

SOCIEDAD
CASTELLANO-ASTUR-LEONESA
DE
NEFROLOGIA

XXVII REUNION CIENTIFICA
Avila, 2 de diciembre de 1993

NUTRICION Y DIALISIS.

R. Perez-Garcia. Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". Madrid.

El objetivo del tratamiento sustitutivo de la función renal es mejorar la morbimortalidad y la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal terminal. El estado nutricional es uno de los factores pronóstico fundamentales. Se ha estudiado la evolución de todos los pacientes hemodializados en una Unidad Hospitalaria entre sep-90 y mar-93. Cada 4 meses se han controlado parámetros clínicos, bioquímicos, de cinética de la urea (CU) y antropométricos (PA): incluidos pliegues cutáneos (PC) y circunferencia media del brazo (CB), en los 131 pacientes, 79 hombres y 52 mujeres; con una edad de 55,4±15 (24-80) años. El 34,9% de los pacientes utilizaban dializadores celulosos; 12,3% cuproamónio; 30,2% AN69; 12,2% polisulfona; 7,5% triacetato de celulosa; 2,8% poliamida. Todos se dializaban con líquido con bicarbonato y un 17% en AFB. La duración media de las sesiones fue de 174 (120-240) min. En su último control la talla y peso medios de los hombres era de 165 cm y 60 kg y en las mujeres 153 cm y 55 kg. Los hombres estaban un 2,1% por debajo de su peso ideal y las mujeres un 7,2% por encima. Los PC tricipital, subescapular y la CB y la muscular (CMB) estaban, según grupos, entre el percentil 10 y el 50 de la población general. El RT/V y PCR medios en las mujeres eran 1,05 y 1,25 y en los hombres 1,05 y 1,13 g/kg/d. Veintiocho de los pacientes fallecieron en el periodo mencionado, 16 se trasplantaron y 2 se trasladaron. Por regresión logística se establece, que entre los PA, la CMB es el de mayor valor predictivo vida/muerte, entre los bioquímicos es la creatinina y la albúmina y no la transferrina. En la CU el TAC supera al PCR. Con uno de estos factores de cada grupo se logra una precisión de una verosimilitud $p < 0.001$. Otros factores, como la enfermedad de base influyen también en la supervivencia, como la diabetes (n=17), 68% a los 5 años. Estos marcadores se alteran con el tiempo en HD, las enfermedades intercurrentes, cirugías e ingresos. Salvo al inicio de diálisis y en pacientes jóvenes es difícil remontarlos. El aumento de la cantidad de diálisis y algunas técnicas especiales como la AFB pueden mejorar alguno de los parámetros nutricionales. Los suplementos de aminoácidos, carnitina y anabolizantes están por valorar.

LA SOBREEXPRESION DE MAC-1 EN LA MEMBRANA DE LOS GRANULOCITOS (GC) DURANTE LA HEMODIALISIS (HD) INDUCE ACTIVIDAD PROCOAGULANTE (APC) MEDIADA POR LA ACTIVACION DEL FACTOR X (FX).

V. Paraiso; C. Chacón; A. Fidalgo; J. Martín. S. Nefrología. H.N.Sra. Sonsoles. Avila.

La HD induce sobreexpresión de la integrina leucocitaria Mac-1 en GC así como APC. El objetivo de este trabajo fue estudiar la participación de Mac-1 en la APC de los GC de pacientes en HE crónica.

MATERIAL Y METODOS: Fueron estudiados 24 pacientes en programa de HD: 10 pacientes dializados con Cuprofan (Cu), 8 con AN-69 y 6 con Polisulfona (Po). Las muestras fueron obtenidas a los 0, 15 y 60 min. del comienzo de la HD. La expresión de Mac-1 en GC se cuantificó por citofluorometría de flujo mediante el empleo de anticuerpos monoclonales anti-Mac-1, y la activación del FX mediante análisis cromogénico. Paralelamente muestras obtenidas a los 15 min. fueron incubadas con anti-Mac-1 y fue cuantificado el grado de inhibición de la activación del FX ejercida por aquel.

RESULTADOS: La expresión de Mac-1 y la activación del FX a los 15 min. del comienzo de la HD fue mayor en los pacientes dializados con Cu ($p < 0.001$ y $p < 0.01$ respectivamente) que en aquellos dializados con AN-69 y Po (NS.), manteniéndose aún elevada a los 60 min. El empleo de anti-Mac-1 bloqueó la activación del FX de forma significativa ($p < 0.01$).

CONCLUSIONES: 1. La HD con Cu induce incrementos significativos en la expresión granulocitaria de Mac-1 y en la activación del FX, lo cual no fue observado con el empleo de AN-69 y Po. 2. La incubación de los GC con anti-Mac-1 inhibió la activación del FX de forma significativa, confirmando la participación de esta integrina en la APC de los GC durante la HD. 4. La activación del FX inducida por Mac-1 aparece como un nuevo índice de biocompatibilidad en HD.

AUMENTO DE LA EFICACIA DE LA ERITROPOYETINA (EPO) CON LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA (i.v.) DE HIERRO (Fe)

I. Benito, A. de Paula, A. Molina, M. E. Hernandez, A. Rodrigo, M. E. Plagaro, E. Sanchez. HOSPITAL "DEL RIO HORTGA", VALLADOLID. 47010. ESPAÑA.

INTRODUCCION. La terapia con EPO induce un descenso de los depósitos de Fe que, si no se reponen, pueden hacerla ineficaz. La administración oral de Fe no aumenta los depósitos en algunos pacientes. Podría este grupo beneficiarse del tratamiento con Fe i.v. En el presente trabajo hemos querido comprobar este hecho, observando simultáneamente como evolucionaban las necesidades de EPO.

PACIENTES. El estudio se ha efectuado en 19 enfermos con IRC en programa de hemodiálisis (HD), en los que, a pesar de la ingesta oral de Fe⁺⁺, el nivel de ferritina era menor de 100 ng/ml. Fueron 11 hombres y 8 mujeres, de edades comprendidas entre 25 y 77 años. Tiempo en HD entre 6 y 223 meses. Todos ellos estaban inicialmente en tratamiento con Fe⁺⁺ por vía oral (200 mg/día) y 17 con EPO, siempre por vía i.v. y post-HD. Ningún paciente recibió transfusión durante el estudio. Antes de iniciar éste, los niveles de ac. fólico (ng/ml) fueron 6.15 ± 2.26 y los de vit. B12 (pg/ml) 1001.42 ± 323.96.

MÉTODOS. Se determinaron hematocrito, hemoglobina, ferritina y reticulocitos antes y después de la terapia con Fe i.v. Esta se dio como Fe⁺⁺ a una dosis de 62.5 mg por vía i.v. lenta, post-HD, 3 veces por semana, durante 6 semanas. La administración de EPO fue ajustándose para mantener hematocritos entre 30 y 35%.

RESULTADOS.

	INICIAL	FINAL	P
Hematocrito (%)	24,47 ± 2,74	35,74 ± 2,58	< 0,001
Hemoglobina (gr/dl)	9,84 ± 0,94	12,23 ± 1,03	< 0,001
Ferritina (ng/ml)	21,44 ± 72,14	708,92 ± 234,39	< 0,001
EPO (U/kg/semana)	22,2 ± 39,02	31,00 ± 79,17	< 0,01
Retículoctos (%)x1000 H	17,36 ± 11,44	3,53 ± 10,89	NS
Vitamina B12 (pg/ml)	63,00 ± 20,17	95,74 ± 25,99	NS
Fe (µg/ml)	22,3 ± 258,15	200,17 ± 191,92	NS

CONCLUSIONES. 1) Tras la administración de Fe i.v., se elevan las cifras de ferritina, que conducen un incremento de las reservas de Fe. 2) Igualmente aumentan el hematocrito y la hemoglobina. 3) Secundariamente las necesidades de EPO disminuyen una media del 5%. Las consecuencias económicas de esto hecho son fácilmente imaginables. 4) No se han producido efectos secundarios inusuales durante el estudio.

FORMACION DE ANTICUERPOS ANTI-OKT3 EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL Y SU INFLUENCIA EN LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS.

Martín J., Gascón A., Orfao A., Tabernero J.M. Servicios de Nefrología Hospitales Ntra. Sra. De Sonsoles, Avila y Clínico Universitario Salamanca. Universidad de Salamanca*.

En 12 pacientes que recibieron trasplante renal de cadáver siguiendo el protocolo inmunosupresor: OKT3 (días 0 al +5), Ciclosporina A (a partir del día +3) y Prednisona (desde el día +0) determinamos la formación de anticuerpos anti-OKT3 mediante técnica de ELISA en muestras de sangre periférica obtenidas los días +5, +15, +45, +100 posttrasplante. En esos mismos días, se estudió la distribución de diferentes subpoblaciones linfocitarias de SP y antígenos de activación mediante inmunofluorescencia directa y citometría de flujo. Cinco pacientes presentaron niveles elevados de anticuerpos anti-OKT3. El título fue superior a 100 ng/ml. en tres casos, alcanzándose los valores más elevados el día +15, en todos los casos. Al analizar las diferentes subpoblaciones linfocitarias respecto al pre-trasplante se observó un incremento de linfocitos T CD3+ (70,4 ± 12,2%; 2010 ± 1554 vs 56,4 ± 22,8%; 1160 ± 952) (NS) - más acusado el día +5 en los dos pacientes con títulos más elevados-. La expresión del receptor TCR-α/β+ también fue superior (60 ± 15%; 1648 ± 1369 vs 48,7 ± 29%; 1001 ± 900 x 10⁶/l) (NS). La subpoblación TCR-γ/δ+ fue más elevada tanto en porcentaje como en número absoluto de linfocitos de forma significativa (2,6 ± 2,9%; 101 ± 129 vs 1,8 ± 2,4%; 38 ± 69 x 10⁶/l) (p < 0.01). Otras subpoblaciones linfocitarias como CD4+ y CD4/CD45RO+ también son más elevadas (41,5 ± 9%; 1045 ± 698 vs 30,6 ± 15%; 586 ± 534 x 10⁶/l) (p < 0.05) y (27,6 ± 8,9%; 747 ± 670 vs 20,2 ± 9,9%; 374 ± 320 x 10⁶/l) (p < 0.05), respectivamente. Finalmente se observó un ligero aumento de los linfocitos CD8+, (NS) y de las células que expresaban el antígeno CD25+ (20,7 ± 10,3%; 546 ± 579 vs 16,4 ± 11,5%; 285 ± 273 x 10⁶/l) (p < 0.01). No se apreciaron diferencias en el resto de las subpoblaciones analizadas (CD3/CD25, CD8/CD11b, CD8/CD38, CD16/HLA-DR, CD3/CD56).

En resumen, nuestros resultados sugieren que los niveles de anticuerpos anti-OKT3 se asocian a un aumento precoz de las subpoblaciones de linfocitos T-CD3+ tanto TCR-α/β+ como TCR-γ/δ+, siendo este debido fundamentalmente al incremento de las células CD4/CD45RO+.

MICROALBUMINURIA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL: EFECTO DEL TRATAMIENTO CON DOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS.

M. Baños (*), M. Sieros (**), M. L. Rodríguez (**), L. Redondo (**), R. Tenorio (*), R. Forascepi (*), T. Raviña (**). (*) S. de Nefrología. (**) S. de Cardiología. Hospital de Cabueñes. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Asturias.

Se ha encontrado recientemente una incidencia de microalbuminuria del 10% al 40% según los estudios en pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial moderada. Hoy en día se considera a la microalbuminuria como un marcador precoz de la mayor incidencia de afectación cardiovascular en diversas patologías, entre ellas la HTA esencial. No está aún bien definido el efecto de los fármacos utilizados convencionalmente en la terapéutica antihipertensiva sobre la excreción urinaria de albúmina (EUA).

El objetivo de este trabajo ha sido valorar prospectivamente en un grupo de veinte pacientes hipertensos esenciales con microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/día), el efecto de dos fármacos antihipertensivos, 5 mg/día de ramipril, un nuevo inhibidor del enzima convertidor de angiotensina, y 50 mg/día del betabloqueante atenolol, después de 12 semanas de tratamiento; encontrándose con ambos fármacos un descenso estadísticamente significativo en la EUA, pero siendo más significativo el efecto con ramipril ($p < 0,01$) que con atenolol ($p < 0,05$), a pesar de un control similar de la presión arterial.

AGREGABILIDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES CON I.R.C. AVANZADA Y EN HEMODIALISIS

Deira J.L., Lerma J.L., Vazquez L., Valcárcel F., Gascón A., De León B., Tabernero J.M. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Servicio de Nefrología. Se han descrito alteraciones en la homeostasia en los pacientes urémicos. La disminución de la agregabilidad plaquetaria es uno de los factores patogénicos involucrados y los estudios previos aportan resultados controvertidos. El objetivo de nuestro trabajo fue: 1º profundizar sobre la agregabilidad y sus mecanismos, 2º valorar la influencia que sobre la agregación ejerce la uremia así como la edad, etiología, PTH, Hto, conteo de plaquetas y tratamientos con Vit. D, y EPO rHu. 3º cuantificar la modificación que pudiera producir la Dialisis y membranas biocompatibles o celulosicas. Material y métodos: distribuímos nuestros pacientes en 3 grupos: A 15 sanos, B 10 con I.R.C. avanzada CCr < de 15 ml/min, y C 18 en HD periódica durante más de 6 meses con patrón de diálisis adecuada extrayéndoles una muestra preHD (C1) y otra a las 2 horas de iniciada la sesión (C2). Ningún paciente tomaba antiagregantes o AINES. Se usaron como agonistas ADP a 5 y 1 µM, colágeno a 5 µg/ml, epinefrina a 10 µM y ristocetina a 10 µg/ml, midiéndose a través de un lumiagregómetro (Aggregocorder II). Resultados: agregación en %

GRUPO	ADP 5	ADP 1	COLAG	EPINF	RIST
A	94±9	43±32	94±9	86±25	97±11
B	69±24 *	47±33	71±24 *	69±25*	83±11*
C	75±11*	46±25	70±21*	64±22*	78.5±10 **

* $p < 0.002$ ** $p < 0.02$ (Anova y t-test)

No se encontró diferencia entre los > 6 < de 65 años. Frente al ADP 5 µM los afectos de enfermedades inmunes presentaron una disminución de la agregabilidad ($p < 0.02$). Con dicho agonista y empleando una regresión simple, hubo una relación entre el Hto y % de agregación $r = 0.13$ ($r^2 = 0.362$). Esto no ocurrió en los pacientes tratados con EPO rHu respecto a los no tratados para cualquier agonista. En el grupo C los valores tanto para C1 como C2 no mostraban diferencias significativas entre ellos, ni al estudiarlos según la membrana utilizada, si bien con β - β compatibles apareció una tendencia a la mejoría en C2. Frente al ADP 5, Col y Rist. los pacientes con valores de PTH inferior a 65 presentaban en C2 una mejora significativa independientemente de la membrana. No hubo correlación entre los que tomaban Vit. D (25µg/24-48h) respecto de los que no.

Conclusiones: 1ª En la IRC avanzada hay una disminución de la agregabilidad independientemente de la edad y no corregida con la hemodialisis. 2ª Mejoría de la agregación en aquellos con mayor Hto no observándose esta en los tratados con EPO rHu.

EXPRESIVIDAD DE ANTIGENOS ASOCIADOS A ACTIVIDAD NATURAL KILLER DURANTE HEMODIALISIS CON DIFERENTES MEMBRANAS.

Gascón A., Lerma J.L., Orfao A.*, López A.*, Ciudad J.*, Tabernero J.M. Servicios de Nefrología y de Citometría de Flujo*, Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

En estudios previos nuestro grupo analizó las subpoblaciones linfocitarias CD3+, TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$, CD16+/HLA-DR+, CD3+/CD25+, en pacientes en Hemodialisis periódica, comparándolos con un grupo control sano. Los hallazgos demostraron una disminución de CD3+ ($p < 0,003$) secundaria al descenso de CD3+/TCR $\alpha\beta$ ($p < 0,05$), así como un incremento de TCR $\gamma\delta$ y del CD16+/HLA-DR+ ($p < 0,05$) siendo normal CD3+ / CD 25+. Material y Métodos: con el fin de determinar de forma precisa la repercusión de las distintas membranas de hemodialisis sobre la inmunidad celular, estudiamos de manera randomizada 23 pacientes (8 W, 15 M.) con una edad media de 56,8 ± 16,3; 11 Cuprophan y 12 Poliacrilonitrilo (PAN) clínicamente estables no padecían infecciones, neoplasias ni eran portadores de trasplante renal o rechazo cónico en los últimos 6 meses. Ninguno presentaba datos clínico analítico de diálisis inadecuada siendo excluidos aquellos con Kt/v - PCR inferiores a 1. Se obtuvo sangre periférica durante la segunda hora de la Hemodialisis para evitar la posible interferencia que pudiera originar sobre los resultados la hipocomplementemia - leucopenia inducida por Cuprophan en los primeros 30 minutos. Empleamos Citometría de flujo y doble marcaje con inmunofluorescencia directa utilizando un panel de anticuerpos monoclonales contra CD3+, TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$, CD16+/HLA-DR+, CD3+/CD25+, CD3+/CD 56+, CD3 -/CD 56+, CD 4, CD 8. Resultados: Las subpoblaciones linfocitarias CD16+, CD16+/HLA-DR+ y TCR $\gamma\delta$ presentaron un aumento significativo en el grupo dializado con Cuprophan. (Tabla) El resto de los parámetros sin diferencias valorables.

	CUPROPHAN Mean Rank	PAN Mean Rank	p
TCR $\gamma\delta$	10,7	5,8	< 0,05
CD 16+	16	8,3	< 0,006
CD 16+ /HLA DR +	15,3	8,9	< 0,02

Conclusiones: En los pacientes dializados con Cuprophan se observó un incremento en la expresión de antígenos asociados a actividad Natural Killer (CD16+) así como la activación de estas células (CD16+/HLADR +), por otra parte se detectó una elevación significativa de la subpoblación de linfocitos CD3+ que expresan el TCR $\gamma\delta$. Por último no se apreció un aumento en la activación de los linfocitos CD 3+.

ACTIVIDAD FUNCIONAL DE LAS CELULAS NATURAL KILLER EN PACIENTES EN HEMODIALISIS CON DISTINTO TIPO DE MEMBRANA

Lerma J.L., Gascón A., Hernandez D., Orfao A., Deira J., Tabernero J.M. Servicios de Nefrología y Citometría de Flujo Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

Se estudia la actividad de las células Natural Killer (NK) en 27 pacientes en Hemodialisis (HD), 14 con membranas de cuprofan y 13 con membranas biocompatibles (Poliacrilonitrilo y Polisulfona) comparándolos con 15 controles, en un intento de valorar si la función de estas células se altera en la insuficiencia renal y si la membrana de diálisis modificaba la actividad funcional. Todos los pacientes llevaban más de 6 meses en programa de HD, con parámetros indicativos de diálisis adecuada. Los resultados de la actividad NK se pusieron en relación con los siguientes parámetros: edad, etiología de la IRC, tiempo en HD, niveles séricos de PTH, Beta 2 microglobulina y estar o no en tratamiento oral con 1,25 vit D3. La actividad NK se valoró según un ensayo de citotoxicidad basado en la liberación de 51Cr por la línea celular K562 al interactuar con células NK.

Resultados: Actividad NK (% de citotoxicidad): Controles 26,5 ± 5; Cuprofan 14,2 ± 2,8 ($p < 0,05$ v.s control); membranas biocompatibles 27 ± 5,2 ($p < 0,05$ vs cuprofan). Los pacientes con mas de 60 años presentaban menor actividad NK ($p < 0,05$) que los menores de 60 años. La mayoría de los mayores de 60 años (12/15) se dializaban con cuprofan. El resto de los parámetros estudiados no fueron discriminativos. Globalmente considerados los pacientes con IRC en HD, no presentan cambios significativos en la actividad NK respecto de los controles. no obstante al analizar de forma específica la actividad NK de los dializados con cuprofan se observa una disminución significativa en relación a los hemodializados con membranas biocompatibles y con los controles. Previamente hemos comunicado que los pacientes en HD con cuprofan presentaban, de forma significativa, en sangre periférica, una mayor expresión de antígenos asociados a la actividad NK (CD 16+) y (CD16+/HLA DR+). Estos hallazgos se complementan e indican, como se ha observado en otro tipo de células inmunológicas, que la HD con membranas celulosicas conllevaría una estimulación crónica de las células NK, que induciría una mayor expresividad antigénica de estas células pero con una menor actividad funcional.