



Universitat de Lleida

## **Respuesta a la vacuna del virus hepatitis B en pacientes en hemodialisis: influencia e importancia como factor pronóstico de morbilidad y mortalidad**

Rosario Gómez Basilio

**Dipòsit Legal: L.869-2015**

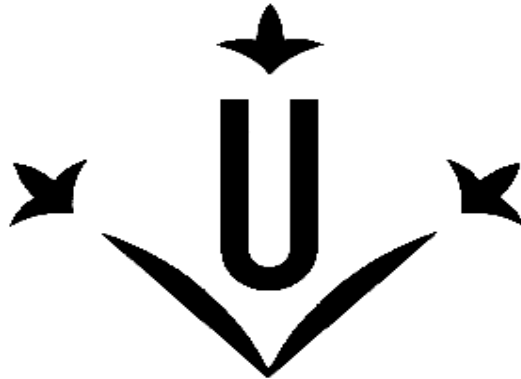
<http://hdl.handle.net/10803/300299>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

DEPARTAMENT DE MEDICINA I CIRUGIA



UNIVERSITAT DE LLEIDA

RESPUESTA A LA VACUNA DEL VIRUS DE LA  
HEPATITIS B EN PACIENTES EN HEMODIALISIS  
INFLUENCIA E IMPORTANCIA COMO FACTOR  
PRONOSTICO DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD

---

Rosario GOMEZ BASILIO

1994

Director: Dr. Jesús MONTOLIU DURAN

---

<b>1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS.....</b>	<b>4</b>
<b>2. CONCEPTOS TEORICOS.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 INMUNIDAD Y NUTRICION.....</b>	<b>7</b>
2.1.1. INTRODUCCION.....	7
2.1.2. EFECTO DE LA DESNUTRICION CALORICO PROTEICA EN LA RESPUESTA INMUNE.....	11
2.1.2.1. Inmunidad local.....	11
2.1.2.2. Inmunidad sistémica.....	13
<b>2.2 INMUNIDAD EN HEMODIALISIS.....</b>	<b>22</b>
2.2.1. ALTERACION DE LA DEFENSA INMUNE EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.....	22
2.2.2. RESPUESTA A LA VACUNA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES HEMODIALIZADOS.....	30
<b>2.3 NUTRICION Y HEMODIALISIS.....</b>	<b>35</b>
2.3.1. INTRODUCCION.....	35
2.3.2. LA DESNUTRICION EN LA UREMIA.....	36

---

2.3.3.	CAUSAS DE DESNUTRICION.....	19
2.3.4.	INFLUENCIA DEL GRADO DE NUTRICION EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN HEMODIALISIS.....	44
2.3.5.	RESUMEN DE PARAMETROS USADOS PARA MEDIR EL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES EN HEMODIALISIS...	48

### **3. MATERIAL Y METODOS.....51**

3.1.	PACIENTES.....	52
3.2.	VACUNACION FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y VALORACION DE LA RESPUESTA.....	52
3.3.	VALORACION DEL ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES.....	53
3.4.	ANALISIS ESTADISTICO.....	56
3.5.	MEDIDA DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD.....	56

### **4. RESULTADOS.....58**

4.1.	VALORACION DEL ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES Y SU INFLUENCIA EN MORBILIDAD Y MORTALIDAD.....	59
4.2.	INFLUENCIA DE LOS PARAMETROS NUTRICIONALES EN LA RESPUESTA A LA VACUNA DEL VIRUS HB.....	61
4.3.	MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN FUNCION A LA RESPUESTA A LA VACUNA DEL VIRUS HB.....	64

---

5.	DISCUSION.....	65
6.	RESUMEN.....	71
7.	CONCLUSIONES.....	75
8.	BIBLIOGRAFIA.....	79
9.	APENDICE.....	106

**INTRODUCCION  
Y OBJETIVOS**

# 1 INTRODUCCION Y OBJETIVOS

En la actualidad existe suficiente evidencia clínica que pone de manifiesto la importancia de la desnutrición como factor de riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes en hemodiálisis (HD) <sup>1-3</sup>, siendo la albumina sérica uno de los principales factores pronósticos en esta población<sup>1-3</sup>. Amplios estudios epidemiológicos indican que en estos pacientes la infección continúa siendo la segunda causa de muerte <sup>4-5</sup>, estando bien establecida la relación entre estado nutricional e inmunocompetencia <sup>6</sup> .

La disponibilidad actual de una vacuna recombinante frente al virus de la hepatitis B, prácticamente exenta de riesgos, ha facilitado la vacunación rutinaria de la práctica totalidad de los pacientes en HD. Sin embargo, el porcentaje de pacientes en HD que responde a la vacuna del virus de la hepatitis B (VHB) es inferior al de la población normal <sup>7-11</sup>. La capacidad de formación de anticuerpos en respuesta a este estímulo antigénico requiere la integridad funcional de linfocitos T, linfocitos B y de los macrófagos <sup>7,8,11</sup> y constituye un buen reflejo del estado inmunitario.

En los pacientes en hemodiálisis existe, además, un elevado índice de desnutrición <sup>3</sup> que puede influir desfavorablemente en la respuesta inmune, la morbilidad y la mortalidad.

Por todo ello este estudio se ha planteado con los siguientes objetivos:

1. Valorar la influencia del estado nutricional sobre la respuesta a la vacuna del VHB en pacientes en HD.
2. Determinar si la capacidad de formación de anticuerpos inducida por este estímulo antigénico es un marcador pronóstico de morbilidad y mortalidad en esta población.



**CONCEPTOS TEORICOS**

## 2 CONCEPTOS TEORICOS

### 2.1 INMUNIDAD Y NUTRICION.

#### 2.1.1. INTRODUCCION

La nutrición influye de manera muy importante en el curso de las enfermedades y de forma muy especial en las infecciones. La asociación entre desnutrición y morbimortalidad es bien conocida y se ha puesto de manifiesto a lo largo de la historia relacionando períodos de pobreza y hambre con la aparición de epidemias infecciosas. En la actualidad esto es más evidente en los países subdesarrollados, donde el curso y la severidad de muchas enfermedades infecciosas están claramente afectado por el estado nutricional (es el caso del sarampión).

La infección es hoy día un problema de primer orden en los pacientes hospitalizados con un encarecimiento importante de la estancia y un aumento de la morbimortalidad. Tres van a ser los determinantes de la aparición de la infección:

- 1) el medio en el cual tiene lugar la infección o la respuesta local;
- 2) el germen causante de la misma;

3) los mecanismos de defensa del huésped.

La función del sistema inmunológico es proteger al cuerpo del daño causado por microorganismos invasores - bacterias, virus, hongos y parásitos -. Esta función defensiva es llevada a cabo por leucocitos (células blancas sanguíneas) y una serie de células accesorias que están distribuidas a lo largo de los diferentes órganos del cuerpo y que tienden a agruparse en una serie de órganos linfoides (médula ósea, timo, bazo y ganglios linfáticos). También se encuentran acúmulos de estas células en tejidos por los que pueden entrar al cuerpo los microorganismos patógenos, tales como la mucosa del tubo digestivo y del pulmón. Esta variedad de células interactúa entre sí para producir una respuesta inmunitaria dirigida a eliminar el patógeno o minimizar el daño que causa. Figura 1.

Muchas son las causas que pueden alterar los mecanismos de defensa del huésped, tales como la edad, traumatismos, quemaduras, hemorragias, corticoides, inmunosupresores, radioterapia, desnutrición, etc. De todas estas causas es la desnutrición la que mayor importancia está tomando en la actualidad, ya que por una parte su presencia es muy elevada en los enfermos hospitalizados y por otra se puede prevenir y modificar gracias al desarrollo de técnicas de nutrición artificial.

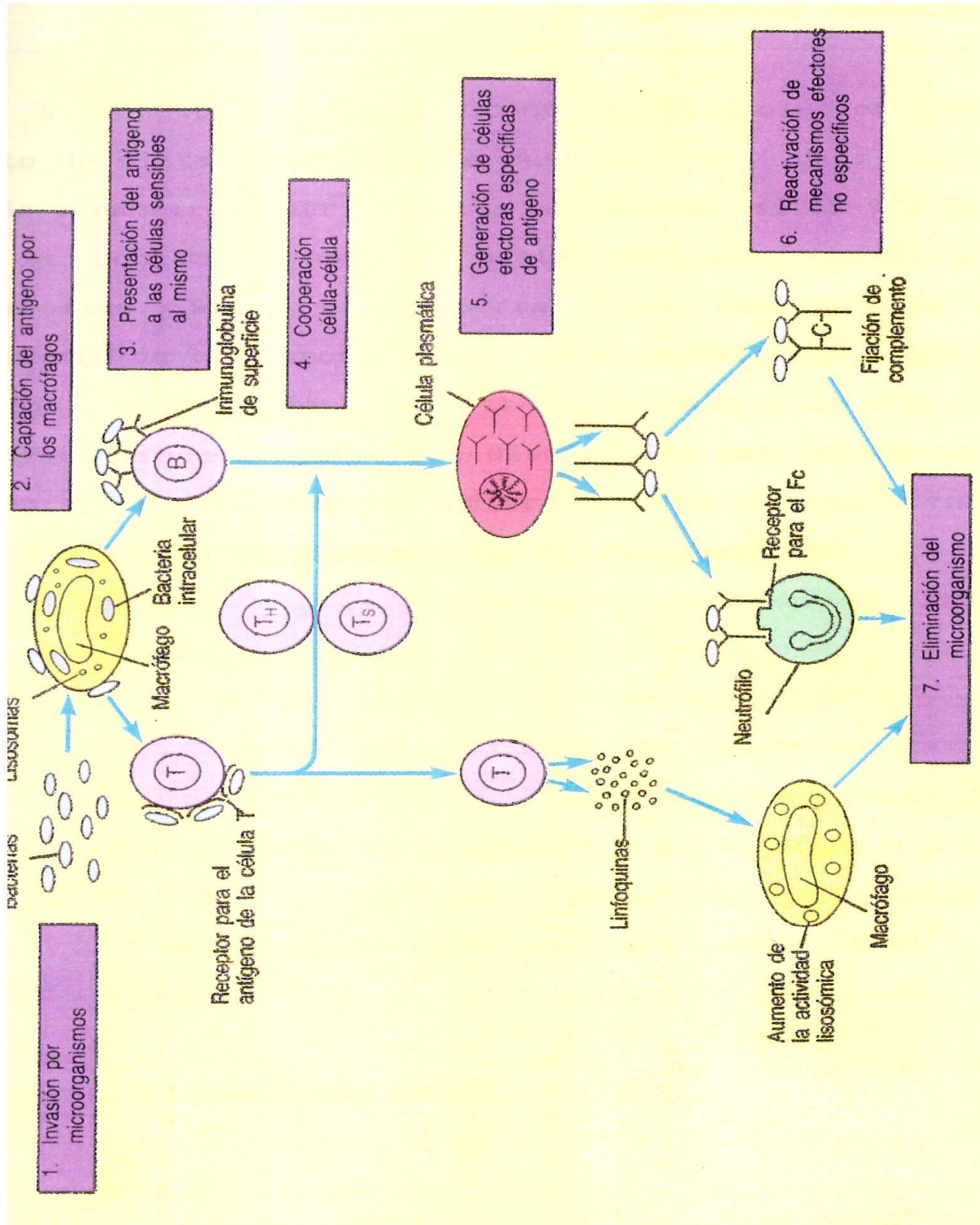


Figura 1. Interacción entre elementos del sistema inmune.

El concepto de desnutrición ha ido evolucionando desde un punto de vista estrictamente cuantitativo (disminución de uno o más parámetros nutricionales por debajo del 85-90% de la media de la población normal) hasta situarlo en un plano más metabólico. Según Sitges-Serra <sup>12</sup> la desnutrición es " un trastorno de la composición corporal caracterizado por un exceso de agua extracelular, déficit de potasio y de masa muscular, asociado frecuentemente con disminución del tejido graso y con hipoproteinemia, que interfiere con la respuesta normal del huésped frente a su enfermedad y tratamiento".

### **2.1.2. EFECTO DE LA DESNUTRICION CALORICO PROTEICA EN LA RESPUESTA INMUNE.**

La desnutrición calórica proteica (DCP) es causa frecuente de inmunosupresión<sup>13</sup>. El estudio de las causas de la DCP sobre los distintos componentes del sistema inmune es complejo, debido a las interacciones presentes entre sus componentes. Consideraremos a efectos prácticos que el sistema inmunitario se divide en dos ramas funcionales: la inmunidad inespecífica o innata y la específica o adaptativa. La inmunidad inespecífica o innata actúa como primera línea de defensa contra los agentes infecciosos, y la mayoría de los agentes patógenos son controlados antes de que produzcan una infección franca. Cuando estas primeras defensas son superadas, entra en acción el sistema inmunitario específico o adaptativo, que da lugar a una reacción específica contra cada agente infeccioso particular y puede evitar que más adelante vuelva a causar enfermedad.<sup>15</sup>

#### **2.1.2.1 INMUNIDAD LOCAL**

La mayoría de los agentes infecciosos que llegan a un individuo no penetran las superficies corporales gracias a la existencia de diversas barreras bioquímicas y físicas que impiden

con gran eficacia el paso de esos agentes.

Las defensas locales se encuentran en las áreas superficiales expuestas a microbios del medio ambiente, principalmente piel, vías respiratorias e intestinales, ojos, oídos y vías genitourinarias. La carencia nutricional va a afectar desfavorablemente a los mecanismos de protección, entre los que se encuentran la epidermis, moco, cilios y enzimas junto a la producción ácida o alcalina de las mismas.

El aparato respiratorio, vías digestivas y la leche materna van a secretar anticuerpos locales, principalmente de tipo IgA. La IgA secretora tiene un papel fundamental en las defensas locales cooperando a que la capa mucosa resista la penetración bacteriana, neutralizando virus, facilitando la opsonización, activando la vía alternativa del complemento y junto con la lisozima lisando bacterias. Existen numerosos testimonios <sup>14,16,17,18</sup> que indican una alteración de la actividad de la IgA en la desnutrición.

Además de la inmunidad humoral local, las vías gastrointestinales y respiratorias presentan linfocitos inmunocompetentes. Se ha observado una disminución de la emigración de los linfocitos al intestino en los animales deprivados <sup>19</sup>. Esto podría explicar de alguna forma la respuesta reducida de la IgA en la mucosa que se ha visto en desnutrición.

### 2.1.2.2. INMUNIDAD SISTEMICA

#### Resistencia específica

##### *Linfocitos T*

La población de linfocitos pequeños comprende células tanto B como T. Aunque parecen similares, es posible diferenciar unas de otras, puesto que poseen proteínas de membrana distintas que actúan como "marcadores". Las células T, pero no las B, tienen un marcador que se une a los eritrocitos de cordero.

Los linfocitos T constituyen un grupo de células de naturaleza diversa que intervienen en la respuesta inmune de mediación celular (CMI): hipersensibilidad retardada, rechazo de injertos, destrucción de bacterias, virus y células infectadas y destrucción de células tumorales. Asimismo intervienen en la regulación de otras células inmunocompetentes.

Las diversas subpoblaciones de linfocitos T pueden identificarse por receptores de superficie para antígenos específicos utilizando anticuerpos monoclonales. En la sangre de individuos normales, alrededor de un 65% de las células T son células T helper, y el 35% son células citotóxico- supresores. Los linfocitos T helper posibilitan la generación de anticuerpos



---

por las células plasmáticas y regulan las interacciones entre los linfocitos y otras células inmunocompetentes por medio de linfoquinas. Los linfocitos T citotóxico-supresores (Tc/s) actúan destruyendo células diana y provocan un feed-back negativo que puede inhibir la producción de anticuerpos o disminuir la respuesta inflamatoria.

Aunque los linfocitos se originan en la médula ósea, van a madurar en el timo, donde son transformadas en elementos inmunocompetentes circulantes. En el estudio del timo de pacientes desnutridos se observa una menor diferenciación entre la corteza y la médula. Los cuerpos basales están degenerados y apelotonados. Hay linfopenia y aumento de la proliferación fibrovascular <sup>20</sup>.

El menor desarrollo de los tejidos que generan linfocitos T provocará una disminución en el número de células T en sangre periférica. Neuman y cols <sup>21</sup> ven cómo el número de linfocitos está disminuido en niños desnutridos y cómo la realimentación va a normalizar dicho número.

Por otra parte en la desnutrición hay un aumento de células nulas o linfocitos que no llevan en su superficie Igs ni forman rosetas. En los individuos desnutridos el número de linfocitos B en sangre periférica es normal aumentando la actividad destructora inespecífica (NK) de los linfocitos y el número de células positivas a la dioxinucleótido transferasa terminal <sup>22</sup>.

Este incremento de dichos linfocitos podría ser a expensas de dichos linfocitos T inmaduros sin capacidad para formar rosetas.

La formación de anticuerpos por las células B contra la mayor parte de los antígenos depende de la cooperación de linfocitos T helper. In vitro, varios estudios <sup>14,23</sup> en animales y niños desnutridos, han puesto de manifiesto la existencia de una disminución en esta función.

Chandra y colaboradores han detectado, con anticuerpos monoclonales, la existencia de un déficit numérico considerable en la subpoblación T helper en la DCP, toda vez que los Tcs se afectan en menor grado. En consecuencia se obtiene una disminución del cociente CD4/CD8 <sup>23</sup>. De otra parte, estudios con cultivos in vitro acreditan que esta reducción de los T helper se acompaña de una menor actividad. Sin embargo, Ricci<sup>24</sup>no encuentra disminución de dicho cociente en animales desnutridos y Joffe et al <sup>25</sup> encuentran disminución del número de linfocitos Th y Tc/s en niños desnutridos, pero sin variaciones significativas en el cociente.

La inmunidad mediada por células (CMI) se estudia de forma general a través de las reacciones de hipersensibilidad cutánea tardía. Generalmente se utiliza un panel con cuatro o cinco antígenos, que constan normalmente de tuberculina (PPD o "purified protein derivate"), *Cándida albicans*, tricofitina, estreptoquinasa- estreptodornasa (DK-SD) y antígenos del virus

de las paperas, junto a soluciones control. En un 90% o más de los individuos sanos existe una respuesta a por lo menos uno de los antígenos del panel, mientras que en los pacientes con DCP existe una alteración de esta respuesta, confirmándose la posibilidad de recuperación mediante la alimentación artificial <sup>26</sup>. Se ignora la naturaleza del déficit en dicha reacción.

Un método más cómodo para determinar la cuantificación exacta de las alteraciones y poder obtener pruebas repetitivas se logra usando determinaciones in vitro, que son capaces de dividir las facetas específicas de la actividad de las subpoblaciones de linfocitos T.

Los linfocitos de pacientes desnutridos tienden a responder mal in vitro, bien sea a la fitohemaglutinina (PHA) u otros mitógenos. No obstante, los resultados no son concordantes por la dosis de mitógeno empleado. Es por ello que en pacientes desnutridos se utiliza un estímulo menos potente que los mitógenos no específicos para activar la respuesta proliferativa. Dicho estímulo es el "cultivo mixto de linfocitos" que consiste en el fenómeno de transformación de blastos que ocurre al exponer las células T de un paciente a linfocitos de otra persona incompatible. Esta respuesta es significativamente deficiente en personas con DCP<sup>27</sup>.

*Linfocitos B e inmunoglobulinas*

Son las células B la segunda clase de linfocitos cuyo período último de diferenciación es la célula plasmática que produce y secreta las inmunoglobulinas. El marcador característico del linaje linfocítico B es la posesión de inmunoglobulinas en la superficie celular, que actúan como receptores para el antígeno.

En los pacientes desnutridos, la observación histológica de los tejidos que contienen una gran presencia de células B (bazo, amígdalas y centros germinales de los ganglios linfáticos) descubre leves alteraciones fácilmente reversibles. Curran en el siglo pasado ya señaló alteraciones importantes en el peso del bazo y otros ganglios linfáticos en la desnutrición. Los ganglios linfáticos presentan una reducción de la actividad de los centros germinativos y de la población linfocitaria en las zonas paracorticales y periarteriolas con atrofia de las zonas paracorticales <sup>20</sup>. La repleción nutricional es capaz de revertir estos efectos.

En la desnutrición el número de células B que circula en sangre periférica es normal. Los valores de las Igs A, G, M son normales.

La alteración en la respuesta de producción de anticuerpos a la inyección de determinadas vacunas <sup>14,20</sup> se cree sea debida a

un fallo de la función de las células T en su función cooperadora más que a un defecto intrínseco en la célula B.

Los valores de la IgE están extraordinariamente elevados en la DCP<sup>21</sup> y pudieran deberse a la correlación inversa de las concentraciones de IgE con la función de los linfocitos T.

### **Resistencia inespecífica**

#### *Leucocitos polimorfonucleares*

En la desnutrición calórica proteica son comunes los defectos funcionales graves, no así la leucopenia o neutropenia. La desnutrición tiene poco efecto sobre los PMN normales, como se ha comprobado en animales. En clínica, la desnutrición suele acompañarse con la presencia concomitante de infecciones que deprimen más la respuesta de los PMN.

El defecto que se comprueba con mayor frecuencia en niños desnutridos es el deterioro de la actividad bactericida y fungicida de los PMN.

El funcionamiento de los PMN se ha podido cuantificar a través de la reducción del nitro azul tetrazolio, proceso que

---

requiere la activación de la NADPH oxidasa, con la consiguiente producción de iones hidrógeno y la precipitación de aquella sustancia. Dicha prueba se ha visto afectada en enfermos en desnutrición <sup>28</sup>.

#### *Monocitos y macrófagos*

En la DCP hay una respuesta disminuida de la actividad de los monocitos según Edelman.

Los macrófagos son esenciales en la inducción de la mayoría de respuestas inmunes humorales o mediadas por células. Diversos estudios sugieren que el macrófago es la célula más sensible a la carencia proteica. En el curso de la desnutrición aguda se ha demostrado que la respuesta a *Listeria monocytogenes* está disminuida por alteración de los macrófagos<sup>23</sup>. Afectación de la función de los macrófagos se ha descrito en niños desnutridos que eran incapaces de producir niveles normales de interleukina-1 <sup>30</sup> y prostaglandina PGE2 <sup>31</sup>.

#### *Sistema de complemento*

El desarrollo de una respuesta inmune humoral normal no sólo depende de la diferenciación de las células B a células plasmáticas productoras de anticuerpos, sino que también precisa de mecanismos efectoros que eliminen al antígeno reconocido por

estas células. Este factor es el complemento que consiste en una serie compleja de proteínas, muchas de las cuales son proteinasas. Para que tenga lugar la lisis de bacterias dependiente del complemento, será necesaria la presencia de un sistema del complemento funcionante, y la síntesis de anticuerpos IgG o IgM que fijen complemento. Las partículas extrañas recubiertas (opsonizadas) por anticuerpos IgG se unen más fácilmente a las células fagocíticas para ser ingeridas por las mismas.

Sirisinha <sup>16</sup> demostró la afectación de todos los componentes del complemento excepto la fracción C<sub>4</sub> en los pacientes con DCP, lo que en principio sugería una estimulación de la vía alternativa en estados de desnutrición. Hay varios estudios que han demostrado una disminución significativa de la actividad hemolítica total del complemento y una disminución muy marcada de C<sub>3</sub> <sup>20</sup>.

#### *Reactantes de fase aguda*

En los estudios de pacientes desnutridos se aprecia una reducción de la elevación de las proteínas de fase aguda (haptoglobina, alfa 1 antitripsina, alfa2 macroglobulina, orosomucoide, ceruloplasmina, fibrinogeno y proteína C reactiva. Estas sustancias son sintetizadas por el hígado, acelerándose enormemente dicho proceso a través del mediador endógeno leucocitario que se libera a partir de fagocitos activados.

*Caquectina o Tumor necrosis factor*

La caquectina es una proteína producida por los macrófagos en respuesta a la endotoxina y productos procedentes de bacterias y protozoos; sus efectos son semejantes a los de una hormona, es capaz de producir fiebre y anorexia y puede inducir shock en los animales de experimentación. Últimamente se la identifica con el factor de necrosis tumoral procedente de los macrófagos activados y es capaz de destruir células tumorales. Tiene también efectos sobre el tejido adiposo y muscular. Sobre el tejido adiposo provoca un estado catabólico con lipólisis acentuada, se suprime igualmente la acción de la proteína lipasa. Sobre el tejido muscular estimula la liberación de aminoácidos glucogénicos.



## **2.2 INMUNIDAD EN HEMODIALISIS**

### **2.2.1. ALTERACION DE LA DEFENSA INMUNE EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.**

La uremia puede considerarse como un estado de inmunosupresión natural <sup>32</sup>, cuyas manifestaciones más importantes conocidas en la actualidad son anergia presente en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada, y, sobre todo, de una elevación en la incidencia de infecciones <sup>5</sup>, que es una de las causas de muerte en el insuficiente renal. De igual manera, esta depresión inmunitaria se vincula con una respuesta inmunológica alterada en las infecciones por el virus de la hepatitis B <sup>33</sup>, y con una elevación en la incidencia de tumores malignos en la insuficiencia renal crónica.

Las alteraciones más importantes de la defensa inmune en la insuficiencia renal se dan en la función de los granulocitos y monocitos, en la inmunidad celular y de la inmunidad humoral.

#### **2.2.1.1. Alteraciones granulociticas.**

Aunque el número de leucocitos en sangre periférica en

la insuficiencia renal suele ser normal, existe una moderada granulocitosis con respecto a la proporción de linfocitos. La causa de este hecho no está totalmente aclarada y existen varias teorías al respecto. Desde ser consecuencia de una elevada concentración del factor estimulador de colonias (colony-stimulating factor), necesaria para el crecimiento in vitro de granulocitos<sup>34</sup>, hasta la existencia de un potente inhibidor de la granulopoyesis en el suero de enfermos urémicos<sup>35</sup>. La leucopenia que aparece en los primeros 30 minutos de la hemodiálisis, cuando se utilizan membranas celulósicas, es el resultado del secuestro de leucocitos en la circulación capilar pulmonar como consecuencia de la activación de la vía alterna del complemento por interacción de la membrana del dializador. La generación de C5a, ocasiona la agregación de polinucleares y monocitos con aumento de la adherencia de estas células a la superficie endotelial capilar<sup>37-39</sup>

Hay neutrófilos hipersegmentados en sangre periférica, probablemente causada por un defecto en la maduración nuclear como derivación de factores inhibidores en el suero<sup>36</sup>.

Hay también alteración de diversas funciones granulocíticas: función quimiotáctica, fagocitosis, liberación de gránulos y metabolismo oxidativo.

a) Quimiotaxis: La respuesta quimiotáctica es defectuosa en la insuficiencia renal crónica, sin que la hemodiálisis la mejore,

e incluso el contacto de la sangre con las membranas celulósicas disminuye las propiedades quimiotácticas de los polinucleares <sup>42</sup>. Este defecto aumentaría con el tiempo en hemodiálisis <sup>38</sup>.

La respuesta quimiotáctica disminuida podría reflejar una alteración de los receptores quimiotácticos de los polinucleares, como se observa por la disminución del porcentaje de polinucleares y monocitos capaces de unirse al C5a, aunque no a la fMLP (Metionil- Leucefenil- Alanin- Lisina).<sup>40</sup>. Los altos niveles predialíticos de C5a que se dan en enfermos en hemodiálisis con membranas celulósicas podrían, según algunos estudios<sup>41</sup>, ser los responsables de una disminución del número de receptores libres al disminuir el número de receptores C5a disponibles.

Una quimiotaxis defectuosa se acompaña de un aumento en la frecuencia de infecciones bacterianas <sup>43</sup>, aunque este no sea el único factor responsable.

b) Fagocitosis: La actividad fagocítica de los polinucleares es diferente según distintos autores y podría deberse a la distinta metodología utilizada. Algunos autores demuestran una actividad disminuida frente a partículas de Latex, *Bacillus subtilis*, *Candida Albicans*, *Estafilococos aureus*, *Escherichia coli*, etc.<sup>44-45</sup>. En otros la actividad es normal usando plasma o suero del paciente, lo que excluiría un efecto del suero urémico sobre la actividad fagocítica. También puede haber alteraciones en

---

relación al tipo de tratamiento (hemodiálisis o diálisis peritoneal).

La actividad bactericida en urémicos dializados y no dializados se mantiene normal <sup>46</sup>.

c) Movilidad y adherencia: La movilidad de los neutrófilos está disminuida, y se ha comprobado que el suero urémico inhibe la migración de granulocitos normales desde tubos capilares .<sup>47</sup>

Las variaciones, tanto aumentadas como disminuidas de la adherencia (paso previo a la diapédesis a través de la pared vascular y a la migración hacia los tejidos), están relacionadas con los mecanismos de bioincompatibilidad de las membranas de diálisis y no representarían un defecto propio de la insuficiencia renal.

d) Metabolismo oxidativo: Cuando un microorganismo o un complejo inmune insoluble es fagocitado, la célula aumenta el consumo de oxígeno y la conversión de oxígeno molecular en radicales altamente tóxicos (metabolismo oxidativo), dando lugar a aniones superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), hidroxilo (OH) y oxígeno simple ( $O_2$ ), directamente implicados en el daño tisular y la actividad citotóxica. Este conjunto de radicales, denominados especies reducidas de oxígeno (ROS), son los intermediarios más importantes en la actividad bactericida.

---

En insuficientes renales crónicos en hemodiálisis se ha estudiado la respuesta oxidativa de degranulación, bajo el estímulo de factores quimiotácticos, y midiendo la generación de aniones superóxido, la producción de  $H_2O_2$  y la liberación de MPO (mieloperoxidasa), para evaluar la respuesta de los polinucleares y monocitos. Se ha demostrado que estas respuestas están disminuidas respecto a controles bajo el estímulo de C5a y de fMLP<sup>48</sup>.

#### **2.2.1.2. Alteraciones monocíticas**

En la insuficiencia renal crónica existen alteraciones similares a las de los polinucleares, especialmente las de la quimiotaxia, fagocitosis y mecanismos bactericidas.

Los monocitos de pacientes en hemodiálisis tienen disminuidos los receptores del C5a, la liberación de MPO y la generación de superóxidos y  $H_2O_2$ . La capacidad fagocítica in vitro de hematíes cubiertos de IgG está también disminuida. También se ha comprobado una disminución de los receptores fc de la IgG en los monocitos de pacientes en hemodiálisis, que es más evidente si se incuban monocitos de sangre periférica de pacientes urémicos con suero autólogo inactivado por el calor, y que no se normaliza con la hemodiálisis.<sup>49</sup>.

Experimentalmente se ha demostrado la incapacidad de los macrófagos de rata urémica para la presentación del antígeno a las células T<sup>50</sup>.

#### **2.2.1.3. Alteraciones de la inmunidad celular**

En la insuficiencia renal crónica existe una linfopenia que no se correlaciona con los niveles de corticosteroides<sup>51</sup>. Afecta tanto a los linfocitos T como a los B, y se corrige sólo parcialmente con hemodiálisis<sup>51,36</sup>. La reducción de linfocitos B es relativamente más importante que la de linfocitos T, a pesar de que en términos generales las cifras absolutas están bajas. También se da un aumento relativo de los linfocitos nulos, aunque su cifra absoluta está disminuida<sup>51</sup>. Por otra parte, se encuentran menores porcentajes de células con receptores para la fracción fc de la IgM que de la IgG.<sup>51</sup>

Aunque la linfopenia puede ser parcialmente responsable de la inmunodeficiencia de la insuficiencia renal, existen importantes anomalías en la función de los linfocitos T que hacen que la inmunidad celular esté más severamente afectada que la humoral.

Se ha descrito una disminución absoluta y relativa de los linfocitos T helper en pacientes en hemodiálisis, con normalidad

---

en el número de linfocitos supresores y por tanto con disminución de la relación CD4/CD8. Esta disminución de linfocitos Th también puede ser responsable de la inmunodeficiencia de la insuficiencia renal y de sus consecuencias<sup>52</sup>. La disminución de los T helper es más marcada en pacientes que han recibido transfusiones previas<sup>52</sup>.

Por otra parte se ha visto que los linfocitos son menos respondedores al estímulo mitógeno de la Fitohemaglutinina y la Concanavalina A antes de la hemodiálisis, mejorando la respuesta al final de la misma y manteniéndose durante unas horas<sup>53</sup>, sugiriendo que un factor sérico dializable sería responsable de la disminución de la respuesta mitogénica in vitro. Medianas moléculas como la metilguanidina, e incluso alteraciones físico-químicas del suero asociadas con la insuficiencia renal como la hiperosmolaridad, alteraciones del sodio, potasio, calcio, etc., tendrían un efecto similar<sup>52</sup>.

Estas alteraciones de la respuesta mitogénica también han sido atribuidas a una deficiencia de timosina<sup>54</sup> y a una deficiencia de vitamina B<sub>6</sub><sup>55</sup>.

En el líquido de hemodiálisis se ha aislado un heptapéptido, que es un fragmento de la Beta-2 microglobulina, que es capaz, en concentraciones pequeñas, de aumentar la actividad citotóxica de linfocitos normales, aunque sólo lo hace en algunos casos de linfocitos urémicos y no provoca la generación de células

supresoras <sup>56</sup>. En la uremia y debido a las altas concentraciones de Beta-2 microglobulina dicho heptapéptido se alteraría.

Existe también una disminución de la producción de Interleuquina-2 en los cultivos de células de pacientes en hemodiálisis<sup>57</sup>. La respuesta blastogénica a mitógenos (Fitohemaglutinina, Concavalanina A y Pokeweed) está disminuida en los cultivos linfocitarios de los pacientes en hemodiálisis y se normaliza con la adición de interleukina-2.

La actividad natural Killer en la insuficiencia renal crónica está disminuida <sup>58</sup>. La hemodiálisis con cuprofan afecta la función linfocitaria suprimiendo la actividad natural killer de los linfocitos de la sangre periférica al contactar con dicha membrana <sup>59</sup>. Los linfocitos natural killer, que tienen una citotoxicidad natural contra células infectadas por virus y contra células malignas, al suprimirse por efecto de la insuficiencia renal crónica y la diálisis bioincompatible, podría correlacionarse con la mayor incidencia de infecciones virales y de tumores malignos en los enfermos tratados con hemodiálisis.

Se observa anergia a diferentes antígenos en pacientes con insuficiencia renal crónica, tanto en diálisis como en tratamiento conservador <sup>60</sup>.



#### 2.2.1.4. Alteraciones de la inmunidad humoral

La inmunidad humoral se encuentra relativamente conservada en la insuficiencia renal crónica. El número total de linfocitos B está descendido en sangre periférica, aunque esta reducción se corrige parcial o totalmente con el tratamiento dialítico<sup>61</sup>.

Los niveles séricos de inmunoglobulinas en suero suelen ser normales<sup>62</sup>, incluso en enfermos malnutridos<sup>63</sup>.

La respuesta a la vacunación, tanto a antígenos virales como bacterianos está cuantitativamente disminuida en pacientes en hemodiálisis<sup>60,65</sup>. Así, se ha comprobado que la formación de anticuerpos frente a antígenos de bacterias Gram negativas<sup>64</sup>, a antígenos polisacáridos del neumococo<sup>60</sup>, a vacuna con el virus de la influenza<sup>65</sup>, y a vacuna del virus de la hepatitis B está disminuida<sup>66</sup>. La vacuna del virus de la hepatitis B provoca una respuesta humoral que suele ser normal inmediatamente después del inicio de tratamiento con diálisis, pero que suele disminuir significativamente con el tiempo<sup>66</sup>.

Este pobre efecto protector de las vacunaciones y la aumentada prevalencia de infecciones específicas, primariamente controladas por anticuerpos<sup>60</sup>, sugieren que en la insuficiencia renal crónica, no sólo existe un defecto de la inmunidad celular sino también de la inmunidad dependiente de anticuerpos.

### **2.2.2. LA RESPUESTA DE LA VACUNA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES HEMODIALIZADOS**

La infección es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes en HD. A pesar de la deficiencia inmune generalizada asociada con fallo renal, el paciente urémico es especialmente susceptible a la infección. La vacunación brinda una estrategia para minimizar estas complicaciones. Existen vacunas para un gran número de agentes infecciosos, pero las más comúnmente usadas en la población adulta son administradas para prevenir influenza, pneumococo y hepatitis B.

La efectividad de la vacunación depende de un anticuerpo en respuesta a un antígeno presente en la vacuna. Todo ello dependerá de una compleja interacción entre células T, B y macrófagos. Anormalidades en cada una de estas líneas celulares se han observado en el estado urémico.<sup>60,61,113</sup> Hay una disminución en el número absoluto de células B y de producción de IgG por estas células en el urémico y en el paciente hemodializado. La respuesta anormal del anticuerpo es debido a un defecto intrínseco en la función de la célula B o a un defecto primario en la célula T con una anormalidad subsecuente en los mecanismos de interacción de células T-B. Como no hay una evidencia en la literatura de un defecto aislado de función de célula B, muchos investigadores creen que la respuesta anormal del anticuerpo está más vinculada a un defecto en la interacción de células T y B que a una aberración

---

intrínseca en la función de las células B <sup>113</sup>.

Esta producción deprimida de anticuerpos se refleja de dos formas en la vacunación de los pacientes en hemodiálisis: un bajo título de anticuerpos en respuesta al estímulo antigénico y la ineptitud de mantener títulos adecuados por períodos prolongados de tiempo.

La infección por virus de la hepatitis B es fatal en un pequeño porcentaje de pacientes infectados, mientras que en otros pueden llegar a desarrollar hepatitis crónica activa, cirrosis y cáncer hepatocelular <sup>114</sup>.

En pacientes en hemodiálisis existe un incremento en el riesgo de infección por hepatitis B a causa de la frecuente necesidad de transfusiones de sangre. A diferencia de los adultos sanos, los pacientes que reciben hemodiálisis y que son infectados con el virus de la hepatitis B tienen infecciones relativamente suaves y asintomáticas. No obstante, una proporción alta de estos pacientes son incapaces de producir anticuerpos al antígeno de superficie de la hepatitis B, y llegan a ser portadores crónicos del virus. Estos pacientes son altamente infecciosos <sup>10</sup>. El resultado a largo plazo de estos portadores es controvertido. Algunos grupos no evidencian hallazgo de persistencia de enfermedades hepáticas, mientras otros observan un aumento del riesgo en la elevación crónica de enzimas

hepáticas. El pronóstico es bueno y el riesgo de muerte por enfermedad hepática es baja <sup>115,116</sup>.

En 1982 se desarrolló una vacuna para la hepatitis mediante la inactividad química de partículas del antígeno de superficie obtenidas del plasma de portadores crónicos de la hepatitis B. Tres dosis de 20 microgramos (20 mcg/1ml) dadas a 0, 1 y 6 meses han demostrado porcentajes de eficacia de alrededor del 95% en individuos normales. La vacuna es desarrollada en pacientes de alto riesgo consistente en personal médico en contacto con sangre y productos sanguíneos, abusos por drogas intravenosas, pacientes que reciben frecuentemente sangre o productos de transfusiones sanguíneas y hombres con actividad homosexual. <sup>114</sup> Ante el injustificado asunto sobre la transmisión del virus HIV con la vacuna, se desarrolló en 1986 una vacuna recombinante usando levaduras en las que se incorpora el antígeno de la hepatitis B a su código genético. La nueva vacuna dada en tres dosis de 10 microgramos (10 mcg/1 ml) ha demostrado similar porcentaje de eficacia que la vacuna derivada del plasma <sup>117</sup>

A pesar del buen pronóstico de la infección de la hepatitis B en población en hemodiálisis, se recomienda que los pacientes seronegativos reciban la vacuna. El porcentaje de respuesta es diferente a los individuos inmunológicamente normales tras la vacunación de la hepatitis B, aproximándose a un 50-60% <sup>10</sup>. Esto ocurre aún con la recomendación de dar el doble de la dosis

normal (40 mcg) en un intento de aumentar el porcentaje de respuesta. Un estudio en el que a los pacientes se les da cuatro dosis de 40 mcg. de vacuna en los meses 0, 1, 5 y 6 demuestra una seroconversión del 92% <sup>119</sup>

Los títulos de anticuerpos en pacientes en hemodiálisis que responden a la administración de tres dosis estándar de 40 mcg. de la vacuna están bajos. En suma, alrededor de un tercio de los que responden inicialmente a las tres dosis de la vacuna se vuelven seronegativos hacia los doce meses tras la primera dosis de la vacuna. La administración de un refuerzo demuestra una respuesta (reaparición del anticuerpo) en alrededor de dos tercios de estos pacientes. <sup>118</sup>

Deben de aplicarse test anuales para valorar los anticuerpos al antígeno de superficie y administrar dosis de refuerzo a los pacientes con niveles de anticuerpos menores a 10 UI/L. Los estudios de anticuerpos no deben ser juzgados hasta uno o seis meses de haber recibido la tercera dosis de la vacuna.

En principio sólo la vacuna derivada del plasma (Heptavax-B: 20 mcg/ml) era recomendada para pacientes en hemodiálisis. Los cuarenta mcg de dosis de la vacuna recombinante (Recombivax-HB:10 mcg/ml) estaba contraindicada porque se requería una inyección de cuatro mililitros con un contenido de dos miligramos de hidróxido de aluminio. Recientes formulaciones con altas concentraciones de

vacuna recombinante de 40 mcg/ml (Recombivax-HB) y 20 mcg/ml (Engerix-B) han tenido buenos resultados.

La vacuna debe ser administrada en la región deltoidea ya que la inyección en la región glútea se ha asociado con una disminución en el porcentaje de respuesta <sup>117</sup>

Con el advenimiento de la eritropoyetina recombinante humana y la subsecuente disminución de requerimientos de transfusiones se espera una disminución significativa del porcentaje de hepatitis B.<sup>8</sup>

## 2.3 NUTRICION Y HEMODIALISIS

### 2.3.1. INTRODUCCION

El riñón es un órgano importante en el mantenimiento total del organismo mediante una función endocrino-metabólica y otra uropoyética. A través de la función endocrino-metabólica interviene en el metabolismo mineral y nitrogenado (a partir de la vitamina D que se transforma en 1-25 hidroxicolecalciferol), en la regulación de la presión arterial (renina) o en la de los glóbulos rojos (eritropoyetina). Mediante la función uropoyética conserva la permanencia de composición del medio interno para que los procesos metabólicos, y por tanto los nutricionales, se desarrollen con normalidad.

En la insuficiencia renal, tanto en su forma aguda como crónica, se da un fracaso de la función renal que crea un medio interno desfavorable al desarrollo del metabolismo normal y, por lo tanto, a una correcta utilización de los nutrientes. Dentro de estas alteraciones las de las proteínas son las que dan mayor peculiaridad a la nutrición del urémico. Hay elevación de residuos nitrogenados, como urea, creatinina y péptidos diversos, como consecuencia tanto de la insuficiente eliminación como del exceso de producción; el aminograma plasmático está alterado con elevación de los aminoácidos no esenciales y disminución de los esenciales<sup>73</sup>

### 2.3.2. LA DESNUTRICION EN LA UREMIA

La insuficiencia renal lleva por sí mismo a un grado mayor o menor de desnutrición, a pesar de la presencia de otras posibles causas concurrentes.

En el principio de la insuficiencia renal crónica la desnutrición es tan sutil que sólo puede determinarse por procedimientos muy especializados como la disminución del cociente proteínas/ DNA intracelulares<sup>73</sup>. Con el paso del tiempo se alcanzarán disminuciones en la masa muscular e incluso dificultad para el crecimiento en los niños. No se sabe muy bien a que es debido la pérdida de masa muscular, si por el aumento de proteólisis, disminución de su síntesis o por ambas causas.<sup>73</sup>

En el fracaso renal agudo se ha verificado que en las primeras 24 horas del comienzo, la síntesis proteica es normal, pero hay un grado de proteólisis exagerada y liberación de aminoácidos<sup>68</sup>; más tarde disminuye también la síntesis por impedimento del transporte y la captación de aminoácidos.

La clínica en la desnutrición calórica- proteica es muy clara <sup>69</sup> con pérdida de peso y alteraciones de los parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos. Existe una disminución del tejido adiposo que se pone de relieve por el



pliegue cutáneo tricipital (TSF), disminución de las proteínas musculares evidenciado por la circunferencia muscular del antebrazo (AMC) y las de las proteínas viscerales y humorales por la determinación de albúmina, transferrina, recuento de linfocitos y de los test de antígenos cutáneos.

El balance de nitrógeno es negativo y se vincula con la producción de urea, puesto que la eliminación urinaria de nitrógeno no se relaciona con el producido<sup>73</sup>.

Se observan también alteraciones de la concentración intra y extracelular de aminoácidos y de su flujo. La conclusión que se deriva de ello es un deterioro no sólo de la estructura, sino también de la función del músculo, cerebro, riñón e hígado.<sup>73</sup>

### **2.3.3. CAUSAS DE DESNUTRICION**

Las causas<sup>73</sup> que en mayor o menor medida van a contribuir a la desnutrición del paciente urémico van a ser:

- Ingesta inadecuada, tanto en cantidad como en calidad.
- Factores catabólicos que dificultan la correcta utilización de los nutrientes.
- La depuración extrarrenal que provoca, en cierta medida, carencia yatrógena.

#### **2.3.3.1 Ingesta inadecuada**

La selecta sintomatología digestiva del urémico se determina por anorexia, náuseas y vómitos que los obliga a no querer o no poder comer. Por otra parte, el urémico debe someterse a una dieta hipoproteica de la que se va a deducir una mejoría de su sintomatología, sobre todo digestiva, que le llevará a una mejor nutrición y en consecuencia se producirá una disminución de la progresión de dicho fallo renal.

La dieta hipoproteica, por una parte, reduce la presión capilar glomerular y, por tanto, la hiperfiltración y su efecto lesivo <sup>70</sup>. Al disminuir el filtrado se reduce la demanda de oxígeno y como consecuencia la producción de radicales libres y su efecto tóxico. Asimismo la dieta hipoproteica trae consigo una

disminución de la ingesta de fósforo y la disminución de su hiperfiltración, inhibiéndose también la función leucocitaria y, en consecuencia, el fenómeno inflamatorio. De igual forma participa en la menor formación de depósitos intersticiales de fosfato cálcico.

El descenso de la ingesta de lípidos que suele incluirse en cualquier dieta restrictiva tiene cierto resultado ventajoso, puesto que provoca una reducción en la producción de prostaglandinas<sup>71</sup> e impide la secuencia vasodilatación-hiperfiltración y la agregación plaquetaria, que son dos enérgicos elementos de detrimento de la función.

La dieta hipoproteica provoca una respuesta de ajuste metabólico en la persona normal y se caracteriza por la oxidación de aminoácidos y por la inhibición de la degradación y en ciertos casos también por la inhibición de la síntesis proteica. Sin embargo, en el enfermo urémico existe un obstáculo en dicha respuesta de adaptación y, aunque la dieta hipoprotéica es imprescindible, puede tornarse carencial cuando se alarga en el tiempo.

#### **2.3.3.2 Factores catabólicos**

La presencia de factores catabólicos influyen en la desnutrición del urémico. Dentro de estos factores están las

---

proteinasas, la acidosis metabólica, los inhibidores del transporte de membrana y algunas hormonas.<sup>73</sup>

### *Proteinasas*

La degradación proteica se realiza por medio de enzimas proteolíticas, proteasas y proteinasas. Las proteinasas son endopeptidasas que no necesitan grupos libres carboxil o aminos para actuar. Hay cuatro tipos: serina, thiol (cisteína), carboxil (aspartato) y metalproteinasas.

En la insuficiencia renal, una de las primeras fuentes de proteinasas son los polimorfonucleares que intervienen en los procesos infecciosos o inflamatorios del fracaso renal. Son frecuentes la catepsina B entre las thiolproteinasas, la D entre las aspartatoproteinasas y la G entre las serinproteinasas. También hay aumento de elastasas y metalproteinasas con actividad extracelular.

### *Acidosis metabólica*

La acidosis metabólica provoca, de un lado, un incremento en la producción de glucocorticoides y, de otro, una elevación de la degradación de los aminoácidos ramificados leucina y valina, generándose un mayor nitrógeno ureico y una mayor degradación muscular.

---

*Inhibidores del transporte de membrana*

En el suero del urémico se han hallado ciertos elementos que obstaculizan el transporte de iones e incluso de aminoácidos a través de la membrana de diferentes tejidos (eritrocitos, músculos y adipocitos). También se han indicado ácidos grasos no saturados y lipoproteínas de acción digitálica que inhiben la Na-K-ATPasa, y, por tanto, dificultan el flujo catiónico modificando la respuesta celular a la acidosis y al transporte de calcio <sup>72</sup>.

*Hormonas*

-Insulina: La insulinresistencia del urémico es un factor catabólico relevante que dificulta la captación de aminoácidos y su síntesis. Los sistemas de transporte de aminoácidos: A, ASL y L se entorpecen en ausencia de insulina en los urémicos y en los controles, y mejora con la administración en ambos grupos <sup>73</sup>. La insulina origina un incremento de la síntesis proteica por acción sobre el postreceptor y por activación de la glucógeno sintetasa.

-Prostaglandinas: La PGE2 acelera la destrucción proteica y es frenada tras la administración de indometacina <sup>75</sup>.

-Esteroides: En ratas adrenalectomizadas hay bajos niveles de urea y de 3-metilhistidina <sup>76</sup>. En ratas binefrectomizadas hay, además, una elevación de la degradación proteica y resistencia

---

a la insulina, resultado que es singularmente agudo en fracaso renal y menor en insuficiencia renal crónica.

-Parathormona: La PTH <sup>77</sup> acrecienta la proteólisis y libera aminoácidos en ratas urémicas. Sus efectos son más marcados en la insuficiencia renal crónica.

-Glucagón: El glucagón <sup>78</sup> está incrementado por disminución de su catabolismo renal, produciendo una estimulación en la neoglucogénesis hepática y posibilitando la liberación de aminoácidos musculares; su actividad catabólica es mayor en el fracaso renal agudo.

### **2.3.3.3 Depuración extrarrenal**

El tratamiento de Hemodiálisis está también asociado con el catabolismo intensificado. Esto puede ser causado en parte por un aumento en la concentración de varias hormonas anabólicas durante la diálisis<sup>79</sup>. Adicionalmente, los nutrientes son eliminados con cada diálisis<sup>80,81</sup>. Se han visto pérdidas de aminoácidos libres dentro del fluido de diálisis de 6-8 g/ diálisis. Esta cantidad excede la reserva de aminoácidos extracelulares, indicando que aminoácidos y proteína intracelular se eliminan de la reserva intracelular en el tratamiento de hemodiálisis. Cuando se efectúa diálisis contra un dializado libre de glucosa se eliminan 20-30 g de glucosa en cada hemodiálisis y es reemplazado por una degradación de glicogen y gluconeogénesis de los aminoácidos para

prevenir una hipoglucemia<sup>82</sup>. Si la proteína dietética y la energía son inadecuados para compensar los anteriores factores catabólicos el estado nutricional será débil y, se desarrollará un derroche a largo plazo.

Debe verse también la relación entre la técnica de hemodiálisis y malnutrición. Las interacciones sangre-membrana pueden causar activación del complemento, liberación de enzimas de las células blancas sanguíneas, y la liberación de citokinas tales como interleukina-1 y tumor necrosis factor. Esto y otras perturbaciones pueden incrementar el porcentaje de destrucción de proteína que puede ser influenciada por el tipo de membrana utilizada. Se ha demostrado en algunos estudios que las diálisis con membrana bioincompatibles de cuprofane producen una destrucción aproximada de 20 gr de proteína<sup>83</sup>.

#### **2.3.4. INFLUENCIA DEL GRADO DE NUTRICION EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN HEMODIALISIS**

Desde hace una década se vienen publicando estudios que demuestran la presencia de malnutrición en pacientes tratados con hemodiálisis, diálisis intermitente peritoneal o diálisis peritoneal continúa ambulatoria<sup>83-92</sup>. La relación entre la malnutrición y la morbilidad y mortalidad en los pacientes en hemodiálisis fue puesta de manifiesto por el NCDS (National

Cooperative Dialysis Study) <sup>92</sup>.

Degoulet et al <sup>93</sup> son uno de los primeros investigadores en encontrar una asociación entre el estado nutricional y la supervivencia de pacientes hemodializados. Un bajo índice de masa corporal y valores bajos pre diálisis de colesterol, triglicéridos, hematocrito, urea, creatinina y potasio son factores de riesgo para la mortalidad de los pacientes hemodializados crónicos. Estas observaciones son confirmadas por otros estudios con mayor número de pacientes<sup>94</sup>. En ellas se confirma la importante relación entre la hipoalbuminemia (reflejo del inadecuado aporte proteico) y el porcentaje anual de mortalidad. Se establece como mayor factor de riesgo el bajo nivel de concentración de albúmina sérica. Niveles entre 3,5 y 4,0 gr/dl tienen un riesgo doblemente mayor que pacientes con albúminas de 4,0 gr/dl. El riesgo es 5 veces mayor cuando los niveles de albúmina están entre 3,0 y 3,5 gr/dl. Otros hallazgos son que niveles bajos de colesterol y BUN están asociados a mayor riesgo de mortalidad. El último parámetro refleja entrada pobre de proteínas que puede ser considerado un índice de reducción del aporte calórico.

El grado de observación de ingestión de proteínas puede ser también evaluado por la proporción de urea/creatinina en suero según Kopple y Coburn <sup>96</sup>. La concentración de urea es afectada por la función renal, la ingesta de proteínas y la proporción de



destrucción de proteínas, mientras que el nivel de creatinina en suero depende principalmente de la función renal. En un estado metabólico estable la proporción de urea/creatinina en suero no cambia y puede ser usado para evaluar la admisión de proteínas. Sin embargo, la relación entre la proporción urea/creatinina en suero y la admisión de proteínas puede estar influenciada por la cantidad de orina y la masa muscular. Cuando la cantidad de orina es baja el aclaramiento de urea puede caer desproporcionadamente comparado al de creatinina. La disminución de creatinina sérica se considera una manifestación de la disminución de la masa corporal.

El PCR (Tasa de catabolismo proteico) es otro parámetro a tener en cuenta que sirve para estimar cuantitativamente el aporte de proteínas. La urea es el producto predominante del catabolismo de proteínas y el PCR puede, en el estado metabólico estable ser calculado mediante la siguiente ecuación:

$$PCR = \frac{0.028 \times G + 1.7}{0.154}$$

siendo G la producción neta de urea, la cuál es la suma de la cantidad de urea excretada por la orina y el cambio de la urea total del cuerpo cada 24 h (moles/24 h). La excreción de nitrógeno sin urea es relativamente constante y está estimado en 1,7 N/día.

Si la urea en suero es constante, la aparición de urea es

igual a la excreción urinaria de urea. Si la urea del suero no es constante el cambio total en el cuerpo de urea puede ser calculado aproximadamente por la ecuación:

$$\text{urea en cuerpo} = \text{urea en suero} \times 0.6 \times BW$$

Bajo condiciones de equilibrio metabólico, el PCR igualará la toma de proteínas. En pacientes con un peso constante, el PCR podría de este modo dar una buena estimación cuantitativa de la cantidad de proteína ingerida.

Un PCR bajo refleja, según el NCDS, un inadecuado aporte proteico e incrementos en el índice de hospitalización y fracasos del tratamiento. Acchiardo et al <sup>97</sup> demuestran que individuos con bajo PCR experimentan numerosas enfermedades intercurrentes, así como mortalidad, comparado con pacientes con alto PCR.

Los valores antropométricos también se utilizan en el estudio del status nutricional. El peso del cuerpo da sólo una estimación aproximada del peso del tejido, siendo de valor limitado en la valoración nutricional de los enfermos en diálisis por las fluctuaciones del agua corporal. Se utiliza el AMC o circunferencia muscular del antebrazo que puede ser calculada a través de la circunferencia de la mitad superior del brazo y del pliegue tricípital (TSF) según la fórmula:

$$AMC(cm) = \text{Circunferencia mitad superior brazo}(cm) - 0.314 \times TSF(mm)$$

El AMC evalúa el compartimento de las proteínas somáticas y está interrelacionada con otras variables nutricionales <sup>88</sup>. La fuerza de agarre, que puede ser medida en segundos por el uso de un dinamómetro de asimiento manual, también parece ser un indicador sensible del status nutricional y por tanto del mayor grado de morbilidad.

#### **2.3.5. RESUMEN DE LOS PARAMETROS USADOS PARA MEDIR EL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES EN HEMODIALISIS.**

Los parámetros más usados para medir el estado nutricional de los pacientes en HD pueden ser de varios tipos:

##### Bioquímicos:

-Albúmina sérica.<sup>94</sup> El bajo nivel de concentración se correlaciona con un mayor riesgo.

-Pre albúmina sérica. Se ha correlacionado con el número de complicaciones en hemodiálisis, así como con las medidas antropométricas usadas habitualmente.<sup>102</sup>

-Otros parámetros: Colesterol pre diálisis, Triglicéridos pre diálisis, hematocrito, creatinina y potasio <sup>93,94</sup>. Estos parámetros están disminuidos en pacientes desnutridos y se correlacionan con un mayor grado de mortalidad.

Cinéticos:

- PCR o tasa de catabolismo proteico en gr/Kg/ día. Con un PCR bajo existe un mayor número de enfermedades intercurrentes <sup>97</sup>.
- Urea pre diálisis a mitad semana.
- Kt/V o eficacia de diálisis.

Lynsay y Spanner <sup>95</sup> subrayan la importancia de las interacciones entre la dosis de diálisis, medida por el Kt/V, el grado de bioincompatibilidad de la membrana y el PCR. Sus datos sugieren que están directamente relacionados el Kt/V y el PCR. En análisis posteriores para una dosis dada de diálisis puede conseguirse mayor PCR con la biocompatibilidad al no activarse el complemento con membranas como el poliacrilonitrilo. Así, un alto Kt/V puede ser necesario para lograr un PCR dado con el empleo de membranas de celulosa. En suma, al ser más biocompatible, el poliacrilonitrilo puede beneficiar también mediante un más eficaz aclaramiento de toxinas urémicas de medio peso molecular asociado a una mayor porosidad.

Medidas antropométricas:

- Peso.
- AMC o circunferencia muscular del antebrazo. El pobre desarrollo muscular o la excesiva utilización de músculo

---

son las causas de la alteración muscular en la desnutrición calórico proteica, especialmente en la infancia. En niños mayores, jóvenes y adultos se relaciona sobre todo con el ejercicio y el uso incrementado de utilización de algunos grupos musculares. El AMC representa una medida práctica para calibrar el tejido muscular y es fácilmente obtenida. Una aparente desventaja de este tipo de mediciones es que es una expresión lineal de un tejido tridimensional, que debería, idealmente, venir dado por el peso y el volumen. No obstante, es la única medida que mejor se correlaciona con las manifestaciones de la malnutrición calórico-proteica.<sup>112</sup>

- TSF o pliegue cutáneo tricipital. La grasa total subcutánea puede ser calculada por mediciones en algunos lugares, tal como tríceps, el abdomen y sitio escapular y subcostal. A pesar del hecho de que aumentos o depleciones de las reservas grasas subcutáneas no se dan uniformemente en todo el cuerpo, es importante seleccionar uno o dos sitios accesibles de los que pueda esperarse una indicación práctica aproximada de las reservas corporales. Para este propósito la medición del pliegue cutáneo tricipital con alguno de los calibradores más utilizados es la medida más practicable en todos los grupos de edad.<sup>112</sup>

# **MATERIAL Y METODOS**

### **3. MATERIAL Y METODOS**

#### **3.1. PACIENTES**

Seleccionamos 64 pacientes, 48 hombres y 16 mujeres, de edades comprendidas entre 17 y 81 años, media 58 años y un tiempo de estancia en hemodiálisis de  $42 \pm 4$  meses. Nueve pacientes eran diabéticos. Fueron excluidos aquellos con algún proceso maligno o que recibían tratamiento inmunosupresor. Tampoco se incluyeron en el estudio los que poseían anticuerpos contra antígenos de superficie o core del VHB.

#### **3.2. VACUNACION FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y VALORACION DE LA RESPUESTA.**

La inmunización se realizó con vacuna ADN recombinante antiVHB (Engerix B, Smith, Kline & French) administrando dosis simultáneas de 20 ug en cada músculo deltoides. Los intervalos entre las dos primeras dosis y entre la segunda y tercera fueron de 1 y 5 meses respectivamente. La respuesta se valoró 1 mes después de la 3ª vacunación, determinando anticuerpos de

superficie del VHB mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA). De acuerdo con lo aceptado internacionalmente<sup>120</sup> consideramos inmunoprotegidos a aquellos pacientes con un nivel de anticuerpos igual o superior a 10 mUI/ml. Al grupo de pacientes en el que se alcanzó este nivel de anticuerpos se le denominó "Respondedor" y "No respondedor" a aquellos en los que el nivel de anticuerpos fue inferior.

### **3.3. VALORACION DEL ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES.**

Con el objeto de valorar la influencia del estado nutricional sobre la respuesta a la vacuna estudiamos los siguientes parámetros:

#### Características individuales:

- Edad.
- Sexo.
- Tiempo en hemodiálisis (meses).

#### Eficacia de diálisis:

- Kt/V.



Parámetros nutricionales:

## 1. Bioquímicos.

- Albúmina sérica (gr/dl).
- Prealbúmina sérica <sup>102</sup>
- Urea prediálisis mitad de semana (Urea pre-HD) (mg/dl).

## 2. Cinéticos.

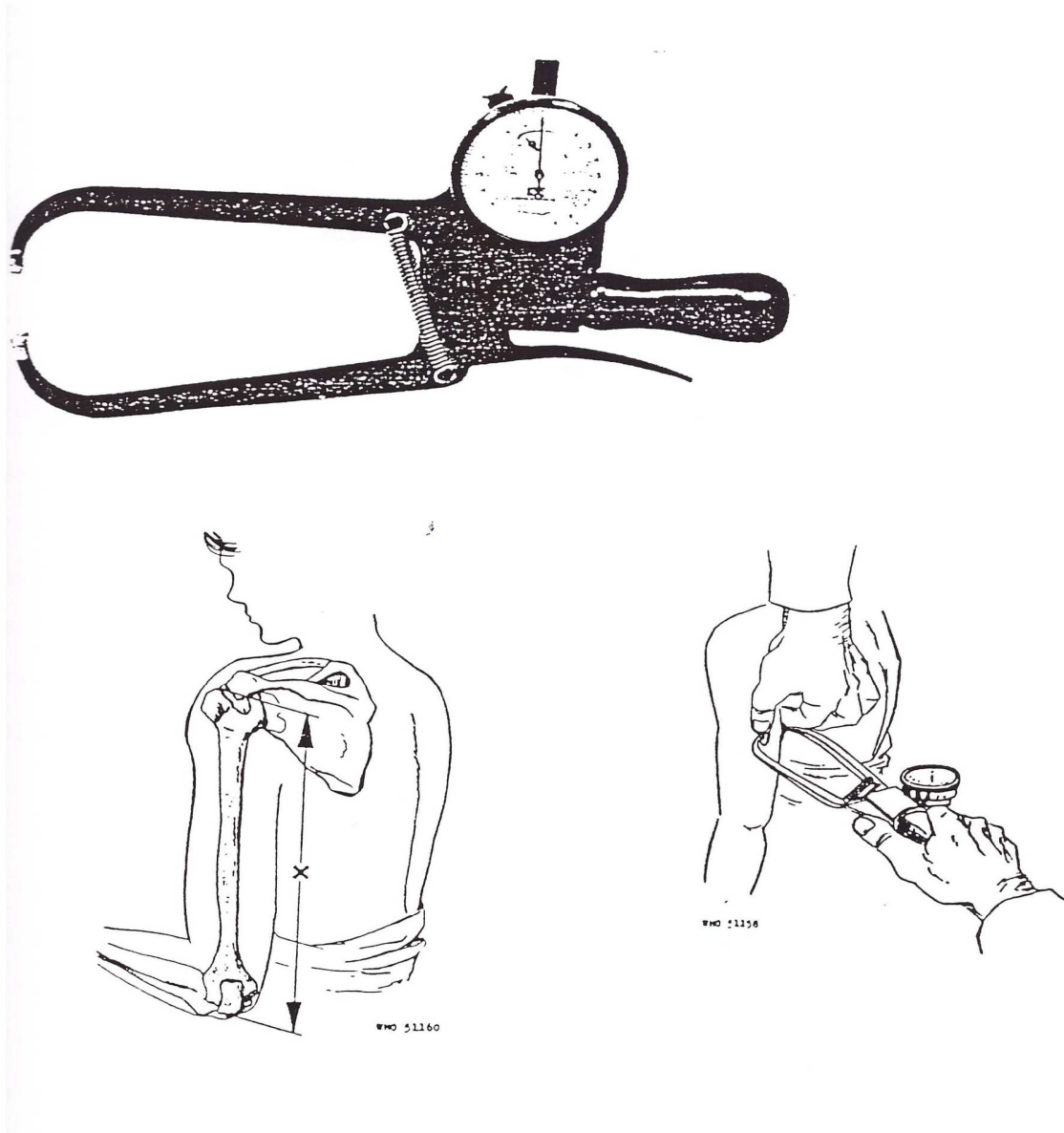
- Tasa de catabolismo proteico (PCR) (gr/kg/día).

## 3. Medidas antropométricas.

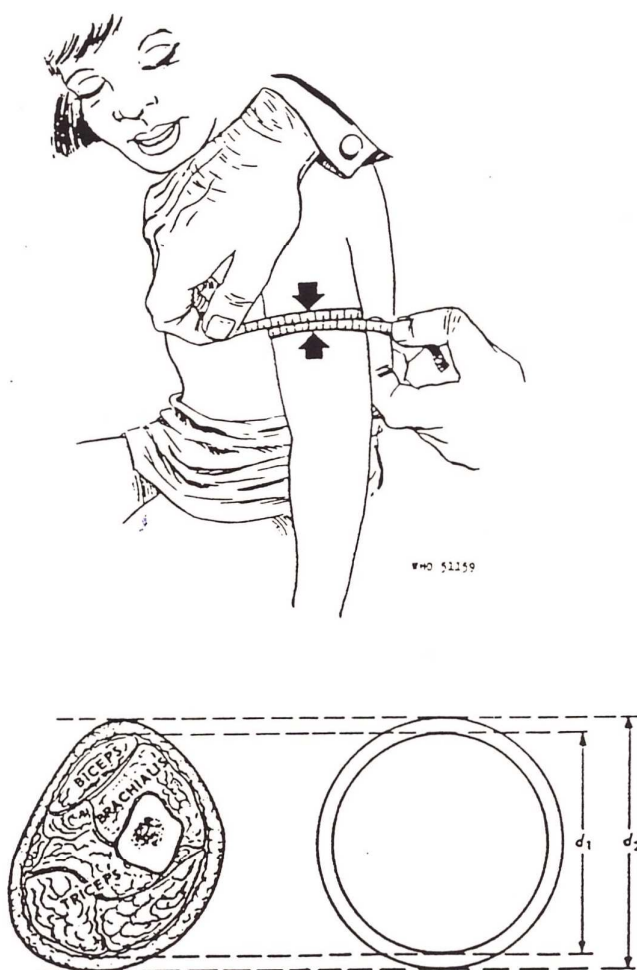
- Pliegue cutáneo tricipital (TSF). Se tomó dicha medida mediante un calibrador estándar (Lipocaliper Holtain). Como la grasa subcutánea en esta región no es uniforme en densidad, se selecciona cuidadosamente el sitio en un punto fijo de la mitad de la línea que une la protuberancia del acromion con el olecranon. Figura 2.
- Circunferencia muscular del brazo (AMC). Medido con cinta métrica flexible en el brazo contralateral a la FAVI. Figura 3

Otros:

- Hormona paratiroidea intacta (PTH<sub>i</sub>) (pmol/l).



**Figura 2.** CALIBRADOR DEL PLIEGUE CUTANEO Y MEDICION DEL TSF  
(PLIEGUE CUTANEO TRICIPITAL)



**Figura 3.** MEDIDA Y CALCULO DEL AMC (CIRCUNFERENCIA MUSCULAR DEL ANTEBRAZO)

Incluimos el nivel de  $PTH_i$  por existir evidencia experimental sobre el efecto inhibitor de la parathormona sobre los linfocitos T y B <sup>98-99</sup>.

El  $Kt/V$  y el PCR se calcularon según el método cinético de la urea <sup>100</sup>. Las muestras post-HD se tomaron de vena periférica, 10 mn después de finalizada la sesión de HD para evitar la dilución por la recirculación de la fistula arterio-venosa.

Las medidas antropométricas sólo se realizaron en 31 pacientes. Se calculó la media de tres determinaciones seriadas en el miembro contrario a la fistula arterio-venosa, inmediatamente después de la sesión de HD. Todas las determinaciones fueron realizadas por la misma enfermera y se expresaron en percentiles referidos a la población normal de Cataluña<sup>101</sup>.

Las muestras para la determinación de urea pre-HD, albúmina y prealbúmina séricas se tomaron antes de la sesión de diálisis de mitad de semana. Los valores de los parámetros bioquímicos y de los cálculos cinéticos incluidos en estudio estadístico corresponden a la media de tres determinaciones trimestrales abarcando el periodo entre la primera vacunación y la valoración de la respuesta.

La albúmina y prealbúmina séricas se midieron por métodos

nefelométricos. La  $PTH_i$  se determinó mediante Inmunoquimioluminiscencia, utilizando el kit comercial "Magig Lite Intact PTH immunoassay" (Ciba Corning Dignostics Corp., Medfield, MA USA).

#### **3.4. ANALISIS ESTADISTICO.**

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante regresión logística múltiple según el método "Backward stepwise (Wald)". Aplicamos el test de la " t " de Student en las comparaciones entre 2 medias. Para ello se utilizó como soporte informático el "SPSS/PC +".

#### **3.5. MEDIDA DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD.**

Para valorar si la capacidad de formación de anticuerpos en respuesta a la vacuna tiene valor pronóstico utilizamos el análisis de supervivencia separadamente con el grupo "Respondedor" y "No respondedor", según el método de Kaplan- Meier. Consideramos la supervivencia teniendo en cuenta sólo el periodo de observación desde la primera vacunación ( tiempo máximo 48 meses ). Aplicamos la prueba de Mantel- Haenszel para determinar si la diferencia en la supervivencia entre los dos grupos alcanzaba significación estadística. Para realizar el análisis de supervivencia utilizamos

el software " Serono data center" (D.J.Almenar Cubell, Valencia).

Los valores se expresan en medias  $\pm$  error standar (ES).

Analizamos la morbilidad expresada en días de hospitalización por año de estancia en hemodiálisis (días/año).

## **RESULTADOS**

---

## 4. RESULTADOS.

### 4.1. VALORACION DEL ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES Y SU INFLUENCIA EN MORBILIDAD Y MORTALIDAD.

#### 4.1.1. Relación de los distintos parámetros nutricionales con la morbilidad y mortalidad.

Se estudiaron 64 pacientes en los que se valoraron distintos parámetros y su relación con la mortalidad y la supervivencia en un periodo de 4 años. Tabla I.

La albúmina sérica y la urea prediálisis fueron los parámetros que tuvieron mayor significación estadística sobre la mortalidad ( $p < 0.01$ ). Sin embargo, la prealbúmina sérica demostró una elevada significación estadística ( $p < 0.0001$ ), superior al resto de parámetros, cuando se correlaciona con el número de días de hospitalización.

La edad es otro parámetro que se correlaciona negativamente con la supervivencia, mientras que existe una correlación entre el tiempo en hemodiálisis y el número de días de hospitalización.



	Significación estadística (p)	
	REGRESION LOGISTICA MULTIPLE	
	Supervivencia a los 4 años	Nº de días de hospitalización
Sexo	ns	ns
Edad(años)	0.07	ns
Tiempo HD (meses)	0.09	0.02
KT/V	ns	ns
Albúmina sérica(mg/dl)	0.004	0.02
Prealbúmina sérica(mg/dl)	ns	0.0001
Urea prediálisis(mg/dl)	0.01	ns
PCR(gr/Kg/día)	0.03	ns
TSF(mm)	0.07	ns
AMC(mm)	ns	0.003

Significación estadística  $p < 0.05$ 

ns: p igual o superior a 0.1

**TABLA I.** Relación de diferentes parámetros con la mortalidad y morbilidad.

#### 4.1.2. Resultados de ciertos parámetros nutricionales en la valoración del estado nutricional de los pacientes.

En el estudio de los 64 pacientes, el valor medio de la prealbúmina estaba en  $34.8 \pm 6.2$  mg/dl, con 53 pacientes (82.81%) en un rango entre 30-44 mg/dl. Estos valores se encuentran dentro de la normalidad.

Por su parte, el valor medio de la albúmina se encontró en  $4.2 \pm 6.2$  g/dl. No se encontraron pacientes con niveles de albúmina sérica inferiores a 3 g/dl. Sólo 19 pacientes (29.6%) se encontraban por debajo de 4 g/dl.

Para los valores de PCR o tasa de catabolismo proteico se obtuvo una media de  $1.1 \pm 0.2$  g/Kg/día. Del total de pacientes sólo 20 (31.25%) tuvo valores mayores a 1.1 g/Kg/día.

Todos estos valores se reflejan en los histogramas de frecuencia anexos (Figuras 4, 5 y 6).

### PREALBUMINA

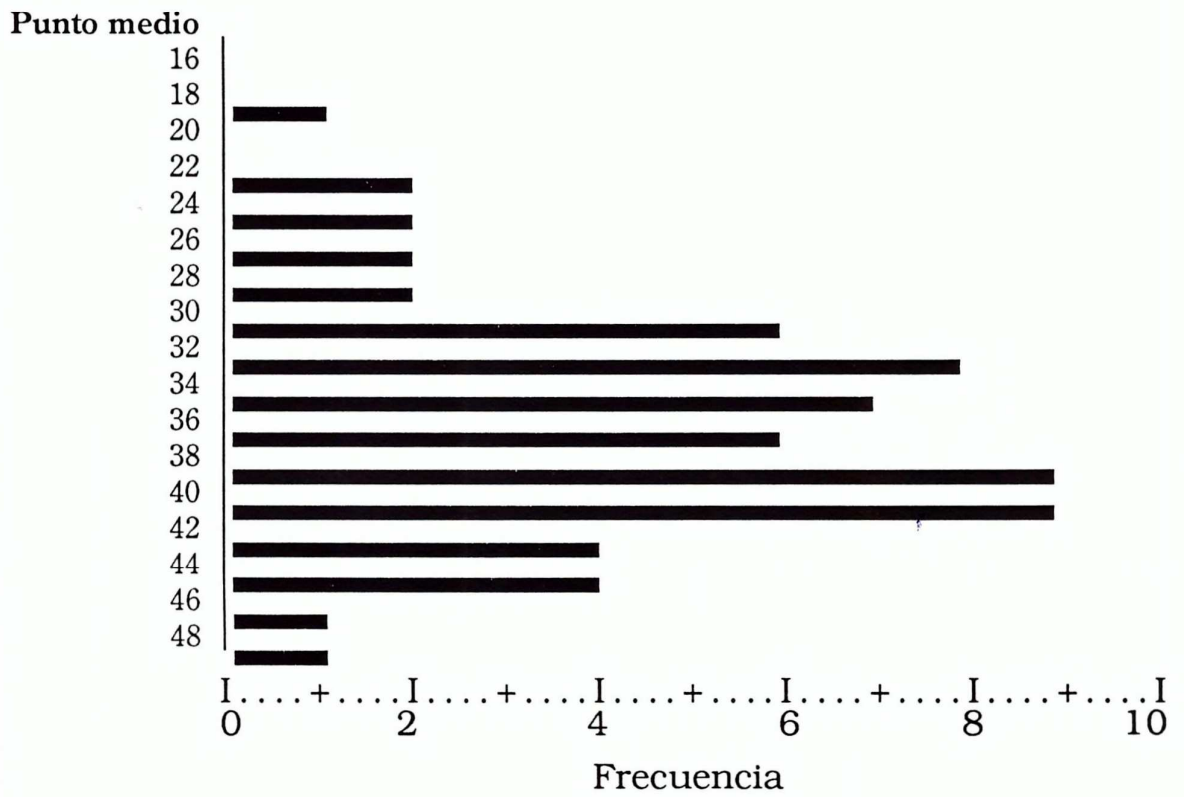
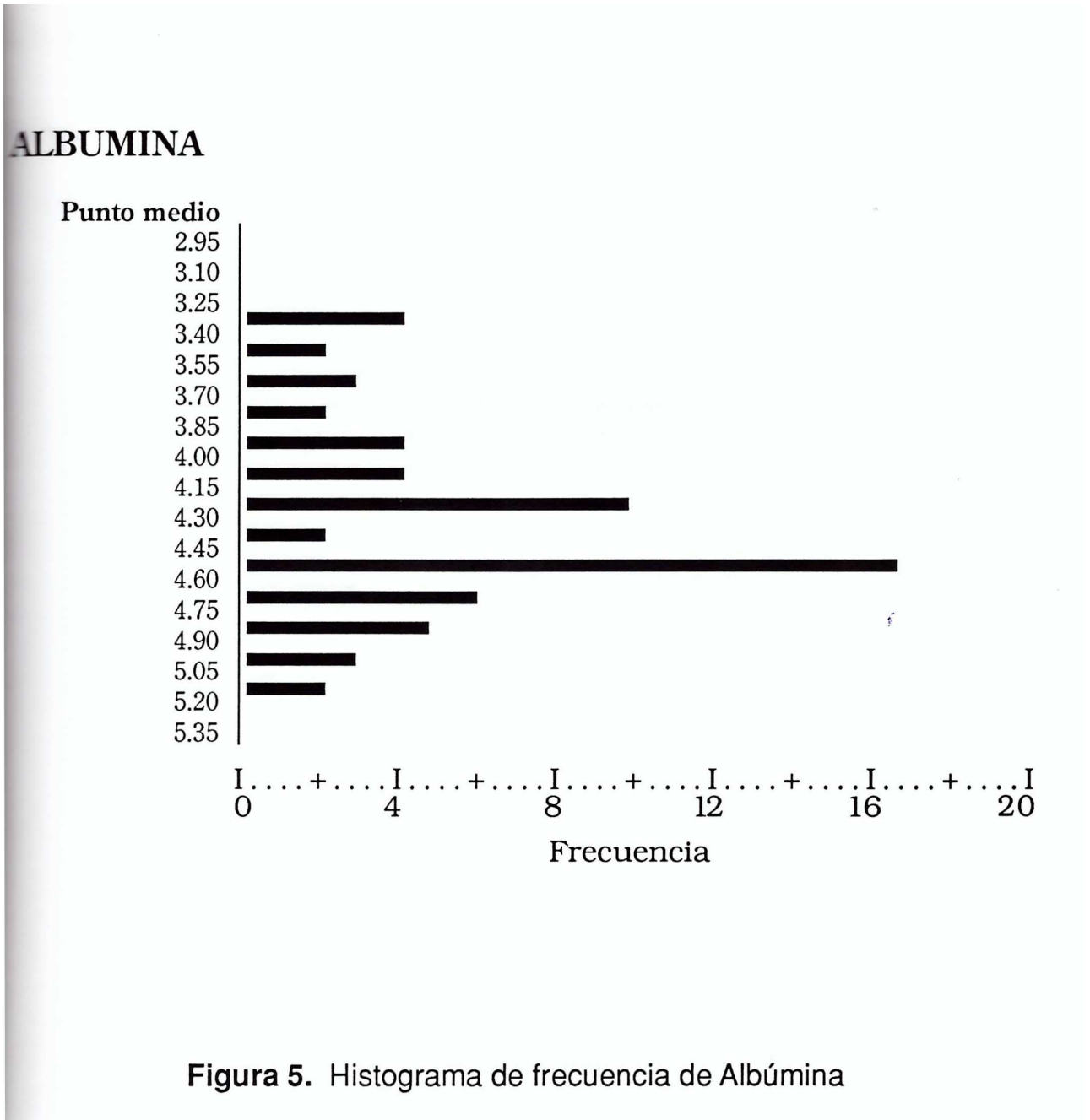


Figura 4. Histograma de frecuencia de Prealbúmina



PCR

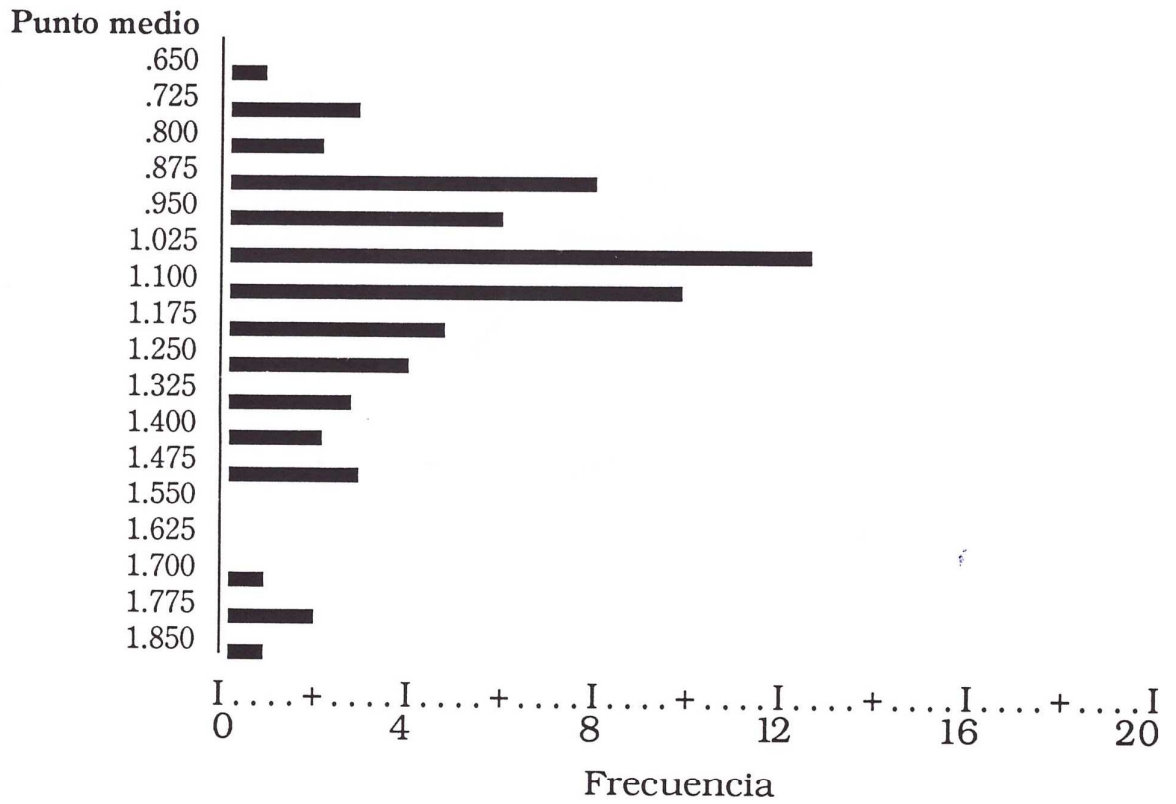


Figura 6. Histograma de frecuencia del PCR

---

#### 4.2. INFLUENCIA DE LOS PARAMETROS NUTRICIONALES EN LA RESPUESTA A LA VACUNA DEL VIRUS HB.

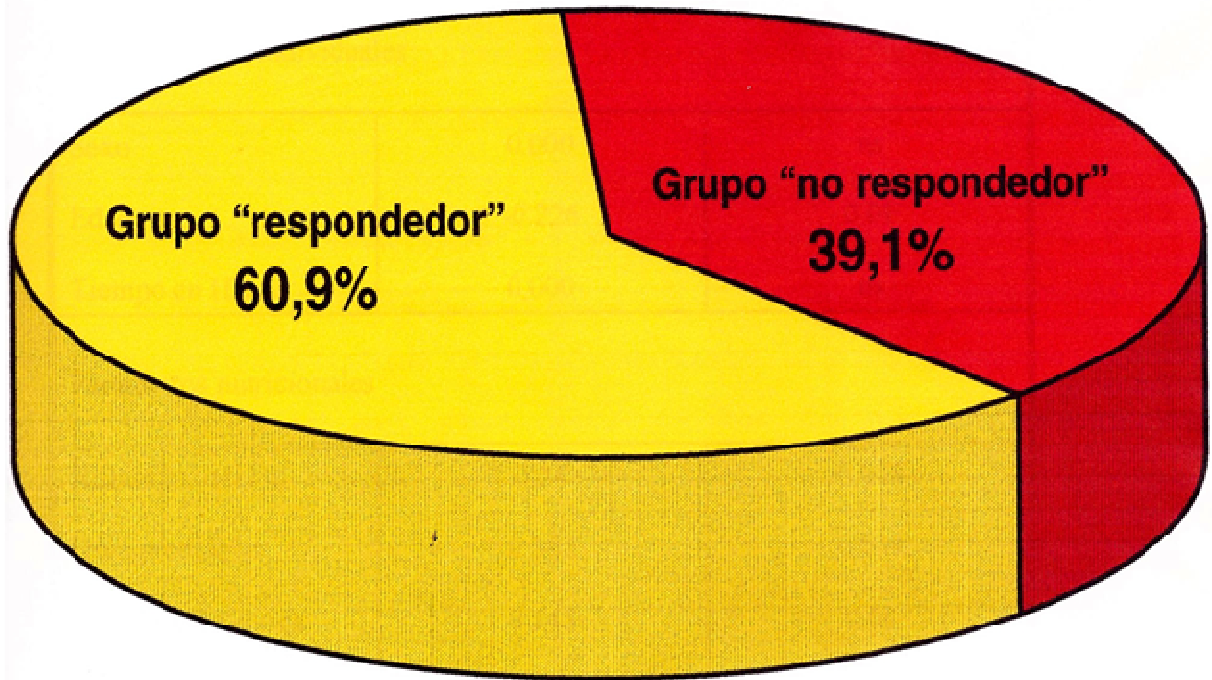
De los 64 pacientes estudiados, formaron anticuerpos en respuesta a la vacuna del VHB, 39 (60.9%) y 25 no respondieron (39.1%). Figura 7.

El coeficiente de correlación y el grado de significación estadística de todos los parámetros estudiados se detallan en la tabla II.

Los parámetros nutricionales, urea pre-HD (p:0.004), albúmina sérica (p:0.008), PCR (p: 0.01) y TSF (p:0.01) se correlacionan positivamente y la edad (p:0.01) negativamente con la respuesta a la vacuna.

El nivel medio de urea pre-HD en el grupo "Respondedor" fue superior y la diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo "No respondedor" ( $171.1 \pm 5$  vs  $145.2 \pm 5$  mg/dl, p:0.001) Figura 8.

Con el objeto de valorar de una manera más demostrativa la influencia de los niveles de urea pre- HD en la respuesta a la vacuna del VHB, dividimos los pacientes en grupos según diferentes rangos de urea pre-HD(expresada en mg/dl): 1.de 90 a



**Figura 7.** Diferencias en el porcentaje de formación de anticuerpos en respuesta a la vacuna del VHB.

VARIABLES	COEFICIENTE DE REGRESION	P
Características individuales		
Sexo	0.000	ns
Edad	-0.226	0.01
Tiempo en HD	0.000	ns
Parámetros nutricionales		
Allbúmina sérica	0.24	0.008
Urea prediálisis	0.263	0.004
Prealbúmina sérica	0.145	0.06
PCR	0.21	0.01
TSF	0.137	0.01
AMC	0.000	ns
Otros		
PTH(i)	0.000	ns
Ferritina	0.000	ns

n. s: no significación estadística (nivel de significación estadística  $p < 0.05$ ).

**TABLA II.** Factores que influyen en la respuesta a la vacuna del VHB.

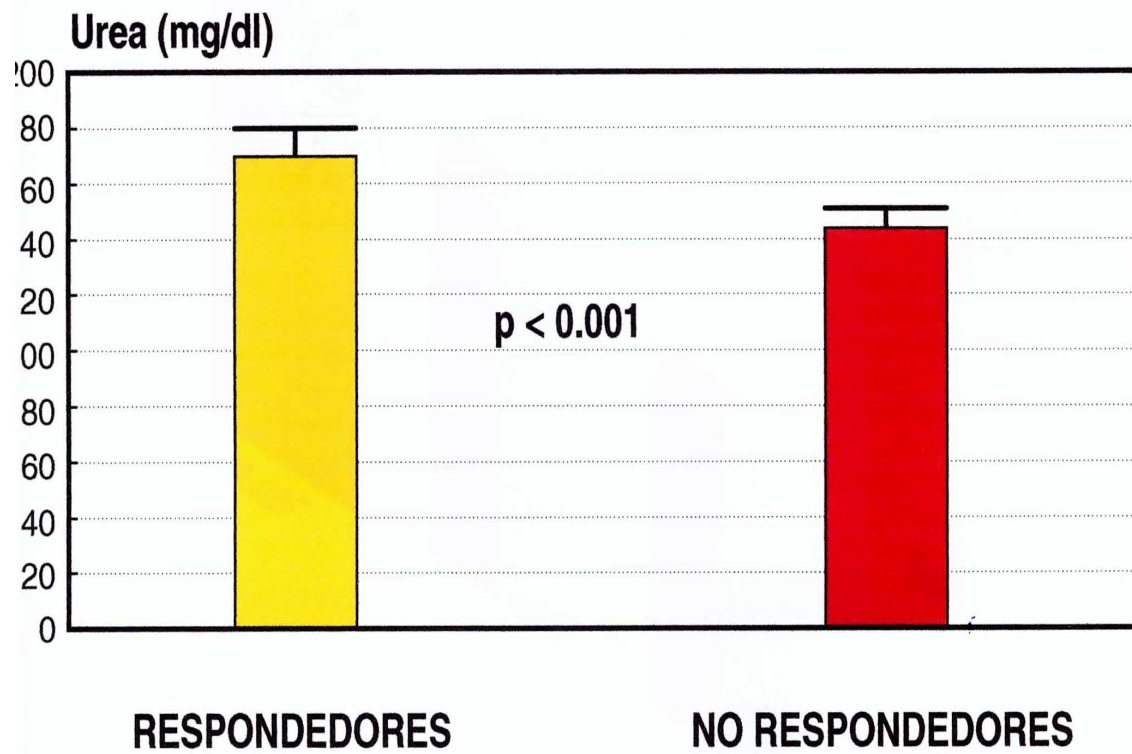


---

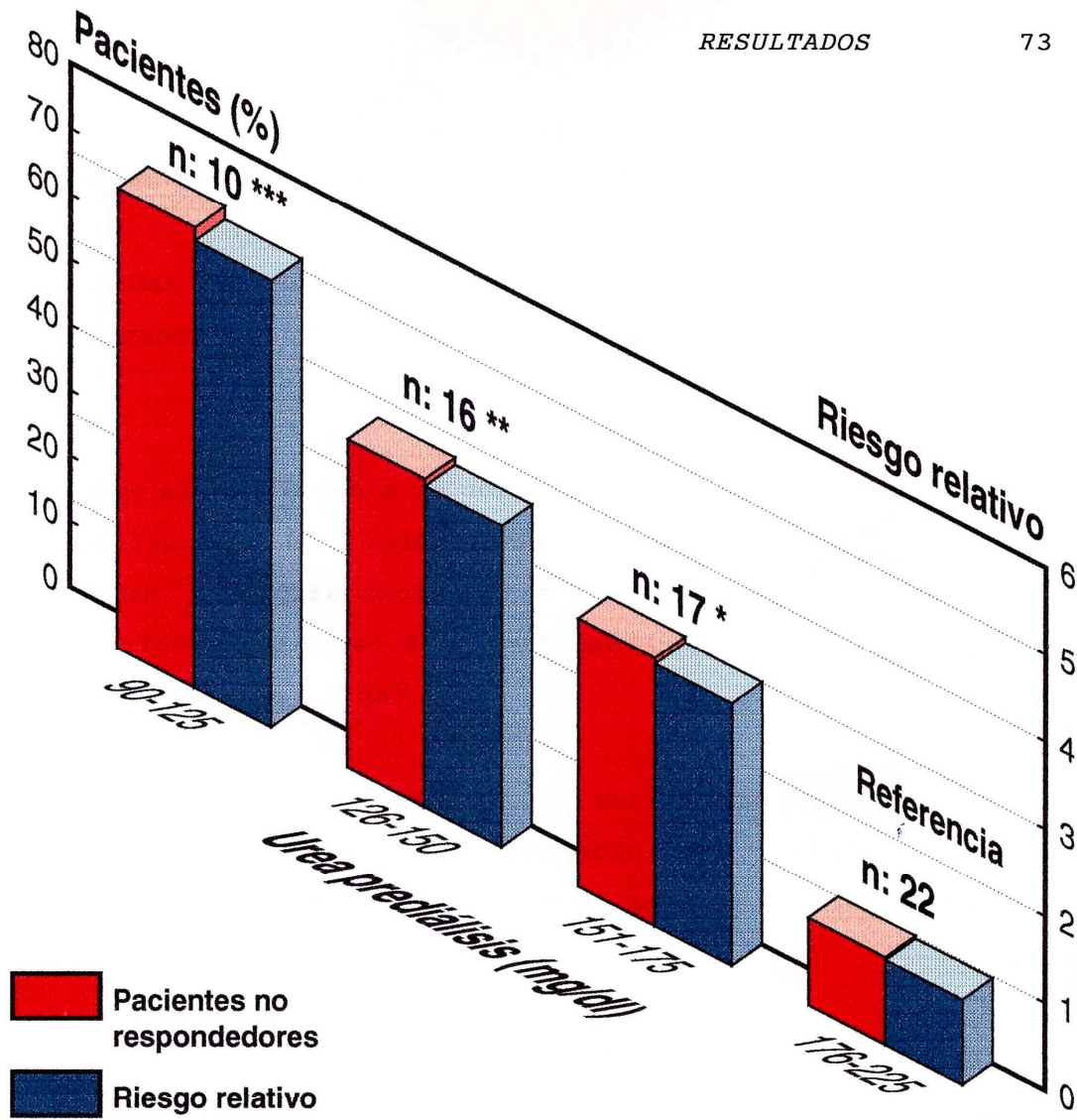
125; 2. de 126 a 150; 3. de 151 a 175; 4. de 176 a 225. El porcentaje de pacientes que no respondió a la vacuna fue de 70% en el grupo 1, 50% en el grupo 2, 41,1% en el grupo 3 y 13,6% en el grupo 4. El riesgo relativo de fallo de respuesta a la vacuna tomando como referencia el grupo con urea más elevada (grupo 4), fue 5.1 veces superior para el grupo 1, 3.6 veces superior para el grupo 2 y 3.0 veces superior para el grupo 3. La figura 9 muestra gráficamente estos resultados y señala el grado de significación estadística obtenido mediante la prueba exacta de Fisher al comparar los resultados de los diferentes grupos respecto al grupo de referencia.

El valor medio de albúmina sérica en el grupo "Respondedor" fue superior y la diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo "No respondedor" ( $4.4 \pm 0.05$  vs  $3.9 \pm 0.09$  g/dl,  $p < 0.01$ ). Figura 10.

De manera similar a lo realizado con la urea establecimos 4 grupos pacientes según diferentes rangos de albúmina (expresados en g/dl): 1. de 3 a 3.5, 2. de 3.51 a 4, 3. de 4.01 a 4.5 y 4. de 4.51 a 5. Observamos que el porcentaje de pacientes que no responde a la vacuna disminuye paralelamente al incremento en los valores de albúmina (87.5%, 54.5%, 31% y 18.8%, respectivamente para los grupos 1, 2, 3 y 4. El riesgo relativo de ausencia de respuesta respecto al grupo 4 fue 1.6 veces superior para el grupo 3, 2.8 veces para el grupo 2 y 4.6 veces para el grupo 1.



**Figura 8.** Diferencias en el nivel medio de urea pre-HD entre los dos grupos de pacientes.



\*\*\* p<0.001, \*\* p<0.01, \* p:0.06

**Figura 9.** Porcentaje de pacientes que no respondieron a la vacuna y riesgo relativo de fallo en la respuesta respecto al grupo de referencia según diferentes niveles de urea pre-HD. Los rangos de urea pre-HD están indicados en la base de cada grupo. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre todos los grupos y el grupo de referencia.

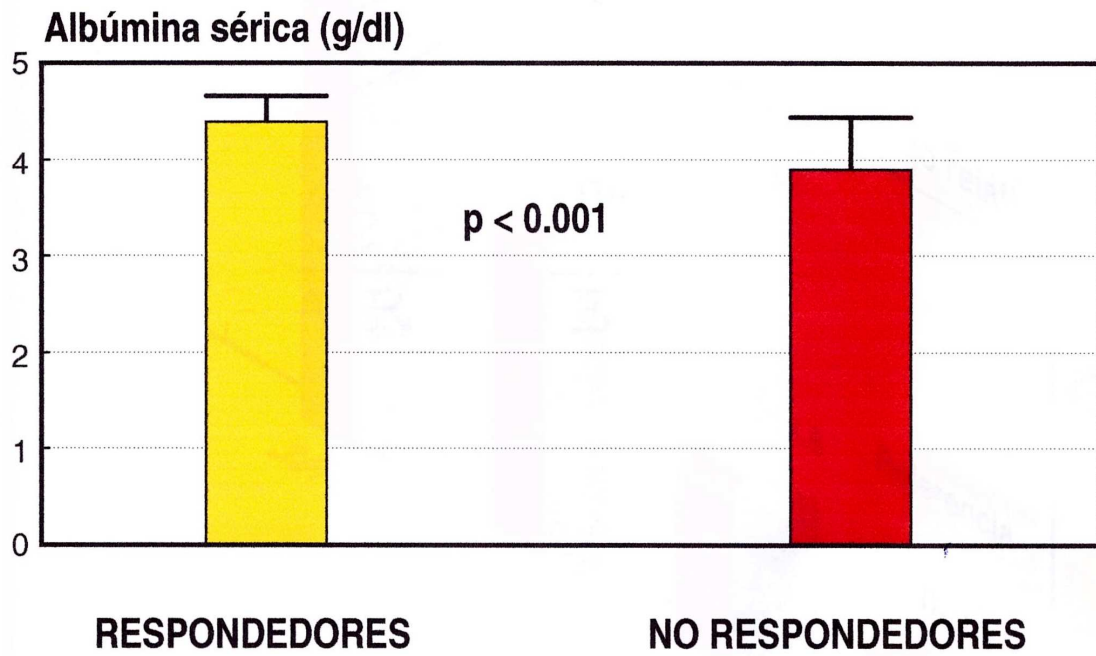
En la figura 11 se muestran estos resultados y el grado de significación estadística entre el porcentaje de respuesta de los diferentes grupos y el grupo de referencia.

La media de edad en el grupo "respondedor" fue inferior a la del grupo "no respondedor" (52.9+2.3 vs 65.3+2.3 años,  $p < 0.01$ ).

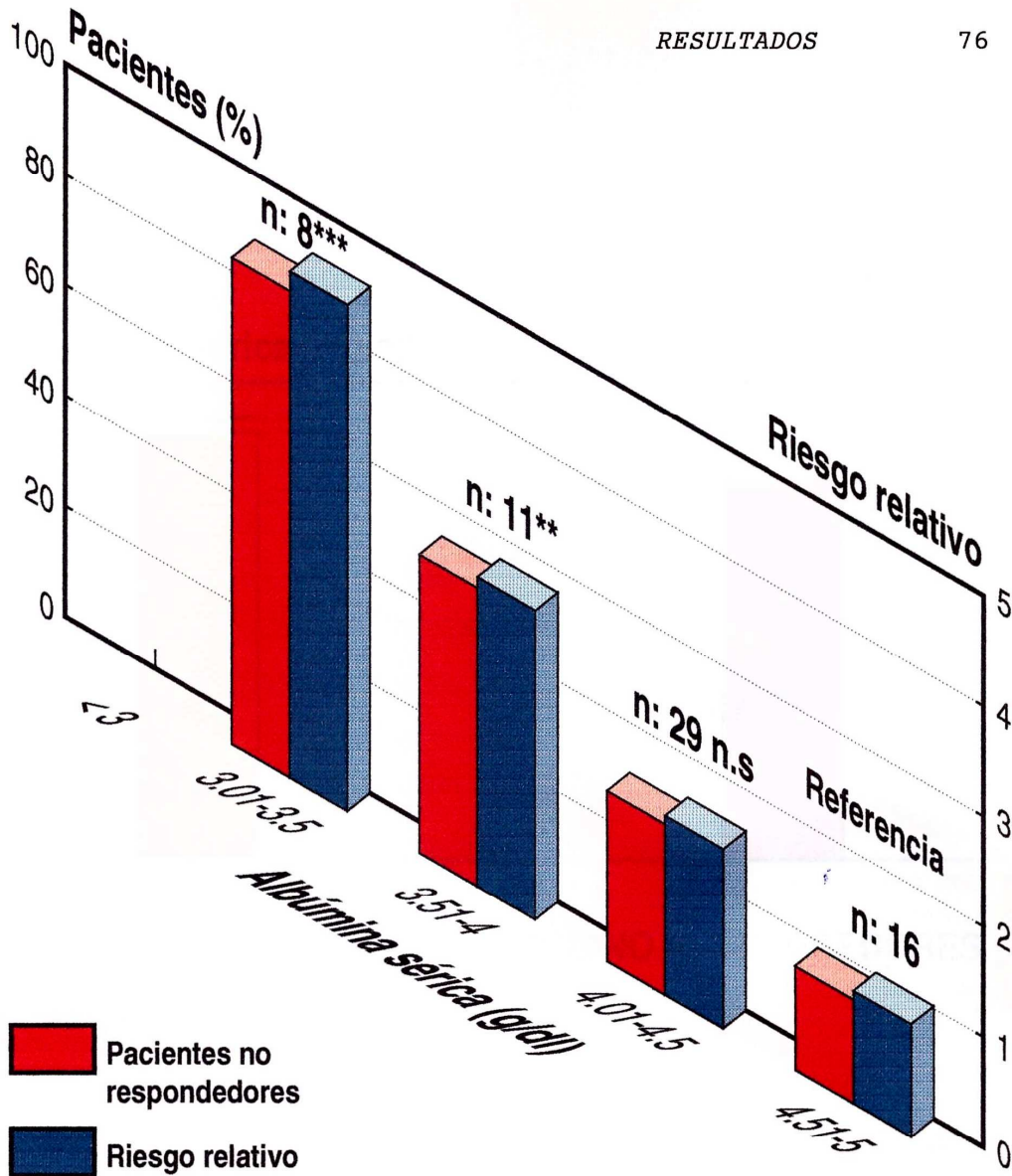
Aunque el coeficiente de correlación obtenido con el PCR fue significativo y el valor medio superior en el grupo "respondedor", la diferencia entre los valores medios de ambos grupos no alcanzó el nivel de significación estadística (1.12+0.2 vs 1.0+0.2 g/Kg/día,  $p:ns$ ).

El valor medio de prealbúmina sérica fue superior en el grupo "respondedor" y la diferencia fue estadísticamente significativa (36.6 + 0.93 vs 32.06 +1.1 mg/dl,  $p:0.02$  ). Figura 12.

Todos los pacientes excepto 4, tenían un Kt/V superior a 0.90. La media fue de 1.1 + 0.2 (rango entre 1.6 y 0.76). Este factor no se asoció significativamente con la respuesta a la vacuna como tampoco lo hicieron el sexo, tiempo en hemodiálisis y PTHi.

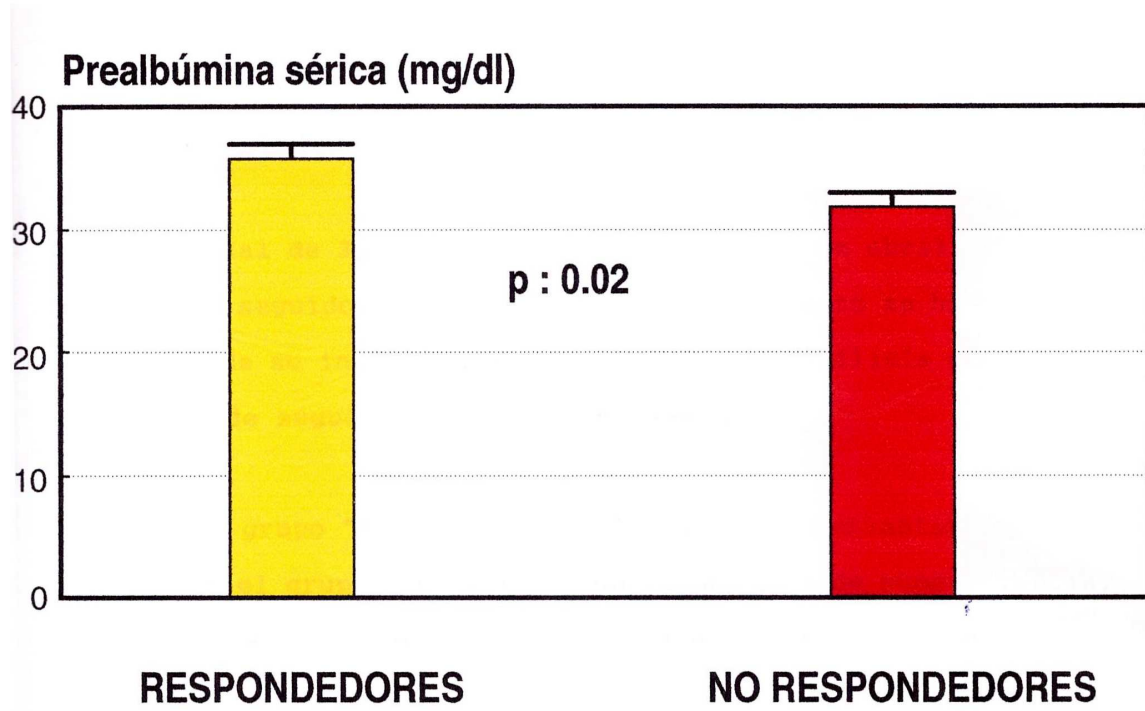


**Figura 10.** Diferencia en el nivel medio de albúmina sérica entre los dos grupos de pacientes.



\*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.05$ , n.s : no significativo

**Figura 11.** Porcentaje de pacientes que no respondieron a la vacuna y riesgo relativo de fallo en la respuesta respecto al grupo de referencia según diferentes concentraciones de albúmina sérica. Los rangos de albúmina sérica están indicados en la base de cada grupo. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para los dos grupos de pacientes con albúminas séricas más bajas respecto al grupo de referencia.



**Figura 12.** Diferencia en los niveles medios de prealbúmina sérica entre los dos grupos de pacientes.

---

#### 4.3. MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN FUNCION A LA RESPUESTA A LA VACUNA DEL VIRUS HB.

##### 4.3.1. Análisis de supervivencia.

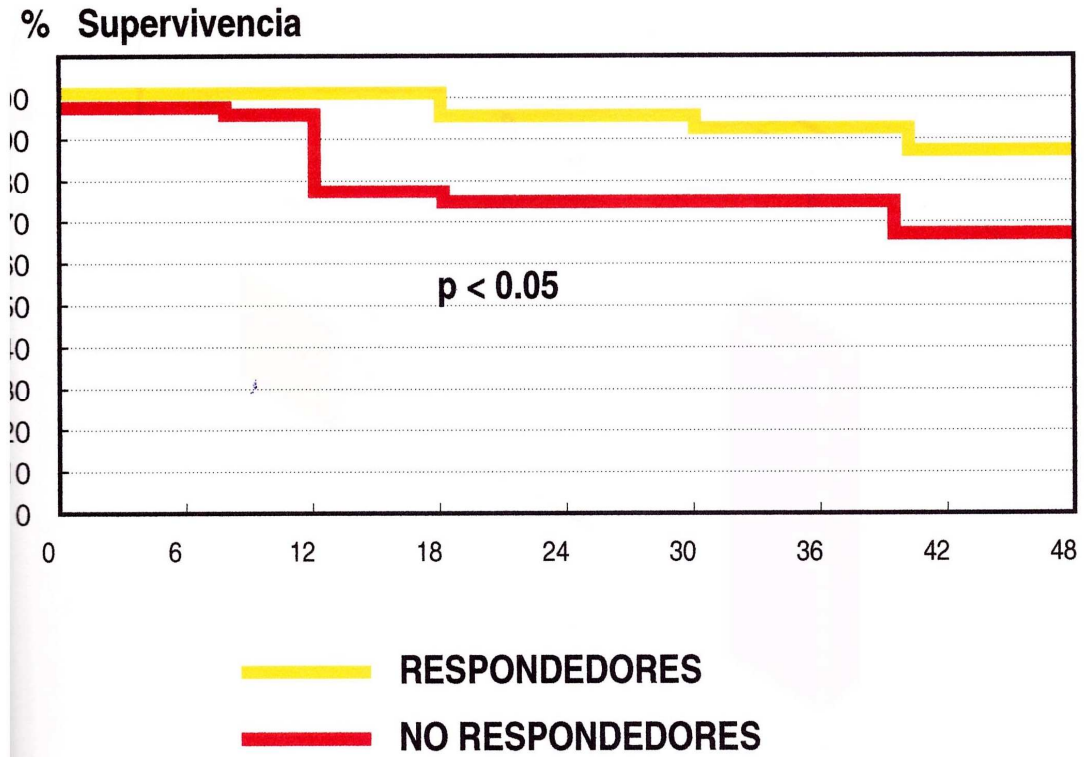
Un total de 31 pacientes fueron vacunados en abril del 89 y, por tanto, seguidos durante cuatro años. El resto se ha vacunado al inicio de su inclusión en programa de hemodiálisis con lo que el tiempo de seguimiento varía ampliamente.

En el grupo "respondedor" fallecieron 3 pacientes (7.6%) y 7 (28%) en el grupo "no respondedor". La curva de supervivencia, en la figura 13, muestra que la diferencia existente entre los dos grupos es estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) para todos los periodos de seguimiento.

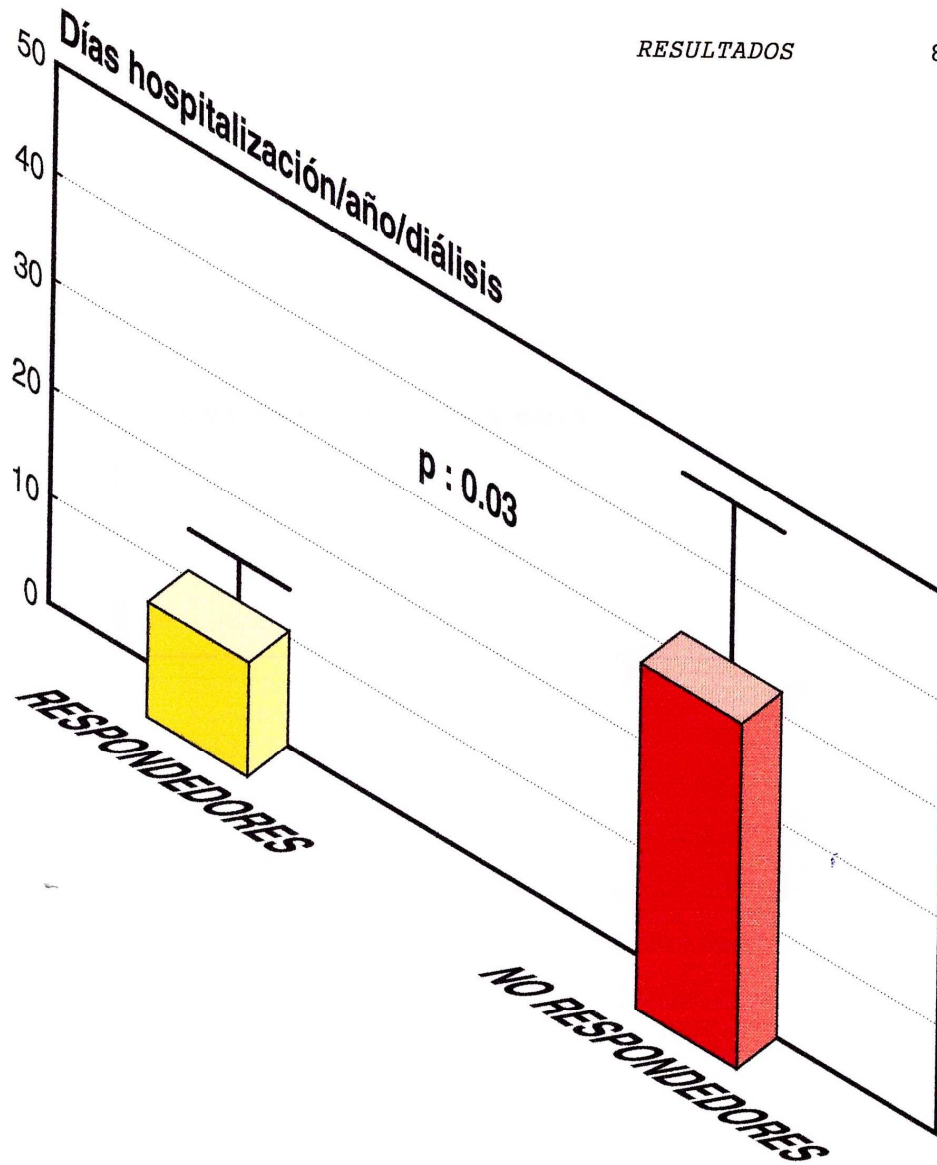
##### 4.3.2. Morbilidad.

El valor medio de días de hospitalización por año de estancia en hemodiálisis fue marcadamente inferior en el grupo "respondedor" (10.4 + 2 días/año; rango: 0 a 61.6) que en el grupo "no respondedor" (32.2 + 14; rango: 0 a 350 días/año). La diferencia entre las medias fue estadísticamente significativa ( $p > 0.03$ ). Figura 14.





**Figura 13.** Comparación de las supervivencias entre los dos grupos de pacientes en un período de seguimiento de 4 años.



**Figura 14.** Diferencia en días de hospitalización por año de estancia en hemodiálisis entre los dos grupos de pacientes.

## **DISCUSSION**

## 5. DISCUSION.

En nuestra serie, el porcentaje de pacientes que responde a la vacuna es de un 60.9%, similar a los resultados obtenidos por otros grupos <sup>4,5,7-9</sup>. Esta proporción es inferior a la obtenida en la población normal a pesar de utilizar doble dosis. Este hecho conocido expresa el déficit inmunitario que existe en los pacientes con insuficiencia renal crónica <sup>5,7,11</sup>.

La formación de anticuerpos por parte de los linfocitos B en respuesta a la vacuna del VHB es dependiente del estímulo ejercido por los linfocitos T<sup>4,5,7,11</sup>. Por tanto, la ausencia de respuesta puede ser consecuencia de un defecto en la inmunidad humoral o celular o de ambas. Por otro lado, los recientes avances en inmunología han permitido conocer el importante papel de los macrófagos en la liberación de inmunomodulares (interleucina-1, interleucina-2, factor 1 estimulador de las células B o interleucina-4, prostaglandinas...) <sup>103</sup>. En los pacientes en hemodiálisis la sobreestimulación de los monocitos y linfocitos inducida por la membrana del dializador podría alterar la producción de estos mediadores y por tanto la respuesta inmune <sup>104</sup>. Las importantes manifestaciones clínicas del déficit inmunitario en los pacientes con IRC ha dado origen a multitud de trabajos <sup>104-110</sup> que demuestran que el complejo

mecanismo de la respuesta inmunitaria está afectado a distintos niveles y por diferentes mecanismos. El objetivo en este estudio ha sido poner de manifiesto en pacientes en hemodiálisis un hecho ampliamente demostrado en la población general como es la interrelación entre inmunidad y desnutrición<sup>99,7</sup>. Ello adquiere mayor interés debido al impacto del estudio multicéntrico dirigido por Lowrie y Lew, donde la albúmina sérica surge como el factor pronóstico de supervivencia de mayor importancia en pacientes en hemodiálisis<sup>1</sup>.

Resulta lógico por tanto preguntarse si es la desnutrición, presente en una considerable proporción de estos pacientes <sup>3</sup>, la responsable al menos en parte de este defecto inmunitario y si esto representa un peor pronóstico.

Nuestros resultados indican, que la desnutrición disminuye la capacidad de formación de anticuerpos. El nivel de urea prediálisis influencia positivamente este mecanismo inmunológico. Junto con la albúmina sérica son los factores que se asocian más estrechamente con la respuesta a la vacuna. Cuando agrupamos a los pacientes en rangos progresivamente crecientes de urea prediálisis observamos que existen diferencias significativas en el porcentaje de respuesta a pesar de incrementos entre cada grupo aparentemente mínimos de 25 mg/dl. No observamos, sin embargo, que a elevadas concentraciones disminuya la respuesta como podría

esperarse si se considera la urea marcador del estado urémico. Ello podría deberse a que no existen pacientes infradiálizados y por tanto la urea refleja la ingesta proteica. Los resultados obtenidos con el PCR apoyan este hecho, es decir, la mayor generación de urea en el período interdiálisis procedente del catabolismo proteica se relaciona positivamente con la formación de anticuerpos.

La albúmina es una proteína de síntesis hepática muy útil en la práctica clínica para valorar la desnutrición proteica. En la actualidad ya no puede existir ninguna duda de que un nivel de albúmina sérica considerablemente reducido es un factor pronóstico desfavorable con independencia del tipo de enfermedad básica. En nuestros pacientes la hipoalbuminemia influye negativamente en la capacidad de respuesta a la vacuna del VHB. Resulta llamativo el hecho de que mínimas variaciones, incluso dentro del rango de la normalidad, modifican de una manera considerable el porcentaje de pacientes que responden a este estímulo antigénico. Esta observación es similar a la encontrada en el estudio multicentrico mencionado anteriormente sobre el riesgo de mortalidad en los pacientes en hemodiálisis <sup>1</sup>, donde los pacientes con niveles de albúmina entre 3.5 y 4 mg/dl, es decir, dentro del rango de la "normalidad", tienen un riesgo relativo de muerte 2 veces superior a los pacientes con albúminas superiores a 4 mg/dl. Estos hechos plantean la necesidad de establecer cuál es el nivel de albúmina adecuado en los pacientes en hemodiálisis y a partir de qué valor

la hipoalbuminemia representa una señal de alarma. El hecho de que en nuestra serie no existan pacientes con niveles de albúmina sérica inferiores a 3 g/dl y que las amplias diferencias obtenidas en la capacidad de formación de anticuerpos ocurrieran dentro de límites cercanos a la normalidad, apoyan esta observación.

La prealbúmina sérica es una proteína de síntesis hepática de vida media más corta que la albúmina, que también se utiliza como parámetro nutricional. Su valor en pacientes en hemodiálisis quedó establecido en el estudio realizado por Cano y col.<sup>111</sup>, donde destacó como el parámetro mejor correlacionado con las medidas antropométricas mostrando además un elevado valor predictivo sobre la incidencia de complicaciones. En un estudio previo en 49 pacientes en hemodiálisis también se encontró que se correlacionaba significativamente con las medidas antropométricas<sup>102</sup>. En este estudio, el nivel medio fue significativamente superior en el grupo de pacientes que respondió a la vacuna y el grado de correlación con la respuesta muy cercano a la significación estadística. Debido al amplio rango de niveles considerados como normal, este parámetro bioquímico es más útil para valorar las variaciones del estado nutricional en un determinado paciente y además su vida media corta facilita el que puedan ser detectados precozmente.

Las diferencias observadas en la supervivencia de cada grupo ponen de manifiesto la tendencia a un peor pronóstico en el grupo de pacientes "no respondedor". Existe una considerable diferencia

en los días de hospitalización sugiriendo que el defecto inmunitario es en gran medida responsable de las complicaciones del paciente en hemodiálisis. Es decir, los resultados sugieren que el defecto inmunitario es el brazo efector por el que la desnutrición aumenta el riesgo de mortalidad y morbilidad en los pacientes en hemodiálisis.

Existen estudios "in vitro" que demuestran el efecto inhibitor de la parathormona sobre los linfocitos T y B<sup>105-106</sup>. En nuestros pacientes no se ha observado asociación entre este factor y la respuesta a la vacuna, probablemente debido a que la situación creada experimentalmente con sobrecargas agudas de PTH es diferente de la que presentan los pacientes con insuficiencia renal crónica en los que existen niveles elevados mantenidos.

En conclusión, la desnutrición influye desfavorablemente en la respuesta a la vacuna del virus VHB, siendo los factores más estrechamente asociados la urea prehemodiálisis y la albúmina sérica. El efecto de cambios mínimos de albúmina sérica sobre la inmunidad obliga a un estrecho control de este parámetro bioquímico en el seguimiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Aunque se necesitan estudios en poblaciones más amplias, estos resultados sugieren que la capacidad de formación de anticuerpos es un marcador pronóstico de mortalidad y morbilidad en pacientes en HD. Si estos resultados se confirman podría ser de gran utilidad detectar precozmente a los pacientes de alto riesgo.



# **RESUMEN**

## 6. RESUMEN

**OBJETIVOS:** 1. Valorar la influencia del estado nutricional sobre la respuesta a la vacuna del virus HB en pacientes en hemodiálisis.

2. Determinar si la capacidad de formación de anticuerpos inducida por este estímulo antigénico es un marcador pronóstico de morbilidad y mortalidad en esta población.

**AMBITO:** Unidad de hemodiálisis de un Hospital Universitario de 432 camas.

**DISEÑO:** Estudio prospectivo abierto

**PACIENTES:** 64 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis.

**ACTUACIONES:** Vacunación frente al virus de la hepatitis B con vacuna recombinante.

**DETERMINACIONES:** Anticuerpos de superficie frente al VHB, albúmina y prealbúmina séricas, urea

---

prediálisis, eficacia de diálisis (Kt/V), tasa de catabolismo proteico (PCR), circunferencia muscular del antebrazo (AMC), pliegue tricípital (TSF), hormona paratiroidea, mortalidad y morbilidad (días de hospitalización/año de hemodiálisis).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Regresión logística múltiple (SPSS/PC+) y "t" de Student.

**RESULTADOS:** De los 64 pacientes, 39 (60.9%) formaron anticuerpos(>10mUI/ml) en respuesta a la vacuna del VHB (grupo "respondedor") y 25 (39.1%) no respondieron (grupo "no respondedor"). La edad ejerce una influencia negativa (p:0.01) y la albúmina sérica (p:0.008), urea prediálisis (p:0.004), tasa de catabolismo proteico (p:0.01) y pliegue cuataneó tricípital (p:0.01) se correlacionan positivamente con la capacidad de formación de anticuerpos. El grupo "respondedor" tuvo niveles de urea prediálisis (171<sub>±</sub>5 vs 145.2<sub>±</sub>5 mg/dl; p:0.001), albúmina sérica (4.4<sub>±</sub>0.05 vs 3.9<sub>±</sub>0.09 g/dl, p<0.01) y prealbúmina sérica (36.6<sub>±</sub>0.93 vs 32.06<sub>±</sub>1.1 mg/dl, p:0.02) significativamente superiores que el grupo no respondedor.

El porcentaje de pacientes que no formó anticuerpos fue muy superior (70%) en el grupo con urea prediálisis entre 90 y 125 mg/dl que en el grupo con niveles más elevados, entre 176 a 225 mg/dl (13.6%). De igual manera los pacientes con niveles de albúmina sérica entre 3 y 3.5 g/dl fallaron en la respuesta en un porcentaje muy superior (87.5%) que aquellos con albúmina sérica entre 4.5 y 5 g/dl (18,8%).

Tras un período de seguimiento de 4 años el grupo "respondedor" tuvo una supervivencia superior en un 20% a la del grupo "no respondedor" y la diferencia de supervivencia fué estadísticamente significativa para todos los períodos de seguimiento. La morbilidad fué asimismo inferior en el grupo "respondedor" ( $10.4 \pm 2$  días de hospital/ año de hemodiálisis) que en el "no respondedor" ( $32 \pm 14$  días de hospital/ año de hemodiálisis) (p:0.03)

## **CONCLUSIONES**

## 7. CONCLUSIONES.

1. La respuesta de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en hemodiálisis (HD) a la vacuna del virus HB es inferior a la de la población normal, respondiendo a la vacunación únicamente en un 60.9%.

2. La malnutrición influye negativamente la respuesta a la vacuna del virus HB en estos pacientes.

3. Entre los parámetros nutricionales los que más se correlacionan positivamente con la respuesta a la vacuna del virus HB son:

- urea prediálisis,
- albúmina sérica,
- PCR (Tasa de catabolismo proteico),
- pliegue cutáneo tricípital.

4. Los pacientes del grupo "respondedor" tienen niveles medios de urea prediálisis significativamente superiores a los "no respondedores".

5. Incluso pequeñas variaciones en el nivel de urea prediálisis influyen de manera muy significativa el grado de respuesta a

la vacuna , en el sentido de que el riesgo relativo de fallo de respuesta a la vacuna es menor cuanto más elevada sea la urea prediálisis.

6. Dado que en nuestra serie no existen pacientes infradializados los niveles de urea reflejan la ingesta proteica, y los resultados obtenidos con el PCR indican que la mayor generación de urea en el período interdiálisis procedente del catabolismo proteico se relaciona positivamente con la formación de anticuerpos.

7. El grupo "respondedor" tiene niveles significativamente superiores de albumina sérica.

8. Incluso pequeñas variaciones en el nivel de albúmina sérica influyen muy significativamente la respuesta a la vacuna del virus HB, en el sentido de que el riesgo relativo de fallo de respuesta a la vacuna es menor cuanto más elevada sea la albúmina sérica.

9. El nivel de prealbúmina sérica en el grupo "respondedor" fue significativamente superior que en el " no respondedor" con lo que la prealbúmina sérica se confirma como un buen parámetro nutricional en esta población.

10. La edad influye negativamente la respuesta a la vacuna del virus HB.

11. Tras un período de seguimiento de cuatro años la supervivencia en el grupo "respondedor" fue un 20% superior que en el grupo "no respondedor" y la diferencia de supervivencia fue estadísticamente significativa a favor del grupo "respondedor" para todos los períodos de seguimiento.

12. La morbilidad expresada en días de hospitalización por año de estancia en HD fue muy inferior en el grupo "respondedor" (10.4 días) que en el "no respondedor" (32.2 días) siendo la diferencia de morbilidad estadísticamente muy significativa.

13. Por consiguiente, la respuesta a la vacuna del virus HB puede usarse como factor pronóstico de mortalidad y morbilidad en los pacientes en HD.



## **BIBLIOGRAFIA**

---

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Lowrie EG, Lew MD and NL, SM. *Death Risk in hemodialysis Patients: The predictive Value of commonly Measured Variables and Evaluation of Death Rate Differences Betwen Facilities*. Am J Kidney Dis. 15: 458. 1990.
2. Shaldon S, Koch KM. *Survival and Adequacy in Long-Term Hemodialysis*. Nephron. 59: 353. 1991.
3. Schulman G, Acciardo S, Diaz Buxo JA, Beto J.A, Steiman TI, Carvounis CP, Manis T. *Opinion: How important is the problem of malnutrition in chronic dialysis patients?* Semin Dial. 5: 263. 1992.
4. Vanherweghem JL, Tielemans C, Goldman M, Boelaert J. *Infection in hemodialysis patients*. Semin Dial. 4: 240. 1991.
5. Keane WF, Maddy MF: *Host defenses and infections complications in maintenance hemodialysis patients*. En *Remplacement of renal function by dialysis* (3° edición), editado por Maher Jf. Kluwer academic publisher, Dordrech, The Netherlands. 866. 1989.
6. Celaya Perez S. *Inmunidad y nutrición*. En : *Nutrición artificial hospitalaria*. Editado por S. Celaya. Venus, industrias gráficas, Zaragoza. 93. 1989.
7. Valderrábano F. *Depresión inmunitaria, infecciones y tumores malignos en la insuficiencia renal crónica*. En: *Insuficiencia renal crónica*. Editado por Llach y Valderrábano. Norma. S.A. Madrid. 335. 1989.
8. Rodby Ra, Trenholme Gm. *Vaccination of the dialysis patients*. Semin Dial. 4: 102. 1991.
9. Mayer LA, Alter MJ, Favero MS. *Hemodialysis - associated hepatitis B: Revised recommendation for serologic screening*. Semin Dial. 3: 201. 1990.
10. Stevens Ce, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunes W and the Dialysis Vaccine trial Study Group: *Hepatitis B vaccine in patients receing hemodialysis*. New Engl J Med. 311: 496. 1984.
11. Tolckoff-Rubin NE, Rubin RH. *Uremia and host defenses*. New Engl J Med. 322: 770. 1990.
12. Sigtges Serra, A.: *Alimentación Parenteral. Bases metabólicas y técnicas*. Ed Salvat, Barcelona. 1986.

13. Law D.K, Kelleger J, Walker B.E, Guillon P.J: *Nutrition and cellullar immunity in hospital patients*. Brit J Nutr. 55: 515. 1986.
14. Chandra,R. K: *The nutrition immunity infection nexis: The enumeration and functional assessment of lymphocyte subsets in nutritional deficiency*. Nutr Res. 3: 605. 1983.
15. Roct I, Brostoff J, Male D: *Immunology*. Gower Medical Publishing. Londres. 1988.
16. Sirinha, S, Edelman R, Suskind C, Charaputana C, y Olson, R. E: *Complement and C3 proactivador levels in protein calorie malnutrition*. Lancet. 1: 1016. 1973.
17. Chandra, R.K: *Nutritional regulation of immunity and infection from epidemiology to phenomenology to clinical practice*. J Pediatr Gastr Nutr. 5: 844. 1986.
18. Koster F, Piercer N.F: *Effect of protein deprivation on immunoregulatory cells in the rat mucosal immune response*. Clin Exp Immunol. 60: 217. 1985.
19. Bell R.C, Hoffman L, Keir R: *Monocyte factors modulate in vitro T - lynphocyte mitogenesis in protein malnutrition*. Clin Exp Immunol. 57: 184. 1985.
20. Mc Murray D.N: *Cell mediated immunity in nutritional deficiency*. ProG Food Nutr Sci. 8: 193. 1984.
21. Neuman C.G: *Non especific host factors and infection in malnutrition*. Am J Clin Nutr. 28: 89. 1975.
22. Chandra R.K.: *Serum thymici hormone activity in protein energy malnutrition*. Clin Exp Immunol. 38: 228. 1979.
23. Chandra R.K, Gupta S, Singh H: *Inducer and suppressor T cells substes in protein energy malnutrition*. Nutr Res. 2: 21. 1982.
24. Ricci J.L, Ziegler M.M: *Immunodepression secondary to malnutrition. Assay by lynphocyte subset analysis*. J Pediatr Surg. 19: 829. 1984.
25. Joffe M.I, Kew M, Rabson A.R: *Lynphocytes subtypes in patients with atopic ezcema, protein calorie malnutrition*. J Lab Clin Immunol. 10: 97. 1983.
26. Meakins J.L, Pietsch J.B, Christou N.V: *Predicting surgical infection before operation*. World J Surg. 4: 439. 1980.
27. Kahan B.D: *Nutrición y mecanismos de defensa del huesped*. Clin Quir N Am. 541. 1981.

- 
28. Shousha S, y Kamel K: *Nitroblue tetrazolium tets in children with kwashiorkor whit a comment on the use of latex particles in the tets*. J Clin Pathol. 25: 494. 1972.
29. Wing E.J, Barczynski L.K, Boehmer S.M: *Effect of acute nutritional deprivation of immune fuction in mice*. Immunology. 48: 543. 1983.
30. Bell R.C, Hoffman L, Keir R: *Monocyte factors modulate in vitro T- lymphocyte mitogenesis in protein malnutrition*. Clin Exp Immunol. 63: 194. 1986.
31. Bhaskaran P, Sivakumar B: *Interleukin-1 in i malnutrition*. Arch Dis Child. 61: 182. 1986.
32. Lawrence H.S: *Uremia-nature's immunosuppressive device*. Ann Intern Med. 62: 166. 1965.
33. Sampliner R.E: *The duration of hepatitis B surface antigenemia*. Arch Intern Med. 139: 145. 1979.
34. Shadduck R.K, Waheed A, Porcellini A, Rizzoli V, Pigoli G: *Psysiologic distribution of colony- stimulating factor in vivo*. Blood. 54: 894. 1979.
35. Vicent P.C, Sutherland R, Morris T.C.M, Chapman G.V: *Inhibitor of in vitro granulopoiesis in plasma of patients with renal failure*. Lancet. 2: 864. 1978.
36. Anagnostow A, Kurtzman N.A: *Hematological consequences of renal failure*. En: *The Kidney*. Editores: Brenner B.M, Rector F.C.W.B. Saunders Company. Pyladelphia. 1631. 1986.
37. Kaplov L.S, Goffinet J.A: *Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis*. JAMA- J Am Med Assoc. 203: 133. 1983.
38. Brubaker L.H, Nolph K.D: *Mechanisms of recovery from neutropenia induced by hemodialysis*. Blood. 38: 623. 1971.
39. Amadori A, Candi P, Sasdelli M, Massai G, Favilla S, Passalena A, Ricci M: *Hemodialysis leukopenia and complememnt function with different dialyzers*. Kidney Int. 24: 775. 1983.40. Lewis SL, Van Epps D.E, Chenoweth D.E: *Comparison chemotactic receptors of leukocytes from chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients*. Avances in CAPD. Proceedings of the fifth anual CAPD conference. Kansas city. 27. 1985.
41. Lewis SL, Van Epps D.E: *C5a receptor modulation on neutrophils and monocytes from chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients*. Clin Nephrol. 26: 37. 1986.

- 
42. Henderson L.W, Miller M.E, Hamilton R.W, Norman M.E: *Hemodialysis leukopenia and polymorph random movility. A possible correlation.* J Lab Clin Med. 85: 191. 1974.
43. Miller M.E: *Pathology of chemotaxix and random migration.* Semin Hematol. 12: 59. 1975.
44. McIntosh J, Hansen P, Ziegler J, Penny R: *Defective immune and phagocytic funtions in uremia and renal transplantation.* Int Arch Aller A Imm. 51: 544. 1976.
45. Chanpertiaer B, Lang P, Martin B, Noury J, Mathieu D, Fries D: *Depressed polymorphonuclear leukocyte functions associated wiyh normal cytotoxic functions of T and natural Killer cells during chronic hemodialysis.* Clin Nephrol. 19: 288. 1983.
46. Abrutyn E, Solomons N.W, St. Clair L, Mc Fregor R.R, Root R.K: *Granulocyte function in patients with chronic renal failure: surface adherence, phagocytosisi and bactericidal activity in vitro.* J Infect Dis. 135: 1. 1977.
47. Greene W.H, Ray C, Mauer S.M, Quie P.G: *The effect of hemodialysis on neutrophil chemotactic responsiveness.* J Lab Clin Med. 88: 971. 1976.
48. Lewis S.L, Van Epps D.E, Chenoweth D.E: *Leukocyte C5a receptor modulation during hemodialysis and following exposure to dialysis membranes.* Kidney Int. 31: 112. 1987.
49. Ruiz P, Gómez F, Zamora E: *Función del receptor Fc(IgG) monocitario en pacientes urémicos en hemodiálisis periódica.* Med Clin -Barcelona-. 6: 228. 1987.
50. Alevy Y.G, Mueller K.R, Slavin R.G: *Immune response in experimentally induced uremia. VI. Uremic macrophages are defective in their ability to present antigen to cells.* Clin Immunol Immunop. 29: 433. 1983.
51. Traeger J, Touraine J.L, Navarro J, Freyria J, Contreras P: *Immuno deficiency in chronic renal insuficiency.* Proc EDTA. 17: 375. 1980.
52. Bender B.S, Curtis J.L, Nagel J.E, Chrest F.J, Kraus E.S, Briefel G.R, Adler W.H: *Analysis of immune status of hemodialyzed adults: Association with previous transfusions.* Kidney Int. 26: 436. 1984.
53. Holdsworth S.R, Fizgerald M.G, Hosking C.S, Atkins R.C: *The effect of maintenance hemodialysis on lymphocyte function. I. Hemodialysis.* Clin Exp Immunol. 33: 95. 1978.

- 
54. Harris J, Sengar D, Rashid A, Hyslop D, Green L, Goldstein A.L: *Immunodeficiency in chronic uremia: preliminary evidence for thymosin deficiency*. Transplantation. 20: 176. 1975.
55. Dobbstein H, Korner W.F, Menpel W, Grosse-Wilde H, Edel H.H: *Vitamin B<sub>6</sub> deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses*. Kidney Int. 5: 233. 1974.
56. Rola-Pleszczynski M, Boldue D, Forand S, Plante G.E, St-Pierre S: *Cellular immune function in uremia: altered cytotoxic and suppressor cell responses to an immunomodulating heptapeptide*. Clin Immunol Immunop. 28: 177. 1983.
57. Langhoff E, Ladefoged J, Odum N: *Effect of interleukin-2 and methylprednisolone on in vitro transformation of uremic lymphocytes*. Int Arch Aller A Imm. 81: 5. 1986.
58. Asaka M, Iida H, Izumino K, Sasayama S: *Depressed natural killer activity in uremia*. Nephron. 49: 291. 1988.
59. Goldberg R, Raij L, Kaplan M.E, Jacob H.S, Kay N.E: *Exposure to hemodialysis membranes adversely affects human natural killer function*. Blood (Abstract) 62 (suppl): 95 A. 1983.
60. Goldblum S.E, Reed W.P: *Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis*. Ann Intern. Med. 93: 597. 1980.
61. Hoy W.E, Cestero R.V.M, Freeman R.B: *Deficiency of T and B lymphocytes in uremic subjects and partial improvement with maintenance hemodialysis*. Nephron. 20: 182. 1978.
62. Casciani C.V, De Simone C, Bonini S, Galluci M.T, Matteucci G, Valesini G, Meli D, Masala C: *Immunological aspects of chronic uremia*. Kidney Int. 13 (suppl 8): S49. 1978.
63. Mattern W.D, Hak K.J, Lamanna R.W, Teasley K.M, Laffell M.S: *Malnutrition, altered immune function and the risk of infection in maintenance hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis. 1: 206. 1982.
64. Wilson W.E.K, Kirkpatrick C.H, Talmage D.W: *Suppression of immunologic responsiveness in uremia*. Ann Intern Med. 62: 1. 1965.
65. Pabico R.C, Douglas R.G, Betts R.F, Mc Kenna B.A, Freeman R.B: *Influenza vaccination of patients with glomerular diseases: Effects on creatinine clearance, urinary protein excretion, and antibody response*. Ann Intern Med. 81: 171. 1974.

- 
66. Stevens C.E, Alter H.J, Taylor P.E, et al: *Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: immunogenicity and efficacy*. New Engl J Med. 311: 496. 1984.
67. Corouce A, Jungers P, Benhamou E, et al : *Hepatitis B vaccine in dialysis patients*. New Engl J Med. 311: 1515. 1984.
68. Frohlich J, Hoppe-Seyler G, y Chollmeyer P: *Possible sites of interaction of acute renal failure with amino acid utilization for gluconeogenesis in isolated perfused rat liver*. Eur J Clin Invest. 7: 261. 1977.
69. Giordano C, De Santo N.G, y Senatore R: *Effects of catabolic stress in acute and chronic renal failure*. Am J Clin Nutr. 31: 1561. 1978.
70. Nath K.A, Kren S.M, Hostetter T.H: *Dietary protein restriction in established renal injury in the rat*. J Clin Invest. 78: 1119. 1986.
71. Barcellín U.O, Pollak V.E: *Prostaglandins and progressive renal insufficiency* In: Mitch, W.E.(ed): *The Progressive nature of renal disease*. New York: Churchill Livingstone. 65. 1985.
72. Kameyama T, Etlinger J.D: *Calcium-dependent regulation of protein synthesis and degradation in muscle*. Nature.279:344. 1979.
73. Ortiz Gonzalez A, Ortiz Ardúan A: *Nutrición artificial en la insuficiencia renal*. En: *Nutrición artificial hospitalaria*. Editado por S. Celaya. Venus, industrias gráficas, Zaragoza, 404. 1989.
74. Maroni B.J, Karapanos G, Mitch W.E: *System ASC and Na-independent neutral amino acid transport in muscle of uremic rats*. Am J Physiol. 251: F74. 1986.
75. Laidlaw S, Zipser R, Tasaki T, Wong Wu S.H, Kopple J.D: *Inhibition of prostaglandin E (PGE<sub>2</sub>) release by indomethacin (IND) does not decrease muscle protein degradation in acutely uremic rats*. Kidney Int. 27: 233. 1985.
76. Bondy P, Engel F, Farrar B: *The metabolism of amino acids and protein in the adrenalectomized nephrectomized rat*. Endocrinology. 44: 476. 1946.
77. Garber A.K: *Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat*. J. Clin Invest. 71: 1806. 1983.

- 
78. Meguid M.M, Brennan M.F, y Aoki T.T: *Hormone substrate interrelationships following trauma*. Arch Surg. 109: 776. 1974.
79. Alfred H, Kirkwood G, Kunitomo T, Williams G, Emanuel R, Lowie E: *Acute hormone changes with conventional (CD) and high flux dialysis (HFD)*. Trans Am Soc Artif Internal Organs. 8: 37. 1979.
80. Kopple J.D, Swendseid M.E, Shinaberer J.H, Umezawa C.U: *The free and bound amino acids removed by hemodialysis*. Trans Am Soc Artif Internal Organs. 19: 309. 1973.
81. Wolfson M, Jones MR, Kopple J.D: *Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose*. Kidney Int. 21: 500. 1982.
82. Wathen RL, Keshaviah P, Cadwell K, Comty CM: *The metabolic effects of hemodialysis with and without glucose in the dialysate*. Am J Clin Nutr. 31: 1870. 1978.
83. Kopple JD: *Abnormal amino acid and protein metabolism in uremia*. Kidney Int. 14: 340. 1978.
84. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Gutman Rd, et al: *Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure*. Am J Clin Nutr. 33: 1567. 1980.
85. Guarneri G, Faccini L, Lipartiti T, et al: *Simple methods for nutritional assessment in hemodialyzed patients*. Am J Clin Nutr. 33: 1598. 1980.
86. Bansal VK, Popli S, Pickering J, Ing T.S, Vertund LL, Hano J.E: *Protein-calorie malnutrition and cutaneous anergy in hemodialysis maintained patients*. Am J Clin Nutr. 33: 1608. 1980
87. Thunberg BJ, Swamy AP, Cesterd R.V.M: *Cross-sectional and longitudinal nutritional measurements in maintenance hemodialysis patients*. Am J Clin Nutr. 34: 2005. 1981.
88. Young GA, Swanepoel CR, Croft MR, Hobson SM, Parson FM: *Anthropometry and plasma valine, amino acids, and proteins in the nutritional assesment of hemodialysis patients*. Kidney Int. 21: 492. 1982.
89. Heide B, Pierratos A, Jhanna R, et al: *Nutritional status of patients undergoing CAPD*. PD Bull. 3: 138. 1983.
90. Salusky IB, Fine R.N, Nelson P, Blumenkrantz M.J, Kopple J.D: *Nutritional status of children undergoig continuous ambulatory peritoneal dialysis*. AM J Clin Nutr. 38: 599. 1983.



- 
91. Wolfson M, Strong G.J, Minturn D, Gray D.K, Kopple J.D: *Nutritional status and lymphocyte function in maintenance hemodialysis patients*. AM J Clin Nutr. 37: 547. 1984.
92. Schoenfeld Py, Henry R.R, Laird N.M, Roxe D.M: *Assessment of nutritional status of the National Cooperative Dialysis Study population*. Kidney Int. 23 (suppl 13): s80. 1983.
93. Degoulet P, Reach I, Aime F, Rions P, Jacobs C, Legrain M: *Risk factors in chronic hemodialysis*. Proc Eur Dial Transplant Ass. 17: 149. 1980.
94. Lowrie EG, Lew N.L: *Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and evaluation of death rate differences between facilities*. AM J Kidney Dis. 15: 458. 1990.
95. Lindsay Rm, Spanner E: *A hypothesis the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients*. Am J Kidney Dis. 382. 1989.
96. Kopple JD, Coburn J.W: *Evaluation of chronic uremia. Importance of serum urea nitrog, serum creatinine and their ratio*. JAMA- J Am Med Assoc. 227: 41. 1974.
97. Acchiardo SR, Moore L.W, Latour P.A: *Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients*. Kidney Int. 38: 108. 1983.
98. Gaciong Z, Alexiewicz J.M, Linker-Israeli M, Shulman I.A, Pitts T.O, Massry S.G: *Inhibition of immunoglobulin production by parathyroid hormone. Implications in chronic renal failure*. Kidney Int. 40: 96. 1991.
99. Klinger M, Alexiewicz J.M, Linker-Israeli M, Pitts T.O, Gaciong Z, Fadda G.Z, Massry S.G: *Effect of parathyroid hormone on human T cell activation*. Kidney Int. 37: 1543. 1990.
100. Gotch F.A, Sargent J.A: *A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS)*. Kidney Int. 28: 526. 1985.
101. Vidal Alaustré, Lluch Rull M, Camps Ausás I, Ginesta Nus C, Meleus Moreno M.R, Salvá Lacombe J.A: *Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población: índice adiposo-muscular, índice ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional*. Med Clin -Barcelona-. 91: 223. 1988.

- 
102. Fernández E, Betriu M.A, Sorribas A, Torras J, Mardaras J, Salamero P, Montoliu J: *Valor de la prealbúmina sérica como parámetro nutricional en pacientes en hemodiálisis*. Resúmenes de la XXI Reunión de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología IX.(supl.1): 70. 1989.
103. Paul W.E: *The immune system: introduction*. En: Cecil. Textbook of medicine. Editado por Wingarden and Smith. Ediciones W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1932. 1990.
104. Walz G, Kunzendorf U, Haller H, Keller F, Offermann G, Josimovic-Alasevic O, Diamantstein T: *Factors influencing the response to hepatitis B vaccination of hemodialysis patients*. Nephron. 51: 474. 1989.
105. Nakauchi M.D.H, Okumura M.D.K, Tango T: *Immunoglobulin levels in patients on long-term hemodialysis*. New Engl J Med. 305: 172. 1981.
106. Raska K, Raskova J, Shea S.M, Frankel Rm, Wood R.H: *T cell subset and cellular immunity in end-stage renal disease*. Am J Med. 75: 734. 1983. 107. Tabata T, Shoji T, Kikunami K, Matsushita Y, Inoue T, Tanaka S, Hino M, Miki T, Nishizaba Y, Morii H: *In vivo effect of 1 alfa-hidroxyvitamin D3 on Interleukin-2 production in hemodialysis patients*. Nephron. 50: 295. 1988.
108. Rigby W.F.C, Stacy T, Fanger M.W: *Inhibition of Lymphocyte mitogenesis by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 (calcitriol)*. J Clin Invest. 74: 1451. 1984.
109. Ruiz P, Gomez G, Schreiber AD: *Impaired function of macrophage Fc Receptors in end stage renal disease*. New Engl J Med. 322: 717.1990.
110. Kurz P, Kohler H, Meuer S, Hutteroth T, Buschenfelde K.H.M: *Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: Evidence for a T cell defect*. Kidney Int. 29: 1209. 1986.
111. Cano N, Fernández J.P, Lacombe P, Lankester M, Pascal S, Defayolle M, Labastie J, Saingra S: *Statiscal selection of nutritional parameters in hemodialyzed patients*. Kidney Int. 32 (supp. 22): S-178. 1987.
112. Jeliffe: *The assesment of the nutritional states of the community*. W.H.O. Monograf series n°53. 1966.
113. Chatenoud L, Herbelin A, Beaurain G, Descamps-Latcha B: *Immune deficiency of the uremic patient*. Adv Nephrol. 19: 259. 1990.
114. *Hepatitis B vaccine*. The Medical Letter. 24: 75. 1982.

115. Josselson J, Kyswe B.A, Weir M.R, Sadler J.H: *Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program: lack of influence on morbidity and mortality*. Am J Kid Dis. 11: 210. 1988.
117. *Recombinant hepatitis B vaccine*. The medical Letter. 28: 118. 1986.
118. Pasko M.T, Bartholomew W.R, Beam Tr, Amsterdam D, Cunningham E.E: *Long-term evaluation of the hepatitis B vaccine (Hepatavax-B) in hemodialysis patients*. Am J Kid Dis. 11: 326. 1988.
119. Geelen J.A, Schalm S.W, Visser E.M, Heijtkink R.A: *Immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients*. Nephron. 45: 216. 1987.
120. Macander P.J, Kuhnlein J.L, Bietweg J, Lee C.C: *Long term results of hepatitis B vaccination in patients on dialysis*. New Engl J Med. 314: 1710. 1986.

**APENDICE**

## APENDICE

### ABREVIATURAS UTILIZADAS

(Orden alfabético)

AMC	Circunferencia Muscular de Antebrazo
BUN	Nitrógeno ureico en sangre
CMI	Inmunidad Mediada por Células
DCP	Desnutrición Calórico Proteica
DK-SD	Estreptoquinasa- estreptodornasa
DNA	Acido desoxirribonucleico
FAVI	Fistula Arterio Venosa Intermitente
fMLP	Metionil- Leucefenil- Alanin- Lisina
HD	Hemodiálisis
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrógeno
Igs	Inmunoglobulinas
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
Kt/V	Eficacia de diálisis
MPO	Mieloperoxidasa
NADPH	Difosfonucleotido de Nicotin Adenina reducida
NCDS	National Cooperative Dialysis Study
NK	Actividad destructora inespecífica

---

O <sub>2</sub>	Oxígeno
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Aniones superóxido
OH	Hidroxilo
PCR	Tasa de catabolismo proteico
PG	Prostaglandinas
PHA	Fitoheماغlutinina
PMN	Polimorfonucleares
PPD	Derivado proteina purificada
pre-HD	prehemodiálisis
PTH	Hormona paratiroidea
ROS	Especies reducidas de oxígeno
Tc/s	Linfocitos T citotóxico/supresores
Th	Linfocitos T helper
TSF	Pliegue cutáneo Tricipital
VHB	Virus de la Hepatitis B