

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, GABRIEL ALEJANDRO ACOSTA PÁEZ con C.I. 1714722475 autor del trabajo de graduación intitulado: "FACTORES ASOCIADOS A LA VARIACIÓN EN LA RESPUESTA INMUNITARIA LUEGO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL EN TRATAMIENTO DIALÍTICO CRÓNICO EN EL CENTRO CLÍNICO NEFROLÓGICO CLINEF NORTE", previa a la obtención del título profesional de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA en la Facultad de Medicina:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 06 de abril del 2016



Gabriel Alejandro Acosta Páez
C.I. 1714722475

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Facultad de Medicina

**Factores asociados a la variación en la respuesta inmunitaria luego de la
vacunación contra el virus de la Hepatitis B en pacientes con insuficiencia
renal crónica terminal en tratamiento dialítico crónico en el Centro Clínico
Nefrológico CLINEF Norte.**

Tesis de disertación para optar por el título de Especialista en Medicina Interna

Autor:

Gabriel Alejandro Acosta Páez

Director:

Dra. Rosa Terán Téran

Tutor Metodológico:

Dr. Álvaro Villacres López

Quito 2016

Título:

Factores asociados a la variación en la respuesta inmunitaria luego de la vacunación contra el virus de la Hepatitis B en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento dialítico crónico en el Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte.

Lugar:

Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte Quito.

Autor:

Gabriel A. Acosta Páez¹

Director Científico:

Rosa N. Terán Terán²

Tutor Metodológico:

Álvaro D. Villacres López³

1. Estudiante del Posgrado de Medicina Interna
2. Médico Especialista en Medicina Interna
3. Médico Especialista en Terapia Intensiva

Dedicatoria.

Al esfuerzo de mis padres, por su constancia y apoyo incondicional para alcanzar una meta más, de este largo camino que pese al tiempo y la distancia ha fortalecido nuestro cariño.

Gabriel

Agradecimientos.

A todo el equipo de trabajo que conforma el Hospital Carlos Andrade Marín, al Dr. Edmundo Torres y al servicio de Medicina Interna por su guía en alcanzar este objetivo.

Al Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte y a la Dra. Almeida, por abrir sus puertas y brindar la colaboración y guía para que este trabajo sea realizado.

Doctora Rosa Terán quien durante estos 3 años ha formado parte de camino en el cual con su amistad, ejemplo y tutoría, hizo posible culminar esta etapa de aprendizaje.

Doctor Álvaro Villacres un gran amigo quien desde un inicio compartió la elaboración de esta tesis, sus consejos ahora están plasmados en este trabajo.

Doctores José Heredia y Washington Osorio compañeros nefrólogos por los conocimientos impartidos ahora reflejados en este trabajo.

Una mención especial a mis amigas Salomé Chiriboga y María José Rodríguez por sus consejos e ideas, los cuales contribuyeron en esta investigación.

Fernando Jara médico Intensivista, por sus sugerencias en la elaboración de esta tesis.

A mis Padres y Hermanos por su apoyo incondicional en estos 3 años de formación. Esta tesis es un reflejo más de su esfuerzo y dedicación en mi progreso profesional y personal.

Tabla de Contenidos

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO.....	1
1. Hepatitis B.....	3
1.1 Epidemiología.....	3
1.2. Agente viral.....	4
1.3. Historia Natural	5
1.4. Manifestaciones Clínicas.....	6
2. Vacuna de Hepatitis B.....	9
3. Enfermedad Renal Crónica	11
3.1 Definición.	11
3.2. Epidemiología.....	12
3.3 Grados de Enfermedad Renal Crónica.	13
3.4. Progresión de la Enfermedad.....	13
4 Diálisis.....	15
4.1. Máquina de Hemodiálisis.....	15
4.2. Principios Químicos.	15
4.2.1. Transporte por Difusión.	16
4.3. Remoción de Fluidos.	18
5 Diabetes.....	19
5.1. Diabetes de tipo 1	19
5.2. Diabetes de tipo 2	19
5.3. Diabetes gestacional.....	19
5.4. Cambios Inmunológicos en la Diabetes	20
5.5 Hepatitis B en diabéticos.....	21
6. Hipertensión Arterial	21
7. Hipotiroidismo	23
8. Enfermedades Autoinmunes.....	23
8.1. Lupus Eritematoso Sistémico.....	24

8.2. Artritis Reumatoide.....	25
9 Inmunidad.....	26
9.1 Linfopenia.....	26
CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA.....	27
2.1. El Problema.....	27
2.2. Justificación.....	28
2.3. Objetivo Principal.....	30
2.4. Objetivos Específicos.....	30
2.5. Hipótesis.....	30
2.6. Materiales y Métodos.....	31
6.1.2. Matriz de Operacionalización de Variables.....	32
2.6.2. Metodología.....	35
2.6.3. Población y Muestra.....	35
2.6.4. Criterios de Inclusión.....	36
2.6.5. Criterios de Exclusión.....	36
2.6.7. Descripción de Elementos a Utilizar.....	36
2.6.8. Procedimiento de Recolección de Datos.....	37
2.6.9. Procedimiento de Análisis de Datos.....	37
2.6.10 Limitaciones.....	38
2.7. Consideraciones Bioéticas.....	38
CAPITULO 3: RESULTADOS.....	39
3.1 Descripción general.....	39
3.2 Variables antropométricas.....	40
3.3 Niveles de albumina.....	41
3.4 Presencia de Comorbilidades.....	42
3.5 No Hubo pacientes con VIH, HB, HC.....	43
3.6 Enfermedades autoinmunes.....	43
3.7 Contaje de células sanguíneas.....	44
3.8 Respuesta inmunitaria a la vacuna.....	45
3.9 Comparación de variables según el género.....	47
3.10 Variaciones por grupos de la Respuesta inmunitaria a la vacunación.....	49

3.11 Respuesta a la vacunación según la edad	50
3.12. Respuesta a la vacunación según la etnia	54
3.13. Uso de fármacos inmunosupresores y contaje de anticuerpos.....	56
3.14. Respuesta a la vacunación y presencia de comorbilidades	58
3.15. Relación entre índice de masa corporal y respuesta a la vacunación	62
3.16. Relación entre albumina sérica y Respuesta a la vacunación	63
3.17 Modelo de predicción para respuesta a la vacunación.....	64
Capitulo 4: Discusión.....	67
Conclusiones.....	73
Recomendaciones.....	73
Bibliografía.....	74

Índice de Tablas

Tabla 1. Riesgo de Progresión de Enfermedad Renal Cronica.....	14
Tabla 2. <i>Criterios diagnósticos</i>	20
Tabla 3 Matriz de operacionalización de variables	32
Tabla 4 <i>Presencia de Enfermedades Autoinmunes y uso de Fármacos Inmuno moduladores de pacientes en hemodiálisis vacunados para el VHB.</i>	44
Tabla 5 <i>Comparación de variables antropométricas y bioquímicas según el género de los pacientes vacunados para VHB</i>	47
Tabla 6 <i>Comparación del grupo étnico y presencia de comorbilidades según el género de los pacientes vacunados para VHB</i>	48
Tabla 7 <i>Comparación de los nivel de anticuerpos para hepatitis B según el género.</i>	49
Tabla 8. <i>Comparación de los niveles de anticuerpos para hepatitis B según la edad mayor o menor de 40 años.</i>	52
Tabla 9 <i>Comparación de los niveles de Anticuerpos para hepatitis B según rangos etarios</i>	52
Tabla 10. <i>Comparación de los niveles de anticuerpos para hepatitis B según la etnia en pacientes vacunados para VHB</i>	55

Tabla 11. <i>Comparación de los niveles de anticuerpos para hepatitis B según estado inmunológico al momento de la vacunación.</i>	57
Tabla 12. <i>Contaje de linfocitos y Leucocitos y respuesta a la vacunación para el VHB</i>	58
Tabla 13. <i>Presencia de Hipotiroidismo y respuesta a la vacunación para el VHB</i>	61
Tabla 14. <i>Presencia de Diabetes Mellitus 2 y respuesta a la vacunación para el VHB</i>	61
Tabla 15. <i>Índice de Masa Corporal y respuesta a la vacunación para el virus de hepatitis B.</i>	62
Tabla 16. <i>Resultados preliminares de la regresión logística binaria para predecir la falta de respuesta a la vacunación contra VHB.</i>	65
Tabla 17. <i>Resumen preliminar de los modelos propuestos sin exclusión de variables para explicar la falta de respuesta a la vacunación</i>	65
Tabla 18. <i>Modelo final para predecir la falta de respuesta a la vacunación contra VHB.</i>	66
Tabla 19. <i>Resumen de los Modelos de regresión logística sin exclusión de variables para explicar la falta de respuesta a la vacunación</i>	66

Índice de Gráficos

Grafico 1. <i>Distribución porcentual según grupo étnico de los pacientes en hemodiálisis vacunados para VHB.</i>	40
Grafico 2. <i>Distribución del Índice de Masa Corporal de los pacientes en hemodiálisis y vacunados para el VHB.</i>	41
Grafico 3. <i>Distribución del Índice de Masa Corporal de los pacientes con hipoalbuminemia de los pacientes vacunados para VHB</i>	42
Grafico 4 <i>Histograma de frecuencias del niveles de anticuerpos para el virus de Hepatitis B luego de la Vacunación.</i>	46
Grafico 5 <i>Tipos de respuesta inmunológica a la vacunación contra VHB de los pacientes en hemodiálisis crónica.</i>	46
Grafico 6 <i>Comparación de la presencia de hipoalbuminemia según el género de los pacientes vacunados para VHB.</i>	48
Grafico 7 <i>Comparacion de presencia de hipoalbuminemia segun genero</i>	48
Grafico 8. <i>Distribución por género del tipo de respuesta a la vacunación para el VHB.</i> ...	50
Grafico 9. <i>Comparación del promedio de edad según el tipo de respuesta inmunológica a la vacuna del VHB</i>	51

Grafico 10. <i>Distribución del tipo de respuesta a la vacunación para hepatitis B según rangos etarios</i>	53
Grafico 11. <i>Correlación entre niveles de anticuerpos séricos para hepatitis B y edad en años de los pacientes</i>	54
Grafico 12. <i>Distribución de los niveles de anticuerpos según el grupo étnico en pacientes vacunados para VHB</i>	55
Grafico 13. <i>Distribución de los tipos de respuesta a la vacunación de acuerdo al grupo étnico</i>	56
Grafico 14. <i>Conversión inmunológica a la vacuna de hepatitis B según la presencia de hipertensión arterial</i>	59
Grafico 14 conversión inmunológica en presencia de HTA.....	59
Grafico 15. <i>Tipos de respuesta a la vacuna de hepatitis B según la presencia de hipertensión arterial</i>	60
Grafico 16. <i>Tipos de respuesta a la vacuna de hepatitis B según la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2</i>	62
Grafico 17. <i>Tipos de respuesta a la vacuna de hepatitis B según la presencia de hipoalbuminemia sérica</i>	63
Grafico 18. <i>Correlación anticuerpos séricos para hepatitis B y niveles de albúmina el momento de la vacunación.</i>	64

RESUMEN

Introducción: Los enfermos con insuficiencia renal crónica en diálisis tienen riesgo de contraer infecciones virales prevenibles. La vacunación para Hepatitis B presenta una falta de respuesta inmunológica variable, oscilando entre el 11 al 44%; los factores para esta variación están poco esclarecidos. **Materiales y Métodos:** Estudio analítico observacional de corte transversal sobre una muestra de 237 pacientes con enfermedad renal crónica en Hemodiálisis, vacunados para Hepatitis B en el Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte, de la ciudad de Quito, periodo 2004-2015. Se evaluó comorbilidades (Diabetes, Hipertensión Arterial, Hipotiroidismo, presencia de Enfermedades Autoinmunes, niveles de Albúmina, Leucocitos, Linfocitos). La conversión inmunológica se evaluó con la medición de niveles de anticuerpos séricos para Hepatitis B, luego de completar el esquema de vacunación. **Resultados:** De los 237 pacientes incluidos, el 58.2% fueron varones, el promedio de edad 55.9 ± 14.9 años, IMC de 27.8 ± 5.2 , hubo Hipoalbuminemia en 23.2%, fueron diabéticos 37,6%, la Hipertensión Arterial estuvo presente en 65.4%, y el Hipotiroidismo en 6.8%. Únicamente 5% presentaron alguna patología inmunológica. El 10.1% de los pacientes no presentó conversión inmunológica. La edad en relación con el nivel de anticuerpos tienen asociación negativa, coeficiente de correlación de Spearman de -0.185 ($p=0.004$), la edad mayor a 40 años esta asociada significativamente a menor nivel de anticuerpos ($p=0,026$). La albúmina sérica con el conteo de anticuerpos tiene una correlación positiva, coeficiente de Spearman de 0.116 ($p=0.07$). **Conclusiones:** Los ERCT tras la vacunación para VHB tienen significativamente mayor respuesta a la vacunación cuando su edad es menor de 40 años. La presencia de DM, hipotiroidismo o enfermedad autoinmunes al momento de la vacunación se asocia con niveles de anticuerpos y

conversión inmunológica adecuada. Los niveles normales de albúmina sérica al momento de la vacunación, tiene mayor respuesta inmunológica a la vacuna para VHB.

Palabras Clave: Vacuna de Hepatitis B, Enfermedad Renal Crónica Terminal, Respuesta Inmunológica.

ABSTRACT.

Introduction: Patients with chronic renal failure on dialysis procedures are at risk of avoidable viral infections. B Hepatitis vaccination has a variable unresponsively immunological answer, ranging from 11 to 44%; factors for this variation are poorly clarified. **Materials and Methods:** Observational cross-sectional analytical study on a sample of 237 patients with chronic kidney disease on hemodialysis, vaccinated for B Hepatitis in Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte in Quito, during 2004-2015. Comorbidities (diabetes, hypertension, hypothyroidism, Autoimmune Diseases presence, Albumin levels, leukocytes, lymphocytes) were evaluated. Immune conversion was evaluated by measuring levels of serum antibodies to B hepatitis after completing the vaccination schedule. **Results:** Of those 237 patients enrolled, 58.2% were male, the average age was 55.9 +14.9 years, BMI of 27.8 + 5.2, 23.2% presented Hypoalbuminemia, 37.6% were diabetic, hypertension was present in 65.4% and Hypothyroidism in 6.8%. Only 5% reported any immune pathology. 10.1% of patients had no immunological conversion. The age related to the level of antibodies have negative association; Spearman correlation coefficient of -0.185 ($p = 0.004$), age greater than 40 years is significantly associated with lower levels of antibodies ($p = 0.026$). Serum albumin and antibodies counting have a positive correlation, Spearman coefficient of 0.116 ($p = 0.07$). **Conclusion:** After HBV vaccination, ESKD have significantly greater response if their age is less than

40 years. The presence of DM, hypothyroidism, or autoimmune disease during vaccination is associated with antibody levels and proper immune conversion. Normal levels of serum albumin in the course of vaccination have greater immune response to HBV vaccine.

Key words: Hepatitis B vaccine , End-stage kidney disease, Immune Response .

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud mundial, que incrementa la morbi-mortalidad; en su etapa terminal requiere de terapia de sustitución renal como la Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal, aumentando el uso de recursos de salud pública, así como la carga familiar. Los Enfermos Renales Crónicos Terminales (ERCT) aquellos que se encuentran en estadio 5, presentan una prevalencia del 1.2% según se ha descrito en Chile (1); esta población posee un particular riesgo de contraer infecciones secundarias a su inmunosupresión así como por sus comorbilidades. Llegando a ser las infecciones la causa más común de morbilidad y la segunda causa de mortalidad (2), se sobreañade además el requerimiento de terapia hemodialítica, accesos vasculares, catéteres, fístula arterio-venosa, el equipo utilizado en la máquina de diálisis y esta última per se (2).

Si bien los agentes bacterianos son los principales microorganismos implicados en el incremento de morbi-mortalidad, en los pacientes en tratamiento con hemodiálisis es importante mantener en cuenta que las infecciones virales también están relacionadas. Principalmente por su trascendencia médica se resalta a la Hepatitis B, C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por el riesgo de transmisión sanguínea, siendo la infección por hepatitis B (HB) la única prevenible por medio de vacunación.

La presencia a nivel mundial de estas enfermedades es variable, se ha documentado que la HB tiene una prevalencia en España de 3.1%, la Hepatitis C de un 30% (3) y el VIH del 1.25% (4) en cambio en Estados Unidos se ha llegado a documentar una prevalencia de HB del <2%(5) y en Brasil del 12% (6), motivo por el cual, en pacientes portadores de las infecciones mencionadas que ingresen a terapia de hemodiálisis se requiere el

cumplimiento de los siguientes requisitos durante el procedimiento: 1. Estricto lavado de manos antes y después, uso de guantes para cada contacto con un paciente o equipo. 2. Se impide el transporte común de medicación y viales para medicación, equipos y descartadores contaminados. 3. El transporte común de medicación, elementos de uso directo en el paciente, así como equipo y descartadores contaminados esta prohibido. 4. Prohibición de la utilización de viales comunes para fármacos. 5. Descontaminación sistemática de elementos que entran en contacto con el paciente antes de volver al área limpia o previo al contacto con un nuevo paciente. 6. Precisa separación entre área limpia y sucia. 7. Limpieza, desinfección y esterilización de material reutilizable, máquinas de diálisis y de las superficies. 8. Capacitación periódica del personal de las Unidades de Diálisis (7). Estrategias recomendadas para la prevención y así disminuir el riesgo de transmisión de infecciones entre pacientes en relación al procedimiento.

Es debido a los aspectos anteriormente mencionados que la terapia de Hemodiálisis en los pacientes con HB, se ha protocolizado de tal forma que a todos los sometidos a ésta, se les realice estudios de rastreo para enfermedades virales (hepatitis B-C, VIH) y en aquellos en quienes estos marcadores sean negativos; de forma rutinaria y obligatoria se debe planificar la vacunación contra la virus de Hepatitis B (VHB).

Existen varias recomendaciones de vacunación, la más utilizada es la de dosis de 40 ug. aplicada en el músculo deltoides a los 0, 1, 2 y 6 meses(6,8), con lo cual se busca lograr un recuento de anticuerpos tras 2 meses de completar el esquema de vacunación mayor de 10 UI/L (moderadamente inmune), o mayores a 100UI/L (respuesta completa) (6,9), con una dosis de refuerzo al año, la cual puede afectarse por varios elementos externos como: la hemodiálisis, la cadena de frío, la vacuna, y factores intrínsecos del paciente como por

ejemplo: por enfermedad crónica, y/o aguda que pudieran afectar la inmunidad del paciente.

Todos estos factores nos instigan a preguntarnos, qué tan efectiva es la respuesta antigénica tras la aplicación de una vacuna en un paciente inmunodeprimido y si la formación de anticuerpos y la respuesta inmunológica será adecuada para prevenir la exposición al VHB.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1. Hepatitis B

1.1 Epidemiología

A nivel mundial se estima que alrededor de 2.000 millones de personas están infectadas por el VHB (10). La OMS informó en el 2015, que aproximadamente 240 millones de personas sufren la enfermedad de forma crónica(11), presentando una mortalidad estimada de 780.000 personas por año como consecuencia de la infección(12), cabe mencionar que muchos de estos casos presentan una relación con complicaciones a mediano y largo plazo, especialmente cirrosis y cáncer hepático.

Se estima que la incorporación de los diferentes programas de prevención en Estados Unidos entre los años 1994 y 2013, habrían prevenido aproximadamente 4.000.000 de casos de infección VHB y 623.000 hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad, así como aproximadamente 60.000 muertes (13).

En los enfermos renales crónicos (ERC) en hemodiálisis la frecuencia del Antígeno de Superficie de Hepatitis B positivo (AgSHB) es distinta dependiendo del área geográfica y posee relación con la prevalencia en la población general y la región. Reportando

positividad para el AgsHB en un 0.9% en Estados Unidos, 1.6% en Japón, 10.0% en Brasil, 10.0% en Hong Kong, 11.8% en Arabia Saudita y 16.8% en Taiwán(14).

En el Ecuador, la tasa reportada por el INEC y MSP de VHB en 1999 fue de 5.03 por cada 100.000 (15). En el 2015 hasta la semana epidemiológica número 10 se reporta un total de 113 casos a nivel nacional con un porcentaje de aproximadamente el 50% en las provincias de Guayas y Pichincha (16).

1.2. Agente viral.

El virus de la Hepatitis B pertenece a la familia Hepadnaviridae, este es un DNA virus con 8 genotipos desde la A hasta H, siendo compartido por todos los VHB el genotipo A, con diferente distribución geográfica y presentación clínica(11,17), teniendo como tamaño aproximado 42 nm. El cual se encuentra formado por un núcleo capsida icosaédrica “Core”, que contiene el DNA viral y una enzima polimerasa multifuncional con actividad transcriptasa reversa y de DNA polimerasa, asociada al genoma, complejo que se encuentra rodeado por los antígenos del Core, el antígeno core (HBcAg) y el antígeno e (HBeAg). Por otra parte el antígeno de superficie (HbsAg) se encuentra en la parte externa fusionado en la estructura lipídica, formado este antígeno por tres proteínas L, M, S. Pese a ser un virus envuelto mantiene una resistencia importante frente a solventes orgánicos, Ph y altas temperaturas(18).

Su genoma, formado por una doble cadena de DNA que se encuentra constituido por 3200 pares de bases y 4 genes principales: S forma el antígeno de superficie, P enzima polimerasa, C codifica proteína core, y la proteína e, X que produce la proteína HBx, que estimula la replicación viral así como a oncogenes (11,18).

La adhesión del VHB está mediada por glucoproteínas HBsAg y la participación de receptores de los hepatocitos (Receptor de Transferrina, Asialoglucoproteína, y la Anxina V Hepática Humana). Se tiene como hipótesis que la entrada está mediada por la unión de HBsAg con la albúmina y proteínas del suero, permitiendo la captación del virus por los hepatocitos(19). Fusionándose la envoltura con la membrana celular y luego la cadena parcial de ADN se completa mediante RNA polimerasa viral, posteriormente comienza transfiriéndose al nucleó donde la transcripción del genoma estará regulada por la RNA polimerasa de la célula, que al salir del núcleo codificará proteínas virales y los antígenos “core y e”, después el RNA dentro del core mediante la polimerasa viral, es transcrita en DNA viral, y finalmente el virus será secretado fuera de la célula(18,19).

1.3. Historia Natural

1.3.1. Infección aguda

Esta ocurre entre 30 y 180 días posteriores al contacto, el primer marcador serológico en aparecer será el HBsAg, seguido de HBcAg y anti-HBc; el HBeAg también puede ser detectado en la etapa aguda, siendo los valores circulantes del virus elevados, con un contaje aproximado entre 200 millones y 200 billones UI/mL, por lo que su capacidad de transmisión es mayor que la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana (18).

1.3.2. Infección Crónica.

Esta se puede ubicar en cuatro fases que dependen del estado inmune: tolerancia inmune (DNA VHB >20 000 copias, ALT normal, tejido hepático normal o leve inflamación), reactivación inmune (con antígeno HBeAg y con anticuerpo anti HBe positivos, niveles alto de ALT, e inflamación o fibrosis hepática), replicación lenta (HBsAg -, anti HBE +, VHB DNA bajo, ALT normal, tejido hepático normal o con leve inflamación), fase de

reactivación (anti HBe +, VHB DNA variable, ALT anormal); las cuales no son estables o varían en el tiempo, usualmente presentando un HBeAg que se pierde al desarrollar anticuerpos anti HBe.(18,20,21).

Por lo que la infección por HB crónica puede evolucionar a cirrosis e insuficiencia hepática y/o hepatocarcinoma que finalmente llevarán a la muerte(22). Sin embargo la cronicidad disminuye al incrementar la edad, llegando al 70% de pacientes asintomáticos a la edad adulta; sin llegar a presentar eventos que amenacen la vida(11).

1.3.3 Infección Oculta

La infección oculta VHB (OVHB) es una transmisión potencial en el periodo post transfusión o trasplante de órganos. La OVHB tiene afinidad a diferentes serotipos de HBsAg, Zhang et al. Realizaron un seguimiento a largo plazo en 2 pacientes con HBsAb positivo con infección oculta donde el subtipo de HBsAb se determinó mediante la realización de la neutralización con diferentes serotipos demostrando que los HBsAbs es específico para epítomos comunes entre los diferentes serotipos de HBsAg y son probablemente diferente que los producidos por la vacuna(11).

1.4. Manifestaciones Clínicas.

1.4.1 Hepatitis Aguda.

La etapa aguda es un cuadro que puede variar desde una hepatitis anictérica, hasta llegar a una falla hepática fulminante, además la exploración física ofrece una escasa aproximación; en el 95% de casos el cuadro presentará una resolución espontánea en un periodo de 4 a 12 semanas sin necesidad de tratamiento, desde el punto de vista de laboratorio presentan elevación de AST (aspartato amino transferasa) y ALT (alanina amino transferasa) 10 veces el

valor normal, sin tener relación con el pronóstico que se ve afectado más por las alteraciones de coagulación(18).

La infección posee un periodo de incubación entre 30 y 180 días, posterior a este periodo presentará síntomas atípicos como astenia, anorexia, febrícula, malestar general, dolor abdominal, náusea, vómito, cefalea, fotofobia, mialgias, artralgias, faringitis, tos y ocasionalmente coriza, este cuadro puede preceder a la fase icterica y persistir hasta la resolución del cuadro agudo, se debe señalar que un 5 a 10% se puede acompañar por enfermedad del suero, artritis artralgias, erupción cutánea, hematuria, proteinuria y en ocasiones vasculitis tipo poli arteritis nodosa (18).

La hepatitis aguda puede ser grave cuando cursa con alteración de tiempos de coagulación e hiperbilirrubinemia marcada, pero sin presentar encefalopatía, de esta manera no cumpliría los criterios de fallo hepático agudo, este solo (falla hepática aguda) ocurre de 0.1 a 1% de los casos de hepatitis aguda; la misma que presenta trastorno del estado de conciencia de progresión rápida, coagulopatía, hipoglicemia; pudiendo presentar ascitis, edema y fallo renal, que puede progresar hasta llegar a la muerte en un 80% si no se realiza un trasplante hepático. Siendo la tasa de recidiva postransplante muy baja (20).

1.4.2. Hepatitis Crónica.

Se define como la presencia de infección por más de 6 meses, la cual está relacionada con: la edad presentando el adulto <5% de casos, del estado inmune, del uso de inmunodepresores, de la infección con VIH, de la ingesta de alcohol y otros agentes(11,18).

Cuadro en el cual no se identifican antecedentes de una hepatitis aguda previa, o síntomas que señalen una infección viral anterior, ésta dependerá de la respuesta inmune, en la que puede evidenciarse una elevación de transaminasas y en algunos casos manifestaciones clínicas similares a la infección aguda, la cual dependerá de la fase en la que se encuentre(18). Pudiendo permanecer asintomático por varios años, por lo que el diagnóstico se realiza al estudiar otra patología. Usualmente los exámenes de laboratorio no evidencian patología, en la fase inactiva. En pacientes con hepatitis B crónica, Carneiro et al. reportan que el valor de ALT en el 31% fue normal y sólo el 18% presentaba valores del doble del límite superior normal(20).

Cuando el daño progresa se observan manifestaciones clínicas de una hepatopatía crónica como deterioro general, compromiso articular, renal y/o cutáneo, así como vasculitis o neoplasias linfoproliferativas asociadas o no a esta enfermedad(18,20). Cuando se ha desarrollado la cirrosis hepática, inician las manifestaciones propias de la misma como: incremento de ictericia, hipertrofia parotídea, ascitis, circulación abdominal colateral, distribución ginecoide del vello, edema de miembros inferiores, pudiendo presentar manifestaciones agudas como encefalopatía hepática, síndrome hepato-renal, várices esofágicas, peritonitis secundaria, a la que se adiciona trombocitopenia, leucopenia, prolongación de tiempos de protrombina, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, trastorno hidroelectrolítico y de ácido-base, teniendo una incidencia anual del 2-6% en la hepatitis B crónica, y del 8-10% si el HBeAg es negativo según lo reportado por Toro (18).

2. Vacuna de Hepatitis B.

2.1. Vacuna.

Son casi 50 años de que Baruch Blumberg y colaboradores reportaron la asociación de un antígeno y anticuerpo aglutinado en la sangre de aborígenes australianos, lo que llevo a desarrollar herramientas para el diagnóstico, vigilancia vacunas y tratamiento para el VHB (21). Se toma en cuenta dos tipos de vacuna que son usadas para la prevención de infección por VHB: una derivada del plasma que fue introducida en 1981(8), se elabora a partir de HBsAg purificado obtenido de plasma de pacientes con infección crónica para VHB y otra recombinante introducida en 1986, ha sustituido a la vacuna obtenida a partir del plasma, cuyo componente activo es el AgHBs, producido en células de levadura o de mamífero, en las que mediante plásmidos el gen de AgHBs es introducido. Las células se reproducen en cubas grandes en las que el AgHBs al expresarse se ensambla espontáneamente formando partículas esféricas, dejando al descubierto el recombinante *a*, el cual es muy antigénico. Las partículas recombinadas difieren de las naturales únicamente en la glucosilación del AgHBs; posteriormente a la célula hospedadora, se eliminan todos sus componentes, y añade como coadyuvante alumbre o timerosal. Para los pacientes con ERC existe una vacuna recombinada en la que se utiliza alumbre y lípido A como coadyuvante(23).

La vacuna contra la hepatitis B se comercializa en formulaciones monovalentes o en combinaciones fijas con otras vacunas (polivalente), debe transportarse y almacenarse a una temperatura entre 2-8 grados Celsius, ya que la congelación separará el coadyuvante del alumbre, cabe señalar que la cantidad de AgHBs varía entre fabricantes por lo que para que esta produzca una respuesta inmunológica, el peso debe ser de 10 a 40 ug por dosis para el adulto(8,23).

Recientemente se ha propuesto el uso en paciente en diálisis de la vacuna recombinante con componente adyuvante (AS400), que contiene sal de aluminio y 3-O-desacil-4-monofosforil lípido A. Planteada como una alternativa prometedora para las vacunas de tercera generación(24).

2.2. Poder Inmunológico.

La eficacia de la vacuna está en relación a la inducción de anticuerpos Anti-HBs, sin dejar de lado la importancia que tiene la inducción de linfocitos T de memoria, por lo que se considera como marcador fiable de protección el niveles de anticuerposAnti-HBs superior a 10 UI/ml en sangre, medido a los 2 a 3 meses posterior a la administración de la última dosis de la serie primaria. Se ha reportado que los mayores a 40 años presentaran una menor respuesta, por lo que debe evaluarse la necesidad de una nueva serie de revacunación (23).

2.3. Dosis y Administración.

La vacuna es administrada por inyección intramuscular en la cara antero lateral del músculo deltoides, está no interviene con la respuesta inmunológica innata para otras vacunas y viceversa, sin embargo se recomienda diferentes áreas para la inyección, para adultos la dosis es de 20ug. seguida de dos dosis con un intervalo de 4 semanas lo que se denomina una serie de vacuna(8,23). Para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal se administra una dosis de 40 ug, 0, 1, 2 y 6 meses (8).

2.4. Protección y Refuerzo.

Posterior a la vacunación, entre mayor sea el nivel de Anti-HBs más tiempo demorará en disminuir a concentraciones por debajo de 10 UI/ml, por lo que el paciente permanecerá

con protección por mayor tiempo. El estudio realizado por Lu CY et al, demostró que la vacunación (derivada del plasma) en lactancia tras completar 4 dosis; la vacuna seguía siendo muy eficaz en pacientes entre 15 y 18 años, pese a no presentar niveles detectables de anti-HBs el 63%; posterior a la revacunación el 28,7% de los participantes permanecieron sin seroconversión (25). Estudios de observación han indicado la eficacia de la primo vacunación contra la HB para prevenir la infección hasta 22 años después de la vacunación en la lactancia, se debe mencionar que se cuenta con datos categóricos para recomendar la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna de la HB en los programas nacionales ordinarios (23).

3. Enfermedad Renal Crónica

3.1 Definición.

La National Kidney Foundation de Estados Unidos en las guías KDOQI en el 2002, definió como enfermedad Renal Crónica (ERC) a la presencia documentada de lesión renal con duración igual o más de tres meses, caracterizado por daño a nivel estructural o funcional, con o sin descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min/1.73m² (26) la misma que está en relación a la medición de depuración de una sustancia, es decir el volumen de plasma del que puede ser eliminada una sustancia completamente por unidad de tiempo, recomendado para esto el uso del Modified Diet in Renal Disease (MDDR) o CockcroftGault (27).

La ERC es la consecuencia de un proceso fisiopatológico multifactorial irreversible que llevará a un estado funcional renal terminal, con el requerimiento de terapia de remplazo

renal (TRR), es decir diálisis o trasplante renal. En Estados Unidos alcanzará un aproximado en gastos de 90 000 dólares por paciente por año (28).

3.2. Epidemiología.

La ERC a nivel mundial es un problema en crecimiento, con una aproximado de 400 000 pacientes en Estados Unidos con ERC en Hemodiálisis (26,29). El estudio Framingham Offspring que evaluó a pacientes sanos, 1223 varones y 1362 mujeres, con seguimiento a 18.5 años, documentó que el 9.4% de estos desarrollaron enfermedad renal crónica(30). Al ser ésta una patología que permanece inadvertida, especialmente en sus fases tempranas, no recibe tratamiento oportuno y evoluciona a una fase terminal, por lo que no se cuenta con datos fiables en los estadios iniciales de la enfermedad; ya que la mayor información es recopilada al inicio de la terapia dialítica, es decir cuando se encuentra en una ERCT.

La prevalencia en los Estados Unidos de ERCT está en aumento; los beneficiarios de la terapia dialítica se han incrementado de 10 000 en 1973 a 615 899 en el 2011, con el 70% de estos pacientes en hemodiálisis y el 30% con una función renal residual, por ejemplo: solo en el 2011 se registró que 115 643 pacientes ingresaron al programa de diálisis(31).

Las etiología causales de ERCT no se confirman con estudios histológicos, sin embargo datos de United States Renal Data System (USRDS), reportan que la tasa de incidentes de enfermedades asociadas a ERC son: diabetes con 150 por millón al año, hipertensión 100 por millón al año, glomerulonefritis 30 por millón al año y enfermedad renal quística <10 por millón al año (32).

3.3 Grados de Enfermedad Renal Crónica.

La ERC clasifica según el aclaramiento de creatinina mediante la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la albuminuria que se prestan según los siguientes grados:

G1 > 90 Normal o elevado.

G2 60-89 Ligeramente disminuido.

G3a 45-59 Ligera a moderadamente disminuido.

G3b 30-44 Moderada a gravemente disminuido.

G4 15-29 Gravemente disminuido.

G5 < 15 Fallo renal.

Según la albuminuria y el cociente Albúmina/Creatinina:

A1 < 30 Normal a ligeramente elevada.

A2 30-300 Moderadamente elevada.

A3 > 300 Muy elevada.

La causa de la ERC se establece según la relación que exista con una enfermedad sistémica que puede afectar este órgano y producir alteraciones anatomo patológicas (29)

3.4. Progresión de la Enfermedad

No se dispone de información suficiente para definir e identificar a aquellos que van a presentar una progresión rápida de la ERC, por lo que se recomienda evaluar la TFG y albuminuria, ya que condicionan el pronóstico y tienen un efecto sinérgico, definiendo a la progresión como un descenso sostenido de la TFG > 5 ml/min/1.73m² al año o el cambio de categoría (de un grado al siguiente, por ejemplo: grado I a grado II, grado II a grado III y así hasta llegar a grado V, siempre que se acompañe de una pérdida de TFG > 5 ml/min/1.73m²(26).

Tomando en cuenta que las pequeñas fluctuaciones de creatinina no son necesariamente progresión de la falla renal crónica, además cuando evaluamos un paciente con deterioro de la función renal debemos descartar etiología que sea potencialmente reversible, progresión vs agudización, como: uropatía obstructiva, situaciones de inestabilidad hemodinámica, uso de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, antibióticos nefrotóxicos, contrastes radiológicos o fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina, ya que cuando se considera progresión se debe evaluar e identificar las etiologías y se tratarán aquellas modificables (33).

La periodicidad de la monitorización del ERC se realizará según la tabla de estratificación de riesgo, haciendo que los que se encuentran en riesgo bajo, sean evaluados cada año, en riesgo moderado cada 6 meses, y en alto deberán evaluarse 3, 4 o más veces por año (26,27).

Tabla 1. *Riesgo de Progresión de Enfermedad Renal Crónica*

Filtrado Glomerular			Albuminuria		
			Categoría		
			A1	A2	A3
			Normal <30mg/g	Moderada 30-300mg/g	Grave >300mg/g
Grado	Categoría	Tasa FG* ml/min/1.72m ²			
G1	Normal o Elevado	>90			
G2	Ligeramente Disminuido	60-89			
G3a	Ligero Moderado	45-59			
G3b	Moderado Grave	30-44			
G4	Grave	15-29			
G5	Fallo Renal	<15			

*filtrado glomerular

Basado en guías KADIGO 2012.(26,27)

Para evitar la progresión se recomienda la prevención global, tomando en cuenta como las más importantes a las modificaciones dietéticas y del estilo de vida, el control adecuado de la HTA, el bloqueo del SRA y el control metabólico se toma énfasis en manejo el adecuado de niveles de glucosa y lípidos(26,27).

4 Diálisis.

4.1. Máquina de Hemodiálisis

Tomando en cuenta que la terapia de remplazo renal es indispensable en los pacientes con ERCT en quienes se planifica hemodiálisis, la máquina en la que se realizará el procedimiento es fundamental y debe contar con los siguientes componentes: dializador, solución de diálisis, tubos para el transporte de la sangre y solución para la diálisis, fuente de energía, finalmente es importante que se pueda controlar mecánicamente el procedimiento(34).

Los dializadores se componen de una cápsula o de concha de poliuretano, dentro de los cuales se encuentran fibras huecas o placas de membrana paralelos que se suspenden en dializado. La función de las fibras o placas, es ser una membrana semipermeable a través de la cual la sangre y el dializado fluyan. Al cruzar esta membrana, los solutos y el agua se mueven entre el compartimento intravascular de un paciente y el líquido de diálisis contenida dentro del dializador (34).

4.2. Principios Químicos.

El aclaramiento de solutos del intravascular obedece a principios químicos para lograr la adecuada depuración y eliminación de productos, el cual depende de varios factores como:

la concentración del gradiente entre la sangre y el soluto del líquido del dializador, el tipo y el flujo de sangre, las propiedades de la membrana de diálisis, el tamaño y las propiedades físicoquímicas del soluto que se quiere remover (34).

4.2.1. Transporte por Difusión.

Es la principal forma de remover los desechos metabólicos, este transporte depende de la interfaz de sangre del paciente y el fluido dializado, el cual se produce cuando la sangre fluye por los poros localizados en las fibras de la membrana. La difusión de solutos ocurre cuando la sangre alcanza los poros y toma contacto con el líquido del dializador, tras lo cual el gradiente de concentración baja desde la sangre al líquido del dializador o viceversa (bidireccional)(34)

La calidad del transporte por difusión está en relación a: la diferencia de concentración del soluto respecto a la sangre, las superficie de la membrana, porosidad, espesor de membrana, peso molecular del soluto, y la velocidad de flujo de la sangre y el líquido del dializador. El coeficiente de transporte de masa (K_oA) del dializador es quien define la capacidad de aclaramiento, el cual varía con la profundidad y porosidad de la membrana, el tamaño molecular de un soluto dado, y las velocidades de flujo de sangre y dializado(34).

La sangre y el flujo del líquido del dializador van en direcciones opuestas, a una velocidad de 300 a 500ml/min para la sangre y 500 a 800 ml/min para el líquido dializador, esto es fundamental para optimizar la difusión de metabolitos dializados (aclaramiento). Si la sangre y el flujo del líquido del dializador van en la misma dirección a través de la membrana (denominado flujo concurrente), la difusión del soluto bajará la concentración del soluto en la sangre y lo elevará en el líquido del dializador, lo que disminuye gradualmente y puede llegar a la abolición del gradiente de concentración, limitando así

una mayor difusión, lo cual se minimiza con el flujo contracorriente, de esta forma la concentración del soluto en el líquido dializador es más bajo al inicio del filtro (en la salida de sangre venosa) (donde la concentración del soluto en sangre está en su mínimo) y es más alta cuando sale del filtro del dializador (sangre arterial) (donde la concentración en sangre soluto está en su máximo). De esta manera se obtiene como resultado un gradiente de concentración elevado, el cual se mantiene a lo largo del trayecto del fluido(34)

4.2.2. Transporte por Convección.

Al experimentar tasas altas de difusión facilitada, desde la sangre al líquido dializador, se lleva a cabo el transporte convectivo de los solutos, aumentando así la difusión de éstos. En este mecanismo los solutos son arrastrados efectivamente con el movimiento de los líquidos a través de la membrana dependiendo de su tamaño relativo y el tamaño de los poros de la membrana(34)

La impedancia de cualquier soluto se describe por el coeficiente de cribado, una evaluación numérica del potencial de transporte convectivo del soluto. Este coeficiente está en relación de la concentración de soluto del filtrado y del plasma arterial. Un coeficiente de cribado denota el paso del soluto sin obstáculos, mientras que un soluto con un coeficiente de cero es completamente rechazado, por lo tanto solutos muy grandes y pequeños tienen coeficientes de cribado que se aproximan a cero y uno respectivamente; para los pequeños solutos, tales como urea, glucosa, y electrolitos, la concentración de soluto en el líquido eliminado por transporte convectivo es similar al del plasma, puesto que la capacidad para la difusión de pequeños solutos es generalmente mayor que para la difusión a gran soluto (por ejemplo, la vitamina B12), la contribución relativa de convección posee mayor importancia en el transporte de un soluto de gran tamaño(34)

Está relación anteriormente detallada se aplica a la hemodiálisis convencional, ya que el proceso de transporte de solutos es diferente al usado en la hemodiafiltración continua arteriovenosa o venovenosa, en la que una gran cantidad de fluidos y solutos son movilizados mediante convección(34)

4.2.3. Tasa de Flujo.

El aclaramiento de solutos, sea por difusión o transporte convectivo, se ve influenciado por la tasa de flujo de la sangre y el líquido del dializador, se debe señalar que el incremento del aclaramiento se modifica con el incremento del flujo, hasta que se alcanza la platou, llegado a este punto no se logrará mayor incremento con el aumento del flujo. La dependencia del transporte por difusión o por flujo es mayor para partículas pequeñas que para grandes, estos solutos son aclarados rápidamente, por lo que se pierde el gradiente de concentración para mayor difusión, proveyendo al plasma fresco una mayor remoción de solutos. Dado que los solutos más grandes se difunden más lentamente, se mantiene el gradiente de concentración, haciendo que el mayor tiempo de diálisis mejore la remoción de solutos (34).

4.3. Remoción de Fluidos.

La remoción de fluidos ocurre mediante un gradiente de presión hidrostática a través de la membrana, la cual es generada por la máquina de hemodiálisis. La presión transmembrana permite que el fluido cruce desde la zona de presión alta (sanguínea) a la de presión baja (dializador), y de esta manera se retira líquido del paciente, siendo este líquido llamado el ultrafiltrado (34).

5 Diabetes.

La diabetes es un trastorno complejo del metabolismo caracterizado por hiperglicemia relacionado con la resistencia a la insulina, su insuficiente secreción o ambos (35). De las cuales las OMS las clasifican como:

5.1. Diabetes de tipo 1

Conocida también como insulino dependiente, que se caracteriza por un déficit en la producción de insulina, la cual usualmente se encuentra relacionada con una destrucción de las células b pancreáticas llevando al déficit de insulina (35,36).

5.2. Diabetes de tipo 2

También conocida como no insulino dependiente la cual usualmente se debe a una resistencia a la insulina o un leve déficit de producción. Está representa el 90% de los casos a nivel mundial. Usualmente este tipo de diabetes era característico de los adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños (35,36).

5.3. Diabetes gestacional

Hiperglucemia evidenciada durante la gestación que alcanza valores superiores a los establecidos como normales, son inferiores que los implantados para diagnosticar de Diabetes Mellitus (DM). Las pacientes con este diagnóstico corren un mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo, el parto, y de padecer diabetes de tipo 2 posteriormente (36).

Tabla 2. Criterios diagnósticos

Criterio	Valor
Hemoglobina Glicosilada	Mayor o igual a 6.5%
Glucosa en ayunas (>.8horas)	Mayor o igual 126mg/dl
Glucosa posterior a una carga de 75g	Mayor o igual a 200mg/dl
Glucosa al azar	Mayor o igual a 200mg/dl

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015. *Diabetes Care*. 2015;38(suppl 1):S1-S93

5.4. Cambios Inmunológicos en la Diabetes

Los pacientes diabéticos poseen un particular riesgo de contraer enfermedades infecciosas, lo cual esta en relación a alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa.

5.4.1. Inmunidad innata.

El sistema inmunitario innato desempeña un papel esencial, como la primera línea de defensa. La respuesta inmunitaria innata humoral sin ser estimulada previamente se describe que: 1) la concentración de complemento 4 se encuentra disminuida por debajo de lo normal en los DM, sin embargo no se considera un factor predisponente para enfermedades infecciosas. 2) los valores de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina (IL) (IL: 6 y 8) presentan valores elevados en los pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos(37). Al estimular el sistema inmune se describe que: la producción es significativamente inferior de IL-1 e IL-6, pero no de TNF-alfa. Descripciones in vitro refieren disminución en la concentración de Zinc con una alteración en la quimiotaxis y la respuesta linfocítica (37).

Respecto a la inmunidad celular existe una variación en la respuesta de las células polimorfonucleares (PMN) y mononucleares (MN), especialmente en la quimiotaxis, adherencia, fagocitosis, y en la capacidad de destrucción celular (37). Conjuntamente la hiperglicemia altera la función antimicrobiana inhibiendo glucosa

deshidrogenasa-6-fosfato (G6PD), incrementando la apoptosis de PMN, y reduciendo la migración a través del endotelio. El consumo de NADPH por el estado hiperglicémico disminuye las concentraciones del mismo e incrementa la susceptibilidad celular del estrés oxidativo (38).

5.4.2 Inmunidad adaptativa.

Ésta se basa en identificar al agente externo a través de proteínas de superficie específicas de los linfocitos, involucrando al tipo B, expresando una respuesta inmune humoral. Si los linfocitos responsables son los tipo T, la respuesta inmune es celular(19), ésta consta de varias etapas iniciando por el reconocimiento, presentación de antígeno, diferenciación, y expresión, tras lo cual se pone en acción una serie de mecanismos de eliminación, de acuerdo al antígeno (19). Tras el primer contacto el sistema inmune, produce una diferenciación de células generando una inmunidad de memoria.

En los pacientes diabéticos no se ha reportado una déficit en la inmunidad adaptativa por lo que su repuesta a la vacunación es similar a la de pacientes no diabéticos(37)

5.5 Hepatitis B en diabéticos

Los estudios sobre la relación entre el VHB y DM2 no son consistentes. Algunos investigadores han informado sobre la relación con alteración sanguínea de la glucosa, mientras que otros no. Sin embargo, se ha informado de brotes de infección de VHB entre los pacientes diabéticos que comparten los medidores de glucosa (38).

6. Hipertensión Arterial

La Hipertensión Arterial (HTA) es una de las enfermedades más prevalentes evaluadas en salud primaria, la cual puede desencadenar en fallo renal, ictus, síndrome coronario agudo,

entre otras, por lo que la Eighth Joint National Committee (JNC8), recomienda que el control farmacológico debe iniciarse en mayores de 60 años con cifras tensionales de 150/90 mmhg, menores de 60 años con cifras mayor o igual a 140 mmhg y diastólica mayor o igual de 90 mmhg, y en los enfermos renales crónicos y diabéticos, mayores a 18 años con cifras tensionales igual o superior a 140/90 mmhg(39).

Los factores más conocidos que influyen en la HTA son: la retención de agua y sal, la activación del sistema renina angiotensina (SRA), aldosterona, sistema simpático, incremento de endotelina, estrés oxidativo, nitrógeno producido por endotelio, siendo muy variado sus mecanismos. La concentración de angiotensina II es mayor en el riñón, inclusive en estados de hiporeninemia su sobre activación intrarenal influye en la HTA y el daño renal (40). Los receptores de angiotensina II AT1 se encuentra predominantemente en las arteriolas aferentes y eferentes glomérulo, células mesangiales, y túbulo proximal, que al ser estimulados promueve la reabsorción de sodio, producción de factores de crecimiento, citokinas inflamatorias, y fibrosis intersticial, teniendo una particular acción deletérea sobre el podocito glomerular, provocando su desprendimiento, expansión y crecimiento del mesangio, deteriorando la función renal y como consecuencia desencadena albuminuria y proteinuria. Establecido la aparición y progresión de la ERC su relación con la hipertensión intraglomerular, la proteinuria y el SRA intrarenal (40).

Datos recientes describen que la hipertensión posee un componente asociado a la respuesta inmunología innata y adaptativa, con una asociación general a la respuesta inmune que contribuye en la aterosclerosis. En modelos experimentales, la infusión de angiotensina II lleva a una acumulación de macrófagos, células dendríticas, y linfocitos B y T en el endotelio vascular. Los linfocitos B son capaces de secretar anticuerpos con diferentes isotipos, que pueden estar libres o como inmunocomplejos, en la placa o en la sangre (41).

Se plantea un posible efecto inmunomodulador de la presión arterial en la respuesta inmune humoral. Considerando que el control de tensión arterial podría producir un efecto inmunomodulador en la estimulación de células B y la respuesta autoinmune mediada por el péptido Apo-B (41).

7. Hipotiroidismo

Enfermedad definida como un déficit en la producción de hormona tiroidea, la cual puede ser primaria si está afectada la glándula tiroidea propiamente, presentando una elevación de las concentraciones de TSH. Cuando el déficit está causado por falta de estimulación de TSH por defectos en la glándula pituitaria este se denomina secundario y si el daño es en el hipotálamo se cataloga como hipotiroidismo terciario (42).

En los pacientes con hipotiroidismo los recuentos de PMN, linfocitos y plaquetas son usualmente normales. En presencia de leucopenia ésta puede estar asociada a déficit de vitamina B12 o ácido fólico. Esta enfermedad se relaciona con aumento de la fagocitosis, especies reactivas de oxígeno (ROS) elevadas e incremento en la expresión de moléculas proinflamatorias como la interleucina-1 β en monocitos y macrófagos(42).

8. Enfermedades Autoinmunes.

Se estima que hasta un 20% de la población mundial presenta una enfermedad autoinmune, así mismo un cierto grado de autoinmunidad se presenta en población sana. Esta patología abarca desde procesos orgánicos específicos como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, la Diabetes Mellitus tipo 1, la Cirrosis Biliar Primaria o la Anemia Hemolítica Autoinmune, entre otras, hasta las enfermedades sistémicas, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la Esclerosis Sistémica, el Síndrome de Sjögren, Síndrome

Antifosfolipídico, Artritis Reumatoide (AR), vasculitis. Siendo las más representativas el LES y SAF; el Sd. Sjögren es el más frecuente probablemente con una prevalencia del 2% en la población, La cual ha recibido mayor atención por sus subdivisiones y que posee un subgrupo que se asocia a la Hepatitis C. la que se ha demostrado como agente productor de crioglobulinemia mixta esencial, poliarteritis nudosa, síndrome de Sjögrens y Lupus like (43).

Según el estudio Guzmán-Guillen et al. refieren que el 22% de los pacientes con etiología autoinmune presentaran ERC (44).

8.1. Lupus Eritematoso Sistémico

Es una enfermedad multisistémica autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se ven afectados por adherencia de numerosos autoanticuerpos y complejos inmunitarios, dirigidos hacia antígenos nuclear, ADN, ARN, proteínas nucleares, antígenos de citoplasma y membrana nuclear. Que al formar inmunocomplejos o al ser depositados activarán el complemento, liberando citoquinas que producirán daño tisular(45) .

Al ser una enfermedad de predominio femenino se ha esclarecido que las hormonas femeninas poseen un factor predisponente que no se ha podido esclarecer, además existen fármacos y agentes virales que pueden producir un cuadro similar denominado Lupus Like (45).

Las manifestaciones clínicas se pueden dar a nivel de cualquier órgano y variar dramáticamente de paciente a paciente. Las presentaciones clínicas mas frecuente son: manifestaciones constitucionales y lesiones en piel, músculo esqueléticas, hematológicas y cambios serológicos, sin embargo muchos pacientes poseen predominio de manifestaciones a nivel hematológico, renal o del sistema nervioso central. El cuadro clínico puede ser

variable con períodos de remisión, cronicidad y reagudización (46). Siendo el diagnóstico basados en criterios clínicos y de laboratorio actualizados en el 2012 por la ACR/SLICC.

El 66-90% de los pacientes evolucionarán a ERC en algún momento de su vida(47).

8.2. Artritis Reumatoide

Es una enfermedad autoinmune inducida por autoantígenos, que al ser presentados a los linfocitos TCD4 que promueven la producción de citosinas e induce y aumentan la proliferación de linfocitos B, generan la producción de anticuerpos, así como Factor Reumatoide (FR); relacionando a los valores de este último con la gravedad y la actividad de la enfermedad (48).

El cartílago también sufre de un proceso inflamatorio con un aumento de las células sinoviales. La sinovitis crónica puede provocar un incremento del tamaño de la membrana sinovial, posteriormente se generará un pannus, el cual es el causante de la destrucción tisular (cartílagos, ligamentos, hueso subcondral), con predominio de citosinas proinflamatoria y factor de necrosis tumoral, producida por macrófagos y fibroblastos, de esta manera son responsables de la inflamación, y destrucción articular (48).

Las manifestaciones clínicas poseen signos y síntomas poco específicos en su presentación temprana, siendo el diagnóstico oportuno la prioridad para el personal de salud, el cual debe basarse en criterios del Colegio Americano de Reumatología que estableció en 1987, los 7 criterios diagnóstico de AR que poseen una sensibilidad y especificidad adecuada para clasificar la enfermedad ya establecida, que han sido actualizados para mejor diagnóstico (48).

En los pacientes con ERC la presencia de daños glomerulares que se asocian a la AR son la glomerulofenritis membranosa y glomerulofenritis membranosa mesangial pura. La presencia de nódulos reumatoides en el tejido renal es inusual, estos suelen ser granulomas, sin embargo es más frecuente que las complicaciones renales estén relacionadas al tratamiento por el uso de sales de oro, penicilamina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y por la enfermedad en si (49).

9 Inmunidad.

En la ERC la inmunidad celular y humoral están afectadas, como consecuencia existe una mayor susceptibilidad frente a infecciones y una disminución en la síntesis de anticuerpos (50). Conjuntamente es relevante el estado inmunológico del paciente durante el periodo de vacunación así como las posibles afecciones posiblemente identificables durante la etapa previa a la misma, tomando en cuenta que el conteo de leucocitos nos sugiere algún tipo de alteración inmunológica.

El rango adecuado de conteo leucocitario se ha evaluado entre 12000 y 4000 leucocitos (51), por lo que valores fuera de éste requiere una evaluación diagnóstica. Dentro de los conteos celulares más relevantes se encuentra los neutrófilos y linfocitos por su asociación a la respuesta inmunológica por lo que se evalúa la neutropenia y la linfopenia.

9.1 Linfopenia.

Se refiere al conteo absoluto de linfocitos el cual posee un rango normal entre 1000 y 4800, refiriéndose como linfopenia al conteo por debajo del límite inferior. Entre las causas relacionadas a ésta se encuentran la infección por VIH, desnutrición calórico proteica enfermedades sistémicas, inmunodeficiencia congénita, síndrome de Wiskott-

Aldrich, desorden de inmunodeficiencia combinada severa, glucocorticoides y terapia inmunodepresora (52), en la bibliografía revisada, no se hallaron artículos sobre la influencia de la linfopenia en el pacientes con fallo renal sobre la no respuesta inmunológica tras la vacunación.

CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA.

2.1. El Problema

La vacunación se ha planteado como una medida preventiva para la infección de Hepatitis B, que en ciertas series se ha estimado que evita la aparición de unos 5.415 casos de cirrosis hepática y 562 de hepatocarcinoma, según el reporte de Urbiztondo et al (9).

La vacuna posee una eficacia del 95% en la infección por VHB en pacientes inmunocompetentes y previene las consecuencias crónicas causadas por el virus (8), que en los pacientes con insuficiencia renal crónica es oscilante, pasando desde el 47 al 73% (5). En los estudios de Pereira et al. (5) y de Al Saran (6) refieren que la tasa de respuesta oscila entre el 56 y 89% respectivamente tras el primer esquema de vacuna, tomando en cuenta las dos vacunas: Recombinante y Derivada de plasma de las cuales ninguna de ellas posee ventaja sobre la otra (7), generando así la incertidumbre respecto a la relación existente con otros factores independientes que pueden o no ser modificables, y que afectarían la variabilidad de la eficacia tras la vacunación.

En la investigación realizada por Al Saran et al. la media de edad en el grupo de pacientes dializados fue de $51,21 \pm 15,17$ años (rango 18-85 años); evidenciando que el grupo que respondió a la vacunación fue el de menor edad $50,56 \pm 15,35$ vs. el grupo que no respondió a la vacuna, que se encontró en las edades de $56,87 \pm 12,52$ años, ($P= 0,128$).

En otros factores evaluados tales como: Diabetes Mellitus en 37,5%, Hipertensión Arterial en 30,6%, Nefritis Intersticial 6,9%, Uropatía Obstructiva 4,2%, inducida por drogas 2,7% y de causa desconocida 18,1%, no se encontró diferencia significativa entre los pacientes que presentaron una adecuada respuesta inmunológica y los que no (6); por lo que no es concluyente si los factores mencionados influyen en la respuesta inmunológica del paciente.

En cuanto a la respuesta inmunológica, se toma en cuenta que nuestra población posee diferentes costumbres, factores ambientales, socioeconómicos, así como discrepancia en la prevalencia de enfermedades agudas y crónicas, por ello se considera que los factores de riesgo que intervienen en la eficacia de la vacuna serán diferentes a los ya analizados.

No se conoce si existe o no algún factor que modifique la respuesta o si la variabilidad de la respuesta inmunológica está en relación a la vacunación adecuada en los pacientes en terapia de hemodiálisis. La hepatitis B sigue formando parte de las enfermedades que generan morbi-mortalidad relevante y en especial en los pacientes inmunodeprimidos, como lo es la población en estudio sometida a hemodiálisis; y al ser una enfermedad que se puede prevenir con la vacunación debemos evaluar los factores de riesgo que modifican la eficacia de esta en la población mencionada, para así determinar una posible intervención, modificación y control de estos factores de riesgo previo a la vacunación.

2.2. Justificación.

En el ser humano existe un deterioro natural en la inmunidad que es causado por la edad, el uso de fármacos, por tóxicos y enfermedades crónicas. Al sobreañadir la enfermedad renal crónica, (estado mórbido progresivo que en su etapa final requiere un tratamiento sustitutivo como la hemodiálisis), en el que se mantiene artificialmente la función renal, se

producirá en conjunto un mayor compromiso inmunológico que incrementará el riesgo de contraer enfermedades infecciosas.

Dentro de la gama de microorganismos se destaca al Virus de la Hepatitis B, que al ser una enfermedad prevenible mediante la vacunación; la cual es valorada mediante el contaje de anticuerpos, con los cuales se establecerá la eficacia de ésta en el paciente enfermo renal crónico, particularmente relevante por los procesos terapéuticos que requieren y su exposición crónica a la hemodiálisis. Conjuntamente con el objetivo de preservar la salud y lograr una calidad de vida adecuada para cada uno de los enfermos, sin incrementar los efectos adversos, se contempla de esta manera la mejor intervención a nivel poblacional, para lograr un cambio que influya en la salud pública ecuatoriana.

La tasa estimada de HB a nivel nacional es similar a otros países de la regionm y más alta que países del primer mundo, sin embargo los recursos con los que se cuenta han permitido que en los últimos años la tasa de infección de HB disminuya en la población general, si bien no se tiene estudios en población de riesgo así como en ERC, se puede estimar que su prevalencia es similar a la de otros países; por lo que es relevante conocer y documentar la realidad del país relacionada a los pacientes con enfermedad renal crónica estadio clínico V en hemodiálisis, y de esta forma fomentar el cumplimiento eficaz de la vacunación, además de generar la duda, al documentar una mala tasa de respuesta, para de esta forma plantear la pregunta de si la vacunación obligatoria en fallo renal en otros estadios clínicos, podría acompañar un mayor beneficio, para así lograr una conversión inmunológica mayor y de esta manera disminuir la transmisión de VHB; estimando de forma indirecta una disminución de la transmisión entre pacientes en hemodiálisis.

La misión de este estudio es la de realizar un análisis que contribuya a nivel nacional con datos objetivos, que permitan intervenir y prevenir una enfermedad que incrementa la morbimortalidad de los pacientes, que por su cuadro de base, ya se encuentran afectados clínica y psicológicamente. La visión de este trabajo es encaminar con datos objetivos a una intervención y disminución la propagación de esta enfermedad grave a nivel nacional, conjuntamente con sus implicaciones socioeconómicas y familiares.

2.3. Objetivo Principal

- Determinar los factores asociados a la variación en la respuesta inmunitaria luego de la vacunación para el virus de la Hepatitis B en paciente con Insuficiencia Renal Crónica sometidos a Hemodiálisis.

2.4. Objetivos Específicos

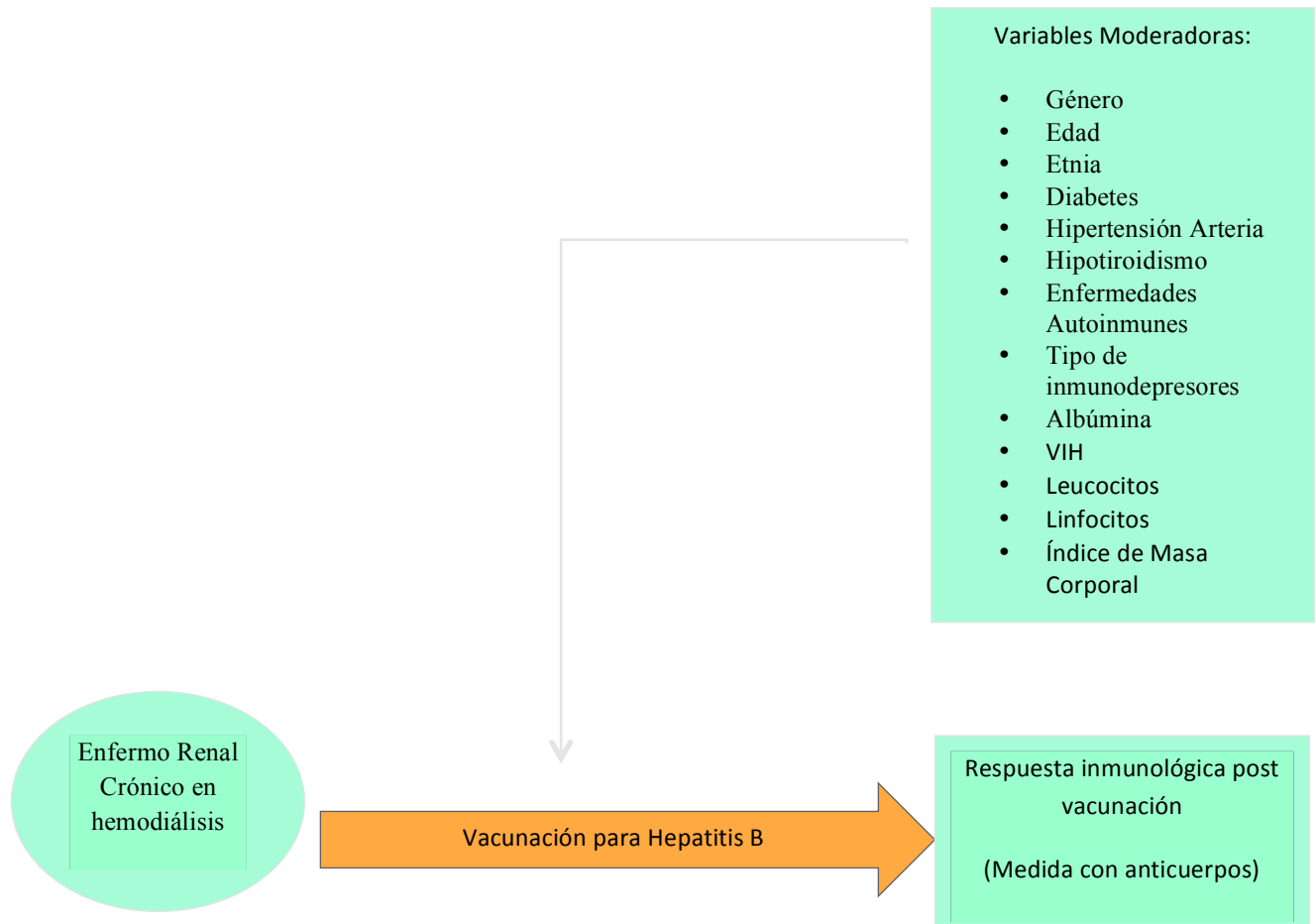
1. Determinar el porcentaje de pacientes con conversión inmunológica, medidos por conteo de anticuerpos, luego de la vacunación para Virus de la Hepatitis B.
2. Identificar y comparar variables clínicas y paraclínicas entre pacientes que presentan diferentes valores en el niveles de anticuerpos luego de la vacunación de Hepatitis B.
- 3.- Evaluar la influencia de la hipertensión arterial en la respuesta inmunológica tras la vacunación de Hepatitis B en pacientes en hemodiálisis

2.5. Hipótesis.

- Los pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en hemodiálisis, tienen factores clínicos y paraclínicos identificables, asociados a la variación en la respuesta inmunológica cuantificada por conteo de anticuerpos, posterior a la vacunación para el virus de Hepatitis B.

2.6. Materiales y Métodos

2.6.1 Matriz de Relación de Variables



6.1.2. Matriz de Operacionalización de Variables

Tabla 3 Matriz de Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Género	Independiente, Cualitativa, Dicotómica Nominal	Conjunto de características diferenciadas al nacimiento que se <i>asigna</i> a hombres y mujeres.	Caracteres sexuales al nacimiento	Femenino, Masculino	0= femenino, 1= masculino
Diabetes	Dependiente, Cualitativa, dicotómica	Documentado en la historia clínica el diagnóstico previo de diabetes mellitus	DM1 (destrucción de células beta que lleva a deficiencia absoluta de insulina) · DM2 (defecto progresivo en la secreción de insulina, asociado a aumento en la resistencia a la insulina); · Diabetes gestacional (durante el embarazo, que no cumple criterios posteriores de diabetes)· Otros como los causados por defectos genéticos en la función de las células beta, defectos genéticos en la acción de insulina, enfermedad del páncreas exocrino (fibrosis quística) o inducida por sustancias químicas o medicamentos	Presencia o ausencia de diagnóstico previo de diabetes tipo I y II	Ausente=0, DM= 1
Hipertensión arterial	Dependiente, Cualitativa, dicotómica	Enfermedad crónica irreversible en donde existe incremento de las cifras tensionales y que se ha documentado en la Historia Clínica (HCL) el diagnóstico de HTA	Presencia en algún momento de la vida de HTA		Ausente = 0, Presente = 1
Hipotiroidismo	Dependiente, Cuantitativa, dicotómica	Documentado en la historia clínica el diagnóstico previo de Hipotiroidismo.	Alteración en el test hormonal en algún momento de la vida o documentado de HCL		Ausente = 0, Presente = 1

Contaje de leucocitos	Dependiente, Cuantitativa, Politómica	El reporte de laboratorio del contaje de leucocitos. Documentado en HCL	Contaje de glóbulos blancos varia según el genero Leucocitos varones 3700-9500, mujeres 3900-11100	Para clasificar en el estudio usamos valores inferior y alto entre los dos géneros, leucocitos 3700-11100.	Normal=0, Leucocitosis=1 Leucopenia=2
Enfermedades Autoinmunes	Dependiente, Cuantitativa, Politómica	Documentar la presencia de enfermedades causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo. En este caso, el sistema inmunitario se convierte en el agresor y ataca partes del cuerpo, en vez de protegerlas. Llegando ocasionalmente a una respuesta.	Presencia o ausencia de enfermedad autoinmune en la HCL, Antecedente clínico y de laboratorio según sea el caso	Presente o de enfermedad. Por prevalencia se toma LES, RA, lo que es Vasculitis o SAF y enfermedades restantes se clasifican como otras.	Ninguna = 0, LES = 1, RA= 2., Otras = 3
Tipo de inmunodepresores	Dependiente, Cuantitativa, Politómica	Fármacos capaces de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico ya sea producido por un antígeno externo o interno.	Toma o no de medicamentos para control de enfermedad crónica	Toma: Infiximab, Metotrexate, Micofenolato, Rituximab, Tacrolimos, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Corticoides,	Ninguno=0, un fármaco=1, dos o más=2,
Albúmina	Dependiente, Cualitativa, dicotómica	La albúmina es una proteína elaborada por el hígado y la cual se verá afectada por la ERC	Valores de albúmina medidos en sangre	Nivel presente al momento de la vacunación <3.5mg/dl	Hipoalbuminemia=0, Normal=1
VIH	Dependiente, Cualitativa, dicotómica	Diagnóstico documentado en HCL. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)	Prueba serológica para VIH	Prueba serológica positiva	Negativa=0, Positiva=1
Anticuerpos de Hepatitis B	Dependiente, Cuantitativa, Politómica	Vacuna de hepatitis B, a una dosis de 40 ug aplicada en el músculo deltoides, y una dosis doble (80ug) al mes, 2 y	Respuesta inmunológica adecuada con niveles de anticuerpos mayor de 10 UI/L (moderadamente inmune), o mayores a	Diagnóstico por contaje de anticuerpos	No responde=0, Moderadamente inmune=1, Respuesta

		6 meses (4) con lo cual se busca lograr un recuento de anticuerpos tras 2 meses de la vacuna	100UI/L (respuesta completa)		completa=2
Revacunación	Dependiente, Cualitativa Dicotómica	Medida por el niveles de anticuerpos posterior a 2 meses de la última dosis de vacunación	Medio por anticuerpos	Presente o no	no=0, si=1
Edad	Dependiente cuantitativa, discreta	La edad en años cumplidos	Edad en años		
Etnia	Dependiente, Cuantitativa, Politémica	Definición de etnia con al que se auto identifica.	Como se auto identifica, según datos del INEC la mayor prevalencia será de mestizos, se tomará además blancos y afroecuatorianos quedando en otros montubios, indígenas, cholos, mulatos, criollos.		0=mestizo 1=blanco 2= afroecuatoriano 3=otros
Contaje de linfocitos	Dependiente cualitativa, politómica	Toma de muestra en sangre con contaje de leucocitos absoluto	Contaje absoluto de linfocitos	G1 >800, G2 799-500, G3 499-200, G4 >199	G1=0, G2=1, G3=2

2.6.2. Metodología

Estudio analítico observacional de corte transversal sobre una muestra de pacientes con enfermedad renal crónica, en tratamiento dialítico crónico y que recibieron vacunación completa para el virus de hepatitis B.

2.6.3. Población y Muestra.

El estudio se desarrollará en la Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte, el cual se encuentra en la ciudad de Quito-Ecuador, este fue creado en Junio del 2004, que al poseer convenios tanto con el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) y Ministerio de Salud Pública Ecuatoriana (MSP) y Seguro de las Fuerzas Armadas (ISFA), posee una población heterogénea, por lo que representa la población de Quito se debe mencionar que cuenta con profesionales especialistas en Nefrología, Medicina Interna, quienes llevan a cabo un registro mediante Historia Clínica de cada uno de los pacientes, que permite la extracción de los datos para una recolección adecuada.

Para el estudio se calculó un tamaño de la muestra de 259 sujetos, considerando que la falta de conversión inmunológica se estima entre el 44 al 11% (5,6), se tomó un punto medio del 28%, con una precisión de la estimación del +/- 5% y una seguridad del 95% considerando que la población total en el Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte es de 386 pacientes.

Fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- N = Total de la población
- $Z_a^2 = 1.96^2$ (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 28% = 0.28)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.28 = 0.72)
- d = precisión (en este caso deseamos un 3%).
- porcentaje de pérdidas 5% (0.05)

$$n = \frac{386 * 1.96^2 * 0.28 * 0.72}{3 * (386 - 1) + 1.96^2 * 0.28 * 0.72} (0.05)$$

2.6.4. Criterios de Inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años que se encuentran en hemodiálisis crónica.
- Haber recibido vacunación completa para el virus de hepatitis B.
- Cuantificación de anticuerpos para hepatitis B.
- Contar con Historia Clínica o datos de laboratorio documentados completos.

2.6.5. Criterios de Exclusión

- Pacientes con vacunación previa al inicio de la hemodiálisis.
- Pacientes con diagnóstico de hepatitis B.
- Pruebas de infección potencial de Hepatitis (transaminasas elevadas >10 n).

2.6.7. Descripción de Elementos a Utilizar

Se tomará los datos de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión del registro oficial del Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte, mediante la revisión de la Historia Clínica de cada uno de ellos y se almacenará en una base de datos en Excel en la cual se documentarán las variables asignadas para el estudio.

Una vez recolectados estos datos se introducirán en el sistema para análisis estadístico SPSS con el que se procesarán los datos para su análisis.

Métodos y modelos de análisis de los datos se realizaran según tipo de variables analizadas.

2.6.8. Procedimiento de Recolección de Datos

Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel 2011, en la que se incluyó: historia clínica, apellido, edad, género, etnia, así como los datos requeridos en las variables mencionadas previamente.

2.6.9. Procedimiento de Análisis de Datos.

Se realizará control de las actividades mediante la verificación de nombre, número de cédula, historia clínica y resultados de laboratorio para poder confirmar que pertenezcan al paciente, asegurando la calidad de los datos antes de su recolección. Una vez recolectados los datos, se recopilará una base de documento de Microsoft Excel con limitación en la modificación, para la confirmación de estos.

Previo a la realización del estudio se realizará un pre test para identificar posibles errores en la hoja de recolección de datos.

Para el análisis estadístico de nuestro estudio, se utilizará el programa SPSS 20, en el cual se incluyeron las variables cualitativas con frecuencias simples y porcentajes, y variable cuantitativas con promedios, media, mediana y desviación estándar.

Para el análisis bivariado de variables cualitativas se calculará OR con IC 95% y la prueba de Pearson χ^2 o el test de Fisher y para este análisis entre variables cualitativas con cuantitativas se calcularán diferencias de promedios y mediana y como prueba de significación estadística Kruskal Wallis.

Para el análisis multivariado se realizará una regresión logística, siguiendo un proceso de modelado en el que se asocie la variable del estado de inmunidad y la variable independiente, cabe mencionar que para definir significación estadística se tomó como punto de corte valor $p < 0,05$.

2.6.10 Limitaciones

En el estudio realizado se presentaron limitaciones, como el tamaño de la muestra, que pese a de ser evaluando el universo del Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte, no cumplieron con criterios de inclusión 145 pacientes, principalmente por: 1) No contar con resultados del niveles de anticuerpos posvacunal, 2) No finalizar el esquema de vacunación. 3) Datos incompletos en la Historia Clínica, 4) Pacientes perdidos.

2.7. Consideraciones Bioéticas

En este estudio no se realizará interacción directa con el paciente, por lo que no existen riesgos de transmisión de la enfermedad en el estudio, ni inconvenientes clínicos al formar parte del mismo. Por términos éticos se documentará la autorización escrita por parte del Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte, en la cual se aclara que no se realizará intervención alguna en su tratamiento actual o modificación en el criterio del médico a cargo.

De igual forma se mantendrá la confidencialidad de los resultados obtenidos de la valoración previa sobre los pacientes portadores de enfermedades infectocontagiosas.

Para la realización de este estudio se tomará como guía la declaración de Helsinki en base a:

- Proporcionalidad entre riesgos predecibles y beneficios posibles.

- Respetando a los derechos del sujeto, prevaleciendo su interés por sobre los de la ciencia y la sociedad.
- No se realiza Consentimiento Informado al no tener interacción directa con el paciente.

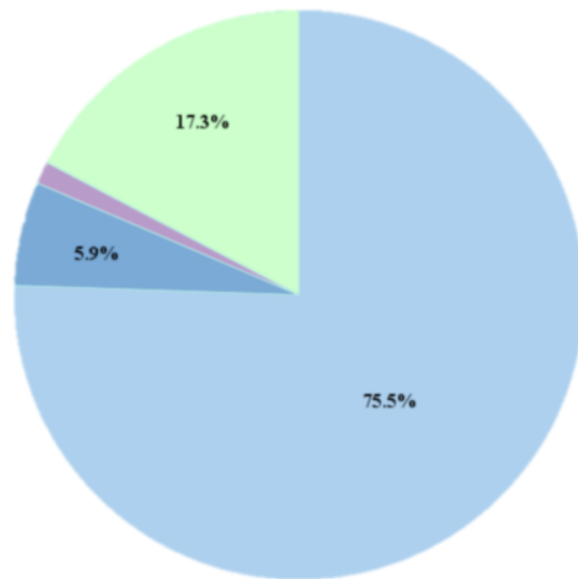
CAPITULO 3: RESULTADOS

3.1 Descripción general

Para el estudio se incluyeron 237 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión; de los cuales el 58.2%(n=138) fueron varones. El promedio de edad fue de 55.9 \pm 14.9 años, con un mínimo de 18 y un máximo de 87años.

El grupo de estudio estuvo formado por varias Etnias, se consideraron como mestizos el 75.5%(n=179), seguidos de Blancos en 5.9%(n=14), afroamericanos en 1.3%(n=3), y otras en el 17.3%(n=41), ver *Gráfico 1*.

Grafico 1. *Distribución porcentual según grupo étnico de los pacientes en hemodiálisis vacunados para VHB.*



Fuente Estadística: datos del estudio
Elaborado por: autor

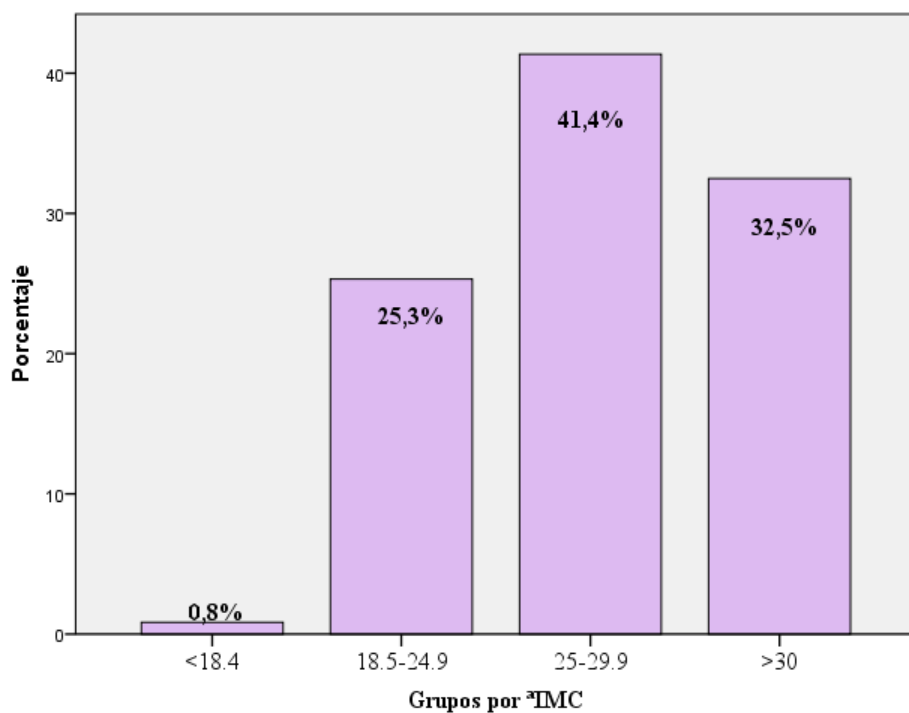
3.2 Variables antropométricas

Los hallazgos en las variables antropométricas y nutricionales son:

El peso con un promedio de 67 ± 13.9 kg, el promedio de talla de 1.55 ± 0.09 m, siendo el IMC calculado en promedio de 27.8 ± 5.2 . Aproximadamente el 75% de los sujetos estudiados tuvo un IMC mayor de 24.

Respecto a IMC se encontró que el 41.4%(n=98) de los pacientes tenía sobrepeso y que sólo el 0.8%(n=2) tuvo un IMC bajo, como se muestra en el *Gráfico 2*.

Grafico 2. *Distribución del Índice de Masa Corporal de los pacientes en hemodiálisis y vacunados para el VHB.*



^aÍndice de masa corporal

Fuente Estadística: datos del estudio

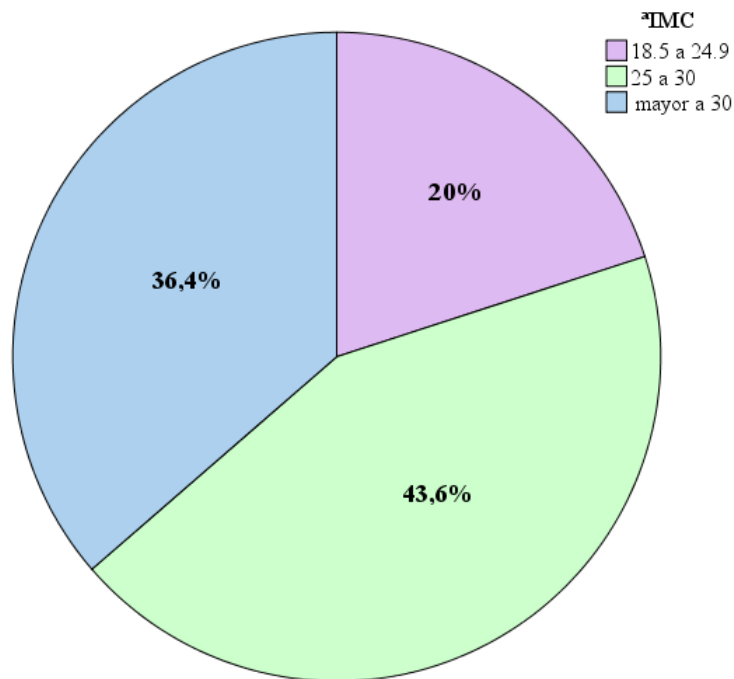
Elaborado por: autor

3.3 Niveles de Albúmina

El promedio de albúmina sérica fue de 3.8 ± 0.52 g/dl; se consideró como hipoalbuminémicos al 23.2% (n=55) de los pacientes. De los pacientes con hipoalbuminemia el promedio de edad fue de $59 \pm 11,5$ años, de los cuales el 52.7% fueron varones.

Al confrontar las variables hipoalbuminemia con índice de masa corporal, se encontró que la mayoría 80%(n=44), tenían sobrepeso y obesidad; no se encontraron pacientes con hipoalbuminemia e IMC menor de 18,5. como se muestra en el *Gráfico 3*.

Grafico 3. *Distribución del Índice de Masa Corporal de los pacientes con hipoalbuminemia de los pacientes vacunados para VHB*



Fuente Estadística: datos del estudio
Elaborado por: autor

3.4 Presencia de Comorbilidades

Se encontró que solo el 15% (n=36) de los pacientes no presentaban alguna comorbilidad (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo, virus de inmunodeficiencia humana, o enfermedades autoinmunes).

3.4.1 Diabetes Mellitus

El 37,6% (n=89) de los pacientes tenían este diagnóstico, el promedio de edad fue $60,7 \pm 10,8$ años. El 51,7%(n=46) fueron varones.

3.4.2 Hipertensión Arterial

El diagnóstico se encontró 65.4%(n=155) de pacientes, sin especificar si se trataba de hipertensión arterial esencial o secundaria; El promedio de edad de los pacientes fue de $57,5 \pm 13,6$ años, y el 58.1%(n=90) fueron varones.

3.4.3. Hipotiroidismo

El 6.8%(n=16) de los pacientes que poseían éste diagnóstico, sin especificar su etiología, la mitad fueron mujeres, y el promedio de edad fue de $58,4 \pm 14,1$ años.

3.5 VIH, HB, HC

No se encontraron pacientes con estas patologías.

3.6 Enfermedades autoinmunes.

El 5% (n=12) de los pacientes se consideró como portador de patología inmunológica, siendo poco frecuentes las enfermedades auto inmunes, siendo el diagnóstico de ésta enfermedad en el 4.6%(n=11) y el uso de fármacos inmunosupresores con el 4%(n=7), ver *Tabla 4*.

Hubo un solo paciente (no mostrado en la Tabla 4) sin enfermedad autoinmune que tenía tratamiento con inmuno moduladores al momento de la vacunación.

Tabla 4 *Presencia de Enfermedades Autoinmunes y uso de Fármacos Inmuno moduladores de pacientes en hemodiálisis vacunados para el VHB.*

Enfermedad Autoinmune	Número de Fármacos			Total
	Ninguno	Uno	Dos o más	
LES	1	1	2	4
AR	3	1	1	5
Otra	1	1	0	2
Total	5	3	3	11

LES: Lúpus Eritematoso Sistémico, AR: Artritis Reumatoide.

Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

3.7 Contaje de células sanguíneas

3.7.1 Contaje de leucocitos

El contaje de leucocitos sanguíneos en promedio fue de $6918 \pm 1938.9 \times \text{mm}^3$, presentando leucopenia en el 0.8%(n=2) de los pacientes, en la leucocitosis 2.5%(n=6) de los pacientes, de los cuales cinco fueron varones.

No se encontró pacientes con enfermedades inmunológicas y que presenten leucocitosis o leucopenia al momento de la vacunación para hepatitis B.

3.7.2. Contaje de linfocitos

El promedio de linfocitos séricos fue de $1869 \pm 629.9 \times \text{mm}^3$. Presentado un contaje normal el 96.6%(n=229), en siete pacientes se encontró linfopenia leve, de los cuales dos tenían enfermedades inmunológicas.

Solo un paciente con LES sin tratamiento inmunosupresor presento linfopenia moderada,

No se detectaron pacientes con linfopenia severa al momento de la vacunación.

3.8 Respuesta inmunitaria a la vacuna

3.8.1 Nivel de Anticuerpos

En todos los sujetos evaluados la mediana de anticuerpos fue de 332.1UI/L con una moda más de 1000UI/L. Un grupo de pacientes (n=23) correspondiente al 9.7% del total, no tuvo anticuerpos detectables en suero y el máximo de anticuerpos séricos alcanzó 1326UI/L. La distribución bimodal con una frecuencia mayor entre 0 y 100 UI seguida por otra de signo mayor igual 1000 UI/l

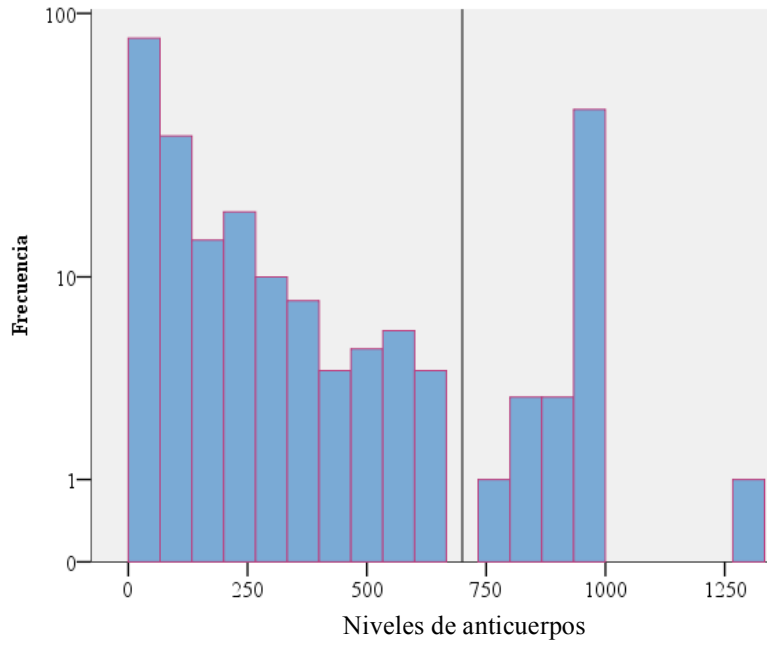
Al evaluar la distribución del nivel de anticuerpos, se observa una respuesta bimodal con un punto de corte aproximado de 700 UI/L, ($p < 0,001$). El 20% de los sujetos presentaron un valor de anticuerpos mayor al punto de corte.

El evaluar si alguna de las variables en estudio está asociada a la presencia de anticuerpos menor y mayor de 700 UI/L, no se encontró ninguna diferencia o asociación significativa.

3.8.2 Tipos de Respuesta a la Vacunación

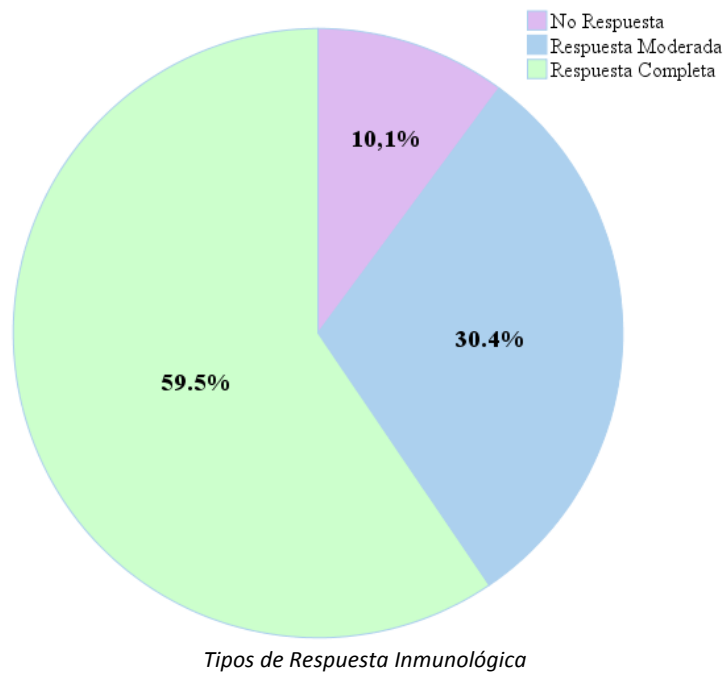
El 10.1% (n=24) de los pacientes no tuvieron respuesta inmunológica a la vacunación; definida como niveles de anticuerpos menor a 10 UI/L, ver *Gráfico .4*

Grafico 4 Histograma de frecuencias del niveles de anticuerpos para el virus de Hepatitis B luego de la Vacunación.



Fuente Estadística: datos del estudio
 Elaborado por: autor

Grafico 5 Tipos de respuesta inmunológica a la vacunación contra VHB de los pacientes en hemodiálisis crónica.



Fuente Estadística: datos del estudio
 Elaborado por: autor

3.9 Comparación de variables según el género

El promedio de albúmina sérica en hombres y mujeres fue diferente. La edad, IMC, el conteo de leucocitos y linfocitos no presentaron diferencias significativas, ver *Tabla 5*.

Tabla 5 *Comparación de variables antropométricas y bioquímicas según el género de los pacientes vacunados para VHB*

Variable	Varones <i>n</i> =138	Mujeres <i>n</i> =99	Resultado prueba t gl(235)	
Edad	<i>M</i> =57,3, <i>SD</i> =15.08	<i>M</i> =53.8, <i>SD</i> =14.71	t=-1.81	<i>p</i> =0,7
°IMC	<i>M</i> =27.5, <i>SD</i> =4.75	<i>M</i> =24.4, <i>SD</i> =7.69	t=1,09	<i>p</i> =0.27
Albúmina	<i>M</i> =3.88, <i>SD</i> =0.53	<i>M</i> =3.73, <i>SD</i> =0.49	t=2,11	* <i>p</i> <0.03
Leucocitos	<i>M</i> =7015, <i>SD</i> =2058.7	<i>M</i> =6783, <i>SD</i> =1759.9	t=0,93	<i>p</i> =0.35
Linfocitos	<i>M</i> =1863, <i>SD</i> =612.5	<i>M</i> =1877, <i>SD</i> =655.8	t=0,16	<i>p</i> =0.86

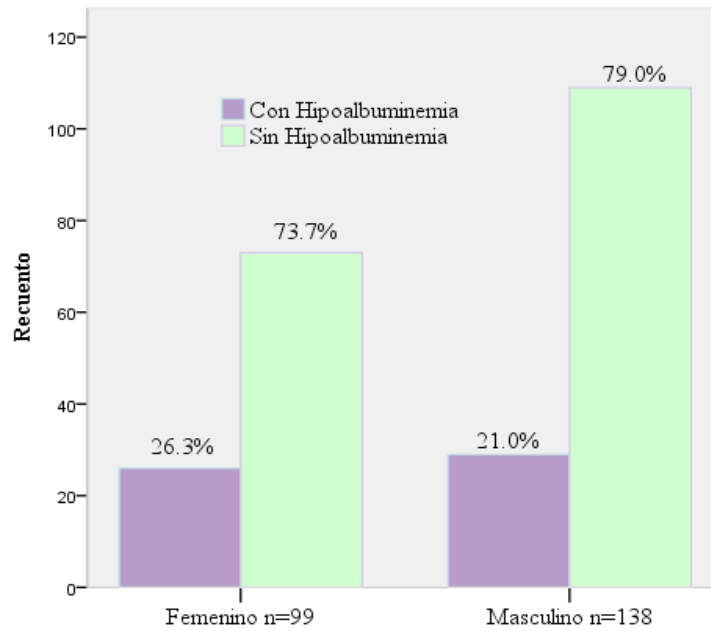
°Índice de Masa Corporal *Estadísticamente Significativo

Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

Los porcentajes de hipoalbuminemia en hombres y mujeres fueron similares estadísticamente, $\chi^2(1, N=237)=0,88, p=0.35.$, ver *Gráfico 6*.

Grafico 6 Comparación de la presencia de hipoalbuminemia según el género de los pacientes vacunados para VHB



Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

El grupo étnico y la presencia de comorbilidades fueron similares en hombres y mujeres, ver *Tabla 6*.

Tabla 6 Comparación del grupo étnico y presencia de comorbilidades según el género de los pacientes vacunados para VHB

Variable	Valor χ^2	gl	Significancia
Grupo Étnico	4.90	3	$p=0.15$
Diabetes mellitus 2	2.49	1	$p=0.12$
Hipertensión Arterial	0.005	1	$p=0,94$

χ^2 prueba chi cuadrado a dos colas gl grados de libertad

Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

3.10 Variaciones por grupos de la Respuesta inmunitaria a la vacunación.

3.10.1 Respuesta a la vacunación según el género.

3.10.1.1. Niveles de anticuerpos de acuerdo al género

Cuando se comparó según el género y los niveles de anticuerpos contra el virus de hepatitis B, se encontró que los hombres en promedio presentaban un contaje mayor de anticuerpos, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, ver *Tabla 7*.

Tabla 7 Comparación de los nivel de anticuerpos para hepatitis B según el género.

N=237	Varones n=138	Mujeres n=99	Resultado prueba U Mann-Whitney
Contaje de Anticuerpos	M=357,9 SD=384,9 Moda 1000 Mediana 187 °Min:0, Max:1000	M=296,3 SD=366,4 Moda 1000 Mediana 101 Min:0, Max:1326	p=0,25.

°Min: mínimo de tiempo, Max: máximo de tiempo.

Fuente Estadística: datos del estudio.

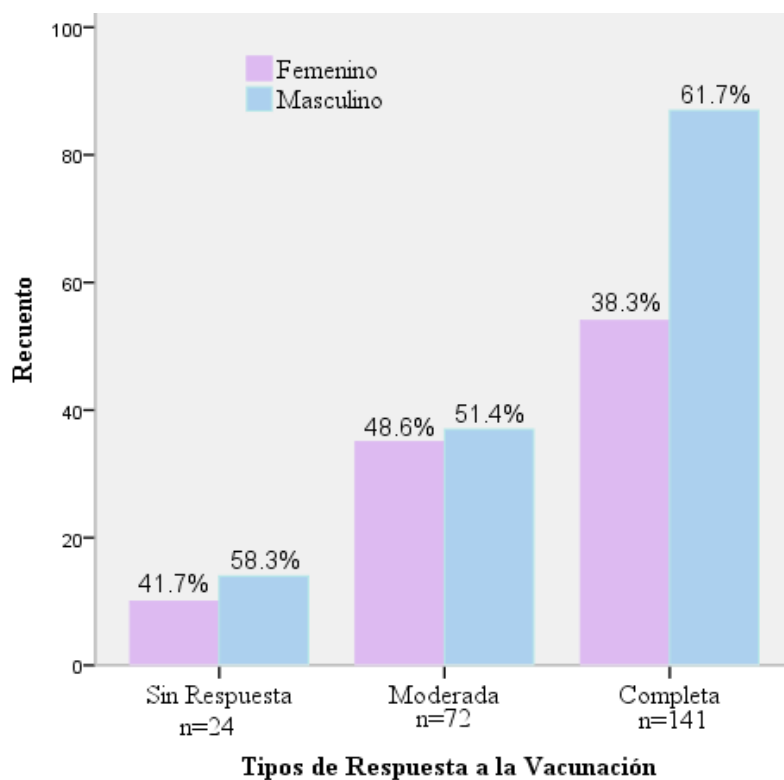
Elaborado por: autor.

3.10.1.2. Tipo de respuesta a la vacuna de acuerdo al género

Al comparar el género por el tipo de respuesta, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $\chi^2(1, N=237)=2,08, p=0.35$. Los porcentajes por categoría fueron similares, si bien se evidenció predominio de los varones en la respuesta completa.

De la población evaluada el 10,1% (n=24) no presentó respuesta a la vacunación y de éstos, el 58.3% (n=14) fueron hombres. ver *Gráfico 8*.

Grafico 8. Distribución por género del tipo de respuesta a la vacunación para el VHB.



Fuente Estadística: datos del estudio
Elaborado por: autor

3.11 Respuesta a la vacunación según la edad

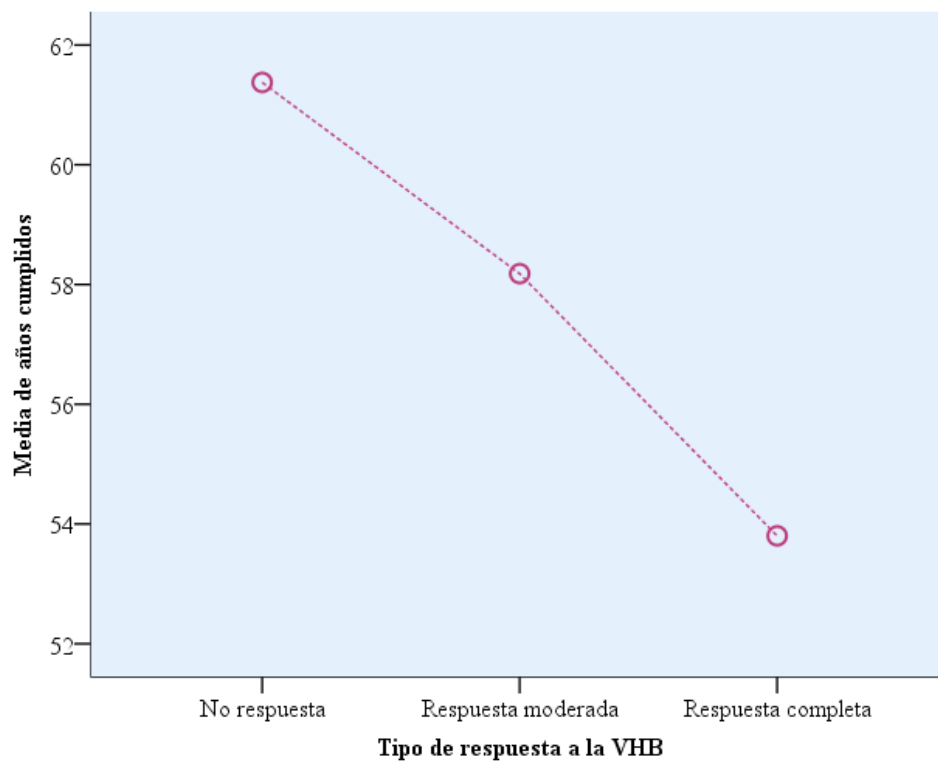
3.11.1. Relación entre edad y conversión inmunológica.

El promedio de edad de los pacientes con conversión inmunológica a la vacuna fue de 55.3 ± 14.8 años y de los que no presentaron respuesta 61.3 ± 14.8 años, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa, $t(N=235)1.90, p=0,6$.

3.11.2. Relación entre el tipo de respuesta a la vacuna y la edad

Al comparar el promedio de edad según el tipo de respuesta inmunológica, evidenciamos una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, ANOVA (n=2)3.93, $p=0.02$. El promedio de edad de los pacientes sin respuesta a la vacunación, es mayor que el promedio de edad de los pacientes que presentaron respuesta completa, ver *Gráfico 9*.

Grafico 9. Comparación del promedio de edad según el tipo de respuesta inmunológica a la vacuna del VHB



VHB virus de hepatitis B
Fuente Estadística: datos del estudio
Elaborado por: autor

Al comparar los niveles de anticuerpos según, si la edad fue mayor o menor a 40 años, se encontró una diferencia estadísticamente significativa, ver *Tabla 8*.

Tabla 8. Comparación de los niveles de anticuerpos para hepatitis B según la edad mayor o menor de 40 años.

N=237	Menor 40 años n=37	Mayor 40 años n=200	Resultado prueba U Mann-Whitney
Contaje de Anticuerpos	M=428.9 SD=372,8 Moda 1000 Mediana 345 °Min:0, Max:1000	M=314.21 SD=376,8 Moda 1000 Mediana 125 Min:0, Max:1326	p=0,026.

°Min: mínimo de tiempo, Max: máximo de tiempo.

Fuente Estadística: datos del estudio.

Elaborado por: autor.

3.11.3. Relación entre rangos etarios y niveles de anticuerpos

Al comparar los niveles de anticuerpos según los rangos etarios, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, ver *Tabla 9*.

Tabla 9 Comparación de los niveles de Anticuerpos para hepatitis B según rangos etarios

N=237	18 a 39 años n=37	40 a 64 años n=130	Mayor 65 años n=70	Resultado prueba Kruskal-Wallis
Contaje de Anticuerpos	M=455.9 SD=377.1 Moda 1000 Mediana 345 °Min:0, Max:1000	M=355.1 SD=397.4 Moda 1000 Mediana 142 °Min:0, Max:1326	M=229.5 SD=397.4 Moda 0 Mediana 71 °Min:0, Max:1000	p=0.001

°Min: mínimo de tiempo, Max: máximo de tiempo.

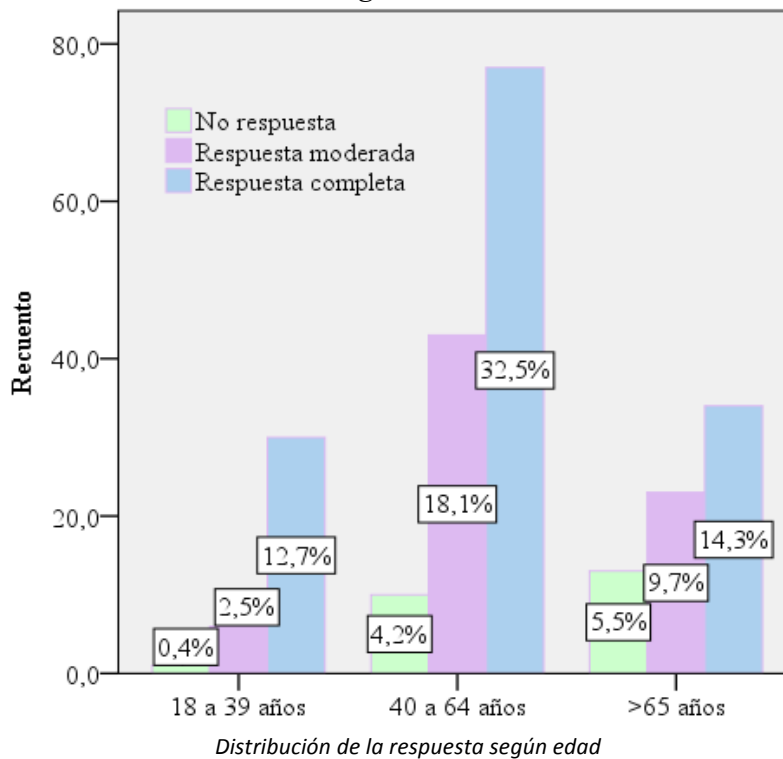
Fuente Estadística: datos del estudio.

Elaborado por: autor.

3.11.4. Rangos etarios y tipo de respuesta a la vacuna

Cuando se comparó el tipo de respuesta a la vacuna de acuerdo a los rangos etarios, se observó una diferencias estadísticamente significativa, $\chi^2(4, N=237)=14,90, p=0.005$, ver *Gráfico 10*.

Grafico 10. *Distribución del tipo de respuesta a la vacunación para hepatitis B según rangos etarios*



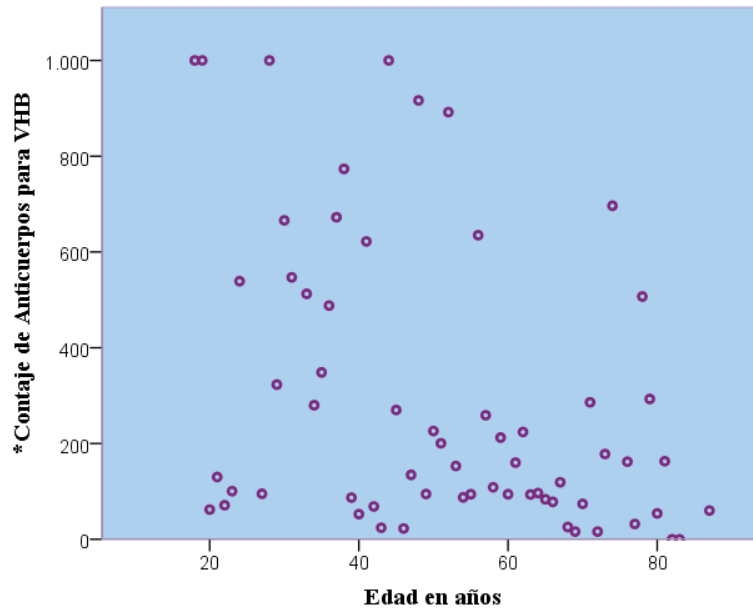
VHB virus de hepatitis B
Fuente Estadística: datos del estudio
Elaborado por: autor

3.11.5. Correlación entre edad y niveles de anticuerpos

Al correlacionar la edad con el nivel de anticuerpos se encontró que esta asociación es de tipo negativa y estadísticamente significativamente: a medida que incrementa la edad, descende el número de anticuerpos luego de la vacunación, con un coeficiente de

correlación de Spearman de -0.185 ($N=237$, $p=0.004$). Es decir, el 18,5% de la disminución en el niveles de anticuerpos a la vacunación se debe a la edad, ver *Gráfico 11*.

Grafico 11. *Correlación entre niveles de anticuerpos séricos para hepatitis B y edad en años de los pacientes*



* Mediana del contaje de anticuerpo, VHB virus de hepatitis B
Fuente Estadística: datos del estudio
Elaborado por: autor

3.12. Respuesta a la vacunación según la etnia

Al comparar el promedio de los niveles de anticuerpos séricos según los grupos étnicos, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas, ver *Tabla 10*. Si bien en promedio los afroamericanos presentaron un contaje mayor de anticuerpos para hepatitis B, esta diferencia no alcanzó a tener una significancia estadística, ver *Grafico12*.

Tabla 10. Comparación de los niveles de anticuerpos para hepatitis B según la etnia en pacientes vacunados para VHB

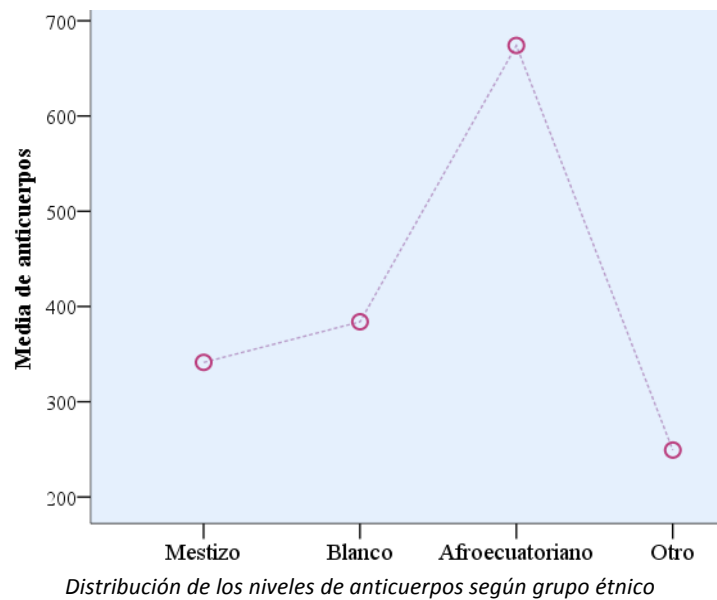
N=237	Mestizo n=179	Blancos n=14	Afroamericano n=3	Otras n=41	Resultado prueba Kruskal-Wallis
Contaje de Anticuerpos	M=341.3 SD=386.1 Moda 1000 Mediana 158 °Min:0, Max:1326	M=383.9 SD=413.5 Moda 0 Mediana 274 °Min:0, Max:1000	M=674.5 SD=557.7 Moda 30 Mediana 992 °Min:0, Max:1000	M=249.3 SD=300.7 Moda 0 Mediana 100 °Min:0, Max:1000	p=0.56

°Min: mínimo de tiempo, Max: máximo de tempo.

Fuente Estadística: datos del estudio.

Elaborado por: autor.

Grafico 12. Distribución de los niveles de anticuerpos según el grupo étnico en pacientes vacunados para VHB



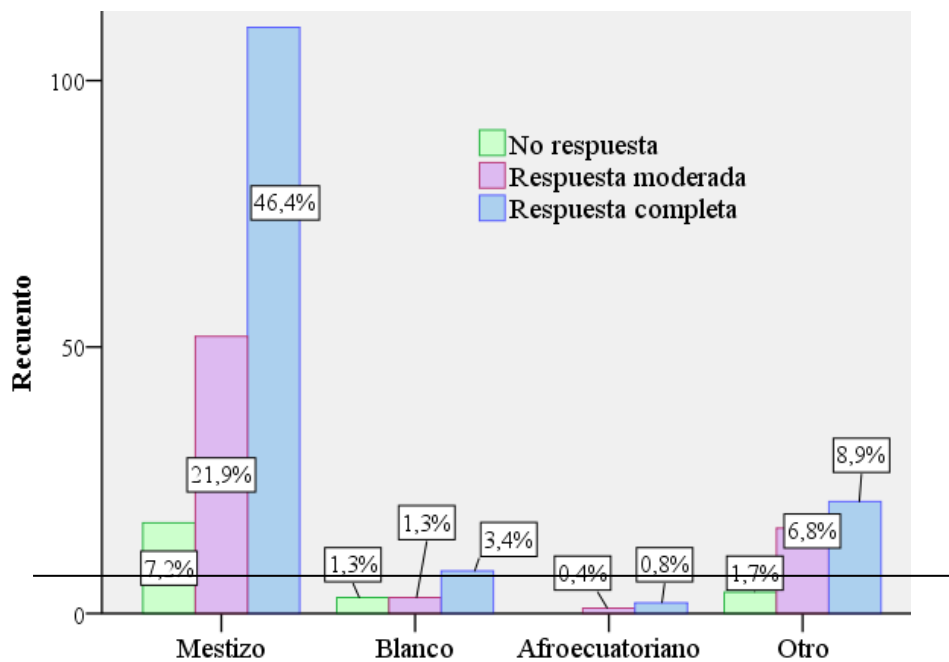
* Mediana del contaje de anticuerpo, VHB virus de hepatitis B

Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

Al comparar el grupo étnico según el tipo de respuesta a la vacunación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $\chi^2 (6, N=237)=4,26, p=0.64$. Los porcentajes por categoría fueron similares, ver *Gráfico 13*.

Grafico 13. *Distribución de los tipos de respuesta a la vacunación de acuerdo al grupo étnico*



* Mediana del conteo de anticuerpo, VHB virus de hepatitis B

Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

3.13. Uso de fármacos inmunosupresores y conteo de anticuerpos

No hubo diferencias estadísticamente significativas, ver *Tabla 11*.

Tabla 11. *Comparación de los niveles de anticuerpos para hepatitis B según estado inmunológico al momento de la vacunación.*

N=237	Sin Fármaco <i>n</i> =230	Un Fármaco <i>n</i> =3	Dos o más <i>n</i> =4	Resultado prueba Kruskal-Wallis
Contaje de Anticuerpos	M=455.9 SD=377.1 Moda 1000 Mediana 345 °Min:0, Max:1000	M=355.1 SD=397.4 Moda 1000 Mediana 142 °Min:0, Max:1326	M=229.5 SD=397.4 Moda 0 Mediana 71 °Min:0, Max:1000	<i>p</i> =0.54

°Min: mínimo de tiempo, Max: máximo de tiempo.

Fuente Estadística: datos del estudio.

Elaborado por: autor.

3.13.1. Uso de fármacos inmunosupresores y conversión inmunológica.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $\chi^2(2, N=237)=1,31, p=0.51$.

El porcentaje de pacientes que tuvo conversión inmunológica no difiere significativamente cuando se utilizaba fármacos inmunosupresores.

3.13.2. Presencia de enfermedad inmunológica y niveles de anticuerpos.

Al confrontar el niveles de anticuerpos luego de la vacunación en presencia de alguna enfermedad inmunológica, no se encontraron diferencias significativas, prueba de prueba Kruskal-Wallis *p*=0.87.

3.13.3. Presencia de enfermedad autoinmune y conversión inmunológica.

Cuando se comparó si existía o no conversión inmunológica luego de la vacunación para hepatitis B en presencia de alguna enfermedad autoinmune, no hubo diferencias estadísticamente significativas, $\chi^2(2, N=237)=3.7, p=0.08$. El porcentaje de pacientes que tuvo conversión inmunológica no difiere significativamente cuando tienen alguna enfermedad autoinmune.

3.13.4. Contaje de células sanguíneas y respuesta a la vacunación

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al evaluar el contaje celular tras la vacunación, ver *Tabla 12*.

Tabla 12. *Contaje de linfocitos y Leucocitos y respuesta a la vacunación para el VHB*

Variable	Comparación	Tipo y Resultado de prueba
Leucopenia o Linfopenia	Contaje de anticuerpos	U Mann-Whitney $p>0.05$
	Tipo de respuesta	Kruskal-Wallis $p>0.54$
	Conversion inmunológica	$\chi^2 (2, N=237), p>0.05$

Fuente Estadística: datos del estudio.

Elaborado por: autor.

3.14. Respuesta a la vacunación y presencia de comorbilidades

3.14.1. Niveles de Anticuerpos y presencia de Hipertensión Arterial

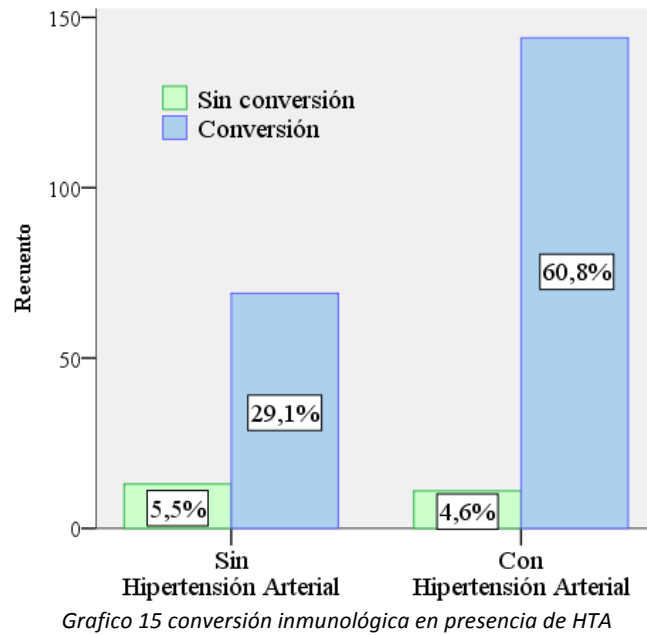
No se encontró una diferencia estadísticamente significativa, prueba U de Mann Whitney $p=0.91$. al comparar la edad de menores de 40 años con niveles de anticuerpos, no se evidencio relación y se destaca que los 2 no respondedores no presentaron HTA.

3.14.2. Conversión inmunológica y presencia de Hipertensión Arterial

Se encontró que los grupos diferían significativamente, $\chi^2 (1, N=237)=0,038, p=0.042$, ver *Gráfico 14*.

La presencia de hipertensión arterial está asociada a la conversión inmunológica luego de la vacunación para hepatitis B, con un OR: 2.46 (IC95%, 1.05 a 5.58).

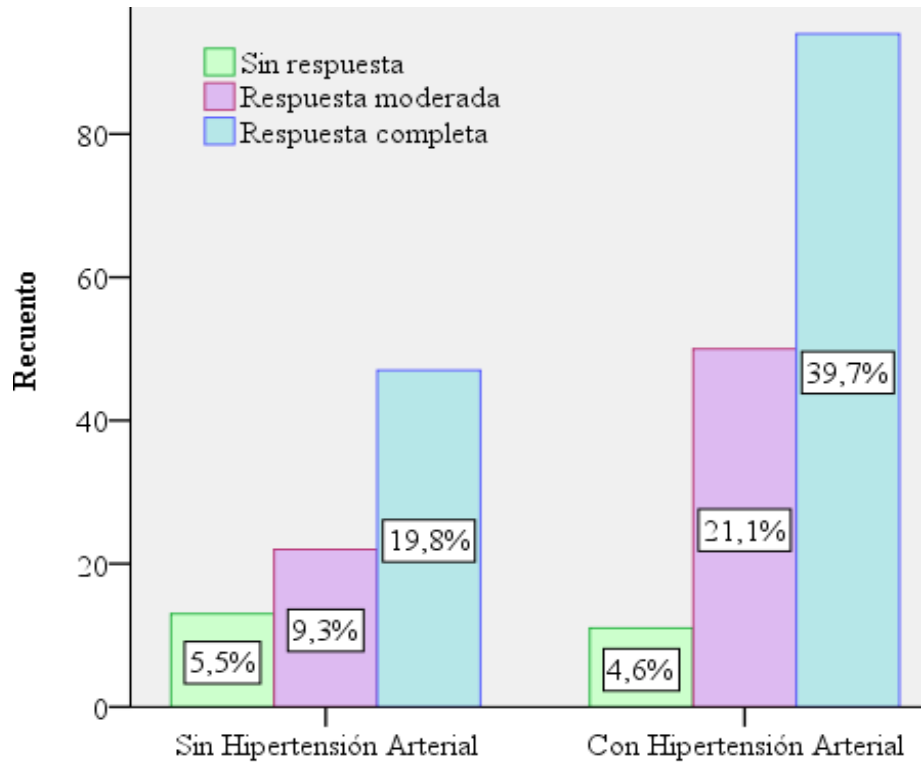
Grafico 14. *Conversión inmunológica a la vacuna de hepatitis B según la presencia de hipertensión arterial*



Fuente Estadística: datos del estudio
Elaborado por: autor

Cuando se comparó los tipos de respuesta a la vacunación en relación a la presencia de hipertensión arterial, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $\chi^2(2, N=237)=4.68, p=0.96$, ver *Gráfico 15*.

Grafico 16. *Tipos de respuesta a la vacuna de hepatitis B según la presencia de hipertensión arterial*



Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

3.14.3. Respuesta a la vacunación y presencia de Diabetes e Hipotiroidismo

Cuando se evaluó si la respuesta a la vacuna para hepatitis B tenía relación con la presencia de Hipotiroidismo o Diabetes, no se no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, ver tabla 13 y 14.

Tabla 13. *Presencia de Hipotiroidismo y respuesta a la vacunación para el VHB*

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,820 ^a	2	,403
Razón de verosimilitud	1,768	2	,413
Asociación lineal por lineal	1,239	1	,266
N de casos válidos	237		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,62.

Tabla 14. *Presencia de Diabetes Mellitus 2 y respuesta a la vacunación para el VHB*

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,375 ^a	2	,503
Razón de verosimilitud	1,364	2	,506
Asociación lineal por lineal	,149	1	,700
N de casos válidos	237		

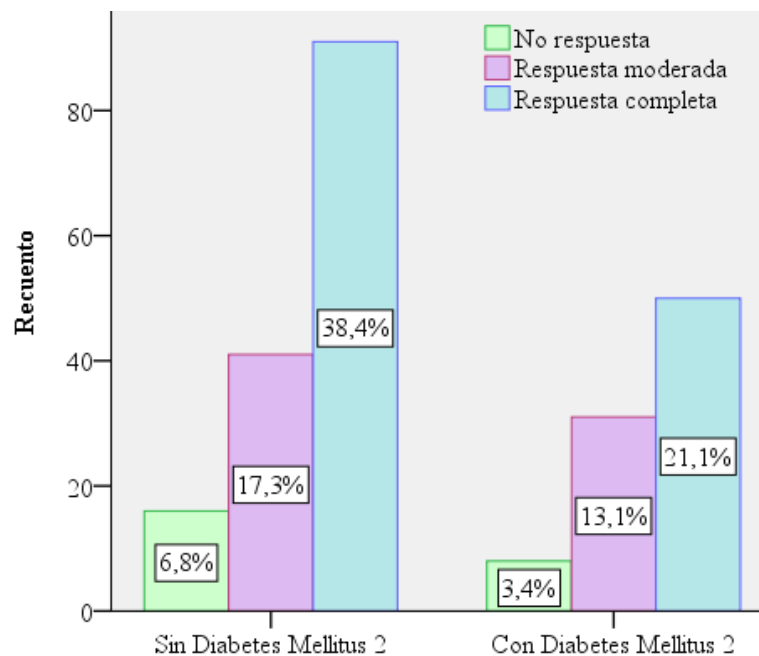
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,01.

Fuente Estadística: datos del estudio.

Elaborado por: autor.

La distribución según el tipo de respuesta a la vacunación y la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2, fue similar, ver *Gráfico 16*.

Grafico 17. Tipos de respuesta a la vacuna de hepatitis B según la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2



Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

3.15. Relación entre índice de masa corporal y respuesta a la vacunación

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas, ver *Tabla 15*.

Tabla 15. Índice de Masa Corporal y respuesta a la vacunación para el virus de hepatitis B.

Variable	Comparación	Tipo y Resultado de prueba
	niveles de anticuerpos	U Mann-Whitney $p=0.10$
IMC	Tipo de respuesta	$\chi^2(1, N=237)=0.19, p=1.0$
	Conversion inmunológica	$\chi^2(1, N=237)=2.65, p=0.26$

IMC: índice de masa corporal (dividido en normal o bajo).

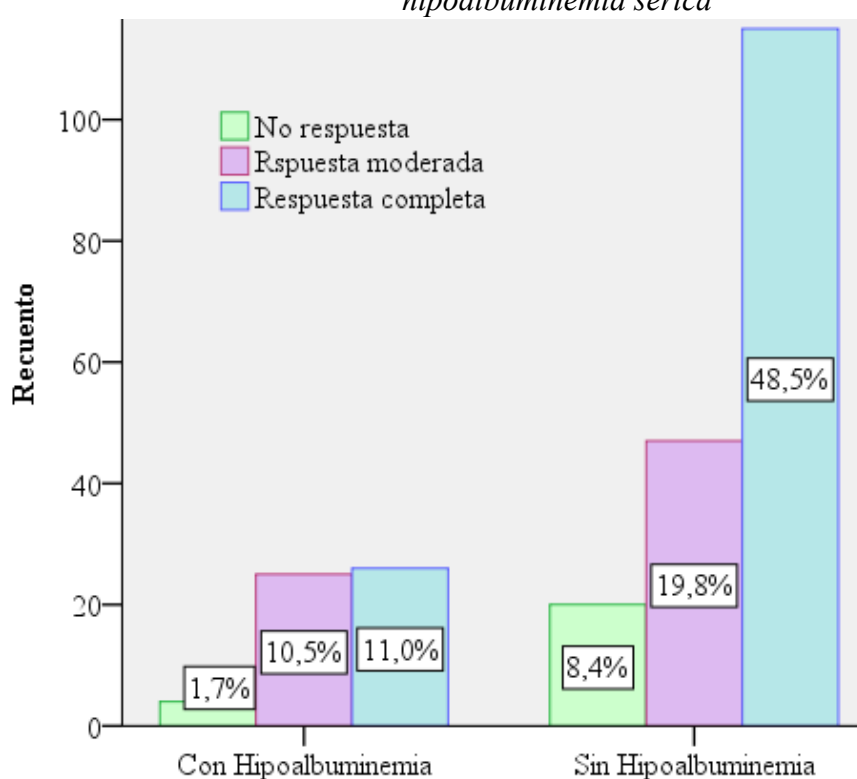
Fuente Estadística: datos del estudio.

Elaborado por: autor.

3.16. Relación entre albúmina sérica y respuesta a la vacunación

En esta evaluación no se encontró diferencias estadísticamente significativas, $\chi^2 (1, N=237)=0.64, p=0.61$, sin embargo al comparar la presencia de hipoalbuminemia y el tipo de respuesta a la vacunación, se halló que los porcentajes diferían significativamente, $\chi^2 (1, N=237)=7.73, p=0.21$, ver *Gráfico 14*.

Gráfico 18. Tipos de respuesta a la vacuna de hepatitis B según la presencia de hipoalbuminemia sérica

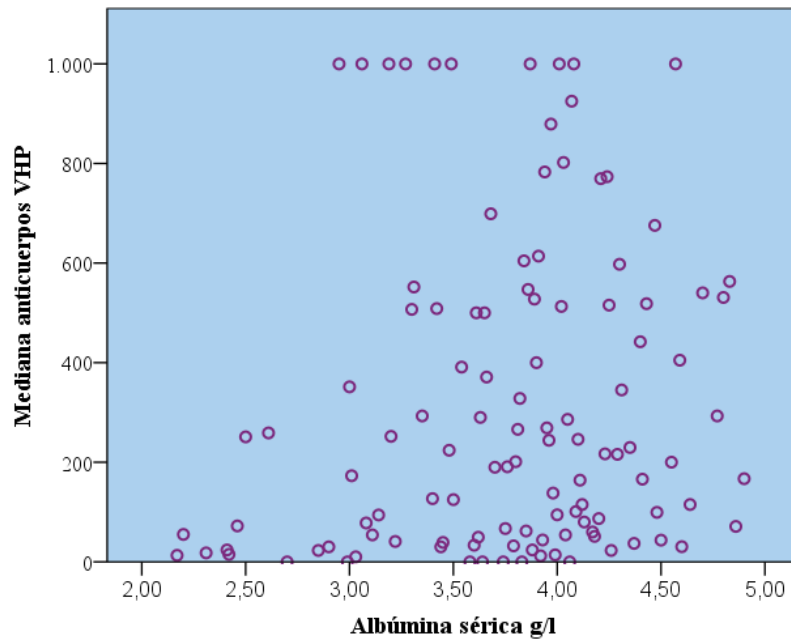


Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

Al correlacionar la albúmina sérica con los niveles de anticuerpos se encontró que esta asociación es de tipo positiva, pero no estadísticamente significativa: a medida que incrementan los niveles de albúmina sérica, incrementa el número de anticuerpos, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0.116 ($N=237, p=0.07$), ver *Gráfico 18*.

Grafico 19. *Correlación anticuerpos séricos para hepatitis B y niveles de albúmina el momento de la vacunación.*



* Mediana del conteo de anticuerpo, VHB

Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

3.17 Modelo de predicción para respuesta a la vacunación

Para predecir la falta de respuesta a la vacunación, se planteó un modelo de regresión logística binaria, en el cual se incluyeron las variables que mostraron alguna asociación en el análisis: edad en años, presencia de hipertensión arterial y albúmina sérica, ver *Tabla 11*.

Tabla 16. *Resultados preliminares de la regresión logística binaria para predecir la falta de respuesta a la vacunación contra VHB.*

		Error		Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
		B	estándar					Inferior	Superior
Modelo1	Edad	,035	,017	4,349	1	,037	1,035	1,002	1,070
	HTA	-1,038	,446	5,410	1	,020	,354	,148	,849
	Albumina	-,111	,428	,067	1	,796	,895	,387	2,072
	Constante	-3,204	1,987	2,600	1	,107	,041		
Modelo 2	Edad	,035	,016	,589	1	,032	1,036	1,003	1,070
	HTA	-1,049	,445	5,569	1	,018	,350	,147	,837
	Constante	-3,648	1,020	12,798	1	,000	,026		

HTA: Hipertensión Arterial, Sig: significancia, B: valor coeficiente de B, gl: grado de libertad, Exp(B): expectativa del coeficiente B, CI: intervalo de confianza,

Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

Tabla 17. *Resumen preliminar de los modelos propuestos sin exclusión de variables para explicar la falta de respuesta a la vacunación*

Escalón	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1 Modelo	145,881 ^a	,039	,082
2 Modelo	145,948 ^a	,039	,081

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

Fuente Estadística: datos del estudio

Elaborado por: autor

Tabla 18. *Modelo final para predecir la falta de respuesta a la vacunación contra VHB.*

	B	Error	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. EXP(B)	
		estándar					Inferior	Superior
Edad	,035	,016	,589	1	,032	1,036	1,003	1,070
HTA	-1,049	,445	5,569	1	,018	,350	,147	,837
Constante	-3,648	1,020	12,798	1	,000	,026		

HTA: Hipertensión Arterial, Sig: significancia, B: valor coeficiente de B, gl: grado de libertad, Exp(B): expectativa del coeficiente B, CI: intervalo de confianza,
Fuente Estadística: datos del estudio
Elaborado por: autor

Sin embargo únicamente el 8.1% de ésta relación (falta de respuesta) está dependiendo del aumento en la edad y la ausencia de hipertensión arterial, por lo que el modelo globalmente tiene muy poca capacidad de predecir la falta de respuesta a la vacunación, ver *Tabla 19*.

Tabla 19. *Resumen de los Modelos de regresión logística sin exclusión de variables para explicar la falta de respuesta a la vacunación*

Escalón	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
2 Modelo	145,948 ^a	,039	,081

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

Fuente Estadística: datos del estudio
Elaborado por: autor

CAPITULO 4: DISCUSIÓN

La tasa de respuesta inmunológica luego de la vacunación para VHB disminuye gradualmente a medida que aumenta la edad; según el reporte oficial de OMS la edad mayor de 40 años en pacientes sin insuficiencia renal se asocia a una disminución evidente del niveles de anticuerpos(12).

Pereira et. al. estudiaron a pacientes con ERCT describiendo que la edad superior a 40 años no tiene relación con la conversión inmunológica (6). En el estudio de Al Saran Et. Al. la edad tampoco tuvo relación con la conversión inmunológica cuando los pacientes se encontraron en hemodiálisis.

En contraparte a estos últimos estudios y en concordancia con lo descrito por la OMS, en nuestro estudio la edad en mayores de 40 años, mostró tener una relación estadísticamente significativa ($p=0,026$) con la no conversión inmunológica en pacientes con ERCT (9).

La respuesta inmunológica en los individuos mayores de 65 años tiene características distintivas; el envejecimiento del sistema inmune, se asocia a una disminución cualitativa y cuantitativa de la respuesta inmunológica, incrementado la susceptibilidad a infecciones, enfermedades autoinmunes y patologías oncológicas. Si bien los mecanismos de este complejo proceso inmunitario no se comprenden completamente, los estudios se han centrado en entender los cambios inmunológicos de manera básica en modelos animales (53).

La inmunosenescencia se refiere a los cambios inmunológicos relacionados a la edad. El tejido hematopoyético se deteriora con el paso de los años, la pérdida de telomeros se asocia a la apoptosis celular. La inmunidad innata se ve afectada en el conteo, proliferación

y migración celular; además disminuyen los precursores de macrófagos, su capacidad oxidativa y de fagocitosis. En la inmunidad adaptativa se ven afectadas las células T por la involución del timo, disminución de células T vírgenes, disminución de la diversidad y capacidad proliferativa celular, deterioro en la función reguladora, como también se ve afectada la intensidad de las señales (53).

En los linfocitos B, existe déficit de precursores, disminución del contaje periférico y diversidad, la producción de anticuerpos, con una disminución de la capacidad de opsonización de las inmunoglobulinas (53).

Al no encontrar datos en la bibliografía revisada, en pacientes menores de 65 años, se plantea que la maduración del sistema inmune presenta cambios que explicarían el comportamiento de menor respuesta pos vacunal encontrada en mayores de 40 años como en nuestro estudio en los pacientes ERCT; no encontramos datos en la bibliografía relación a este aspecto.

Dos estudios evaluaron la conversión inmunológica luego de la vacunación para VHB en ERCT, con amplia variabilidad de los resultados. El estudio saudita de Al Saran et.al. evaluó retrospectivamente 144 pacientes, que fueron vacunados con cuatro dosis, se encontró que 10.4% no presentó conversión inmunológica. En Brasil, el estudio de Pereira et. al. evaluó a 102 pacientes, que recibieron tres dosis de vacuna, la prevalencia de no conversión inmunológica fue 43.1% (6). En nuestro estudio con cuatro dosis de vacuna (0-1-2-6 meses), se evidenció la falta de conversión inmunológica en el 10.1%; esta similitud de nuestro estudio con el de Arabia Saudita que muestra claras diferencias con el brasileño, seguramente se deben al número de dosis de las vacunas (6,9).

La OMS informó que el tipo de vacuna utilizada no influye en la reactogenicidad, eficacia o duración de la protección(23). Sin embargo la respuesta humoral tras la vacunación es influenciada por el booster usado (54), así como por cambios relacionados en los linfocitos B-T y el complemento que promueven la respuesta humoral(55,56). Si bien los reportes de la OMS poseen evidencia practica, estos hallazgos no pueden ser traspolados a los pacientes con ERCT, por que actualmente se encuentra en evaluación el uso de nuevos boosters para mejorar la efectividad de la respuesta tras la vacunación (24).

Los pacientes en hemodiálisis presentan cifras de presión arterial elevada, que está en relación con la tasa de filtración glomerular (40). La prevalencia de HTA en el estudio PRESIDIAL de pacientes en hemodiálisis que fue 67.4% (57), similares hallazgos a los encontrados en nuestra población de estudio que es del 65.4%. y en la cual la presencia de presión arterial se asoció significativamente [OR:2.46 (IC95%, 1.05 a 5.58)] con la conversión inmunológica.

En la HTA existen cambios en la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, por la modificación en la producción de péptidos derivados de la ApoB. En modelos de autoinmunidad la producción anticuerpos IgM anti ApoB se ven alterados, los cuales están elevados en presencia HTA no controlada. aun cuando no se ha aclarado la influencia sobre la respuesta inmune y el control de la tensión arterial (41).

Tomando en cuenta lo mencionado anteriormente sobre la respuesta inmunológica en pacientes con HTA, no se debe considerar que esta patología está relacionada con un mejor nivel de anticuerpos, sino que en la población estudiada la relación documentada con mejores niveles de anticuerpos es incidental y no existe evidencia de mejor respuesta inmunitaria en la literatura buscada. Encontramos pacientes con otras patologías que

afectan el sistema inmune, diferentes a la HTA, y estas pudieran influenciar en el menor valor de los niveles de anticuerpos de HB.

Al Saran et al. reportaron un promedio IMC de 26.17 m²(9), en la población analizada en el Centro Clínico Nefrológico CLINEF Norte el promedio de IMC fue de 27.8 m², con una prevalencia de 41.4%, lo que demuestra una concordancia en esta característica entre las dos poblaciones.

EL estudio HEMO reporta una prevalencia del 29% de hipolabuminemia (58) similar a lo encontrado en nuestra población evaluada, con una prevalencia de 23.2%. Respecto a los niveles de albúmina el estudio de Brown et al. refiere que la albúmina es el único factor influyente en la conversión inmunológica ($p=0.03$). (59). Dacko et. al. en su estudio determinaron que este parámetro no influye en la conversión inmunológica (60), similar a nuestro estudio, donde la albúmina no se determinó como factor influyente en la no conversión inmunológica, sin embargo posee una relación positiva con mejores niveles de anticuerpos ($p=0.07$), aun cuando ésta no es estadísticamente significativa; observando una asociación lineal con respecto al niveles de anticuerpos lo que presumiblemente influye en la respuesta.

Al analizar en conjunto el IMC con hipoalbuminemia, esta última esta presente en el 80% de pacientes con sobrepeso, hallazgo que presenta una posible relación con la sobrecarga hídrica del paciente con ERCT pre diálisis. Evidenciándose además que la linfopenia, un marcador indirecto de desnutrición (61), no posee relación estadística con la respuesta posterior a la vacuna VHB.

En el ámbito nutricional los ERCT poseen desorden en todas las fases del ciclo alimenticio: en el apetito, digestión y absorción de nutrientes(62), lo que explicaría de alguna manera

los hallazgos de nuestro estudio. Sin que estas observaciones influyan en la respuesta inmunitaria de la población analizada.

En un estudio que evaluó la etiología de la ERC, la DM se asocio en un 37%, HTA 31% y desconocida en el 18% (9). Pereira et al. documentaron una prevalencia del 38.4% de pacientes diabéticos, quienes no presentaron una relación estadística significativa con la conversión inmunológica (p 0.1). En los datos encontrados en nuestra población de estudio, donde únicamente se evaluó la presencia o no de enfermedad previo a la vacunación, su distribución es: HTA 65%, diabéticos 37%, Hipotiroidismo 6.8%. Enfermedades Autoinmunes del 4.6%, las mismas que no mostraron relación estadísticamente significativa para la no conversión inmunológica tras la vacunación.

Pese a que en los pacientes con DM se ha evidenciado alteraciones tanto en inmunidad innata y adaptativa (19,37), en este estudio no se demostró un relación estadísticamente significativa entre esta enfermedad y los niveles de anticuerpos, al igual que en lo reportado por Al Saran y Pereria.

Las patologías inmunitarias poseen relación estrecha con la inmunidad innata y adaptativa (63), siendo influenciadas por el tipo de enfermedad(43), El 5% de los pacientes presentó una enfermedad inmunitaria durante la vacunación o uso de fármacos que podrían modificar la respuesta inmune, sin embargo no se evidenció relación con la respuesta inmune posterior a la vacunación para VHB. Considerando la afectación inmunitaria de las enfermedades en conjunto, probablemente la baja población debe ser tomada como un sesgo y en una población con mayor número probablemente la dependencia pudiera ser diferente.

Los linfocitos intervienen sobre la respuesta inmunitaria, en el reconocimiento, presentación de antígenos y respuesta humoral, siendo de vital importancia su correcto funcionamiento. En este estudio no se demostró relación alguna entre el conteo celular y la generación de anticuerpos contra VHB ; se debe considerar que la respuesta inmunitaria en pacientes con linfopenias, se altera cuando éstas son profundas, aspecto que no ocurrió en nuestro pacientes.

La hipótesis de nuestro estudio queda parcialmente demostrada puesto hemos encontrado relación entre la edad y los niveles de anticuerpos, mas no con los otros parámetros clínicos y de laboratorio analizados.

Conclusiones

- Los ERCT tras la vacunación para VHB tienen significativamente mayor respuesta a la vacunación cuando su edad es menor de 40 años.
- Los ERCT con DM, hipotiroidismo o enfermedad autoinmunes al momento de la vacunación tienen niveles de anticuerpos y conversión inmunológica adecuada.
- Los ERCT con niveles normales de albúmina sérica al momento de la vacunación, tiene mayor respuesta inmunológica a la vacuna para VHB.

Recomendaciones

- En los pacientes mayores de 40 años vacunados para el VHB se deben evaluar niveles séricos de anticuerpos, para considerar la necesidad de recibir un refuerzo; circunstancia que podría ser omitida en menores de 40 años.
- Los ERCT previo a su vacunación para VHB, deben tener valores de albúmina sérica normales.
- Se debe considerar un esquema de vacunación para VHB de 4 dosis, en vista de que la evidencia muestra mayor conversión inmunológica con este esquema.

Bibliografía.

1. Zúñiga SM C, Müller O H, Flores O M. Prevalencia de enfermedad renal crónica en centros urbanos de atención primaria. *Rev Médica Chile*. septiembre de 2011;139(9):1176–84.
2. A. Aguinaga JL del.Pozo. Infección asociada a catéter en hemodiálisis: diagnóstico, tratamiento y prevención. *NefroPlus*. junio de 2011;4(2):1–10.
3. Lioussfi Z, Errami Z, Radoui A, Rhou H, Ezzaitouni F, Ouzeddoun N, et al. Viral hepatitis C and B among dialysis patients at the Rabat University Hospital: prevalence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. mayo de 2014;25(3):672–9.
4. Cuadrado GB, Trullás JC, Parra EG. Prevalencia de la infección por el VIH en centros de diálisis en España y potenciales candidatos para trasplante renal: resultados de una encuesta española. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2005;23(6):335–9.
5. Francisco Averhoff. Hepatitis B [Internet]. 2015. Recuperado a partir de: www.cdc.gov/hepatitis/HBV
6. Pereira ZTV, Mendoza-Sassi RA. Respuesta inmunitaria a la vacuna de la hepatitis B en pacientes hemodializados en Brasil y sus factores asociados. *Rev Médica Chile*. julio de 2012;140(7):882–8.
7. James L. Bailey, M.D., Jeffrey Berns, M.D., Evelyn Butera, M.S., Thomas Depner, M.D., Claudia Douglas, Evelyn Duncan, et al. Recommendations for the Prevention and Control of Bloodborne and Other Infections Among Chronic Hemodialysis Patients [Internet]. CDC; 1999. Recuperado a partir de: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5005a1.htm>
8. Schroth RJ, Hitchon CA, Uhanova J, Noreddin AM, Taback SP, Moffatt M, et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. En: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [citado el 12 de diciembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003775.pub2/abstract>
9. Al Saran K, Sabry A, Al Halawany Z, Ismail M. Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi Hemodialysis Center. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. enero de 2014;25(1):185–91.
10. HEPATITIS B Epidemiología y Situación mundial (2012) [Internet]. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior; 2012. Recuperado a partir de: <http://www.amse.es/index.php?view=article&catid=42%3Ainf->

epidemiologica&id=138%3Ahepatitis-b-epidemiologa-y-situacion-mundial&format=pdf&option=com_content&Itemid=50

11. Said ZNA, Abdelwahab KS. Induced immunity against hepatitis B virus. *World J Hepatol.* el 28 de junio de 2015;7(12):1660–70.
12. OMS | Hepatitis B [Internet]. WHO. [citado el 12 de diciembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
13. Arístegui Fernández J, Díez-Domingo J, Marés Bermúdez J, Martínón Torres F. Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* febrero de 2015;33(2):113–8.
14. Romero S G. Hepatitis C y B en pacientes con insuficiencia renal crónica y trasplante renal: Historia natural y decisiones terapéuticas. *G E N.* marzo de 2012;66(1):63–9.
15. Inc GI, Berger DS. Hepatitis B: Global Status. GIDEON Informatics Inc; 2015. 372 p.
16. Subsecretaria de Vigilancia de la Salud Pública MSP. Gaceta Epidemiológica Nacional [Internet]. 2015. Recuperado a partir de: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2013/02/Gaceta-10-def.pdf>
17. Hu J, Seeger C. Hepadnavirus Genome Replication and Persistence. *Cold Spring Harb Perspect Med.* julio de 2015;5(7):a021386.
18. Ana Toro JR. Hepatitis B. *Clínica El Lab.* junio de 2011;17(7-8):311–29.
19. Patrik R Murray, Ken S. Rosental, Michael Pfaller. *Microbiología de Murray.* sexta. Barcelona, España: ELSEVIER; 2009. 109-135, 648-654, p.
20. Miguel Carneiro de Moura, Rui Marinho. Historia natural y manifestaciones clínicas de la hepatitis B crónica. *Enfermedades Infecc Microbiolgia Clin.* mayo de 2008;26 suppl 7:11–8.
21. Locarnini S, Hatzakis A, Chen D-S, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol.* abril de 2015;62(1 Suppl):S76–86.
22. Idrovo Cubides V, Q S, Yanette C, Álvarez Quintero P. Epidemiología e historia natural de la hepatitis B. *Rev Colomb Gastroenterol.* marzo de 2009;24:4s – 12s.
23. WHO | The Weekly Epidemiological Record (WER) [Internet]. WHO. [citado el 28 de diciembre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/immunization/wer7928HepB_July04_position_paper_SP.pdf

24. Fabrizi F, Tarantino A, Castelnovo C, Martin P, Messa P. Recombinant Hepatitis B Vaccine Adjuvanted With AS04 in Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(6):584–92.
25. Lu C-Y, Ni Y-H, Chiang B-L, Chen P-J, Chang M-H, Chang L-Y, et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. *J Infect Dis.* el 15 de mayo de 2008;197(10):1419–26.
26. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrol Madr.* 2014;34(3):302–16.
27. Garabed Eknoyan, MD, Norbert Lameire, MD, PhD, Kerry Willis, PhD, Michael Cheung, MA,, Sean Slifer, BA. CKD EVALUATION & MANAGEMENT | KDIGO. kdigo.org [Internet]. enero de 2013 [citado el 28 de diciembre de 2015];3(1). Recuperado a partir de: <http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>
28. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis.* el 1 de noviembre de 2015;66(5):884–930.
29. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* el 1 de febrero de 2002;39(2):S11–2.
30. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol JASN.* enero de 2005;16(1):180–8.
31. Gregorio Obrador, Brian Pereira. Epidemiology of chronic kidney Disease, UpToDate, Waltham, Ma. [Internet]. PostTW; [citado el 28 de diciembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.uptodate.com/>
32. End stage Renal Disease (ESRD) in the United States [Internet]. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM; [citado el 28 de diciembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.usrds.org/2015/view/Default.aspx>
33. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* el 18 de febrero de 2004;291(7):844–50.
34. Reebeca J Schmidt, Jean L Holly. Overview of the Hemodialysis, UpToDate, Waltham, Ma. [Internet]. PostTW; [citado el 13 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.uptodate.com/>
35. Curtis Triplitt, Carolina Solis-Herrera, Charles Reasner, Ralph A. DeFronzo, Eugenio Cersosimo. Classification of Diabetes Mellitus [Internet]. Endotext. [citado el 8 de

enero de 2016]. Recuperado a partir de:
<http://www.endotext.org/chapter/pathogenesis-of-diabetes/classification-of-diabetes-mellitus/>

36. OMS | Diabetes [Internet]. WHO. [citado el 8 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
37. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* diciembre de 1999;26(3-4):259–65.
38. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* marzo de 2012;16 Suppl 1:S27–36.
39. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *JAMA.* el 5 de febrero de 2014;311(5):507–20.
40. Oteiza DU. Hipertensión arterial y enfermedad renal crónica. *Rev Latinoam Hipertens.* 2007;2(1):20–3.
41. Fonseca HAR, Fonseca FA, Lins LC, Monteiro AM, Bianco HT, Brandão SA, et al. Antihypertensive therapy increases natural immunity response in hypertensive patients. *Life Sci.* el 15 de diciembre de 2015;143:124–30.
42. Wilmar M. Wiersinga. Adult Hypothyroidism [Internet]. *thyroid disease manager.* 2014. Recuperado a partir de: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/adult-hypothyroidism/>
43. Cervera R. Epidemiología y significado de las enfermedades autoinmunes en medicina. *Med Integral.* el 30 de julio de 2001;38(03):93–4.
44. Guzmán-Guillén KA, Fernández de Córdova-Aguirre JC, Mora-Bravo F, Vintimilla-Maldonado J. Prevalencia y factores asociados a enfermedad renal crónica. *Rev Médica Hosp Gen México.* julio de 2014;77(3):108–13.
45. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Rev Med E Investig.* el 1 de enero de 2013;01(01):8–16.
46. Dafna D Gladman. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults [Internet]. *PostTW;* [citado el 1 de marzo de 2016]. Recuperado a partir de: www.uptodate.com
47. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ, Group for the CS. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* el 1 de abril de 2008;23(4):1298–306.

48. Gutiérrez T, José M, Olalla Herbosa R. Artritis reumatoide. Clínica y arsenal farmacoterapéutico. *Offarm*. el 1 de julio de 2010;29(04):48–57.
49. Pathan E, Joshi VR. Rheumatoid arthritis and the kidney. *J Assoc Physicians India*. junio de 2004;52:488–94.
50. de Arriba de la Fuente G, Martínez Pérez JA. Insuficiencia renal crónica. *SEMERGEN - Med Fam*. el 1 de abril de 2001;27(04):182–9.
51. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. el 29 de agosto de 2013;369(9):840–51.
52. Nancy Berliner, MD, Matthew S Davids, MD. Approach to the adult with lymphocytosis or lymphocytopenia [Internet]. PostTW; Recuperado a partir de: www.uptodate.com
53. Antoine Azar, MD, Zuhair K Ballas, MD. Immune function in older adults [Internet]. PostTW; Recuperado a partir de: <http://www.uptodate.com/contents/immune-function-in-older-adults>
54. Gasim GI, Bella A, Adam I. Immune response to hepatitis B vaccine among patients on hemodialysis. *World J Hepatol*. el 27 de febrero de 2015;7(2):270–5.
55. Idris-Khodja N, Mian MOR, Paradis P, Schiffrin EL. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. *Eur Heart J*. el 14 de mayo de 2014;35(19):1238–44.
56. Nielsen CH, Fischer EM, Leslie RGQ. The role of complement in the acquired immune response. *Immunology*. mayo de 2000;100(1):4–12.
57. Briñas EPL de. Prevalencia y factores asociados a hipertensión arterial en hemodiálisis en Cataluña: Estudio PRES-DIAL. *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol*. 2006;26(5):564–72.
58. Huarte-Loza (Coordinadora) E, Barril-Cuadrado G, Cebollada-Muro J, Cerezo-Morales S, Coronel-Díaz F, Doñate-Cubells T, et al. Nutrición en pacientes en diálisis. Consenso SEDYT. *Diálisis Traspl*. octubre de 2006;27(4):138–61.
59. Brown CM, Donlon S, O’Kelly P, Casey AM, Collier C, Conlon PJ, et al. A prospective study of hepatitis B vaccination - a comparison of responders versus nonresponders. *Ren Fail*. 2011;33(3):276–9.
60. Dacko C, Holley JL. The influence of nutritional status, dialysis adequacy, and residual renal function on the response to hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial Conf Perit Dial*. 1996;12:315–7.
61. Villamayor Blanco L, Llimera Rausell G, Jorge Vidal V, González Pérez-Crespo C, Iniesta Navalón C, Mira Sirvent M³C, et al. Valoración nutricional al ingreso

hospitalario: iniciación al estudio entre distintas metodologías. *Nutr Hosp.* abril de 2006;21(2):163–72.

62. Aguilera A, Marrón B, Ortiz A. Patogénesis de la malnutrición en pacientes en diálisis con énfasis en los aspectos más específicos de la diálisis peritoneal. *Diálisis Traspl.* junio de 2009;30(2):57–62.
63. Waldner H. The role of innate immune responses in autoimmune disease development. *Autoimmun Rev.* marzo de 2009;8(5):400–4.