.37 ± 21.23	56.66 ± 25.88	6.29 [-6.47; 19.05] ($p= 0.33$)		

GSSG: Glutación oxidado; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

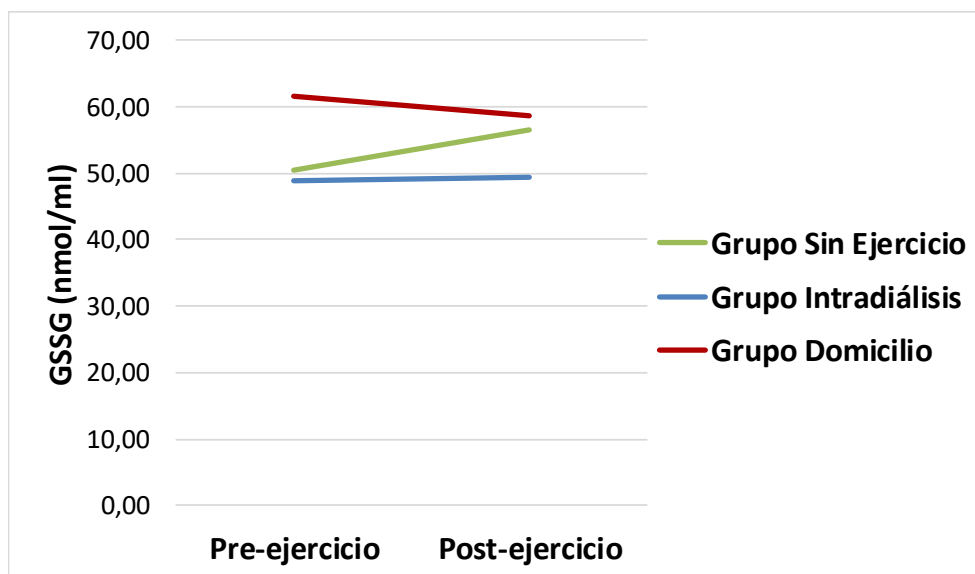


Figura 70. Concentración de Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo

Al relacionar las concentraciones de GSH y GSSG, el coeficiente GSH/GSSG no sufrió cambios significativos con el tiempo tras la realización del programa de ejercicios ($p=0.43$), aunque parece sufrir una ligera mejora en el grupo de intervención intradiálisis, mientras que disminuye en el grupo domicilio y en aquellos sujetos que no realizan ejercicio.

La interacción de los factores grupo*tiempo no tuvo un efecto significativo ($p=0.75$) (Tabla 45; Figura 71).

Tabla 45. Relación Glutación Reducido/Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo

GSH/GSSG (nmol/ml)					
Grupo	PRE	POST	Diferencia de medias	Tiempo	Tiempo* Grupo
Intradiálisis	4.82 ± 2.60	4.87 ± 3.45	0.05 [-0.79; 0.88] ($p= 0.91$)		
Domicilio	4.54 ± 3.18	4.15 ± 2.26	-0.39 [-1.46; 0.68] ($p= 0.47$)	F= 0.63 ($p= 0.43$)	F= 0.29 ($p= 0.75$)
Sin Ejercicio	4.21 ± 1.70	3.80 ± 1.52	-0.41 [-1.74; 0.92] ($p= 0.54$)		

GSH: Glutación reducido; GSSG: Glutación oxidado; POST: Post-intervención (a las 16 semanas); PRE: Pre-intervención (al inicio); Valores expresados como Media ± DS y Diferencia de medias [límite inferior; límite superior]. Significancia estadística p valor ≤ 0.05 .

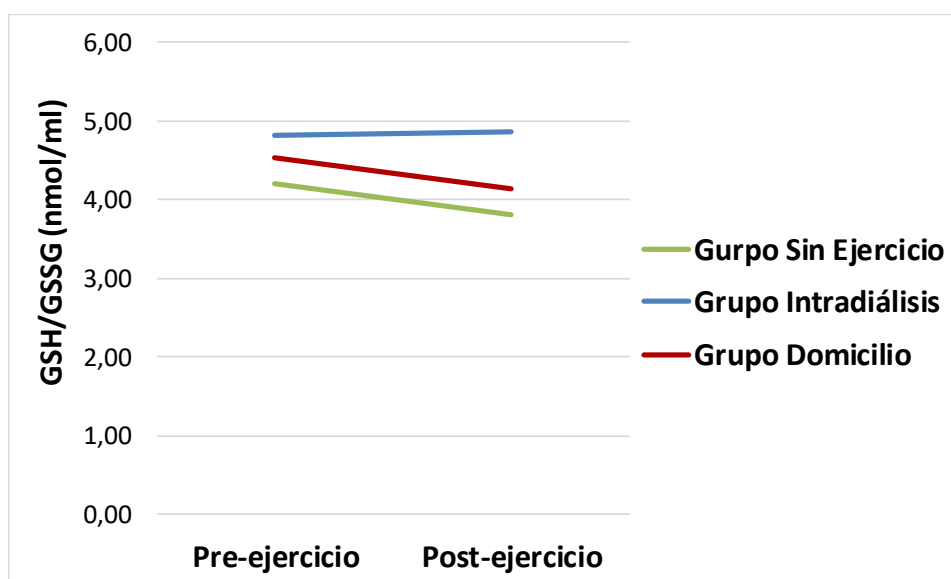


Figura 71. Relación Glutación Reducido/Glutación Oxidado pre y post ejercicio en cada grupo

4.4 Correlaciones entre las variables de estudio

Se realizó un análisis de correlaciones entre los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo que presentaban los pacientes al inicio del estudio con su estado funcional, nivel de actividad física diaria y calidad de vida relacionada con la salud. Para ello, se compararon los resultados obtenidos en las diferentes pruebas funcionales realizadas a los pacientes antes del comienzo del programa de ejercicio (SPPB, equilibrio monopodal, Time up and go, STS 10 y 60, dinamometría de miembro superior, fuerza de tríceps sural y prueba de 6 minutos marcha) y de los cuestionarios *Physical Activity Scale for the Elderly* (PASE), *Human Activity Profile* (HAP) y *Medical Outcomes Survey Short Form 36* (SF36), con los niveles de los biomarcadores inflamatorios (IL-6, TNF- α , MCP-1, ICAM-1 y PCR) y de estrés oxidativo (MDA, proteínas carboniladas, GSH, GSSG y GSH/GSSG) que presentaban los pacientes al comienzo del estudio. No se encontró ninguna correlación significativa entre las variables relacionadas (Tabla 46).

También se realizó un estudio de la correlación entre la adherencia al ejercicio por parte de los pacientes y su índice de comorbilidad de Charlson, para analizar la posible relación entre una mayor comorbilidad y una menor adherencia al programa de ejercicio. El coeficiente de determinación obtenido fue de $r^2 = 0.004$, lo cual indicó que no existe correlación entre ambas variables. También se realizó un test chi cuadrado cuyo *p valor* obtenido fue de 0.35, corroborando el resultado anterior.

Tabla 46. Correlación de pruebas funcionales con marcadores de inflamación y estrés oxidativo al inicio del programa (pre-ejercicio)

Marcador inflamación y estrés oxidativo	Pruebas funcionales											Cuestionarios AF Y CVRS		
	SPPB	Velocidad de la marcha	Equilibrio monopodal	Time Up and Go	STS 10	STS 60	Fuerza tríceps sural der.	Fuerza tríceps sural izq.	Dinam. MMSS der.	Dinam. MMSS izq.	6 min marcha	PASE	HAP	SF36 (PCS)
IL-6	r ² =0.04	r ² =0.01	r ² =0.08	r ² =0.01	r ² =0.003	r ² =0.04	r ² =0.14	r ² =0.04	r ² =0.05	r ² =0.05	r ² =0.08	r ² =0.008	r ² =0.05	r ² =0.01
TNF- α	r ² =0.02	r ² =0.06	r ² =0.05	r ² =0.006	r ² =0.02	r ² =0.03	r ² =0.2	r ² =0.1	r ² =0.05	r ² =0.04	r ² =0.07	r ² =0.05	r ² =0.05	r ² =0.04
MCP-1	r ² =0.04	r ² =0.004	r ² =0.05	r ² =0.02	r ² =6.6E ⁻⁴	r ² =0.05	r ² =0.22	r ² =0.11	r ² =0.07	r ² =0.06	r ² =0.11	r ² =0.03	r ² =0.13	r ² =0.02
ICAM-1	r ² =0.001	r ² =0.01	r ² =0.05	r ² =0.002	r ² =0.02	r ² =0.01	r ² =0.001	r ² =3.0E ⁻⁴	r ² =6.9E ⁻⁸	r ² =0.007	r ² =0.001	r ² =0.03	r ² =5.4E ⁻⁴	r ² =0.01
PCR	r ² =0.002	r ² =6.1E ⁻⁴	r ² =0.03	r ² =0.008	r ² =0.01	r ² =0.004	r ² =0.06	r ² =0.03	r ² =0.01	r ² =0.005	r ² =0.007	r ² =0.005	r ² =0.01	r ² =0.001
MDA a 45 ^o	r ² =0.02	r ² =9.4E ⁻⁴	r ² =0.06	r ² =0.01	r ² =0.02	r ² =0.006	r ² =9.5E ⁻⁴	r ² =3.6E ⁻⁴	r ² =0.04	r ² =0.03	r ² =0.004	r ² =3.0E ⁻⁴	r ² =0.01	r ² =0.02
MDA TBARS	r ² =0.002	r ² =0.008	r ² =0.001	r ² =0.07	r ² =0.002	r ² =0.02	r ² =0.02	r ² =0.02	r ² =0.008	r ² =0.004	r ² =0.002	r ² =0.009	r ² =0.02	r ² =0.002
Prot.Carb.	r ² =9.4E ⁻⁶	r ² =0.001	r ² =0.02	r ² =0.001	r ² =4.1E ⁻⁵	r ² =2.4E ⁻⁴	r ² =0.03	r ² =0.01	r ² =0.001	r ² =0.003	r ² =9.8E ⁻⁵	r ² =0.002	r ² =0.002	r ² =0.01
GSH	r ² =0.008	r ² =0.01	r ² =0.12	r ² =0.07	r ² =0.01	r ² =0.06	r ² =0.20	r ² =0.05	r ² =0.05	r ² =0.03	r ² =0.004	r ² =0.003	r ² =0.04	r ² =8.6E ⁻⁴
GSSG	r ² =0.02	r ² =0.03	r ² =0.21	r ² =0.02	r ² =0.07	r ² =0.07	r ² =0.20	r ² =0.07	r ² =0.09	r ² =0.07	r ² =0.10	r ² =0.06	r ² =0.13	r ² =0.04
GSH/GSSG	r ² =0.004	r ² =0.08	r ² =0.10	r ² =0.12	r ² =0.07	r ² =0.02	r ² =0.06	r ² =0.04	r ² =0.05	r ² =0.04	r ² =0.08	r ² =0.06	r ² =0.12	r ² =0.07

AF: actividad física; Dinam.MMSS: dinamometría de miembro superior; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; GSH: glutatión reducido; GSSG: glutatión oxidado; HAP: human activity profile adjusted activity score; ICAM-1: moléculas de adhesión intercelular 1; IL-6: interleuquina 6; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; MDA: malondialdehído; PASE: physical activity scale for elderly; PCR: proteína c reactiva; PCS: phisical component scale; Prot.Carb: proteínas carboniladas; r²: coeficiente de determinación; SF36: short form 36; SPPB: short physical performance battery; STS: sit to stand to sit; TBARS: sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se demuestra que un programa de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, de cuatro meses de duración, en pacientes con ERC en hemodiálisis, disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles del biomarcador inflamatorio IL-6 en pacientes que realizan ejercicio intradiálisis, siendo esta citoquina el principal marcador de mortalidad en estos pacientes. Además, se produce también una mejora general en el estrés oxidativo que sufren estos pacientes, disminuyendo los niveles de carbonilación de proteínas, aunque sin llegar a ser significativa, y frenando el deterioro de su capacidad antioxidante mediante la estabilización de la relación GSH/GSSG.

Desde nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que analiza el efecto de un programa combinado de ejercicio de fuerza y resistencia aeróbica en pacientes en hemodiálisis sobre la inflamación y estrés oxidativo.

Efecto del ejercicio físico sobre la inflamación en pacientes con ERC

Estudios anteriores han demostrado que el ejercicio físico puede disminuir los niveles plasmáticos de parámetros inflamatorios, como IL-6 y PCR circulantes, en sujetos sin ERC²³⁷ y en pacientes con ERC antes de la diálisis²³⁸. Sin embargo, los resultados obtenidos en estudios que analizan el efecto del ejercicio sobre la respuesta inflamatoria en pacientes en HD siguen siendo controvertidos y dependen de la modalidad de entrenamiento, la frecuencia y la intensidad del ejercicio realizado.

El ***ejercicio físico aeróbico*** es la modalidad más estudiada en pacientes con ERC, siendo más numerosos los estudios que analizan el efecto del ***ejercicio físico aeróbico crónico*** sobre la inflamación^{129,132,179,185,186,239} que aquellos que analizan el efecto del ***ejercicio físico aeróbico agudo***¹⁸⁵.

Aunque son pocos los estudios que analizan el efecto del ***ejercicio físico aeróbico agudo*** sobre la respuesta inflamatoria en pacientes con ERC, parece ser que una sola sesión de 30 minutos de caminata, podría ser suficiente para inducir un ambiente antiinflamatorio sistémico, evidenciado

por un marcado aumento en los niveles plasmáticos de IL-10 (pico máximo 1 hora después del ejercicio), probablemente mediado por el aumento de los niveles plasmáticos de IL-6 (pico máximo inmediatamente después del ejercicio)¹⁸⁵. No obstante, estos resultados han sido obtenidos en pacientes en prediálisis, por lo que serían necesarios estudios para comprobar su efecto en pacientes en hemodiálisis y corroborar así su eficacia en esta población.

El ***ejercicio físico aeróbico crónico*** (*ejercicio físico aeróbico a largo plazo*) ha sido estudiado por autores como Wilund *et al.*¹²⁹, quienes no encontraron cambios significativos en los marcadores inflamatorios IL-6 y PCR después de 4 meses de ejercicio aeróbico intradiálisis con bicicleta 3 días por semana, con una duración progresiva de las sesiones hasta alcanzar un máximo de 45 min/sesión y con un esfuerzo percibido en la EEP de 12-14. Sin embargo, Dungey *et al.*²³⁹ realizaron un programa de ejercicio aeróbico intradiálisis muy similar al de Wilund *et al.* durante 6 meses, en el que sí obtuvieron diferencias significativas en los niveles IL-6, PCR y TNF- α tras la realización del programa de ejercicio. Posiblemente las diferencias obtenidas entre ambos autores pudieran deberse al tamaño muestral utilizado en el estudio, habiendo obtenido mejores resultados Dungey *et al.* con una muestra total de 38 pacientes (22 sujetos realizaron ejercicio y 16 sujetos fueron controles) que Wilund *et al.* cuya muestra fue de 17 pacientes (8 sujetos realizaron ejercicio y 9 fueron controles). Asimismo, Afshar *et al.*¹⁷⁹ consiguieron una reducción significativa de los niveles de PCR-us en pacientes sometidos a tratamiento de hemodiálisis después de 8 semanas de ejercicio aeróbico con un cicloergómetro, 10-30 minutos/sesión y con un esfuerzo percibido de 12-16. A pesar de que la duración del programa fue menor a la de los estudios de Wilund y Dungey, y de que la muestra empleada fue bastante reducida (7 sujetos en el grupo ejercicio aeróbico y 7 sujetos en el grupo control), los efectos antiinflamatorios obtenidos por Afshar *et al.* pudieran deberse a que el rango establecido en el esfuerzo percibido en la escala de Borg fue de 12-16, algo más intenso que el utilizado por Wilund y Dungey (12-14 en la

EEP). Además, en el estudio de Afshar solo participaron hombres, mientras que en los estudios de Wilund y Dungey participaron tanto hombres como mujeres, pudiendo influir también la distribución del sexo en los resultados. Análogamente, Liao *et al.*¹⁸⁶ obtuvieron una reducción de los niveles de PCR-us e IL-6 después de 3 meses de ejercicio aeróbico intradiálisis con bicicleta, realizando 3 sesiones/semana con 5 min de calentamiento, 20 minutos de ejercicio con la bicicleta adaptada a la cama de hemodiálisis y 5 minutos de vuelta al estado de reposo. La muestra empleada fue de 40 pacientes (20 realizaron ejercicio y 20 fueron controles), y la escala de esfuerzo percibido a la que los sujetos realizaron el ejercicio fue de 12-15, estando en la media de lo realizado en los estudios de los autores mencionados anteriormente. Por otro lado, se observaron resultados similares en pacientes en prediálisis, donde programas de ejercicio aeróbico mostraron un efecto antiinflamatorio^{132,185}. Viana *et al.* demostraron en su estudio que 6 meses de ejercicio aeróbico caminando (30 min/5 veces/semana) produce efectos antiinflamatorios reduciendo el ratio IL-6/IL-10 en pacientes en prediálisis que realizaron un programa de ejercicio aeróbico en su domicilio (13 pacientes realizaron ejercicio y 11 fueron controles). En la misma línea, Germain *et al.* realizaron un estudio piloto de diseño factorial 2x2 en pacientes con ERC en estadio 3-4 durante 4 meses (24 sujetos realizaron ejercicio aeróbico + restricción calórica, 25 sujetos continuaron con su actividad habitual + restricción calórica, 22 sujetos realizaron ejercicio aeróbico + dieta habitual y 21 sujetos continuaron con su dieta y ejercicio habitual), obteniendo como resultado una disminución significativa de los niveles de IL-6 tanto en aquellos sujetos que llevaron a cabo una dieta restrictiva como en aquellos que realizaron ejercicio aeróbico, no siendo así en aquellos sujetos que siguieron con los cuidados habituales (controles), y sugiriendo que la combinación de ejercicio aeróbico y restricción calórica podría ser la estrategia más óptima para mejorar el perfil metabólico general de estos pacientes.

En concordancia con los resultados obtenidos por los autores mencionados anteriormente, en nuestro estudio demostramos que 4 meses de ejercicio

aeróbico combinado con ejercicio de fuerza en pacientes en hemodiálisis, disminuye de forma significativa los niveles de IL-6. Además, analizamos la diferencia entre los resultados obtenidos entre un grupo que realizó el ejercicio intradiálisis (n=33) y otro que lo realizó en su domicilio (n=34), obteniendo una disminución significativa de esta citoquina inflamatoria en los sujetos del grupo intradiálisis y no siendo así en aquellos sujetos del grupo domicilio. Esta diferencia en los resultados obtenidos entre ambos grupos pudiera deberse a la menor adherencia al ejercicio obtenida en los sujetos que debían realizar el programa de ejercicio en su domicilio, habiendo 14 sujetos de este grupo que no realizaron ninguna sesión de ejercicio a lo largo de los 4 meses. En estos 14 sujetos (*grupo sin ejercicio*), se observó, además, un aumento notable de esta citoquina, lo cual pone en evidencia que cualquier tipo de ejercicio, intradiálisis o en domicilio, mejora el estado inflamatorio de estos sujetos, evitando su aumento debido a la inactividad física. Por otro lado, y contrariamente a lo que sucedió con la IL-6, los niveles de PCR disminuyeron con el tiempo en los tres grupos (*grupo intradiálisis, grupo domicilio y grupo sin ejercicio*), siendo únicamente significativa en aquellos sujetos del *grupo sin ejercicio*. Coincidentemente, los niveles basales de PCR de estos 14 sujetos que no realizaron ejercicio, fueron mucho mayores a los del grupo intradiálisis y grupo domicilio (26.43 ± 32.65 mg/L *grupo sin ejercicio*, 10.26 ± 15.08 mg/L *grupo intradiálisis* y 8.90 ± 12.37 mg/L *grupo domicilio*), pudiendo deberse a comorbilidades asociadas en estos pacientes que mejoraron con el tiempo y justificando posiblemente la no realización de ejercicio por parte ellos. Paralelamente, los marcadores inflamatorios TNF- α , ICAM-1 y MCP-1 no mostraron cambios significativos con el tiempo al realizar el programa de ejercicio.

Para conocer la posible relación entre la capacidad funcional de los pacientes de nuestro estudio y sus niveles de inflamación y de estrés oxidativo, realizamos un estudio de correlaciones entre los resultados de las pruebas funcionales que se les hicieron a los pacientes al inicio del estudio para conocer su capacidad funcional y los niveles que presentaban

al inicio de los diferentes marcadores analizados sobre inflamación y estrés oxidativo, no encontrando ninguna relación significativa entre ninguna de las variables estudiadas. Por otro lado, también quisimos conocer si existía correlación entre los niveles de adherencia al ejercicio de los pacientes con su nivel de comorbilidad en el índice de Charlson, no obteniendo correlación entre ambas variables, a pesar de que lo esperado era que sí podría haberla habido.

Con respecto al ***ejercicio físico de fuerza***, cabe señalar nuevamente las diferencias entre *ejercicio físico de fuerza agudo* y *ejercicio físico de fuerza crónico*. Hasta el momento, solo se ha realizado un estudio sobre ***ejercicio físico de fuerza agudo*** intradiálisis, donde Esgalado *et al.*¹⁰⁷ analizaron el efecto de una sola sesión de ejercicio de fuerza en miembros inferiores (a una intensidad del 60% de 1RM) en pacientes en hemodiálisis (n=17) sobre los niveles de PCR, sin obtener una reducción significativa de los niveles de dicha citoquina, y concluyendo por tanto que, una sola sesión de ejercicio de fuerza es insuficiente para obtener el efecto antiinflamatorio deseado.

Al igual que sucede con el *ejercicio físico aeróbico crónico*, el ***ejercicio de fuerza crónico*** (ejercicio de fuerza a largo plazo) ha sido más estudiado que el *ejercicio físico de fuerza agudo*. Cheema *et al.*²⁴⁰ demostraron una mejora en el estado inflamatorio de pacientes con ERC en hemodiálisis (n=24 grupo ejercicio; n=25 grupo control), promovida por una reducción de los niveles de PCR después de 12 semanas de entrenamiento de resistencia progresiva intradiálisis, con una frecuencia de 3 sesiones/semana y un esfuerzo percibido en la escala de Borg de 15-17. Sin embargo, los mismos autores, en un estudio similar realizado posteriormente²⁴¹, no obtuvieron cambios significativos en las concentraciones de las citocinas IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-12, aunque asociaron una mayor hipertrofia muscular a una mayor reducción de los niveles de IL-6. Posteriormente, Moraes *et al.*¹⁹⁸ realizaron un programa de 6 meses de ejercicio de resistencia en pacientes en hemodiálisis (n=36), donde obtuvieron efectos antiinflamatorios con una reducción significativa

de los niveles de PCR, estando en concordancia con los resultados obtenidos por Cheema *et al.* en 2007. Nuevamente, Moraes *et al.*²⁴², dos años después, publican otro estudio donde realizaron un programa de ejercicio muy similar al publicado en 2012, tanto en modalidad de ejercicio como en tiempo de duración y tamaño muestral, donde analizaron el efecto del ejercicio sobre moléculas de adhesión derivadas del endotelio (VCAM-1 e ICAM-1), PCR, IL-6 y TNF- α . Sus resultados mostraron una reducción significativa en VCAM-1, ICAM-1 y PCR después del programa de ejercicio. Por otro lado, marcadores como IL-6 y TNF- α no experimentaron cambios significativos.

Contrariamente a los resultados obtenidos por Cheema *et al.* y Moraes *et al.*, en nuestro estudio no encontramos cambios significativos en los niveles de PCR en los sujetos que realizaron ejercicio después de 16 semanas de ***ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica***. Estas diferencias pudieran deberse a que el ejercicio de fuerza crónico sin combinar con ejercicio aeróbico fuese más eficaz para disminuir este marcador inflamatorio, y por otro lado, a la distinta intensidad a la que los sujetos realizaron el ejercicio en cada uno de los estudios (15-17 de la EEP en el estudio de Cheema *et al.*, 60% de 1 RM en el estudio de Moraes *et al.* y 12-15 de la EEP en nuestro estudio), hecho que concuerda con los resultados obtenidos por Afshar *et al.*¹⁷⁹, quienes realizaron un estudio de 8 semanas con pacientes en hemodiálisis, y aleatorizaron la muestra en 3 grupos, realizando un de ellos ejercicio de fuerza, otro grupo ejercicio aeróbico y un tercer grupo no realizó ejercicio. Tanto los sujetos que realizaron ejercicio de fuerza como los que realizaron ejercicio aeróbico, obtuvieron una reducción significativa de los niveles de PCR, siendo más pronunciada en el grupo que realizó ejercicio aeróbico.

En relación con el marcador TNF- α , nuestros resultados siguen la misma línea que los del resto de autores, no mostrando cambios significativos tras la realización del programa de ejercicios.

Por otro lado, en nuestro estudio fueron analizadas también moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y proteínas quimioatrayentes de monocitos-1 (MCP-1), las cuales no sufrieron cambios significativos con el tiempo. A diferencia de Moraes *et al.*, que sí obtuvieron cambios significativos en ICAM-1 en su estudio publicado en 2014.

Por último, destacar la disminución significativa obtenida en nuestro estudio en el marcador inflamatorio IL-6, habiendo sido descrita como mejor marcador pronóstico que la PCR y el TNF- α ²⁴³ en pacientes con ERC en prediálisis y hemodiálisis⁴². Pudiera ser que Cheema *et al.* y Moraes *et al.* no obtuvieran una disminución significativa de IL-6 en sus estudios debido a que sus programas de ejercicio solo incluían ejercicio de fuerza, y pudiera ser que la combinación de ejercicio aeróbico con ejercicio de fuerza de larga duración sea la modalidad óptima para conseguir una reducción significativa de este marcador.

Efecto del ejercicio sobre el estrés oxidativo en pacientes con ERC

Estudios recientes sugieren que el ejercicio físico podría reducir los niveles plasmáticos de biomarcadores de estrés oxidativo, así como mejorar el sistema de defensa antioxidante en pacientes en hemodiálisis¹²⁹. Sin embargo, estos resultados dependen de la modalidad y duración del programa de ejercicio. Autores como Böhm *et al.* analizaron el efecto del **ejercicio aeróbico agudo** intradiálisis con una única sesión de 30 minutos en un cicloergómetro (con 15 sujetos en el grupo que realizó ejercicio y 15 sujetos en el grupo control), a una intensidad 13-14 de la EEP, y no obtuvieron cambios significativos en los niveles plasmáticos de MDA, disminuyendo además, la capacidad antioxidante total de los pacientes²⁴⁴. Por el contrario, en el estudio realizado por Wilund *et al.*¹²⁹, las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), un biomarcador de estrés oxidativo, disminuyó significativamente después de 4 meses de ejercicio aeróbico intradiálisis con un cicloergómetro (**ejercicio aeróbico crónico**), a pesar de que el tamaño muestral utilizado fue bastante reducido (8 sujetos en el grupo ejercicio y 9 en el grupo control). En nuestro estudio,

sin embargo, con una tamaño muestral mayor (67 sujetos en total recibieron intervención, 33 en un grupo de intervención intradiálisis y 34 en un grupo de intervención en domicilio), después de 4 meses de ejercicio aeróbico combinado con ejercicio de fuerza, no obtuvimos cambios significativos en los niveles de TBARS. Esta diferencia entre los resultados de Wilund *et al.* y los nuestros, en referencia a este marcador, pudiera deberse a que el ejercicio aeróbico crónico sin combinar con ejercicio de fuerza sea más efectivo para conseguir una mejora de sus niveles plasmáticos.

En consonancia con los resultados de Wilund *et al.*, el estudio realizado por Gordon *et al.*¹³⁰, demostró que 4 meses de Hatha yoga (30 minutos de ejercicios de control de la respiración, posturas de yoga y relajación en supino guiados, y 30 minutos de ejercicio instruido en domicilio sin supervisión), producen una disminución significativa de los niveles de actividad de PLA2 (*phospholipase A2*) y oxidación de proteínas, además de producir un aumento de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa y catalasa, en pacientes en hemodiálisis (n=33 en el grupo Hatha Yoga y n=35 en el grupo control). En nuestro estudio, sin embargo, no obtuvimos una disminución significativa del nivel de proteínas carboniladas (oxidación de proteínas) en ninguno de los dos grupos (intradiálisis y domicilio), posiblemente debido a la combinación con ejercicio de fuerza.

En la misma línea, Groussard *et al.*¹³¹, obtuvieron una disminución significativa de los niveles de F2- isoprostanos, derivados de la oxidación no enzimática del ácido araquidónico, después de 3 meses de ejercicio aeróbico intradiálisis con cicloergómetro (30 minutos, 55%-60% de intensidad máxima, 3 días/semana), en una muestra poblacional de n=8 en el grupo ejercicio y n=10 en el grupo control. No se observaron, sin embargo, cambios significativos en los niveles de LDL-oxidado, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y la relación glutatión reducido/glutatión oxidado. Coincidiendo con nuestros resultados, donde tampoco obtuvimos cambios significativos en la relación glutatión reducido/glutatión oxidado en ninguno de los grupos de estudio.

De acuerdo con los resultados obtenidos por Groussard *et al.*, Germain *et al.*¹³² demostraron que 4 meses de ejercicio aeróbico combinado con una dieta de restricción calórica, producen una disminución significativa de los niveles de F2-isoprostanos en pacientes con estadio 3-4 de ERC. Lo cual nos lleva a reflexionar sobre la importancia de implantar programas de ejercicio aeróbico crónico en estadios tempranos de ERC, como medida preventiva para frenar la progresión de la enfermedad y evitar o enlentecer la evolución a la ERT.

También en prediálisis, Small *et al.*²⁴⁵ realizaron estudio con un programa de ejercicio aeróbico combinado con ejercicio de fuerza (20-30 minutos de ejercicio aeróbico con cinta o bicicleta estática, 20 minutos de ejercicio de fuerza con pelotas y therabands, seguido de 10 minutos con un ergómetro de bicicleta o remo, 2-3 días/semana) durante 12 meses, en el que además incorporaron cambios en el estilo de vida con ayuda de enfermeras, nutricionistas, psicólogos y trabajadores sociales. A pesar del gran equipo multidisciplinar empleado, la duración del programa y el tamaño muestral del estudio (n=72 grupo ejercicio con cambios en el estilo de vida y n=64 grupo control), no obtuvieron cambios significativos en los niveles de F2-isoprostanos, glutatión peroxidasa y capacidad antioxidante total. Estos resultados podrían confirmar nuestras sospechas de que el ejercicio aeróbico crónico sin combinación con el ejercicio de fuerza es más efectivo en la mejora del estrés oxidativo en pacientes con ERC. Por otro lado, en el estudio de Small *et al.* el ejercicio fue supervisado las 8 primeras semanas, y a posteriori los pacientes realizaron el ejercicio en su domicilio, lo cual podría reducir la fiabilidad de los resultados al estar menos controlado el ejercicio realizado por los pacientes.

En relación con el ***ejercicio agudo de fuerza***, Esgalhado *et al.*¹⁰⁷ analizaron el efecto de una sesión de 30 minutos de ejercicio de fuerza intradiálisis sobre los niveles de estrés oxidativo en pacientes con ERT. Los resultados obtenidos por estos autores no mostraron cambios significativos en los niveles de MDA, catalasa y glutatión peroxidasa, por el contrario, se produjo una disminución significativa de los niveles de SOD después del

ejercicio. Concluyendo por tanto que, una sola sesión de ejercicio de fuerza intradiálisis es insuficiente para reducir el estrés oxidativo en estos pacientes, incluso podría exacerbarlo debido a la disminución producida de la enzima antioxidante SOD.

El efecto de ***ejercicio de fuerza crónico*** (ejercicio de fuerza a largo plazo) sobre el estrés oxidativo en pacientes en hemodiálisis no ha sido analizado en estudios anteriores. Tan solo se ha realizado un estudio con ejercicio de fuerza crónico que analice el estrés oxidativo en pacientes en prediálisis²⁴⁵. En él, Small *et al.* analizan el efecto de un programa de 12 meses con ejercicio aeróbico y de fuerza combinado en pacientes con ERC en estadio 3-4, donde no obtuvieron cambios significativos en los niveles de F2-isoprotanos, ni de las enzimas antioxidantes catalasa y glutatión peroxidasa.

Nuestro estudio es primero que analiza el efecto del ejercicio de fuerza a largo plazo sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes en hemodiálisis, combinándolo con ejercicio aeróbico durante un periodo de 4 meses. Además, algo también novedoso es que un grupo de pacientes realizó el ejercicio intradiálisis y el otro en su domicilio. Los resultados obtenidos muestran una tendencia a la mejora en los niveles de carbonilación de proteínas, aunque sin significancia estadística, tanto en el grupo que realiza ejercicio intradiálisis como en el que lo realiza en su domicilio, produciéndose por el contrario un ligero empeoramiento en aquellos sujetos que no realizaron ejercicio. Por otro lado, parámetros como MDA, GSH y GSSG no han mostrado cambios significativos después del programa de ejercicio en ninguno de los grupos. En paralelo, la relación GSH/GSSG no sufrió cambios significativos con el tiempo tras la realización del programa de ejercicios, aunque parece sufrir una ligera mejora en el grupo de intervención intradiálisis, mientras que disminuye en el grupo domicilio y en aquellos sujetos que no realizan ejercicio.

Adherencia al ejercicio en pacientes con ERC

La adherencia al ejercicio de los pacientes que participaron en nuestro estudio fue mayor en el grupo de intervención intradiálisis que en el grupo que realizó el ejercicio en su domicilio, habiendo 14 sujetos del grupo domiciliario (41.2%) que no realizaron ninguna sesión de ejercicio, mientras que todos los sujetos del grupo intradiálisis realizaron ejercicio. Los porcentajes de adherencia obtenidos en nuestro estudio fueron de un 35.3% de adherencia alta en el grupo domicilio y 21.1% en el grupo intradiálisis, un 20.6% de adherencia media en el grupo domicilio y 18.2% en el grupo intradiálisis, y un 2.9% de adherencia baja en el grupo domicilio y 60.6% en el grupo intradiálisis.

A pesar de que todos los sujetos del grupo intradiálisis realizaron ejercicio, la adherencia sigue siendo bastante baja, habiendo un 60.6% de sujetos que no llegaron a realizar el 50% de las sesiones de ejercicio pautadas, lo cual pone en evidencia la necesidad de nuevas estrategias que permitan aumentar la adherencia al ejercicio de los pacientes en hemodiálisis, y aumentar así los beneficios que éstos pueden obtener de él.

En la mayoría de los artículos revisados no se comenta la adherencia al ejercicio que tuvieron los pacientes del estudio, por lo que no podemos contrastar nuestros resultados con los suyos. Moraes *et al.*²⁴² y Wilund *et al.*¹²⁹ aplicaron como criterio de exclusión el no alcanzar el 75% de las sesiones pautadas, completando el programa de ejercicios en base a este criterio 8 sujetos en el estudio de Wilund *et al.* (el total de sujetos incluidos al inicio) y 37 sujetos en el estudio de Moraes *et al.* (solo 2 sujetos no completaron el 75% de las sesiones y fueron excluidos). Sería interesante que todos los artículos publicados detallaran sus criterios a la hora de clasificar y analizar la adherencia al ejercicio en sus estudios, pudiendo así reproducir en futuros estudios las metodologías que consigan una mayor adherencia del paciente.

Recientemente, Segura Orti *et al.*²⁴⁶, demostraron en su estudio que la realidad virtual en programas de ejercicio en hemodiálisis consigue una

adherencia al ejercicio mayor que el ejercicio convencional intradiálisis con cicloergómetro combinado con ejercicio de fuerza, por lo que podría ser una herramienta muy interesante a incorporar en futuros estudios sobre el efecto del ejercicio en la inflamación y estrés oxidativo en esta población.

Efecto del ejercicio sobre parámetros analíticos y antropométricos en pacientes con ERC

Al analizar el efecto del ejercicio sobre los diferentes parámetros analíticos, observamos un aumento significativo de los niveles de albúmina en plasma, sin diferencias significativas entre el grupo que realizó el ejercicio intradiálisis y el que lo realizó en su domicilio. Este resultado concuerda con el obtenido por Moraes *et al.*²⁴² tras su programa con ejercicio de fuerza intradiálisis, mientras que Willund *et al.*¹²⁹, Groussard *et al.*¹³¹ y Gordon *et al.*¹³⁰ no obtuvieron cambios en los niveles de albúmina tras sus programas ejercicio aeróbico intradiálisis. Pudiendo ser que el ejercicio de fuerza sea más efectivo para aumentar los niveles de este marcador.

Contrariamente a lo que se esperaba, obtuvimos un aumento significativo de los niveles de creatinina, colesterol total y colesterol-LDL, y una disminución en los niveles de colesterol HDL, sin diferencias significativas entre el grupo que realizó ejercicio intradiálisis y el que lo realizó en su domicilio. Liao *et al.*¹⁸⁶ sin embargo, obtuvieron una disminución significativa de los niveles de creatinina en plasma tras 3 meses de ejercicio intradiálisis con bicicleta, sin cambios significativos en los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y albúmina, al igual que Afshar *et al.*¹⁷⁹, que obtuvieron los mismos resultados que Liao *et al.* en estos marcadores tanto en un grupo que realizó ejercicio aeróbico como en otro que realizó ejercicio de fuerza. Groussard *et al.*¹³¹, Moraes *et al.*^{198,242} y Gordon *et al.*¹³⁰, por el contrario, no obtuvieron cambios significativos en los niveles de creatinina tras sus programas de ejercicio.

Por otro lado, las variables bilirrubina, ácido úrico, urea, proteínas totales, glucosa y triglicéridos, no sufrieron cambios significativos con el ejercicio,

ni existieron diferencias entre el grupo intradiálisis y el grupo domicilio. Afshar *et al.*¹⁷⁹ y Gordon *et al.*¹³⁰ tampoco encontraron cambios significativos en los niveles de urea tras sus programas de ejercicio, sin embargo en los niveles de ácido úrico Gordon *et al.* sí obtuvieron una disminución significativa. Análogamente, los resultados sobre los niveles de TG obtenidos por Afshar *et al.* concuerdan con los nuestros, no obteniendo cambios significativos tras la realización de ejercicio.

Con relación a los parámetros antropométricos, al igual que Groussard *et al.*¹³¹, Afshar *et al.*¹⁷⁹, Wilund *et al.*, Germain *et al.*¹³² y Moraes *et al.*¹⁹⁸, no obtuvimos cambios significativos en el IMC de los sujetos de estudio tras nuestro programa combinado de fuerza y resistencia aeróbica. Small *et al.*²⁴⁵ sin embargo, sí obtuvieron una disminución del IMC con un programa de ejercicio similar al nuestro en pacientes en prediálisis, mientras que Moraes *et al.* obtuvieron un aumento del mismo tras un programa de ejercicio de fuerza en miembros inferiores de 6 meses.

Para el cálculo del IMC se registró el peso, variable que se analizó de forma independiente y que tampoco mostró cambios significativos con el tiempo en ninguno de los grupos, al igual que sucede en los estudios de Groussard *et al.*, Germain *et al.* y Viana *et al.*

Paralelamente, se midieron el ICC y PC, obteniendo una disminución significativa en el PC tras la realización de 4 meses de ejercicio, siendo éste el parámetro más aceptado como marcador de riesgo cardiovascular²⁴⁷.

Ninguno de los artículos revisados analizó el PC y el ICC, por lo que no es posible contrastar los resultados obtenidos con los de los autores pertinentes.

En la *tabla 47* se presenta un resumen de los estudios revisados que han sido discutidos en este apartado.

Tabla 47. Descripción de los estudios que analizan el efecto del ejercicio sobre biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en pacientes con ERC

Estudio	Población	Modalidad de ejercicio	Duración del programa de ejercicio	Resultados (efecto del ejercicio)
Cheema <i>et al.</i> 2007	Hemodiálisis	De fuerza progresiva en MMII	12 semanas	Sin cambios en CSA muscular ↓ Lípidos intramusculares, peso corporal y PCR* ↑ Fuerza muscular, capacidad funcional, circunferencias del muslo y del brazos*
Afshar <i>et al.</i> 2010	Hemodiálisis	Aeróbico intradiálisis con cicloergómetro (un grupo). De fuerza (otro grupo)	8 semanas	↓ creatinina, PCR-as* Sin cambios en peso, kt/v, urea, albúmina, hemoglobina y niveles lipídicos
Wilund <i>et al.</i> 2010	Hemodiálisis	Aeróbico intradiálisis con cicloergómetro	4 meses	↑ ISWT* ↓ TBARS, ALP, grosor de la capa grasa epicárdica* Sin cambios en PCR, IL-6, lípidos, volumen auricular izq., masa ventricular izq. e índice de performance miocárdico
Cheema <i>et al.</i> 2011	Hemodiálisis	De fuerza progresiva en MMII	12 semanas	Sin cambios en TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12 Correlación inversa entre IL-6 e IL-8 con grasa subcutánea del muslo* Correlación inversa entre IL-6 y CSA muscular del muslo*
Moraes <i>et al.</i> 2012	Hemodiálisis	De fuerza en MMII	6 meses	↑ albúmina, masa magra* ↓ PCR, grasa corporal* ↓ IL-6 y TNF- α (no significativa)
Gordon <i>et al.</i> 2013	Hemodiálisis	<i>Hatha</i> yoga	4 meses	↓ MDA (no significativa) ↓ fosfolipasa A2, oxidación de proteínas* ↑ SOD y catalasa*
Viana <i>et al.</i> 2014	Prediálisis	Aeróbico en domicilio (caminar 30 min, 5 veces/semana a 12-14 EEP).	6 meses	↓ IL-6, sTNF-RII (no significativa) ↑ IL-10 (no significativa) ↓ ratio IL6-IL10, sTNF-RI*
Moraes <i>et al.</i> 2014	Hemodiálisis	De fuerza en miembros inferiores	6 meses	↓ ICAM-1, VCAM-1, sarcopenia* ↑ albúmina* Sin cambios en IL-6 y TNF- α
Esgalhadó <i>et al.</i> 2015	Hemodiálisis	Agudo de fuerza en MMII	1 sesión	Sin cambios en catalasa, Gpx, MDA y PCR-as ↓ SOD*

Groussard <i>et al.</i> 2015	Hemodiálisis	Aeróbico intradiálisis con bicicleta	3 meses	↓ F2-isoprostanos, TG* ↑ 6MWT* Sin cambios en SOD, GPx, y GSH/SGGS.
Gokbel <i>et al.</i> 2016	Hemodiálisis	Suplementación con CoQ10 → Test de ejercicio submáximo con cicloergómetro y test de 6 minutos marcha (6MWT)	No hay programa de ejercicios	Sin cambios significativos en V02max. 6MWT, MDA, LDL oxidada, SOD y Gpx.
Liao <i>et al.</i> 2016	Hemodiálisis	Aeróbico intradiálisis con bicicleta	3 meses	↑ albúmina, IMC, EPCs y 6MWT* ↓ IL-6 y PCR-as* Correlación + entre EPCs y 6MWT
Böhm <i>et al.</i> 2017	Hemodiálisis	Aeróbico intradiálisis con cicloergómetro (30 min a 60-70 FC máx o 13-14 en la EEP)	1 sesión	↑ P, pO2 y sO2* Sin cambios en MDA ↓ CAT*
Dungey <i>et al.</i> 2017	Hemodiálisis	Aeróbico intradiálisis con bicicleta	6 meses	↑ STS 60* ↓ % monocitos intermedios* Sin cambios en IL-6, PCR y TNF-α
Small <i>et al.</i> 2017	Prediálisis	Combinado aeróbico con cicloergómetro y ejercicio de fuerza	12 meses	Sin cambios significativos en Isop, Gpx, CAT y FGe Pacientes con niveles de IsoP >250pg/mL al inicio tuvieron un mayor ↓ en las concentraciones plasmáticas de este marcador
Germain <i>et al.</i> 2018	Estadios 3-4 ERC	Aeróbico + restricción calórica	4 meses	↓ Isop e IL-6*

CSA: área de sección transversal; EPCs: células séricas progenitoras endoteliales; IL-6: interleuquina-6; IMC: índice de masa corporal; ISWT: Incremental Shuttle walk Test; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; MMII: miembros inferiores; 6MWT: test 6 minutos marcha; P: fósforo; pO2: presión parcial de oxígeno; sO2: saturación de oxígeno; MDA: malondialdehído; CAT: capacidad antioxidante total; STS 60: sit-to-stand 60; Isop: isoprostanos; Gpx: glutatión peroxidasa; FGe: filtrado glomerular estimado; ALP: fosfatasa alcalina; SOD: superóxido dismutasa; ICAM-1: moléculas de adhesión intracelular-1 VCAM-1: moléculas de adhesión vascular-1; * p<0.05.

Limitaciones de nuestro estudio

Una de las limitaciones de nuestro estudio ha sido la ausencia de un grupo control con el que poder contrastar los resultados obtenidos en los dos grupos de estudio en los que se aleatorizó al muestra poblacional al inicio. A pesar de ello, se pudo contar con una muestra de 14 sujetos que no realizaron ejercicio pertenecientes al grupo domicilio, los cuales fueron utilizados en el análisis por protocolo como controles.

Otra limitación que puede haber influido en los resultados obtenidos, ha sido la falta de conocimiento sobre si los pacientes del estudio tomaron fármacos antiinflamatorios a lo largo del estudio que pudieran haber enmascarado el efecto antiinflamatorio del ejercicio.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

1. Cuatro meses de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, producen una disminución significativa en los niveles de la citoquina inflamatoria IL-6 en pacientes que realizan ejercicio intradiálisis.
2. Cuatro meses de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, parecen reducir los niveles de IL-6 en pacientes que realizan ejercicio en su domicilio, aunque sin significancia estadística.
3. Cuatro meses de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, no producen cambios significativos en los biomarcadores inflamatorios MCP-1, TNF- α , PCR e ICAM-1 en pacientes que realizan ejercicio intradiálisis, ni en aquellos que realizan ejercicio en su domicilio.
4. Cuatro meses de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, parecen producir una mejora general en los niveles de carbonilación de proteínas en pacientes en hemodiálisis, aunque sin significancia estadística.
5. Cuatro meses de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, no producen cambios significativos en los biomarcadores de estrés oxidativo MDA, GSH y GSSG en pacientes en hemodiálisis.
6. Cuatro meses de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, producen una disminución significativa en el PC de pacientes en hemodiálisis, sin efecto significativo en la interacción grupo*tiempo.

7. Cuatro meses de ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica, no producen cambios significativos en las variables antropométricas IMC e ICC en pacientes en hemodiálisis.
8. La adherencia al ejercicio es mucho mayor en pacientes que realizan el ejercicio intradiálisis en comparación con los que lo realizan en su domicilio.
9. La implantación de ejercicio terapéutico intradiálisis garantizaría un mayor seguimiento del programa por parte de los pacientes, lo cual se traduciría en un aumento de sus beneficios.
10. Pacientes en hemodiálisis que no realizan ejercicio físico durante 4 meses, parecen sufrir un empeoramiento en los niveles de MDA, GSH y GSSG.
11. Pacientes en hemodiálisis que no realizan ejercicio físico durante 4 meses, parecen sufrir una disminución de la relación GSH/GSSG.
12. Pacientes en hemodiálisis que no realizan ejercicio físico durante 4 meses, parecen sufrir un aumento de los niveles plasmáticos de la citoquina inflamatoria IL-6.
13. No existe correlación entre el estado funcional de pacientes en hemodiálisis y sus niveles de inflamación y estrés oxidativo.
14. No existe correlación entre el índice de comorbilidad de Charlson de pacientes en hemodiálisis y su nivel de adherencia al programa de ejercicio.

CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Eknoyan G, Levin NW. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification - foreword. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2):S14-S266.
2. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The lancet*. 2012;379(9811):165-180.
3. Abboud O, Adler S, Bertram K, Garabed E, Norbert L, Wheeler D. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Journal of the International Society of Nephrology.KDIGO*. 2012:5-119.
4. de consenso sobre la Enfermedad, Documento. Renal crónica. *SEN, SEMI, SEEN, SEC, semFyC*. 2012.
5. Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW, et al. Development and validation of a general population renal risk score. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1731-1738.
6. Matsushita K, Van der Velde M, Astor B, et al. Chronic kidney disease prognosis consortium: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-2081.
7. Gansevoort RT, Matsushita K, Van Der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;80(1):93-104.
8. Delanaye P, Glassock RJ, Pottel H, Rule AD. An age-calibrated definition of chronic kidney disease: Rationale and benefits. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(1):17-26.
9. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011;305(15):1553-1559.
10. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, et al. Spanish society of nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34(3).

11. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1341-1352.
12. Tonelli MA, Wanner C, Cass A, et al. Introduction: The case for updating and context. *Kidney international supplements.* 2013;3(3):266.
13. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: Applications and implications. *American journal of kidney diseases.* 2009;53(3):S4-S16.
14. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EFIRCE Study Group: Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología.* 2010;30:78-86.
15. Registro Español de Enfermos Renales. Informe de 2018 (Congreso A coruña, 2019).
16. Ávila-Saldivar MN, Conchillos-Olivares G, Rojas-Báez IC, Ordoñez-Cruz AE, Ramírez-Flores HJ. Enfermedad renal crónica: Causa y prevalencia en la población del hospital general la perla. *Medicina Interna de México.* 2013;29(5):473-478.
17. Murphree DD, Thelen SM. Chronic kidney disease in primary care. *J Am Board Fam Med.* 2010;23(4):542-550.
18. Soheli BM, Rumana N, Ohsawa M, Turin TC, Kelly MA, Al Mamun M. Renal function trajectory over time and adverse clinical outcomes. *Clinical and experimental nephrology.* 2016;20(3):379-393.
19. Ceballos M, López-Revuelta K, Saracho R, et al. Informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2002 de la sociedad española de nefrología y registros autonómicos. *Nefrología.* 2005;25(2):121-129.
20. Ajay K, Israni B. Laboratory assessment of kidney disease: Clearance, urinalysis and kidney biopsy. *SA Barry M Brenner, Brenner and Rector's The Kidney (8 th, págs 724-58). Philadelphia.* 2007.
21. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659-663.

22. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;32(5):S112-S119.
23. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*. 1998;339(12):799-805.
24. Bardají A, Martínez-Vea A. Enfermedad renal crónica y corazón. un continuo evolutivo. *Revista Española de Cardiología*. 2008;61(Supl. 2):41-51.
25. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: No longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7):1927-1939.
26. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*. 2005;67(4):1216-1233.
27. Memoli B, Minutolo R, Bisesti V, et al. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2):266-273.
28. Chen L, Chiang C, Chan C, Hung K, Huang C. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? *American journal of kidney diseases*. 2006;47(5):815-822.
29. Tian N, Penman AD, Manning RD, Jr, Flessner MF, Mawson AR. Association between circulating specific leukocyte types and incident chronic kidney disease: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):100-108.
30. Panichi V, Rizza GM, Taccola D, et al. C-reactive protein in patients on chronic hemodialysis with different techniques and different membranes. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2006;60(1):14-17.
31. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in End-Stage renal Disease—What have we learned in 10 years? . 2010;23(5):498-509.

32. Descamps-Latscha B, Jungers P, Witko-Sarsat V. Immune system dysregulation in uremia: Role of oxidative stress. *Blood Purif.* 2002;20(5):481-484.
33. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: A public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2010;268(5):456-467.
34. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Basic science and dialysis: Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. . 2007;20(5):440-451.
35. Trznadel K, Pawlicki L, Kędziora J, Luciak M, Błaszczuk J, Buczyński A. Superoxide anion generation, erythrocytes superoxide dismutase activity, and lipid peroxidation during hemoperfusion and hemodialysis in chronic uremic patients. *Free Radical Biology and Medicine.* 1989;6(4):393-397.
36. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1487-1493.
37. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(3):199-204.
38. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, et al. Prognostic value of cardiac markers in ESRD: Chronic hemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(3):513-523.
39. Cohen SD, Phillips TM, Khetpal P, Kimmel PL. Cytokine patterns and survival in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009;25(4):1239-1243.
40. Guarnieri G, Biolo G, Zanetti M, Barazzoni R. Chronic systemic inflammation in uremia: Potential therapeutic approaches. *Semin Nephrol.* 2004;24(5):441-445.
41. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6? *Kidney Int.* 2002;61:S103-S108.
42. Barreto D, Barreto F, Liabeuf S, et al. European uremic toxin work G: Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both

hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77(6):550-556.

43. Panichi V, Maggiore U, Taccola D, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2004;19(5):1154-1160.

44. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Dissecting inflammation in ESRD: Do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12 Suppl 3):S169-73.

45. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77(6):550-556.

46. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *American Journal of Kidney Diseases.* 2006;47(1):139-148.

47. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD, et al. IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(3):863-870.

48. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001;19(1):683-765.

49. Meier P, Dayer E, Blanc E, Wauters JP. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):204-212.

50. Morita Y, Yamamura M, Kashihara N, Makino H. Increased production of interleukin-10 and inflammatory cytokines in blood monocytes of hemodialysis patients. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1997;98(1):19-33.

51. Sardenberg C, Suassuna P, Watanabe R, et al. Balance between cytokine production by peripheral blood mononuclear cells and reactive

- oxygen species production by monocytes in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2004;26(6):673-681.
52. Seyrek N, Karayaylali I, Balal M, et al. Is there any relationship between serum levels of interleukin-10 and atherosclerosis in hemodialysis patients? *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39(5):405-409.
53. Girndt M, Sester U, Sester M, et al. The interleukin-10 promoter genotype determines clinical immune function in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60(6):2385-2391.
54. Girndt M, Kaul H, Sester U, et al. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int.* 2002;62(3):949-955.
55. Brockhaus M. Soluble TNF receptor: What is the significance? *Intensive Care Med.* 1997;23(8):808-809.
56. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 β , TNF α and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1994;45(3):890-896.
57. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, et al. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol.* 1995;154(2):882-892.
58. Ankersmit H, Deicher R, Moser B, et al. Impaired T cell proliferation, increased soluble death-inducing receptors and activation-induced T cell death in patients undergoing haemodialysis. *Clinical & Experimental Immunology.* 2001;125(1):142-148.
59. Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(6):662-668.
60. den Elzen WP, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. The effect of single and repeatedly high concentrations of C-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients

starting with dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(6):1588-1595.

61. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in brazilian haemodialysis patients: A prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(11):2803-2809.

62. Meuwese CL, Snaedal S, Halbesma N, et al. Trimestral variations of C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α are similarly associated with survival in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(4):1313-1318.

63. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14(8):1956-1960.

64. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68(2):766-772.

65. Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, et al. Significance of high c-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(6):1105-1109.

66. Dekker FW, De Mutsert R, Van Dijk PC, Zoccali C, Jager KJ. Survival analysis: Time-dependent effects and time-varying risk factors. *Kidney Int*. 2008;74(8):994-997.

67. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol*. 1993;150(5):2007-2017.

68. Ortiz A, Egido J. *Is there a role for specific anti-TNF strategies in glomerular diseases?*. 1995.

69. Sanchez-Nino MD, Benito-Martin A, Goncalves S, et al. TNF superfamily: A growing saga of kidney injury modulators. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:10.1155/2010/182958. Epub 2010 Oct 4.

70. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998;54(1):236-244.

71. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3195-3199.
72. Wilson AG, de Vries N, Pociot F, di Giovine FS, van der Putte LB, Duff GW. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. *J Exp Med*. 1993;177(2):557-560.
73. Balakrishnan VS, Guo D, Rao M, et al. Cytokine gene polymorphisms in hemodialysis patients: Association with comorbidity, functionality, and serum albumin. *Kidney Int*. 2004;65(4):1449-1460.
74. Buraczynska M, Mierzicki P, Buraczynska K, Dragan M, Ksiazek A. Tumor necrosis factor- α gene polymorphism correlates with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Molecular diagnosis & therapy*. 2007;11(4):257-263.
75. Hung AM, Ikizler TA, Griffin MR, et al. CRP polymorphisms and chronic kidney disease in the third national health and nutrition examination survey. *BMC medical genetics*. 2011;12(1):65.
76. Bossola M, Rosa F, Tazza L, et al. P-selectin, e-selectin, and CD40L over time in chronic hemodialysis patients. *Hemodialysis International*. 2012;16(1):38-46.
77. Malatino L, Stancanelli B, Cataliotti A, et al. Circulating e-selectin as a risk marker in patients with end-stage renal disease. *J Intern Med*. 2007;262(4):479-487.
78. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood*. 1994;84(7):2068-2101.
79. DOGARU CB, DUȚĂ C. Chronic kidney disease and oxidative stress. *Acta Medica Transilvanica*. 2015;20(1).
80. Nicholls DG, Budd SL. Mitochondria and neuronal survival. *Physiol Rev*. 2000;80(1):315-360.
81. Vaziri ND. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2(1):1-10.

82. Kao M, Ang D, Pall Aa, Struthers A. Oxidative stress in renal dysfunction: Mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. *J Hum Hypertens*. 2010;24(1):1.
83. Boullier A, Bird DA, CHANG M, et al. Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947(1):214-223.
84. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal. *Cardiovascular diabetology*. 2006;5(1):4.
85. Krata N, Zagożdżon R, Foroniewicz B, Mucha K. Oxidative stress in kidney diseases: The cause or the consequence? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018:1-10.
86. Schnackenberg CG, Wilcox CS. Two-week administration of tempol attenuates both hypertension and renal excretion of 8-iso prostaglandin f2alpha. *Hypertension*. 1999;33(1 Pt 2):424-428.
87. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans*. 2001;29(Pt 2):358-362.
88. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica chimica acta*. 2003;329(1-2):23-38.
89. Aveles PR, Criminacio CR, Goncalves S, et al. Association between biomarkers of carbonyl stress with increased systemic inflammatory response in different stages of chronic kidney disease and after renal transplantation. *Nephron Clin Pract*. 2010;116(4):c294-9.
90. Mitrogianni Z, Barbouti A, Galaris D, Siamopoulos KC. Oxidative modification of albumin in predialysis, hemodialysis, and peritoneal dialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c234-40.
91. Weber D, Davies MJ, Grune T. Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: Focus on sample preparation and derivatization conditions. *Redox biology*. 2015;5:367-380.

92. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;48(5):752-760.
93. Castillo R, Huerta P, Carrasco R, Rodrigo R. Estrés oxidativo y daño renal. *CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*. 2003;8(1).
94. Kuo K, Tarng D. Oxidative stress in chronic kidney disease. *調適醫學*. 2010;2(2):87-94.
95. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxidants & redox signaling*. 2016;25(3):119-146.
96. Sharma K. Obesity and diabetic kidney disease: Role of oxidant stress and redox balance. *Antioxidants & redox signaling*. 2016;25(4):208-216.
97. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95.
98. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84.
99. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*. 2015;23(14):1144-1170.
100. Luciak M, Trznadel K. Free oxygen species metabolism during haemodialysis with different membranes. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6 Suppl 3:66-70.
101. Wratten ML, Navino C, Tetta C, Verzetti G. Haemolipodialysis. *Blood Purif*. 1999;17(2-3):127-133.
102. Wratten ML, Tetta C, Ursini F, Sevanian A. Oxidant stress in hemodialysis: Prevention and treatment strategies. *Kidney Int*. 2000;58:S126-S132.
103. Del Vecchio L, Locatelli F, Carini M. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis—clinical effects, potential treatment, and prevention. . 2011;24(1):56-64.

104. Stenvinkel P, Diczfalusy U, Lindholm B, Heimbürger O. Phospholipid plasmalogen, a surrogate marker of oxidative stress, is associated with increased cardiovascular mortality in patients on renal replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(4):972-976.
105. Meenakshi Sundaram SP, Nagarajan S, Manjula Devi AJ. Chronic kidney disease—effect of oxidative stress. *Chinese Journal of Biology*. 2014;2014.
106. Pashkow FJ. Oxidative stress and inflammation in heart disease: Do antioxidants have a role in treatment and/or prevention? *Int J Inflamm*. 2011;2011:514623.
107. Esgalhado M, Stockler-Pinto MB, de França Cardozo, Ludmila Ferreira Medeiros, Costa C, Barboza JE, Mafra D. Effect of acute intradialytic strength physical exercise on oxidative stress and inflammatory responses in hemodialysis patients. *Kidney research and clinical practice*. 2015;34(1):35-40.
108. Varan HI, Dursun B, Dursun E, Ozben T, Suleymanlar G. Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parameters in chronic uremic patients: Comparison of two dialysis membranes. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2010;3:39-45.
109. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int*. 2001;59(2):407-414.
110. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*. 2002;62(5):1524-1538.
111. Oberg BP, McMenamin E, Lucas F, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004;65(3):1009-1016.
112. Ansarihadipour H, Dorostkar H. Comparison of plasma oxidative biomarkers and conformational modifications of hemoglobin in patients with diabetes on hemodialysis. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(11):e22045.

113. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. The role of peritoneal dialysis as the first-line renal replacement modality. *Perit Dial Int.* 2000;20(4):375-383.
114. Styszynski A, Wieczorowska-Tobis K, Podkowka R, Breborowicz A, Oreopoulos D. Effects of glutathione supplementation during peritoneal dialysis. *Advances in Peritoneal Dialysis.* 2006;22:88.
115. Samouilidou EC, Grapsa EJ, Kakavas I, Lagouranis A, Agrogiannis B. Oxidative stress markers and C-reactive protein in end-stage renal failure patients on dialysis. *Int Urol Nephrol.* 2003;35(3):393-397.
116. Berland Y, Brunet P, Ragon A, Reynier JP. Dialysis fluid and water: Their roles in biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10 Suppl 10:45-47.
117. Huang K, Yang C, Lee K, Chien C. Reduced hemodialysis-induced oxidative stress in end-stage renal disease patients by electrolyzed reduced water. *Kidney Int.* 2003;64(2):704-714.
118. Giardini O, Taccone-Gallucci M, Lubrano R, et al. Effects of alpha-tocopherol administration on red blood cell membrane lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1984;21(3):174-177.
119. Yukawa S, Hibino A, Maeda T, et al. Effect of α -tocopherol on in vitro and in vivo metabolism of low-density lipoproteins in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1995;10(supp3):1-3.
120. Buoncristiani U, Galli F, Rovidati S, Albertini M, Campus G, Canestrari F. Oxidative damage during hemodialysis using a vitamin-E-modified dialysis membrane: A preliminary characterization. *Nephron.* 1997;77(1):57-61.
121. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: Effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation.* 2000;101(9):1002-1006.
122. Deicher R, Horl WH. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26(2):100-106.

123. Pru C, Eaton J, Kjellstrand C. Vitamin C intoxication and hyperoxalemia in chronic hemodialysis patients. *Nephron*. 1985;39(2):112-116.
124. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: A randomized, controlled trial. *Circulation*. 2003;107(7):992-995.
125. Costagliola C, Romano L, Scibelli G, De Vincentiis A, Sorice P, Di Benedetto A. Anemia and chronic renal failure: A therapeutical approach by reduced glutathione parenteral administration. *Nephron*. 1992;61(4):404-408.
126. Bro S, Binder CJ, Witztum JL, Olgaard K, Nielsen LB. Inhibition of the renin-angiotensin system abolishes the proatherogenic effect of uremia in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(5):1080-1086.
127. Cachafeiro V, Goicochea M, De Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease: New strategies to prevent cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74:S4-S9.
128. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006;114(23):2508-2516.
129. Wilund KR, Tomayko EJ, Wu P, et al. Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: A pilot study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(8):2695-2701.
130. Gordon L, McGrowder DA, Pena YT, Cabrera E, Lawrence-Wright MB. Effect of yoga exercise therapy on oxidative stress indicators with end-stage renal disease on hemodialysis. *Int J Yoga*. 2013;6(1):31-38.
131. Groussard C, Rouchon-Isnard M, Coutard C, et al. Beneficial effects of an intradialytic cycling training program in patients with end-stage kidney

- disease. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2015;40(6):550-556.
132. Germain M. Metabolic effects of diet and exercise in patients with moderate to severe CKD: A randomized clinical trial. . 2018.
133. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91(10):3527-3561.
134. Lüscher TF, Vanhoutte PM. *The endothelium: Modulator of cardiovascular function*. CRC press; 1991.
135. Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature*. 1998;392(6676):565.
136. Ikeda U, Okada K, Ishikawa S, Saito T, Kasahara T, Shimada K. Monocyte chemoattractant protein 1 inhibits growth of rat vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1995;268(3 Pt 2):H1021-6.
137. Blann AD, McCollum CN. Circulating endothelial cell/leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 1994;72(1):151-154.
138. Takeya M, Yoshimura T, Leonard EJ, Takahashi K. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic lesions by an anti-monocyte chemoattractant protein-1 monoclonal antibody. *Hum Pathol*. 1993;24(5):534-539.
139. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: Common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11(1):9-23.
140. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Safar ME, London GM. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2000;57(3):1091-1099.
141. Borawski J, Naumnik B, Pawlak K, Mysliwiec M. Endothelial dysfunction marker von willebrand factor antigen in haemodialysis patients: Associations with pre-dialysis blood pressure and the acute phase response. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(7):1442-1447.

142. Demuth K, Blacher J, Guerin AP, et al. Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(2):375-383.
143. Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, Albertazzi A. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron*. 1998;79(4):399-407.
144. O'Byrne D, Devaraj S, Islam KN, et al. Low-density lipoprotein (LDL)-induced monocyte-endothelial cell adhesion, soluble cell adhesion molecules, and autoantibodies to oxidized-LDL in chronic renal failure patients on dialysis therapy. *Metabolism*. 2001;50(2):207-215.
145. DE LA SIERRA A, SERRADELL M, CASES A, ESCOLAR G, BRAGULAT E, VERA M. Disfunción endotelial en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología (Madr.)*. 2003;23(Supl 4):42-51.
146. Joannides R, Bakkali EH, Le Roy F, et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(12):2623-2628.
147. van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12 Suppl 2:14-18.
148. Takamitsu Y, Nakanishi T. Association of endothelial dysfunction with sulfur amino acid metabolism in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*. 2001;38(4):S95-S99.
149. van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1782-1786.
150. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart*. 2000;83(2):205-209.

151. Kari JA, Donald AE, Vallance DT, et al. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1997;52(2):468-472.
152. Annuk M, Lind L, Linde T, Fellström B. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001;16(2):302-306.
153. Kennedy R, Case C, Fathi R, Johnson D, Isbel N, Marwick TH. Does renal failure cause an atherosclerotic milieu in patients with end-stage renal disease? *Am J Med.* 2001;110(3):198-204.
154. Passauer J, Bussemaker E, Range U, Plug M, Gross P. Evidence in vivo showing increase of baseline nitric oxide generation and impairment of endothelium-dependent vasodilation in normotensive patients on chronic hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(9):1726-1734.
155. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrology dialysis transplantation.* 2001;16(6):1189-1197.
156. Hand MF, Haynes WG, Webb DJ. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 1998;53(4):1068-1077.
157. Cupisti A, Rossi M, Placidi S, et al. Responses of the skin microcirculation to acetylcholine in patients with essential hypertension and in normotensive patients with chronic renal failure. *Nephron.* 2000;85(2):114-119.
158. Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martasek P, et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: The influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(16):9220-9225.
159. Wautier M, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier J. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism.* 2001;280(5):E685-E694.
160. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int.* 2001;59:S108-S113.

161. Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E. The microinflammatory state of uremia. *Blood Purif.* 2000;18(4):327-332.
162. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, Connell JM. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2000;98(5):531-535.
163. Fichtlscherer S, Breuer S, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):44-49.
164. Schiecke G, Gwinner W, Radermacher J, Bahlmann J, Lonnemann G. Long-term effects of vitamin E-bonded dialysis membrane on mononuclear cell activation, malondialdehyde generation and endothelial function in ESRD patients. In: *Vitamin E-bonded membrane.* Vol 127. Karger Publishers; 1999:243-250.
165. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001;104(2):191-196.
166. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: Association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2002;17(3):435-441.
167. Luger A, Kovarik J, Stummvoll H, Urbanska A, Luger TA. Blood-membrane interaction in hemodialysis leads to increased cytokine production. *Kidney Int.* 1987;32(1):84-88.
168. Cheung AK. Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol.* 1990;1(2):150-161.
169. Pereira BJ. Cytokine production in patients on dialysis. *Blood Purif.* 1995;13(3-4):135-146.
170. Segura-Ortí E. Ejercicio en pacientes en hemodiálisis: Revisión sistemática de la literatura. *Nefrología (Madrid).* 2010;30(2):236-246.
171. Nieman DC. Moderate exercise improves immunity and decreases illness rates. *American Journal of Lifestyle Medicine.* 2011;5(4):338-345.

172. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(9):607.
173. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98(4):1154-1162.
174. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: A consensus statement from the international society of renal nutrition and metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. 2013;23(2):77-90.
175. Kouidi EJ, Grekas DM, Deligiannis AP. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: A randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(3):511-521.
176. Mohseni R, Emami Zeydi A, Ilali E, Adib-Hajbaghery M, Makhloogh A. The effect of intradialytic aerobic exercise on dialysis efficacy in hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Oman Med J*. 2013;28(5):345-349.
177. Pellizzaro CO, Thomé FS, Veronese FV. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2013;35(2):189-197.
178. Song W, Sohng K. Effects of progressive resistance training on body composition, physical fitness and quality of life of patients on hemodialysis. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2012;42(7):947-956.
179. Afshar R, Shegarfy L, Shavandi N, Sanavi S. Effects of aerobic exercise and resistance training on lipid profiles and inflammation status in patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2010;20(4):185-189.
180. Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2014;40(5):478-490.

181. Beiter T, Hoene M, Prenzler F, et al. Exercise, skeletal muscle and inflammation: ARE-binding proteins as key regulators in inflammatory and adaptive networks. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21.
182. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol.* 2014;35(6):262-269.
183. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14 CD16) monocytes: A role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J Leukoc Biol.* 2008;84(5):1271-1278.
184. McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, Stewart LK, Timmerman KL. TLR4 is lower in resistance-trained older women and related to inflammatory cytokines. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(11):1876-1883.
185. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):2121-2130.
186. Liao M, Liu W, Lin F, et al. Intradialytic aerobic cycling exercise alleviates inflammation and improves endothelial progenitor cell count and bone density in hemodialysis patients. *Medicine.* 2016;95(27).
187. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, et al. Pro-inflammatory cytokines and bone fractures in CKD patients. an exploratory single centre study. *BMC nephrology.* 2012;13(1):134.
188. Lombardi G, Sanchis-Gomar F, Perego S, Sansoni V, Banfi G. Implications of exercise-induced adipo-myokines in bone metabolism. *Endocrine.* 2016;54(2):284-305.
189. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: Now and the future. *The Lancet.* 2011;377(9773):1276-1287.
190. Spindler A, Paz S, Berman A, et al. Muscular strength and bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(1):128-132.
191. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10(10):CD003236.

192. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV, et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int.* 2000;57(6):2564-2570.
193. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: Results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):447-454.
194. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica chimica acta.* 2010;411(11-12):785-793.
195. Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC. Inflammatory factors and exercise in chronic kidney disease. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:569831.
196. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. *Sports Medicine.* 1999;27(2):73-80.
197. Highton PJ, Neale J, Wilkinson TJ, Bishop NC, Smith AC. Physical activity, immune function and inflammation in kidney patients (the PINK study): A feasibility trial protocol. *BMJ Open.* 2017;7(5):e014713-2016-014713.
198. Moraes C, Stockler-Pinto MB, Lobo JC, et al. Resistance exercise program: Intervention to reduce inflammation and improve nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Research and Clinical Practice.* 2012;31(2):A58.
199. Pechter U, Ots M, Mesikepp S, et al. Beneficial effects of water-based exercise in patients with chronic kidney disease. *Int J Rehabil Res.* 2003;26(2):153-156.
200. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radical Biology and Medicine.* 1990;9(6):515-540.
201. Roberts JL, Morrow JD. Measurement of F2-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radical Biology and Medicine.* 2005;39(10):1284.
202. Segura-Ortí E, Martínez-Olmos FJ. Test-retest reliability and minimal detectable change scores for sit-to-stand-to-sit tests, the six-minute walk

- test, the one-leg heel-rise test, and handgrip strength in people undergoing hemodialysis. *Phys Ther.* 2011;91(8):1244-1252.
203. Onder G, Penninx BW, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM, Pahor M. Measures of physical performance and risk for progressive and catastrophic disability: Results from the women's health and aging study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2005;60(1):74-79.
204. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: Consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2000;55(4):M221-M231.
205. Studenski S, Perera S, Wallace D, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):314-322.
206. Ostir GV, Kuo Y, Berges IM, Markides KS, Ottenbacher KJ. Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. *Am J Epidemiol.* 2007;166(5):599-605.
207. Fisher S, Ottenbacher KJ, Goodwin JS, Graham JE, Ostir GV. Short physical performance battery in hospitalized older adults. *Aging clinical and experimental research.* 2009;21(6):445-452.
208. Kwon S, Perera S, Pahor M, et al. What is a meaningful change in physical performance? findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging.* 2009;13(6):538-544.
209. Hurvitz EA, Richardson JK, Werner RA. Unipedal stance testing in the assessment of peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(2):198-204.
210. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-148.

211. Thaweewannakij T, Wilaichit S, Chuchot R, et al. Reference values of physical performance in thai elderly people who are functioning well and dwelling in the community. *Phys Ther.* 2013;93(10):1312-1320.
212. Kovacs E, Sztruhar Jonasne I, Karoczi C, Korpos A, Gondos T. Effects of a multimodal exercise program on balance, functional mobility and fall risk in older adults with cognitive impairment: A randomized controlled single-blind study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49(5):639-648.
213. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2006;21(8):2210-2216.
214. Greenwood SA, Naish P, Clark R, et al. Intra-dialytic exercise training: A pragmatic approach. *Journal of renal care.* 2014;40(3):219-226.
215. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med.* 1985;78(1):77-81.
216. Svantesson U, Osterberg U, Thomee R, Grimby G. Muscle fatigue in a standing heel-rise test. *Scand J Rehabil Med.* 1998;30(2):67-72.
217. Portney L, Watkins M. Validity of measurements. *Foundations of clinical research: Applications to practice.* 2000;2.
218. Leal VO, Stockler-Pinto MB, Farage NE, et al. Handgrip strength and its dialysis determinants in hemodialysis patients. *Nutrition.* 2011;27(11-12):1125-1129.
219. Silva LF, Matos CM, Lopes GB, et al. Handgrip strength as a simple indicator of possible malnutrition and inflammation in men and women on maintenance hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition.* 2011;21(3):235-245.
220. Chang Y, Wu H, Guo H, et al. Handgrip strength is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26(11):3588-3595.
221. Carvalho E, Reboredo M, Gomes E, et al. Physical activity in daily life assessed by an accelerometer in kidney transplant recipients and hemodialysis patients. . 2014;46(6):1713-1717.

222. de Souza Faria R, Fernandes N, Lovisi JCM, et al. Pulmonary function and exercise tolerance are related to disease severity in pre-dialytic patients with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *BMC nephrology*. 2013;14(1):184.
223. Johansen KL, Painter P, Kent-Braun JA, et al. Validation of questionnaires to estimate physical activity and functioning in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2001;59(3):1121-1127.
224. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The physical activity scale for the elderly (PASE): Development and evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(2):153-162.
225. Fix A, Daughton D. Human activity profile (HAP) manual. *Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc*. 1986.
226. Overend T, Anderson C, Sawant A, Perryman B, Locking-Cusolito H. Relative and absolute reliability of physical function measures in people with end-stage renal disease. *Physiotherapy Canada*. 2010;62(2):122-128.
227. Yolken RH. ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay. *Hosp Pract*. 1978;13(12):121-127.
228. Tesch GH. MCP-1/CCL2: A new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2008;294(4):F697-F701.
229. Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980;15(3):137-140.
230. Hoyland D, Taylor A. A review of the methodology of the 2-thiobarbituric acid test. *Food Chem*. 1991;40(3):271-291.
231. Gérard-Monnier D, Erdelmeier I, Régnard K, Moze-Henry N, Yadan J, Chaudiere J. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol*. 1998;11(10):1176-1183.
232. Erdelmeier I, Gérard-Monnier D, Yadan J, Chaudiere J. Reactions of N-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. mechanistic aspects of the colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol*. 1998;11(10):1184-1194.

233. Levine R. Carbonyl assay for determination of oxidatively modified proteins. *Meth Enzymol.* 1994;233:246-257.
234. Reznick AZ, Packer L. [38] oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. In: *Methods in enzymology.* Vol 233. Elsevier; 1994:357-363.
235. Levine RL, Wehr N, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Determination of carbonyl groups in oxidized proteins. In: *Stress response.* Springer; 2000:15-24.
236. Hissin PJ, Hilf R. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem.* 1976;74(1):214-226.
237. Rauramaa R, Halonen P, Väisänen SB, et al. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: The DNASCO study: A six-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;140(12):1007-1014.
238. Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, Uhlin KL, Roubenoff R, Levey AS. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases.* 2004;43(4):607-616.
239. Dungey M, Young HM, Churchward DR, Burton JO, Smith AC, Bishop NC. Regular exercise during haemodialysis promotes an anti-inflammatory leucocyte profile. *Clinical kidney journal.* 2017;10(6):813-821.
240. Cheema B, Abas H, Smith B, et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): A randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1594-1601.
241. Cheema BSB, Abas H, Smith BC, et al. Effect of resistance training during hemodialysis on circulating cytokines: A randomized controlled trial. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(7):1437-1445.
242. Moraes C, Marinho SM, Da Nobrega AC, et al. Resistance exercise: A strategy to attenuate inflammation and protein-energy wasting in hemodialysis patients? *Int Urol Nephrol.* 2014;46(8):1655-1662.
243. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with

ESRD: Searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16 Suppl 1:S83-8.

244. Böhm J, Monteiro MB, Andrade FP, Veronese F, Thomé FS. Acute effects of intradialytic aerobic exercise on solute removal, blood gases and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2017(AHEAD):0-0.

245. Small DM, Beetham KS, Howden EJ, et al. Effects of exercise and lifestyle intervention on oxidative stress in chronic kidney disease. *Redox Report*. 2017;22(3):127-136.

246. Segura-Ortí E, Pérez-Domínguez B, Ortega-Pérez de Villar L, et al. Virtual reality exercise intradialysis to improve physical function: A feasibility randomized trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2019;29(1):89-94.

247. Luengo Perez LM, Urbano Galvez JM, Perez Miranda M. Validation of alternative anthropometric indexes as cardiovascular risk markers. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(9):439-446.

CAPÍTULO 8. ANEXOS

ANEXO I. Escala de Esfuerzo de Borg

Escala de Borg Original	
1	
6	
7	Muy, muy suave
8	
9	Muy suave
10	
11	Bastante suave
12	
13	Algo duro
14	
15	Duro
16	
17	Muy duro
18	
19	Muy, muy duro
20	

Escala de Borg Modificada	
0	Muy, muy suave
1	Muy suave
2	Muy suave
3	Suave
4	Moderado
5	Algo duro
6	Duro
7	
8	Muy duro
9	
10	Muy, muy Duro

Borg, G. (1982), ***Psychophysical bases of perceived exertion***. *Medicine and Science in Sports and Exercise*.

ANEXO II. Diario de registro. Programa de ejercicio intradiálisis

DIARIO MES _____

RM _____

DURANTE HD													
CÓDIGO DEL PACIENTE: HI	Día												
	Sistólica inicio/fin												
	Diastólica inicio/fin												
	FC inicio / fin												
CALENTAMIENTO	Flexión/Extensión cadera												
	Flexión/ Extensión tobillo												
	Circunducción de cadera												
PESAS Ritmo lento: 2 segundos ida, 1 segundo mantiene, 3 segundos vuelta	Cuádriceps												
	serie												
	repeticiones												
	kg												

BANDA ELÁSTICA Ritmo lento: 2 segundos ida, 1 segundo mantiene, 3 segundos vuelta	Triple extensión													
	serie													
	repeticiones													
	color													
	Gemelos, rodilla ext													
	serie													
	repeticiones													
	color													
	Sóleo, rodilla flex													
	serie													
	repeticiones													
	color													
	Flexión de codo y muñeca													
	serie													
	repeticiones													
color														

	Triple flexión												
	serie												
	repeticiones												
	color												
	Abducción												
	serie												
	repeticiones												
	color												
Sin banda elástica	Flex de cadera rodilla ext												
	serie												
	repeticiones												
	color												
	Dibujar letras en el aire*												
	serie												
	repeticiones												
	color												
PELOTA	Aductores												

Comenzar con 3 segundos de isométrico (progresar hasta 6), NO en apnea, Sí en espiración	serie												
	repeticiones												
	Isquiotibiales												
	serie												
	repeticiones												
BICICLETA (no menos de 60 rpm) 12-15 EEP	Resistencia												
	Distancia												
	Tiempo												
ESTIRAMIENTOS	Cadena posterior												
	Circunducción de cadera												
TIEMPO TOTAL (MINUTOS)													
ESCALA DE ESFUERZO PERCIBIDO													

NOTAS SOBRE PROGRESO DE EJERCICIO:

- Las dos primeras semanas, en pacientes con baja condición física, que el ejercicio sea muy suave. A partir de ahí progresar.
- El progreso de la **BICICLETA** es con **aumento de tiempo** (comenzar con 10 o 15 minutos, y al final de los 4 meses llegar a 30 minutos) y con **aumento de carga** de la bicicleta.
- Las **PESAS, BANDA ELÁSTICA E ISOMÉTRICOS** progresan **desde 1 serie** de 10 a 15 repeticiones, **hasta 3 series** de 15 repeticiones. Una vez alcanzadas las tres series si el esfuerzo percibido está por debajo de 11 sobre 20 según la escala de esfuerzo percibido (EEP), **aumentar peso**, poco a poco (0.5 kg o 1 kg).

ANTES HD												
Nombre /dia												
Tándem*												
serie												
repeticiones												
tiempo												
Monopodal												
serie												
repeticiones												
tiempo												
Puntillas												
serie												
repeticiones												

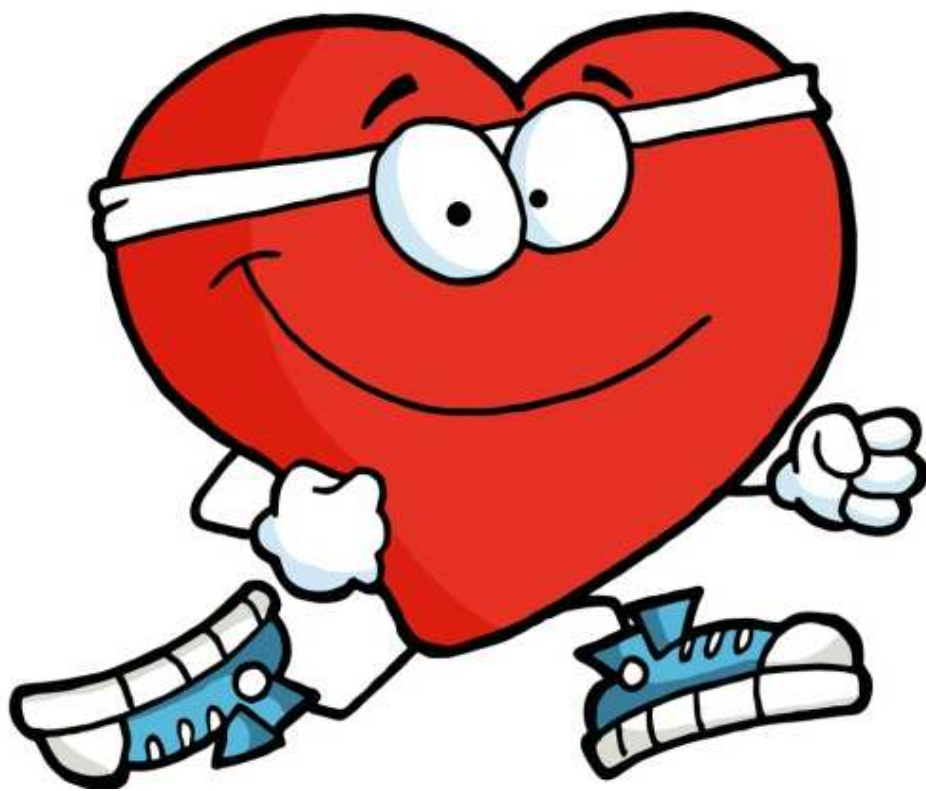
tiempo												
Sentadillas												
serie												
repeticiones												
tiempo												
STS												
serie												
repeticiones												
tiempo												

DIARIO MES _____

NOTA: Animar a hacer estos ejercicios en la sala de espera o mientras esperan conexión al lado del sillón de diálisis o la cama.

ANEXO III. Programa de ejercicio domiciliario. Información para el paciente

PROGRAMA DOMICILIARIO HOME-BASED



**UNIVERSIDAD CEU-CARDENAL HERRERA
Fisioterapia en la Insuficiencia Renal Crónica
2015-2016**

¡Bienvenido!

Vamos a empezar a realizar ejercicio en casa.

En este folleto se explican todos los ejercicios que deberá realizar durante las próximas 16 semanas.

El objetivo principal es que los pacientes adquieran el hábito de realizar ejercicio físico para poder obtener los beneficios del mismo.

- Mejorar la capacidad aeróbica, y cansarse menos al andar o al realizar actividades de cierta exigencia física.
- Mejorar la fuerza muscular, con la que mejoraremos también la coordinación y el equilibrio para, por ejemplo, evitar caídas.
- Aumentar la flexibilidad, para poder realizar mejor las actividades de la vida diaria.
- Mejora de la calidad de vida.

¿Cuáles son los beneficios del ejercicio físico?

- 1- Mantiene masa ósea.
- 2- Aumenta masa muscular.
- 3- Disminuye riesgo de caídas.
- 4- Mejora función cardiovascular y respiratoria.
- 5- Reduce mortalidad y enfermedad.

¿Hay riesgos asociados al ejercicio?

El ejercicio *intenso* puede provocar un aumento de las demandas del miocardio, provocando posibles problemas cardíacos, es importante controlar las pulsaciones en todo momento.

El cese *brusco* del ejercicio puede contribuir a una falta de oxigenación del corazón, tenemos que volver lentamente a la calma.

Lo **MÁS IMPORTANTE** es que los beneficios **SUPERAN** a los riesgos, por lo que es totalmente recomendable que realice ejercicio de manera habitual.

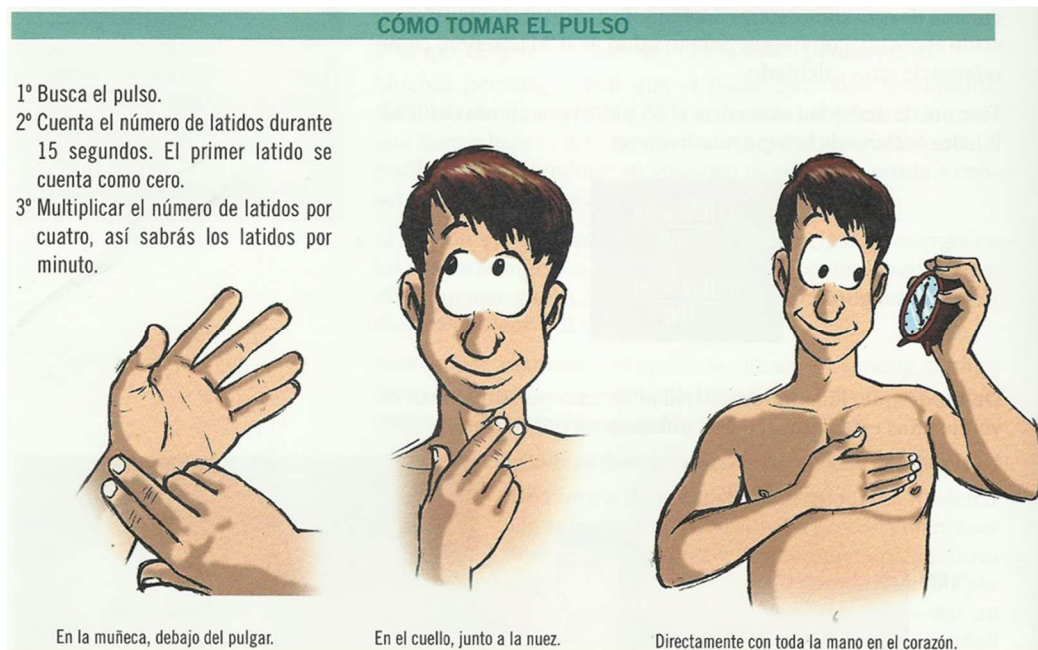
Programa de Ejercicio

Antes de empezar, lea detenidamente las siguientes instrucciones:

- Deberá realizar 3 sesiones de ejercicio a la semana, eligiendo usted los días que prefiera (lo preferible es que lo realice en días alternos).
- El tiempo estimado de cada sesión **NO** debe ser inferior a 45 minutos.
- El material para realizar el ejercicio constará de calzado y ropa cómoda, cronómetro y material que le facilite el fisioterapeuta.

Durante las primeras sesiones es normal que pueda sentir *agujetas*, debe entender que es un proceso NORMAL al estar ejercitando músculos que no están acostumbrados a trabajar.

¿Cómo tomo el pulso?



Consideraciones importantes a tener en cuenta

Es importante que realice el ejercicio durante las *16 semanas* que va a durar el programa.

Debe anotar en el *diario de ejercicio* todo el ejercicio realizado, y un fisioterapeuta controlará semanalmente que la progresión sea adecuada.

Sea cauto con la *intensidad* del ejercicio. Cese el ejercicio ante la aparición de dolor, molestias o mareos.

Si tiene cualquier duda sobre el ejercicio, póngase en contacto con el profesional sanitario que tenga a disposición.

¡DISFRUTE DEL EJERCICIO!

Calentamiento

Antes de iniciar la sesión de ejercicio, realice aproximadamente *3 minutos de marcha* por casa, hasta que se encuentra preparado para iniciar el ejercicio.

Ejercicio

- 1. Ejercicio de Cuádriceps sentado.** Sentado en una silla, con un peso atando en el tobillo.

Estiramos la pierna lentamente contando 2 segundos, mantenemos la pierna 1 segundo estirada, y la bajamos lentamente contando 3 segundos.

Partiremos realizando 1 serie de 10 repeticiones, e iremos progresando. El esfuerzo tiene que estar entre

un 12 y un 15 en la escala que encuentre al final de esta guía.

Realizamos primero una pierna, y luego la otra.



Entre ejercicios, realizamos 1 minuto de marcha rápida por la casa.

2. Ejercicio de cuádriceps de pie. Apoyamos manos en la pared. **Si es posible, realizaremos el ejercicio sin apoyar brazos en la pared.*

Bajamos lentamente contando 3 segundos, mantenemos las rodillas flexionadas 1 segundo, subimos lentamente contando 2 segundos.

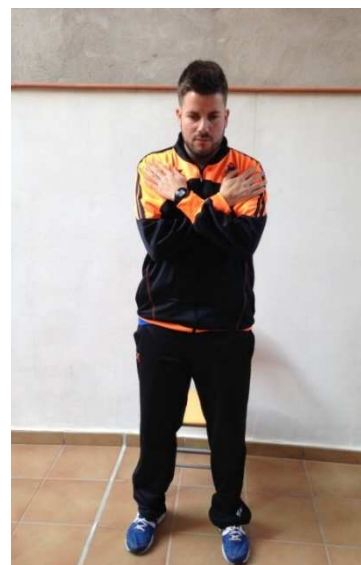
Partiremos realizando 1 serie de 10 repeticiones, e iremos progresando. El esfuerzo tiene que estar entre un 12 y un 15 en la escala que encuentre al final de esta guía.



Entre ejercicios, realizamos 1 minuto de marcha rápida por la casa.

3. Ejercicio levantarse-sentarse. Sentados en una silla, nos levantaremos lentamente y nos volveremos a sentar lentamente. **Si es posible, realizaremos este ejercicio sin apoyar las manos.*

Partiremos realizando 1 serie de 10 repeticiones, e iremos progresando. El esfuerzo tiene que estar entre un 12 y un 15 en la escala que encuentre al final de esta guía.



Entre ejercicios, realizamos 1 minuto de marcha rápida por la casa.

4. Ejercicio de isquiotibiales. De pie, apoyado en la pared, nos colocamos el peso otra vez en el tobillo.

Doblamos la rodilla lentamente contando 2 segundos, mantenemos 1 segundo la rodilla flexionada, y bajamos lentamente contando 3 segundos

Partiremos realizando 1 serie de 10 repeticiones, e iremos progresando. El esfuerzo tiene que estar entre un 12 y un 15 en la escala que encuentre al final de esta guía.

Realizamos primero una pierna y luego la otra.



Entre ejercicios, realizamos 1 minuto de marcha rápida por la casa.

5. Ejercicio de glúteos. De pie, apoyado en la pared, nos colocamos el peso en el tobillo.

Llevamos la pierna lentamente hacia atrás contando 2 segundos, mantenemos la pierna 1 segundo atrasada y volvemos lentamente contando 3 segundos.

Partiremos realizando 1 serie de 10 repeticiones, e iremos progresando. El esfuerzo tiene que estar entre un 12 y un 15 en la escala que encuentre al final de esta guía.

Realizamos primero una pierna y luego la otra.



Entre ejercicios, realizamos 1 minuto de marcha rápida por la casa.

6. Ejercicio de abductores/aductores. De pie y de lado a la pared, nos apoyaremos con una mano y nos colocaremos el peso en el pie más externo.

Lentamente abriremos la pierna contando 2 segundos, mantenemos 1 segundos la pierna elevada y volvemos contando 3 segundos.

Partiremos realizando 1 serie de 10 repeticiones, e iremos progresando. El esfuerzo tiene que estar entre un 12 y un 15 en la escala que encuentre al final de esta guía.

Realizamos primero una pierna y luego la otra.



Entre ejercicios, realizamos 1 minuto de marcha rápida por la casa.

7. Ejercicios de gemelos y sóleo. De pie, apoyado en la pared. **Si es posible, no nos apoyamos en la pared.*

Comenzaremos poniéndonos de puntillas lentamente contando 2 segundos, mantenemos 1 segundo arriba y bajamos lentamente contando 3 segundos. **Si es posible, haremos el ejercicio con sólo 1 pie y después el otro*

Partiremos realizando 1 serie de 10 repeticiones, e iremos progresando. El esfuerzo tiene que estar entre un 12 y un 15 en la escala que encuentre al final de esta guía.

Realizamos primero una pierna y luego la otra.



Entre ejercicios, realizamos 1 minuto de marcha rápida por la casa.

8. Ejercicios para el equilibrio.

De pie, al lado de la pared para poder apoyarse sólo si es necesario, comenzaremos partiendo de una posición

con los pies juntos. Mantenemos esa posición durante 10 segundos. *Realizar 3 veces este ejercicio.*

Progresamos y adelantamos un pie hasta la mitad del otro aproximadamente (posición semitándem). Mantenemos esa posición durante 10 segundos. *Realizar 3 veces este ejercicio.*

Aumentamos dificultad y adelantaremos un pie completamente al otro, colocándonos en talón-punta (posición tándem). Mantenemos esa posición durante 10 segundos. *Realizar 3 veces este ejercicio.*

Completamos el trabajo de equilibrio aguantándonos sobre 1 sola pierna. El objetivo es ser capaz de llegar a aguantar un total de 45 segundos. *Realizar 3 veces este ejercicio en cada pierna de manera alterna.*



Vuelta a la calma

Realizaremos primero 3 minutos de marcha suave por casa para recuperar respiración y pulsaciones.

Finalizaremos la sesión realizando una serie de estiramientos suaves. Mantenemos cada estiramiento aproximadamente 30 segundos.



Gemelos



Sóleo



Cuádriceps



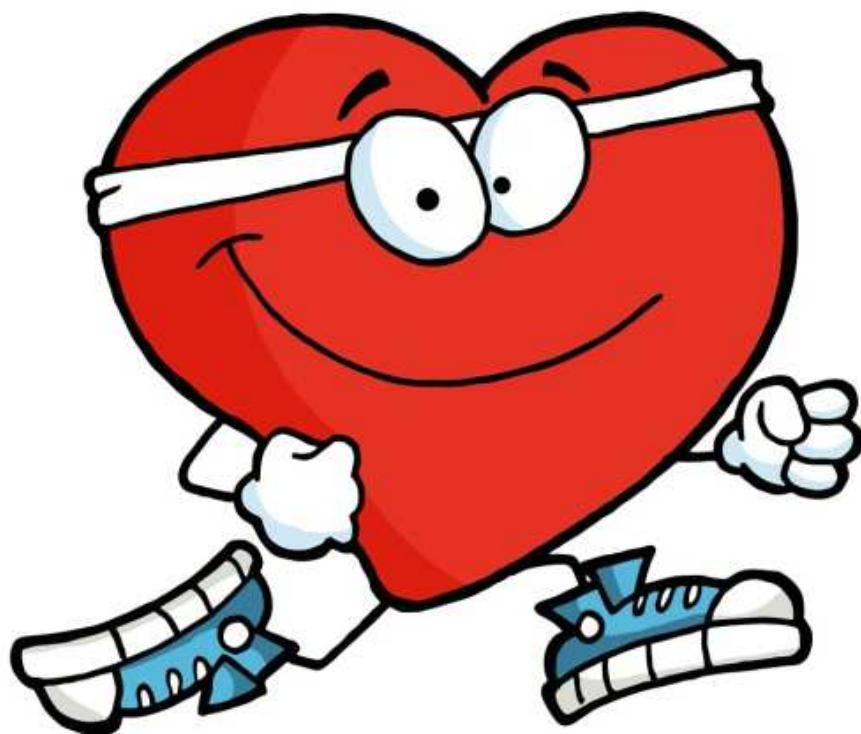
Isquiotibiales



Aductores

ANEXO IV. Diario para el paciente que realiza ejercicio en su domicilio

DIARIO PROGRAMA EJERCICIOS EN CASA



Nombre y Apellidos:

Grupo:

SEMANA 1

RM: _____

	EJERCICIO	PESO	EEP	CAMINAR	EEP	OBSERVACIONES
Día 1				Tiempo		FC inicial TA inicial FC final TA final Otras
Día 2				Tiempo		FC inicial TA inicial FC final TA final Otras




Día 3				Tiempo		FC inicial TA inicial FC final TA final Otras
--------------	--	--	--	---------------	--	--

¡BIEN HECHO, YA QUEDA MENOS!

(EL MIMO DIARIO SE UTILIZÓ PARA REGISTRAR EL EJERCICIO REALIZADO DURANTE LAS SEMANAS 2-16).

ESCALA DE ESFUERZO PERCIBIDO

Esta tabla ayuda a valorar a qué intensidad realiza usted ejercicio. Mire a la tabla y elija el número que mejor describe cómo se siente después del ejercicio.

6	Ningún esfuerzo en absoluto	
7	Muy, muy ligero	
8		
9	Muy ligero	
10		
11	Ligero	
12		
13	Algo duro (medio)	
14		
15	Duro (intenso)	
16		
17	Muy duro (muy intenso)	
18		
19	Muy, muy duro (muy, muy intenso)	
20	Esfuerzo máximo	

**¡¡BIEN HECHO, LO HAS
CONSEGUIDO!!**



**ESPERO QUE HAYA DISFRUTADO
HACIENDO EL EJERCICIO**

ANEXO V. Dictamen del comité ético de investigación biomédico**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **15 de marzo de 2016**, el Proyecto de Investigación titulado **"COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO INTRADIÁLISIS FRENTE A UN PROGRAMA DE EJERCICIO DOMICILIARIO SOBRE MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN."**, con nº de registro **2016/0123**.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital de Manises por el/la **Dr. / Dra. RAFAEL GARCIA MASET** del servicio de **NEFROLOGÍA** como Investigador Principal.

Miembros del CEIB:**Presidente:**

Dr. JOAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

Vicepresidente:

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Secretario:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

Miembros:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Dr. LUIS ALMENAR BONET (Cardiología)

Dra. ESTHER ZORIO GRIMA (Cardiología)

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dr. JOSE LOPEZ ALDEGUER (Enfermedades Infecciosas)

Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)

Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)

Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)

Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA ()

Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL (Gastroenterología Pediátrica)

Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)

Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)



Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)
Dra. PILAR SEPULVEDA SANCHIS (Cardiocruculatorio)
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)
Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)
Dr. EDUARDO GARCIA-GRANERO XIMENEZ (Cirugía General y Digestivo)
Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)
Dr. OSCAR DIAZ CAMBRONERO (Anestesia y Reanimación)

Lo que firmo en Valencia, a 15 de marzo de 2016



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica

ANEXO VI. Índice de comorbilidad de Charlson**Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)**

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =	

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:

Charlson M, Pompei P, Ales KL, Mckenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40:373-83.