

Caracterización y correlación clínica de la linfopenia en la enfermedad renal en estadio terminal

José Luis Lepe-Zúñiga,^a Pedro Morales-Molina,^b
Gabriela Alejandra García-Nandayapa^c

End stage renal disease lymphopenia; characterization and clinical correlation

Background: Patients with End Stage Renal Disease (ESRD), defined as those in Stage 5 of the Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) classification, have a number of acquired immune deficiencies secondary to the uremic stage, among them lymphopenia. In the present report, we retrospectively characterized the peripheral blood lymphocyte counts in a group of patients with ESRD and we related lymphopenia to their biochemical parameters and to the presence or absence of infections.

Methods: Medical records from 190 patients in ESRD were selected from 282 medical records of patients being treated between February 2008 and November 2012 for kidney failure at different stages. A number of variables, including lymphocyte counts, biochemical parameters and infections, were analyzed at two different time points: Before and during dialysis.

Results: ESRD patients analyzed had a well defined peripheral blood hematological pattern, characterized by severe chronic anemia, normal or elevated leukocyte count and normal or below normal lymphocyte count. The degree of hematological changes correlated with the depth of renal dysfunction and improved with dialysis along with the improvement of urea and creatinine values.

Conclusions: Lymphopenia was present in around half ESRD patients and was associated with increased infections, but they were of the same type as those present in ESRD patients without lymphopenia. Infections were different as those commonly associated with other immune deficiency lymphopenias. The implications of these findings are discussed.

Keywords Palabras clave

Lymphopenia Linfopenia

Uremia Uremia

Kidney failure, chronic Fallo renal crónico

Renal insufficiency, chronic Insuficiencia renal crónica

Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET), en tanto no reciban un trasplante renal exitoso, requieren de terapia sustitutiva permanente en forma de diálisis, la cual involucra, en todas sus variantes, procedimientos invasivos que los exponen a infecciones intercurrentes. Por otro lado, estos pacientes presentan diversas alteraciones de la inmunidad asociadas a la insuficiencia renal misma, o a las enfermedades asociadas o causales que también contribuyen a las complicaciones infecciosas. Entre estas alteraciones se encuentran aquellas que afectan a los linfocitos.

En ese contexto, durante la revisión cotidiana de la evolución de un grupo de pacientes con ERET tratados en el Hospital Regional “Dr. Rafael Pascasio Gamboa” en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, se observó que algunos de ellos cursaban con linfopenia de moderada a severa, por lo que se decidió investigar retrospectivamente su incidencia, correlación con otros parámetros clínicos y de laboratorio, y su posible trascendencia clínica, específicamente en relación a las infecciones que presentaron estos pacientes.

Métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de 282 pacientes que acudieron al Hospital Regional “Dr. Rafael Pascasio Gamboa” en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, entre el mes de febrero del 2008 hasta el mes de noviembre del 2012, en quienes se estableció el diagnóstico de insuficiencia renal. De estos, se seleccionaron 190 casos que cumplieron con el criterio de inclusión de ERET (enfermedad renal crónica en estadio 5 de acuerdo a la clasificación KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) de la Fundación Nacional del Riñón norteamericana (National Kidney Foundation)).¹ De los expedientes se recabaron los datos clínicos generales, diagnósticos relacionados, complicaciones infecciosas y otras, así como los datos de los parámetros hematológicos y bioquímicos al momento del diagnóstico y, en su caso, inmediatamente antes del primer procedimiento dialítico y durante el seguimiento posterior.

^aSubdirección de Servicios Clínicos, Hospital de Especialidades Pediátricas

^bMédico General, Universidad Autónoma de Chiapas

^cServicio de Medicina Interna, Hospital “Rafael Pascasio Gamboa”

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México

Comunicación con: José Luis Lepe-Zúñiga

Teléfono: (961) 132 5788

Correo electrónico: joselepe36@hotmail.com

Recibido: 14/03/2015

Aceptado: 15/05/2015

Introducción: los pacientes con insuficiencia renal crónica en etapa terminal (ERET), presentan alteraciones inmunológicas diversas que los hacen más susceptibles a infecciones. Entre las alteraciones reportadas se encuentra la linfopenia. Se han realizado pocos estudios en nuestro medio que muestren la frecuencia y características de esta alteración así como su trascendencia clínica, relacionada con las infecciones que afectan a estos pacientes.

Métodos: se analizó una serie de variables, incluyendo los valores de linfocitos y la presencia de infecciones, en un grupo de 190 pacientes con ERET de febrero 2008 a noviembre 2012. Se correlacionan y comparan los valores obtenidos entre ellos en dos momentos de su evolución: antes y durante su tratamiento dialítico.

Resultados: en los pacientes con ERET, se obtuvo un perfil hematológico característico, caracterizado por anemia crónica severa, leucocitos totales normales o por arriba de lo normal y linfocitos normales o por debajo de lo normal (linfopenia). El grado de alteración hematológica correlacionó con el grado de afección renal y se corrigió en la medida que se corrigieron las alteraciones bioquímicas relacionadas con la ERET mediante diálisis peritoneal.

Conclusiones: la linfopenia se encontró en cerca de la mitad de los pacientes con ERET y se asoció con el incremento de infecciones; el tipo de infecciones fue similar a lo observado en pacientes sin linfopenia y diferente al observado en pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas que afectan a los linfocitos.

Resumen

Se obtuvieron los valores medios, desviación estándar, mínimos y máximos de cada parámetro de laboratorio, determinándose los porcentajes de valores anormales de cada uno, y obteniéndose, entre otros, el porcentaje de casos con linfopenia. Además, se correlacionaron entre sí los valores absolutos de cada parámetro, tanto al momento del diagnóstico como al inicio del tratamiento dialítico y durante seguimiento mediante el método de coeficiente *r* de Pearson. La significancia de las correlaciones se obtuvo mediante el estadístico *t* de Student. Los valores de los parámetros de laboratorio de los mismos pacientes al inicio del diagnóstico, antes de procedimiento dialítico y durante el seguimiento se compararon también mediante la prueba de *t* de Student para muestras pareadas. Se correlacionaron los casos con y sin linfopenia con los parámetros clínicos observados mediante la prueba de Chi cuadrada.

Para los cálculos estadísticos se empleó el programa electrónico IBM SPSS Statistics v.15, IBM Corp. o las opciones estadísticas de Excel de Microsoft Corp.

Resultados

En el cuadro I se presentan las características generales de la población estudiada con anotación de los diagnósticos asociados a la ERET y su distribución de acuerdo al sexo del paciente. Con excepción de los casos asociados a uropatía obstructiva, no existieron diferencias significativas en la distribución de los diagnósticos. En el grupo de uropatías obstructivas en el hombre se encuentran los casos de cáncer de próstata (4), uropatía obstructiva postinflamatoria (10), hipertrofia prostática benigna (11) y litiasis en vías urinarias (12 casos). Estos últimos predominaron claramente sobre los casos de litiasis en las mujeres (12 frente a 3).

En el cuadro II se presentan los valores medios, desviación estándar, valor mínimo y máximo para cada uno de los parámetros relevantes de biometría hemática y química sanguínea al ingreso. Todos los pacientes, excepto uno con 14.2 g/dL, tenían anemia de moderada a severa; solo 6/190 (3 %) tenían leucopenia ($< 4000/\mu\text{L}$), mientras que 61/190 (32 %) tenían leucocitosis ($> 11000/\mu\text{L}$) y 123/190 (65 %) cursaban con leucocitos dentro de lo normal. En relación a los linfocitos, 89/190 (47 %) tenían linfopenia ($< 1000/\mu\text{L}$) y 23 (12 %) cursaban con linfopenia de $< 500/\mu\text{L}$. Todos los valores de creatinina se encontraban por arriba de lo normal y solo en un paciente se reportó cifra de urea normal (20 mg/dL) en el resto se encontró elevada. En 82/147 pacientes (56 %), la albúmina se encontró por debajo de 3.0 g/dL; en los restantes se informó dentro de valores normales.

Se encontró correlación negativa significativa entre los valores absolutos de linfocitos y los valores de urea y creatinina ($p < 0.05$). La cifra de hemoglobina también correlacionó negativamente con las de urea y creatinina ($p < 0.01$). Los leucocitos totales correlacionaron con la cifra de urea y tanto la cifra de esta última como la de creatinina correlacionaron fuertemente entre sí ($p < 0.01$). Por otro lado, no existió asociación significativa de la linfopenia con el sexo del paciente (Chi cuadrada = 3.9; $p > 0.05$) ni con un diagnóstico primario en particular de los asociados a la ERET (Chi cuadrada = 3.8; $p > 0.05$, cuadro III).

De los 190 pacientes iniciales, 75 fueron admitidos para estabilización y eventualmente diálisis. El tratamiento médico consistió inicialmente, según el caso, en dieta hipoproteica, hiposódica, corrección de alteraciones electrolíticas, control de diabetes (insulina, glibenclamida, metformina), antibióticos (ceftriaxona, cefotaxime, ciprofloxacino, levofloxacina), medicamentos antihipertensivos (losartán, telmisartán, amlodipino, captopril, metoprolol), diuréticos (furosemide y espironolactona), omeprazol, raniti-

Cuadro I Características generales y diagnósticos asociados

Parámetro	Masculino	Femenino	<i>p</i>
Sexo	88	102	Rel M:F = 0.86
Edad promedio	55.5	56.1	> 0.05*
Rango	16 – 89	17 – 84	
Enfermedades asociadas a la ERET			
Diabetes mellitus	38 (43 %)	58 (63 %)	< 0.001**
Hipertensión	28 (32 %)	41 (40 %)	
Urop. Obstr/Litiasis	37 (42 %)	7 (7 %)	
Hipotrofia renal	6 (7 %)	2 (2 %)	
Nefropatía primaria no determinada	8 (9 %)	14 (14 %)	
Otros	4 (5 %)	4 (4 %)	

t de Student no pareada

** Chi cuadrada. La significancia de la diferencia depende básicamente de la distribución de los casos de uropatía obstructiva; sin ellos *p* > 0.05

dina, ácido fólico, fumarato ferroso, gluconato de calcio, calcitriol, calcio, eritropoyetina, salbutamol, paracetamol, y otros.

La comparación de las alteraciones tanto hematológicas como bioquímicas iniciales en los pacientes hospitalizados, con los mismos parámetros justo antes de iniciar diálisis, un promedio de 24 días después, mostró cifras comparables de hemoglobina, leucocitos, urea y creatinina en todos los pacientes (*t* pareada). Por otra parte, la albúmina descendió significativamente de 2.9 g/dL (IC95%: 2.7-3.0) a 2.5 g/dL (IC95%: 2.3-2.8; *p* < 0.01) y los linfocitos también descendieron significativamente de 1276/uL (IC95%: 1121-1430) a 990/uL (IC95%: 857-1124; *p* < 0.001), esto, a pesar de que la cifra de leucocitos totales se mantuvo prácticamente igual. El número de casos con linfopenia (< 1000/uL) en esta subpoblación pasó de 30/75 (40 %) a 43/75 (57 %) (Chi cuadrada, 4.510; *p* < 0.05).

A todos ellos se les propuso diálisis. Sin embargo, solo a 59 de ellos se les proporcionó cuando menos un tratamiento dialítico, los 16 restantes solicitaron su alta antes de iniciar la diálisis planeada.

En el cuadro IV se muestran los valores resultantes de la comparación de los exámenes de laboratorio

practicados justo antes y durante el tratamiento dialítico en 41 a 59 pacientes en los que se obtuvieron datos pareados. Los valores que se muestran para los pacientes en diálisis representan el promedio de los estudios tomados durante su seguimiento.

La terapia dialítica se manejó inicialmente de manera intensiva o como diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), dependiendo de las características clínicas generales y de los requerimientos específicos de los pacientes derivados de lo avanzado de la enfermedad, infecciones intercurrentes, otras complicaciones, etc. El tratamiento en general no fue óptimo, derivado de factores administrativos (disponibilidad oportuna de suministros) y/o médicos (infección del catéter peritoneal, etc.). Los pacientes recibieron, además, de diversa forma los medicamentos arriba enunciados para los pacientes hospitalizados.

El tiempo de seguimiento de los 59 pacientes bajo tratamiento dialítico fue en promedio de 186 días (2 a 271 días). El número de controles de laboratorio bajo tratamiento varió de 1 a 7 análisis. Los resultados en general muestran mejoría de todos los parámetros estudiados a pesar de la irregularidad del tratamiento. En especial, es notoria la baja de la urea de un pro-

Cuadro II Parámetros de laboratorio iniciales en pacientes con ERET

	Biometría hemática			Química sanguínea		
	Hemoglobina g/dL	Leucocitos /uL	Linfocitos /uL	Creatinina mg/dL	Urea mg/dL	Albúmina g/dL
X	8.0	10606	1246	12.1	219	2.9
DS	2.1	6552	737	8.2	112	0.6
Mín	3.2	2870	55	1.7	20	0.8
Máx	14.2	50900	3948	44.2	691	4.4
<i>n</i>	190	190	190	190	187	147

medio de 232 mg/dL a 147 mg/dL y que esta baja, acompañada de la baja de creatinina de 15.8 a 11.7 mg/dL promedio, se acompaña de la recuperación de la cifra de linfocitos a pesar de disminución de la cifra de leucocitos y elevación de la cifra promedio de hemoglobina. En término discretos, a pesar de la baja significativa de los niveles de urea y creatinina, ningún caso en diálisis recupera valores normales. Lo mismo puede decirse de la cifra de hemoglobina, la cual si bien se eleva significativamente, no alcanza valores normales en casi ningún paciente, excepto en uno (13.2 g/dL) a pesar de que prácticamente todos los casos recibieron eritropoyetina como parte del tratamiento durante la diálisis.

En el caso de la cifra de leucocitos además de disminuir significativamente de 11095 a 8633/uL promedio, el número de casos con más de 11000 células/uL (valor superior de referencia) descendió significativamente de 20/57 a 8/57 (Chi cuadrada 6.817; $p < 0.001$) y, paradójicamente, el número de pacientes con linfocitos normales subió de 26/58 a 40/58 (Chi cuadrada 6.889; $p < 0.001$) disminuyendo proporcionalmente el número de casos con linfopenia de 32/58 (55 %) a 18/58 (31 %). La linfopenia persistente (< 500 /uL) se observó solo en 6 de estos casos.

Durante el seguimiento de los 59 pacientes en diálisis, se tomaron de 95 a 142 determinaciones laborales diversas. La correlación de todos los análisis tomados en un promedio de 186 días de seguimiento mostró nuevamente las correlaciones negativas significativas entre los linfocitos y la urea ($p < 0.01$) y entre la hemoglobina y la urea ($p < 0.01$) y creatinina ($p < 0.05$) y la positiva entre la urea y creatinina ($p < 0.01$).

La comparación del tipo y frecuencia de infecciones en la población de pacientes estudiados tanto antes como durante el tratamiento sustitutivo mostró que las infecciones se incrementaron significativamente durante este último; de 13 a 54 episodios infecciosos en los 59 pacientes ($p < 0.01$). Sin embargo, el incre-

Cuadro III Distribución de los casos con y sin linfopenia de acuerdo al diagnóstico

Diagnósticos	Linfopenia	Sin linfopenia	Total
Diabetes mellitus	21	26	47
DM + Hipertensión	21	28	49
Hipertensión	10	10	20
Uropatía obstructiva sola	19	15	34
Hipotrofia renal	6	4	10
Nefropatía primaria	1	4	5
Otros	11	14	25
Total	89	101	190

Chi cuadrada = 3.8; $p > 0.05$

mento se debió casi exclusivamente a 30 episodios de peritonitis asociados al empleo de catéter peritoneal (Tenckhoff) para el procedimiento dialítico.

Con el propósito de estudiar la posible trascendencia clínica de la linfopenia observada, se correlacionó el número de episodios infecciosos durante el tratamiento dialítico con la presencia de linfopenia en el momento de la infección, comparándolos con las infecciones en el momento de un estudio hematológico sin linfopenia. En el cuadro V, se presentan los resultados de dicha correlación. Como puede observarse, la presencia de infecciones correlaciona significativamente con la de linfopenia.

El riesgo de infección en presencia de linfopenia es de 54 % y el correspondiente cuando no existe linfopenia es de 20 %. El riesgo relativo (RR) es de 2.644 (IC 95 % = 1.682-4.158) veces el riesgo de una infección en ausencia de linfopenia. La razón de probabilidades (OR) es de 4.57 (IC 95 % = 2.950-7.087).

El valor promedio de los linfocitos en los 54 estudios asociados a una infección fue de 962/uL (IC 95 %;

Cuadro IV Parámetros de laboratorio en pacientes con ERET antes (AD) y durante (diálisis)

	Biometría hemática						Química sanguínea					
	Hemoglobina g/dL		Leucocitos /uL		Linfocitos /uL		Creatinina mg/dL		Urea mg/dL		Albúmina g/dL	
	AD	Diálisis	AD	Diálisis	AD	Diálisis	AD	Diálisis	AD	Diálisis	AD	Diálisis
X	7.7	8.5	11095	8633	1011	1346	15.8	11.7	232	147	2.5	2.4
DS	1.8	1.6	1788	1642	595	570	8.6	5.9	109	65	0.5	0.7
n	57		57		58		59		57		41	
t*	-3.295		2.789		-3.676		4.682		6.861		0.835	
p	< 0.001		< 0.001		0.001		< 0.001		< 0.001		0.411	

*t pareada

Cuadro V Correlación de infecciones con linfopenia en pacientes en diálisis

	Infección	No infección	Total
Linfopenia	34	29	63
Linfocitos normales	20	78	98
Total	54*	107**	161

Chi cuadrada = 19.37; $p < 0.0001$

*54 infecciones en 42 pacientes; **107 estudios en 47 pacientes

791-1134) comparado con el valor promedio obtenido en 107 estudios no asociados a una infección, que fue de 1507 (IC 95 %; 1376-1639); la diferencia entre estos dos grupos es significativa (t de Student para muestras independientes = 4.82; $p < 0.0001$)

Sin embargo, la comparación de los tipos de infecciones que se presentaron durante diálisis tanto con linfocitos normales como con linfopenia revela que no hubo una diferencia significativa en la distribución relativa de las mismas. Es de hacer notar que entre los pacientes con linfopenia se presentaron siete eventos de neumonía; proceso infeccioso que se encuentra ausente en el grupo con linfocitos normales. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó niveles significativos entre ambos grupos mediante la prueba de Chi cuadrada. Los procesos neumónicos se encontraron además, repartidos entre neumonías nosocomiales (3) y adquiridas en la comunidad (4).

No se encontraron diferencias entre los gérmenes aislados en los procesos infecciosos dependiendo de si tenían o no linfopenia ni tampoco se encontró alguna asociación de la linfopenia con algún medicamento en particular de los muchos que recibieron estos pacientes.

Por último, en el cuadro VI, se presentan las características generales de seis pacientes que cursaron con linfopenias persistentes de menos de 400 linfocitos/uL durante diálisis, dos de ellos con cifras de menos de 200 linfocitos/uL. Sin bien todos estos pacientes tuvieron alguna infección asociada, no existió alguna relación particular de la linfopenia extrema con algún tipo particular de diagnóstico primario, con algún germen o proceso infeccioso.

Conclusiones

El grupo de pacientes con ERET estudiados es similar a los que se han reportado por otros autores en adultos en el país² o en el extranjero,³ en donde predominan los pacientes con diabetes mellitus con o sin hipertensión y los pacientes con hipertensión esencial, seguidos de los pacientes con uropatías obstructivas crónicas como diagnósticos primarios asociados a la ERET.

Los pacientes estudiados presentan además características bioquímicas y hematológicas similares a lo reportado en otras series: anemia moderada, leucocitosis, uremia, elevación de creatinina, baja de albúmina y linfopenia.³⁻⁵ Dentro de estos parámetros y de acuerdo con los objetivos del presente estudio, se corroboró que los pacientes con ERET (Estadio 5, KDOQI) frecuentemente cursan con linfopenia, misma que se pudo caracterizar de forma adecuada. En nuestra serie, la linfopenia menor a 1000 linfocitos/uL se observó en 47 % de los 190 pacientes en el momento del diagnóstico, y en 12 % la linfopenia inicial era inferior a 500/uL. Paradójicamente, la linfopenia en estos pacientes se presenta a pesar de que el 32 % del total de pacientes cursaba con leucocitosis de más de 11000/uL. La cifra de linfocitos observada correlacionó inversamente con el incremento de urea y creatinina, al igual que lo hizo la cifra de hemoglobina. En los 190 pacientes iniciales con ERET, la linfopenia no se encontró asociada al diagnóstico primario ni al sexo del paciente lo que presupone una fisiopatología común de la linfopenia en todos los pacientes con ERET independiente del diagnóstico primario.

Llama la atención que una vez ingresado al paciente al entorno hospitalario y habiendo iniciado las medidas de cuidados generales, control de infecciones y dieta especial, la linfopenia se hizo más evidente y aumentó significativamente el número de pacientes con la misma, alcanzando al 57 % de ellos. Al mismo tiempo el porcentaje de pacientes con linfopenia de menos de 500/uL también aumentó de 12 al 24 %. En contraste, las cifras de hemoglobina y leucocitos totales permanecieron estables, al igual que los parámetros bioquímicos relacionados a la ERET antes de

Cuadro VI Pacientes con linfopenia extrema persistente (< 400/uL)

No.	Sexo	Edad	Linfocitos/uL	Diagnóstico primario	Infección asociada
1	F	62	31	Diabetes mellitus	Peritonitis
2	M	75	50	Uropatía obstructiva	Neumonía
3	F	43	211	Hipertensión arterial	Peritonitis
4	F	50	346	Diabetes mellitus	Peritonitis
5	M	64	355	Uropatía obstructiva	Absceso pélvico
6	F	55	381	Hipertensión arterial	Peritonitis

diálisis, con excepción de la albúmina que descendió significativamente de 2.9 a 2.5 g/dL en promedio, en relación a la dieta hipoprotéica terapéutica.

Una vez que el paciente se sometió a alguna modalidad de tratamiento dialítico, se observaron cambios significativos en todos los promedios de los parámetros hematológicos y bioquímicos; la hemoglobina mejoró de 7.7 a 8.5 g/dL, los leucocitos totales bajaron de 11095 a 8633/uL, la urea descendió de 232 a 147 mg/dL, la creatinina también descendió de 15.8 a 11.7 mg/dL y, en contraste, la cifra de linfocitos se incrementó de 1011 a 1346/uL. Paralelamente, en los 59 pacientes que se siguieron, el número de casos con linfocitos normales ascendió de 26 (45 %) a 40 (70 %). Nuevamente se observó una correlación inversa significativa entre el número de linfocitos y el nivel de la cifra de urea al igual que la hemoglobina y la urea.

En conjunto, estos datos proporcionan una imagen sólida del cuadro hematológico de los paciente con ERET tanto antes de tratamiento sustitutivo como durante el mismo, el cual está caracterizado por anemia de moderada a severa (99 %), leucocitos normales o elevados (a expensas de granulocitos; 97 %) y linfopenia (47 %) que tienden a corregirse con el tratamiento sustitutivo.

Como es ampliamente conocido, el paciente con ERET desarrolla anemia de moderada a severa debido a la producción deficiente de eritropoyetina por el riñón, disminución de la sobrevivencia de los glóbulos rojos, alteración del metabolismo del hierro y a factores adicionales “tóxicos” y carenciales que actúan sobre precursores hematopoyéticos.⁶⁻⁸ Así, todos los pacientes estudiados, excepto uno, cursaban con anemia a su ingreso con un valor medio de 8.0 g/dL y aquellos que siguieron a diálisis, experimentaron una mejora leve pero significativa. En general, se espera una mejora de la cifra de hemoglobina hasta alcanzar alrededor de 12 g/dL. La falta de una mejora más sustantiva en este grupo, se debió al empleo irregular de la diálisis, a la inconsistencia en la administración de eritropoyetina y a las dificultades para la obtención de sangre de donación para estos pacientes.

Menos conocidos y más difíciles de interpretar son los cambios que se presentan en la fórmula blanca en ERET. Tal como se acotó previamente, los pacientes estudiados cursaban con leucocitos normales o elevados a expensas de granulocitos y, paradójicamente, alrededor del 50 % de los pacientes cursan con linfopenia de menos de 1000/uL, y el 12 % con linfopenias de menos de 500/uL. Es notorio que el valor de leucocitos totales correlacione directamente con la cifra de urea al tiempo que los linfocitos circulantes correlacionan inversamente con los valores de azoados, especialmente con la urea, lo cual supone una relación directa entre ellos en ambos casos. Por un lado,

la elevación de neutrófilos podría ser resultado de estimulación de la producción similar a un estado de “inflamación aguda” derivada de una acción citotóxica de la urea u otros elementos que se elevan a la par que la urea, (pero que no son medidos normalmente) sobre células no hematológicas y linfocitos, similar a lo que sucede con la línea eritropoyética.⁷⁻⁹ Sin embargo, es muy probable que el efecto de retención de algunas sustancias en el estado urémico sea complejo e indirecto sobre los leucocitos circulantes, ya que los cultivos de linfocitos con suero de pacientes con ERET y otras experimentos similares no han demostrado un efecto citotóxico directo sobre ellos.¹⁰⁻¹¹

Las alteraciones leucocitarias observadas en nuestra serie son similares a las observadas previamente en casos de ERET sometidos a hemodiálisis.^{4,5} Para explicarlas, Papadimitriou *et al.*⁴ especularon que la remoción de los factores tóxicos derivados de la uremia pudiera estar relacionada con los cambios observados en linfocitos y que la adherencia de los neutrófilos a la membrana de diálisis pudiera estar contribuyendo a la baja de la cuenta posterior al procedimiento. Los pacientes en nuestra serie presentaron los mismos cambios y no recibieron hemodiálisis, por lo que la baja de neutrófilos postdialítica no puede estar relacionada solo a factores de adherencia a una membrana de diálisis. Por otro lado, en el estudio y seguimiento de una cohorte de 267 pacientes con ERET, Agarwal y Light⁵ observaron linfopenia y eosinofilia y pudieron correlacionar incrementos agudos de las cuentas leucocitarias con el pronóstico de evolución a enfermedad renal terminal y muerte. La linfopenia sola, por otro lado, se ha correlacionado con la mortalidad de los pacientes con ERET.^{3,5,12,13} La mortalidad no fue analizada en nuestra serie.

A pesar de que la mayor parte de los pacientes cursan con leucocitos normales o elevados, que en teoría serían suficientes para la defensa de infecciones, el hecho de que en el presente trabajo la linfopenia se haya encontrado asociada a infecciones y de que el riesgo relativo de infección en presencia de linfopenia de 2.64 veces el mismo riesgo cuando no existe la linfopenia sugiere que independientemente de los valores de leucocitos neutrófilos, la linfopenia es un factor contribuyente directo al aumento de infecciones en esta población. Por lo tanto, al margen de su causa íntima, la linfopenia constituye un marcador para la posibilidad de infecciones en pacientes con ERET y puede servir de base para protocolos profilácticos de infección en estos casos.

Otros autores han observado además alteraciones funcionales de los linfocitos, alteraciones en la distribución de las subpoblaciones circulantes de los mismos y alteraciones en otros componentes del sistema inmune tanto innato como adaptativo,¹⁴⁻¹⁹ que en con-

junto contribuyen a la susceptibilidad a las infecciones en estos pacientes. En el futuro será necesario llevar a cabo los estudios de función inmune y en especial linfocitaria en relación con el diagnóstico primario con el objeto de determinar claramente las alteraciones funcionales que correspondan al proceso primario y aquellas que corresponden a la retención azoada y de otras sustancias.

También es interesante el observar que a pesar de la linfopenia –que en varios casos fue comparable a lo que se ve en estados avanzados de inmunodeficiencia adquirida– el tipo de infecciones que presentaron estos pacientes es similar a lo observado en pacientes sin linfopenia (excepto, quizás, en lo que se refiere a procesos neumónicos). Este comportamiento distingue la linfopenia de la ERET de la observada en inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas que afectan a los linfocitos, ya que en ellas las infecciones tienden a ser de un tipo específico, diferente de las observadas en pacientes sin alteraciones linfocitarias, por ejemplo: candidiasis, cryptococosis, neumonías por *Pneumocystis carinii*, etc. Estas infecciones no se observaron en nuestros pacientes.²⁰⁻²³

Esta observación lleva necesariamente a establecer la duda razonable sobre si la linfopenia circulante observada es producto de la disminución del número

total de linfocitos o si solo es producto de redistribución de las pozas linfocitarias afectando únicamente a los linfocitos circulantes y no a la masa linfocitaria total corporal (linfopenia facticia), hecho que deberá estudiarse en el futuro.

Por último, es importante señalar que recientemente varios autores han definido un fenómeno de fondo en ERET caracterizado por desnutrición, inflamación crónica y aterosclerosis relacionado con la mortalidad por falla cardíaca.²⁴⁻²⁶ En ese contexto, el fenómeno central en la ERET es la inflamación crónica relacionada con estrés oxidativo y está definida por elevación de reactantes de fase aguda, linfocinas proinflamatorias circulantes y alteraciones hematológicas similares a lo encontrado en el presente trabajo que en conjunto correlacionan con mortalidad. Este concepto permite establecer posibilidades de entendimiento de las alteraciones leucocitarias observadas y de control del fenómeno inflamatorio en ERET y de esa manera poder influir en el futuro sobre su mortalidad.²⁷

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 39:S1-S266,2002 (suppl 1).
2. Cueto-Manzano AM: Peritoneal dialysis in Mexico. Kidney International, 2003;63 Supplement 83:S90-S92.
3. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen Jr WF, Lowrie EG. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1167-1173. DOI: 10.1093/ndt/gfg066
4. Papadimitriou M, Baker LRI, Seitanidis B, Sevitt LH, Kulatilake AE: White Blood Count in Patients on Regular Haemodialysis. British Medical Journal 1969;4:67-69.
5. Agarwal R, Light RP. Patterns and Prognostic Value of Total and Differential Leukocyte Count in Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6: 1393-1399. DOI: 10.2215/CJN.10521110.
6. Caro J, Erslev AJ. Anemia of Chronic Renal Failure. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology. 6th ed. New York, NY: McGraw Hill. 2001:399-405.
7. Babit JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. J Am Soc Nephrol 2012; 23(10):1631-1634. Published online Aug 30, 2012. DOI: 10.1681/ASN.2011111078
8. Babitt JL, Lin, HY. Molecular Mechanisms of Hcpidin Regulation: Implications for the Anemia of CKD Am J Kidney Dis. 2010; 55(4): 726-741. DOI:10.1053/j.ajkd.2009.12.030.
9. Vanholder R1, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int. 2003 May;63(5):1934-43.
10. Daniels JC, Remmers AR Jr, Sarles HE, Fish JC, Cobb EK, Levin WC, Ritzmann SE. Interpretation of nucleic acid synthesis. Studies in renal-failure lymphocytes. J Reticuloendothel Soc. 1970 Sep;8(3):240-7.
11. Stewart E, Miller TE. Host Immune Status In Uraemia. II. Serum Factors and Lymphocyte Transformation. Clin. Exp. Immunol. 1980;41:123-129.
12. Carvounis CP, Manis T, Coritsidis G, Dubinsky M, Serpente P. Total Lymphocyte Count: a Promising Prognostic Index of Mortality in Patients on CAPD Peritoneal Dialysis International, 2000 Vol. 20, pp. 33-38.
13. Cueto-Manzano AM, Quintana-Piña E, Correa-Rotter R. Long-Term CAPD Survival and Analysis of Mortality Risk Factors: 12-Year Experience of a Single Mexican Center. Peritoneal Dialysis International 2003 Vol 21, pp. 148-153.
14. Daniels JC, Sakai H, Remmers Jr AR, Sarles HE, Fish JC, Cobb EK, Levin WC, Ritzmann SE: In vitro reactivity of human lymphocytes in chronic uraemia: Analysis and Interpretation. Clin Exp Immunol 1971; 8:213-227.
15. Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R Vaziri ND: Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. Nephrol Dial Transplant 2010;25: 205-212 DOI: 10.1093/ndt/gfp397

16. Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Naïve and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney International* 2006 70:371-376.
17. Betjes MGH, Langerak AW, van der Spek A, de Wit EA, Litjens NHR. Premature aging of circulating T cells in patients with end-stage renal disease. *Kidney International* 2011;80, 208–217. DOI:10.1038/ki.2011.110.
18. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of Uremia on Structure and Function of Immune System. *J Ren Nutr.* 2012;22(1):149-156. DOI:10.1053/j.jrn.2011.10.020
19. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1526-1533. DOI: 10.2215/CJN.00950208
20. Cole TS, Cant AJ. Clinical experience in T cell deficient patients. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:9. Disponible en: <http://www.aacijournal.com/content/6/1/9>
21. Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(6):1329-41.e2; quiz1342-3. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.047.
22. Dropulic LK, Cohen JI. Severe Viral Infections and Primary Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis.* 2011 Nov;53(9):897-909. DOI: 1093/cid/cir610. Epub 2011 Sep 29.
23. Coelho L, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium avium* complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review. *Braz J Infect Dis* 2014;18(2):196-10.
24. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney International* 2002;62:1524-538.
25. Stenvinkel P, Bárány P: Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 5:32-7.
26. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1684-688.
27. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 [Suppl 8]:33-8.