

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL



ASOCIACION DEL INDICE NEUTROFILO-LINFOCITO Y MORTALIDAD EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL GENERAL DE ECATEPEC DR JOSE MA RODRIGUEZ.

INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MEXICO, HOSPITAL GENERAL
DE ECATEPEC DR "JOSE.MA RODRIGUEZ"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

M. C. LAURA ANGELICA MARTINEZ ROMERO

DIRECTOR DE TESIS

E. EN M.I. JOSE FRANCISCO ALFARO LOPEZ

ASESOR DE TESIS

E. EN M.I. MARCO ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ

REVISORES

E. EN M.I. MARIA DEL CARMEN GARCIA ALCALA

E. C.G. MARIO ALFREDO JARAMILLO GARCIA

E. EN M.I. JUAN A. AVALOS RAMIREZ

M. EN I.C. JESUS DUARTE MOTE

TOLUCA ESTADO DE MEXICO; 2017

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por alentarme día a día a ser mejor, por tantas enseñanzas de vida, solo te puedo decir gracias.... Infinitamente gracias por ser mi madre.

A mi hermano Alejandro, por qué, aunque ya no estás aquí, sé que de alguna forma me acompañaste en los tiempos difíciles, te prometí que terminaría, solo espero que donde te encuentres estés orgulloso de mi.

A César por su apoyo, paciencia y tolerancia en este largo camino llamado residencia, por ayudarme a cumplir mis metas y alentarme a no conformarme nunca con lo mínimo.

TITULO

“ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL GENERAL DE ECATEPEC DR JOSE MA RODRIGUEZ.”

I.INDICE

PORTADA	1
RESUMEN	5
MARCO TEORICO	6-16
JUSTIFICACIÓN.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS.....	19
METODOLOGIA	19-22
DISEÑO DEL ESTUDIO	
UNIVERSO	
MUESTRA	
LUGAR Y TIEMPO	
CRITERIOS DE SELECCIÓN (CRITERIOS DE	
INCLUSION, EXCLUSION Y DE ELIMINACIÓN)	
OPERACIÓN DE VARIABLES	
INSTRUMENTO DE INVESTIGACION	
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROYECTO	
DISEÑO DEL ANALISIS ESTADISTICO	
IMPLICACIONES ETICAS	22-23
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	23
PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.....	23
RESULTADOS.....	23-29
DISCUSION	29-31
CONCLUSIONES	32
RECOMENDACIONES	33
BIBLIOGRAFIA	34-36
ANEXOS	37

RESUMEN

ANTECEDENTES: La enfermedad renal crónica (ERC) es un proceso multifactorial de carácter progresivo e irreversible que frecuentemente conduce a un estado terminal, aumentando la mortalidad cardiovascular, es por ello que se han buscado diversos marcadores de inflamación (IL-6, IL-10, PCR, FNT- α) siendo el índice neutrófilo-linfocito (INL) un marcador de estudio de fácil acceso y bajo costo.

MATERIAL Y METODOS: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, no controlado de 55 pacientes con tratamiento sustitutivo en hemodiálisis a los cuales se les tomó química sanguínea y citometría hemática realizándose cálculo de índice neutrófilo linfocito comparado con otros marcadores.

RESULTADOS: las comorbilidades mayormente asociadas fueron diabetes, hipertensión y tabaquismo, se realizó el cálculo del INL, encontrándose una media de 3.4 ($p=0.092$) para pacientes sobrevivientes y 3.69 para pacientes que fallecieron; la albúmina ($p=0.004$) con significancia estadística.

CONCLUSIONES: dado que el INL no mostro significancia estadística, siendo el único marcador la albúmina que se puede relacionar como predictor de inflamación y asociación con mortalidad

2.- Marco Teórico

Definición

Empezaremos definiendo la enfermedad renal crónica (ERC) como aquellas anomalías estructurales y funcionales presentes por más de 3 meses con implicaciones en el estado de salud, clasificándose de acuerdo a su causa, tasa de filtrado glomerular (TFG) y albuminuria. (1) (Figura 1).

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Figura 1. Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria. Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular: verde, riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios; amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto.
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.
^a La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina.

Epidemiología y causas

La enfermedad renal crónica (ERC) está relacionada directamente con la hipertensión, la diabetes y las dislipidemias, enfermedades que han alcanzado mayores proporciones en nuestro país (2). La ERC es un proceso multifactorial de carácter progresivo e irreversible que frecuentemente conduce a un estado terminal, en el cual la función renal se encuentra deteriorada ocasionando la muerte del paciente o que requiere terapias de sustitución renal (3).

Las causas más frecuentes de ERC son: diabetes mellitus (DM) 43%, hipertensión arterial sistémica (HAS) 17%, glomerulopatías 14.4%, riñones poliquísticos 4.75%, malformaciones congénitas de la vía urinaria 4%, nefropatía lúpica 3.3% y otras 4.4% (2). Se estima que la incidencia de los pacientes con ERC es de 377 casos por millón de habitantes, con alrededor de 52,000 pacientes en terapias sustitutivas, de los cuales el 80% son atendidos en el IMSS, Seguro Popular 15.1%, ISSSTE 11.9%, medio privado 3.9% y hospitales militares 2% (3).

En nuestro país, el problema de la ERC terminal tiene grandes implicaciones y en base a proyecciones, se estima que el número de casos continuara en aumento, para el año 2025 habrá cerca de 212 mil casos y se registrarán casi 160 mil muertes relacionadas a dicha enfermedad. La mortalidad en pacientes con diálisis es de 6.3 a 8.2 veces mayor al compararse con la población general (2).

En México, la insuficiencia renal crónica se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad general y es una de las principales causas de atención en hospitalización en los servicios de urgencias (2).

Enfermedad renal cronica y complicaciones cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC, este riesgo comienza desde etapas tempranas, tomándose incluso el filtrado glomerular como un factor independiente a morbimortalidad, aún grados leves de disfunción renal como la albuminuria reflejando el estado microvascular(2). (Figura 2.) (5)

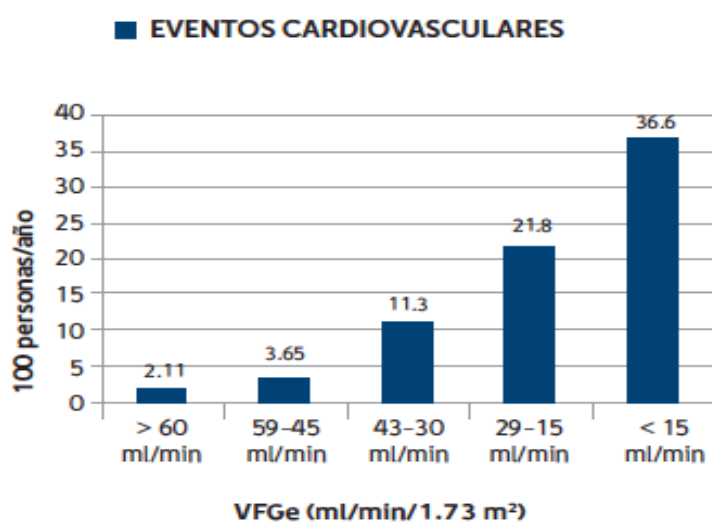


FIGURA 2. Riesgo de muerte cardiovascular según el nivel de velocidad de filtración glomerular estimada (VFGe).

El riesgo cardiovascular aumenta desde 1.4 a 3.4 veces más en pacientes con ERC desde estadios 3a y 5. Representando en etapa 5 una elevada probabilidad de muerte prematura, con todo un amplio rubro de posibilidades desde muerte súbita, infarto agudo al miocardio, falla cardíaca (4, 19).

La interpretación de estudios epidemiológicos sobre ERC es problemática, debido a la gran dificultad para definir la causa de muerte, inicialmente se pensó que el riesgo cardiovascular se asociaba a enfermedades concomitantes (HAS y DM), sin embargo los metaanálisis mostraron que TFG disminuida y albuminuria son factores de riesgo independientes (5).

La hipertensión está presente en el 80% de los pacientes con etapa 5 y 75% presenta datos de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) lo cual refleja cambios por

isquemia secundarios a enfermedad microvascular, esto se puede constatar en las sesiones de hemodialisis presentando episodios de hipotension (4).

La cardiopatía coronaria es causante del 13% de las muertes, cerca del 69% atribuidas a arritmias, siendo la fibrilación auricular la más frecuente, aumentado su presentación hasta 15% por año (5,19).

La carga de enfermedad cardiovascular que presenta esta población no se puede ajustar a la escalas tradicionales dado una subestimación del riesgo cardiovascular por lo cual en las guías KDIGO se realizo una escala de riesgo cardiovascular estratificada según la TFG y albuminuria (1). (Tabla 3.) (5)

A) MORTALIDAD GLOBAL			
RIESGO RELATIVO	ALBUMINURIA 10-29 MG/DÍA	ALBUMINURIA 30-300 MG/DÍA	ALBUMINURIA >300 MG/DÍA
VfGe 90-100 ml/min	Ref	1.5	3.1
VfGe 60-89 ml/min	1.4	1.8	2.7
VfGe 45-59 ml/min	1.7	2.2	3.6
VfGe 30-44 ml/min	2.3	3.3	4.9
VfGe 15-29 ml/min	3.6	4.7	6.6

B) MORTALIDAD CARDIOVASCULAR			
RIESGO RELATIVO	ALBUMINURIA 10-29 MG/DÍA	ALBUMINURIA 30-300 MG/DÍA	ALBUMINURIA >300 MG/DÍA
VfGe 90-100 ml/min	Ref	1.6	3.7
VfGe 60-89 ml/min	1.4	2.0	4.1
VfGe 45-59 ml/min	2.2	2.8	4.3
VfGe 30-44 ml/min	2.7	3.4	5.2
VfGe 15-29 ml/min	7.9	4.8	8.1

TABLA 3. Riesgos relativos de mortalidad global (a) y cardiovascular (b) basados en la velocidad de filtración glomerular estimada (VfGe) y la albuminuria (1)

La enfermedad cardiovascular en esta población tiene una amplia presentación clínica como aterosclerosis, miocardiopatías, valvulopatías entre otras (4). La mezcla de estas patologías crea tanto compromiso cardíaco (HVI, enfermedad valvular y defectos en la conducción) y arterial (rigidez arterial, manifestandose como presión aumentada de pulso con presiones sistólicas elevadas y presiones diastólicas bajas) (5); calcificación arterial con depositos de calcio en la región media asociado a mayor rigidez, dado el desorden mineral óseo existente, pueden exacerbar este deposito (19).

Etiología y factores de riesgo

Están constituidos por todos aquellos hábitos o características biológicas que aumenten la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular, estos se dividen en 3 grupos: causales, condicionantes y predisponentes (6). (Tabla 4.)

Tabla 4. Clasificación de los factores de riesgo cardiovasculares

<p>a) Factores de riesgo causales</p> <ul style="list-style-type: none"> Tabaco Hipertensión arterial Aumento del colesterol total (LDL) HDL bajo Diabetes Edad avanzada <p>b) Factores de riesgo condicionantes</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipertrigliceridemia Partículas de LDL pequeñas y densas Homocisteína sérica elevada Factores protromboticos (fibrinógeno , PAI-I) Marcadores inflamatorios (PCR) <p>c) Factores de riesgo predisponentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Obesidad (IMC> 30) Inactividad física Insulinorresistencia Obesidad abdominal (diámetro cintura cadera > 102cm en varones y > 88cm en mujeres) Historia familiar de cardiopatía isquémica prematura Características étnicas Factores psicosociales Factores socioeconómicos

Los factores causales son los que promueven el desarrollo de la arterioesclerosis y predisponen a enfermedad coronaria, los factores condicionales son los que se asocian a un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica y los factores predisponentes son los que empeoran los factores de riesgo causales (6).

Edad

Es el factor con mayor valor predictivo debido a que la incidencia de enfermedades cardiovasculares aumenta con la edad, con independencia del sexo y la raza, considerándose como factor de riesgo tener más de 45 años para varones y más de 55 para mujeres (6). En el estudio de Méndez-Durán et al. en cuanto al inicio de diálisis es de 40 a 49 años presentando el 22% de la población y en hemodiálisis de 60-69 años con un 26% (3).

Tabaquismo

Esta claramente que hay una relación entre el consumo de cigarrillos y cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad arterial periférica y muerte súbita (6). Los fumadores pasivos tiene un aumento de riesgo coronario de un 10 a 30%; el tabaquismo favorece la aterotrombosis debido a lesión del endotelio por el monóxido de carbono circulante, aumento del fibrinógeno y del factor VII. Lo que aumenta la adherencia y la agregabilidad de las plaquetas (13).

Diabetes Mellitus (DM)

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes diabéticos, la diabetes mellitus favorece la aterotrombosis por mecanismos tales como: perfil lipídico desfavorable (aumento de triglicéridos, descenso de HDL y partículas de LDL pequeñas y densas), hiperinsulinismo, hipercoagulabilidad y aumento de marcadores inflamatorios; presente en el 48% de la población mexicana con enfermedad renal crónica. (2,12)

Hipertension Arterial (HTA)

Las cifras de presión arterial, sistólicas como diastólicas se correlacionan con la incidencia de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares, la misma hipertensión puede ocasionar la proliferación de las células musculares lisas e inducir la rotura de la placa, lo cual aumenta el riesgo cardiovascular si se asocia a hipertrofia del ventrículo izquierdo y microalbuminuria. La HTA sistólica aislada con una presión de pulso elevada es el fenotipo más común de la población en diálisis. (5,6)

Hipercolesterolemia

La relación que existe entre colesterol sérico y la incidencia de cardiopatía isquémica es gradual y este es atribuido a hipercolesterolemia, se considera que niveles de HDL menores de 40mg/dl son factores de riesgo, mientras que concentraciones mayores de 60mg/dl se valoran como protectoras, un descenso de HDL del 1% se asocia a un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica 3-4% a los 6 años.(6,7,13)

Los niveles bajos de colesterol en pacientes con terapia de reemplazo renal se asocian a peor pronóstico, presentando un perfil mas aterogénico; una característica notable en los pacientes uremicos es la pérdida de acción antiinflamatoria de HDL.(14)

Aunado a estos cambios los pacientes con enfermedad renal crónica presentan factores de riesgo denominados no tradicionales relacionados como tal con su enfermedad como lo es la misma uremia, hiperhomocisteinemia, malnutrición, alteraciones del metabolismo del calcio y fosforo, aumentado el estrés oxidativo y con ello la microinflamación crónica. (4,6)

Varios mecanismos se han propuesto que pueden producir daño endotelial en relación con el constante estado de inflamación en pacientes uremicos como se analizara a continuación:

Fisiopatología

Entendidose arterioesclerosis como un engrosamiento y endurecimiento de las arterias, independientemente de su tamaño, habiendose estudiado varias teorías sobre su desarrollo; siendo la trombogénica y la lipídica, ambas englobándose en un punto determinante la disfunción endotelial (7).

El endotelio es una capa monocelular que recubre la superficie luminal vascular, que es capaz de responder a cambios hemodinámicos y señales.

El endotelio está expuesto a 3 tipos de fuerzas: 1) presión de la fuerza hidráulica de la sangre, 2) estrés circunferencial a consecuencia de la vasoactividad de la pared vascular y 3) fuerzas de cizalladura (*shear rate*) resultante de la velocidad de la sangre y el radio vascular, siendo la más importante las fuerzas de cizalladura por que estimula la liberación de agentes vasoactivos e induce cambios en la expresión de diferentes genes, metabolismo celular y morfología de las células endoteliales (7).

Estos agentes liberados por el endotelio pueden tener actividad endócrina y parácrina en el endotelio y a la vez en células musculares, generando procesos citosólicos que activan la enzima sintetasa de óxido nítrico generando óxido nítrico teniendo un efecto vasodilatador, antitrombótico, antiproliferativo, antiapoptótico y antiinflamatorio (13). Cuando el endotelio es activado, hay disminución de óxido nítrico (ON), creando con ello un ambiente proateroesclerótico que facilita la formación y desarrollo de lesiones ateroscleróticas (7). Estas zonas de cizallamiento presentan alta permeabilidad de células y proteínas, entre ellas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), la acumulación en el espacio endotelial genera lipólisis, agregación y oxidación a través de radicales libres, esta modificación facilita el reclutamiento del sistema monocítico-linfocítico (14).

La activación de las células endoteliales se asocia a expresión de proteínas adhesivas de la superfamilia de las selectinas (L-selectina, P-selectina), que unen ligandos de la superficie de leucocitos y estimula la marginación de los monocitos desde el centro del torrente sanguíneo hacia la superficie endotelial (14).

Los macrófagos y linfocitos activados liberan enzimas hidrolíticas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que van a producir el engrosamiento de la lesión vascular, esto se verá acelerado por mayor síntesis de componentes de la matriz extracelular (colágeno, elastina), toda esta acumulación lleva a un nivel citotóxico produciendo muerte celular, zonas de necrosis celular y depósitos lipídicos extracelulares característicos de lesiones avanzadas (14).

Los monocitos y macrófagos de la pared se transforman en macrófagos espumosos al fagocitar a las LDL oxidadas acumulándose en la parte arterial, estos macrófagos se han relacionado como el componente más importante de las estrías grasas, estas células espumosas generan agentes quimiotácticos que activan las células musculares lisas de la capa media emigrando hacia la íntima sintetizando

componentes de la matriz extracelular (colágeno, elastina) lo que reducirá el lumen arterial. (7,11)

Los monocitos circulantes son la primera medida defensiva frente al estímulo inflamatorio desencadenado por la deposición de material lipídico en la capa íntima. En los estadios más evolucionados de las lesiones vasculares se transforman y presentan metaloproteínasa y otras enzimas que lisan material de la unión de las células de las lesiones vasculares lo cual va a facilitar la ruptura. (11,13,14)

Este complejo sistema se ve alterado en pacientes con ERC dado que en ellos predominan cambios secundarios a la enfermedad, como se mencionó en párrafos anteriores, se producen especies reactivas de oxígeno (EROS) siendo el más importante el anión superóxido liberado por los fagocitos reclutados en zonas de inflamación dando un desbalance entre mecanismos proinflamatorios e inflamatorios esta perpetuación puede ser detenida por mecanismos antioxidantes; sin embargo, ante la persistencia se inicia con la cascada de disfunción endotelial. (8)

Otro mecanismo implicado es la presencia de el aumento de ADMA (Asymmetric DiMethyl Arginina) que es conocido como un importante inhibidor de la producción de NO en pacientes urémicos llevando a un mayor deterioro. (5,8)

Este aumento de los niveles de ADMA se debe a una menor actividad de la enzima que la degrada cuando existe falla renal. El aumento de ADMA reduce el gasto cardíaco, aumenta las resistencias vasculares periféricas, proteinuria, presión arterial sistémica y glomerular lo cual forma un círculo vicioso que solo exacerba la disfunción endotelial. (5,8)

El sistema inmune en la uremia ha sufrido ciertas modificaciones evidenciándose con la activación de una subpoblación de monocitos CD14+/ CD16+, estas células se encuentran elevadas aún sin presencia de otros marcadores de inflamación, teniendo características especiales como telómeros más cortos en comparación con otra subpoblación(8); estas células en contacto con el endotelio producen mayor actividad de especies reactivas de oxígeno contribuyendo al desarrollo de aterosclerosis principal causa de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (13).

Manifestaciones clínicas

Cardiopatía isquémica y muerte súbita

El pronóstico de un paciente con ERC y diálisis que sufre un infarto agudo al miocardio es peor si se compara con la población de las presentaciones atípicas y menor uso de exámenes diagnósticos e intervenciones terapéuticas por el temor de reacciones adversas en esta población. La muerte súbita representa el 15% de los registros, asociados a factores como hipokalemia menor a 2mEq/l posterior a sesiones de hemodiálisis, hiperactividad simpática, hipertrofia de ventrículo izquierdo. (7,19)

Enfermedad vascular oclusiva

El 25% de los pacientes en etapa 3,4 y en 50% en los dializados tienen cambios secundarios a enfermedad oclusiva, relacionándose con el tiempo de diálisis, hipoalbuminemia, bajo nivel de hormona paratiroidea, presión arterial pre-dialisis baja. Presentando un 13% de riesgo de amputaciones.(5,7)

Función cognitiva

Las alteraciones cognitivas son mas frecuentes en la ERC, aumentado su prevalencia 10% por cada 10 ml de TFG que se pierde por debajo de 60ml/min; presentan mayor evento de accidentes hemorragicos siendo mas frecuente durante el primera año de iniciado la sustitucion renal (7).

Valvulopatias

La estenosis de la válvula aórtica es 3 veces superior en los dializados, por las alteraciones minerales existentes, en segundo lugar se encuentra la valvula mitral. (5,7)

Marcadores séricos de la aterosclerosis

Hay numerosos marcadores propuestos como predictores de aterosclerosis y su complicación trombótica en los cuales se incluye proteína C reactiva (PCR), interleucinas (IL), y marcadores de trombosis como el fibrinógeno o el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I) (8).

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda que sirve como marcador inflamatorio, se produce en el hígado en respuesta a la IL-6, por lo cual puede influir en la vulnerabilidad vascular, en varios estudios se ha descrito como predictor de eventos coronarios, ictus, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardiaca y mortalidad cardiovascular(10). La PCR puede ser un marcador de aterosclerosis subclínica ya que su valor se relaciona con el grosor de la íntima –media y con el grado de calcificación de las arterias coronarias; sin embargo, en el paciente con uremia los niveles de corte que deben ser tomados para establecer un riesgo aún se encuentra indefinidos, presentando una fluctuación existente día a día, la uremia residual que el paciente puede conservar modifica los niveles, por lo cual no es un parámetro confiable dada las múltiples causas que pueden modificar su concentración (9,10).

Otros de los marcadores que se han estudiado son interleucinas, las cuales abarcan IL-10, IL-6, FNT- α , describiéndose el papel importante que representan por asociarse con el estrés oxidativo en pacientes con ERC; un claro ejemplo es la IL-10, el cual es producido por monocitos y macrófagos, asociándose a tasa de filtración glomerular ya que cuando esta disminuye los niveles de IL-10 aumentan en la uremia teniendo mejor balance inmunológico, ya que es un regulador de citocinas y quimiotacticas. (9,10,14)

Sugiriendo que IL-10 juega un papel importante en la estabilización del endotelio; sin embargo, como se ha descrito por Peter Stenvinkei y cols, su mayor contraparte abarca IL-6 la cual se ha correlacionado con aumento de la mortalidad en ERC dado que su elevación se asocia a mayor IAM, sarcopenia en adultos mayores comprometiendo aun más la respuesta humoral, por último FNT- α asociada al igual que los otros biomarcadores a disfunción endotelial presentando aumento de los niveles en ERC creando mayor resistencia a la insulina, obesidad, promoviendo mayor aterosclerosis. (9,10)

Sin embargo, dado que todos estos biomarcadores presentan rangos costosos y laboriosos, se ha buscado la forma de sustitirse por otros biomarcadores; por lo que se inicio la búsqueda de la relación de leucocitos y neutrófilos asociados a mortalidad en pacientes que incian sustitución de la función renal. A continuación se abordaran los principales estudios que han tratado de establecer esta relación.

Indice neutrofilo-linfocito (INL)

Los eventos cardiovasculares, infecciones, anemia y la malnutrición es reconocido como parte de las complicaciones en pacientes con hemodiálisis, lo cual se ha asociado con incremento de la mortalidad y morbilidad de estos pacientes (19).

Entendiéndose que estos sucesos tenían una base común se trata de tener una evidencia ligada a estrés oxidativo, es por lo cual se inicia el estudio de biomarcadores que sugieran una mayor susceptibilidad tanto micro como macrovascular. Incluyéndose PCR, IL-6, FNT- α (15). Recientemente el INL se ha reconocido como un marcador de inflamación sistémico en patologías como oncología, como el metaanálisis realizado en 2013 por Graeme y cols (33), los cuales relacionaron el INL con características propias de cada tumoración, progresión y respuesta adecuada a tratamiento en cerca de 37, 000 pacientes con un corte de INL mayor a 3.3, asociándose como marcador de respuesta inflamatoria con significancia estadística.

Otros estudios han tomado como base el INL como factor pronóstico en pacientes con cancer operable en tumoraciones solidas como cancer colorrectal, gástrico, esofágico, de hígado y ginecológicos, tomándose como base INL mayores a 5, asociaron INL con el estadio T (TNM) y supervivencia (34).

Halazun y cols (33) mostraron la relación entre los tratamientos recibidos (quimioterapia y radioterapia) y el INL, relacionando el pronóstico con la respuesta al tratamiento y la predicción de supervivencia, tomando como punto de corte un INL mayor de 5.

En el 2014 se inician estudios enfocados con mortalidad cardiovascular de enfermedad vascular periférica, dentro de los mas representativos se encuentra el grupo de Turquía, que apoyan el uso del INL como predictor independiente de mortalidad en aquellos pacientes que presentan isquemia crítica en extremidades así como claudicación intermitente (24).

Todos estos estudios demostraron que la hipótesis de marcadores hematológicos (INL, albúmina y PCR), tienen buena evidencia para tomarse en consideración como valor pronóstico y de bajo costo. En 2015 se iniciaron estudios que involucraban este parámetro como predictor de daño coronario y es así como Zeynep y cols (30) inician este estudio, indicando que no solo los factores tradicionales de riesgo cardiovascular están involucrados, agregándose el INL y el volumen plaquetario como determinantes en la asociación de extensión de enfermedad arterial y calcificación vascular.

Incluso se tomó como base para un estudio como marcador pronóstico en las intervenciones de angioplastia, justificando que el INL se asocia como un indicador para la estratificación de riesgo (35).

Sin embargo, hasta el momento no se habían desarrollado estudios que se enfocaran en patología renal es así como los primeros en dar a conocer la asociación entre el INL y mortalidad fue el grupo Japonés dirigido por el Dr. Tomoko y cols, los cuales en un estudio prospectivo de 86 pacientes dieron a conocer que el INL con valor de 3.72 se asociaba a mortalidad en pacientes con diálisis con una significancia estadística (18).

Posterior a ellos se iniciaron más estudios enfocados en la relación del INL, patología renal y mortalidad; desde estadios tempranos (KDOQI 3 y 4) como Kocyigit y cols (32) quienes evidenciaron que el INL con valor de 3 presentan mayor índice de progresión renal y posterior uso de diálisis peritoneal comparándolo con los marcadores habituales (PCR alta sensibilidad) como más accesible y de bajo costo.

En cuanto al INL y tratamiento sustitutivo de hemodiálisis iniciaron múltiples como marcador de inflamación en comparación con PCR, IL-6, FNT- α , triglicéridos, colesterol, albúmina, hemoglobina, presión arterial, como lo hizo el grupo de Turquía dirigidos por el Dr. Gülay (15) los cuales expusieron que el INL se asocia como buen parámetro de inflamación de fácil acceso y de bajo costo, comparado con otros; al igual que el grupo de Australia (21), el cual trató de utilizar el INL como predictor cardiovascular en todas las causas de mortalidad en pacientes con hemodiálisis contrastándolo con múltiples marcadores.

Georges y cols asociaron el INL como predictor de supervivencia de pacientes con hemodiálisis con un valor de 3.9, con un seguimiento durante tres años en los cuales se hicieron 3 tomas, indicando que el periodo donde se eleva el INL es el primer año, presentado mayor probabilidad de presentar enfermedad vascular cerebral e insuficiencia cardíaca, manteniéndose estable al segundo año, para posteriormente volver a elevar al tercer año siendo esta etapa, donde se presentan mayor número de arritmias, infarto agudo al miocardio y con ello mayor mortalidad en este tipo de pacientes (17).

Es por ello que el grupo de pacientes que tiene tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis en co-morbilidad con enfermedades cardiovasculares consumen un gran recurso de salud y siendo uno de los grupos menos estudiados, dada la razón implícita a la patología del paciente que se toma como un parámetro normal; sin embargo, esto tiene repercusión en la calidad de vida del paciente y en los costos sanitarios, es por ello el interés de valorar este biomarcador y su asociación con la mortalidad en nuestra población.

3. Justificación

Ante la mayor mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica asociado a enfermedades cardiovasculares (ECV) se ha tratado de estudiar diversos marcadores que puedan ofrecer una relación con la supervivencia o predecir complicaciones; es así como se inicia el estudio del índice neutrófilo-linfocito (INL) y su relación en pacientes con cáncer de diversas estirpes, el tratamiento empleado y supervivencia; posteriormente se desarrollo en pacientes con cardiopatía isquémica; finalmente se realizó en pacientes con enfermedad renal en hemodiálisis, diálisis peritoneal, la relación de estadios tempranos y la progresión de enfermedad renal con la supervivencia.

Es por ello que se necesita mayor entendimiento de esta relación en la población mexicana, siendo importante conocer los puntos de corte en comparación con la literatura extranjera, considerendolo un marcador de fácil acceso y bajo costo, dada la importancia que presenta este tipo de enfermedades y la cantidad de recursos que se destinan a esta patología.

Este estudio pretende conocer la relación que existe del índice neutrófilo-linfocito (INL) en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal en hemodiálisis y la relación que existe con la mortalidad, ofreciendo con ello mayor conocimiento de la enfermedad, pudiendo sentar nuevas bases para futuros estudios y conducir a una nueva valoración de este tipo de marcadores.

4. Planteamiento del problema

La enfermedad renal crónica se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad en el país, siendo esta la octava causa de defunción en hombres y la sexta en mujeres en edad reproductiva, la enfermedad renal crónica en México representa una incidencia de 377 casos por millón de habitantes. Las personas con enfermedad renal crónica tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) hasta 30 veces más si se compara con población en general. La excesiva mortalidad de los pacientes en enfermedad renal crónica ha sido atribuida al estado proinflamatorio crónico; este proceso inmunológico ha mostrado una iniciación en la progresión de aterosclerosis, adhesión e infiltración del endotelio vascular.

La etiología de la inflamación sistémica en ERC es multifactorial; diversos estudios han demostrado el rol del estrés oxidativo, con resultados cardiovasculares adversos, este estado protrombótico e inflamatorio asociado a ECV se ha tratado de evaluar usando biomarcadores entre los cuales se han estudiado proteína C reactiva (PCR), IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y recientemente el índice neutrófilo-linfocito (INL), realizándose estudios que correlacionan su valor como predictor de supervivencia en pacientes no solo con enfermedad renal sino en diversas patologías como son cáncer, cardiopatía isquémica y enfermedad renal; las diversas poblaciones estudiadas han presentado esta relación marcando diversos cortes del índice, sin embargo no hay estadística en población mexicana que describa esta relación por lo cual surge la pregunta.

¿Cuál es el índice de relación neutrófilo-linfocito asociado a mortalidad en pacientes en el Hospital General de Ecatepec Jose. María. Rodríguez?

Por lo cual en este estudio se pretende ver la asociación entre el índice neutrófilo- linfocito como parámetro bioquímico, de bajo costo que se puede asociar a mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis.

5. Pregunta de investigación

1. ¿Cuál es la asociación del índice neutrófilo- linfocito y mortalidad en los pacientes con hemodiálisis en el Hospital General de Ecatepec Jose. Ma. Rodriguez?

6.-Hipótesis de trabajo

Dado que es un estudio descriptivo no se realiza hipótesis.

7.- Objetivo general

Evaluar la asociación del índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis.

7.1.- Objetivos específicos

- Evaluar los grupos de edad más afectados.
- Determinar el género más afectado.
- Identificar los factores de riesgo asociado.

8.- Metodología

8.1 .-Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, no controlado.

8.2.- Universo

Pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodialisis.

8.3.- Muestra

Se tomarán todos los pacientes que tengan criterios de inclusión en base a la fórmula con el programa epiDat 4.1 para cálculo de riesgo relativo con los siguientes datos: proporción de expuestos con el evento de interés: 0.32, proporción de no expuestos con el evento de interés: 0.15, riesgo relativo a detectar: 2.13, nivel de confianza o seguridad: 0.95, precisión relativa: 0.6

Tamaño muestral mínimo 35.65.

8.4.- Lugar y tiempo

Todos los pacientes que se encuentren en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodialisis en el Hospital General de Ecatepec Dr. Jose María Rodríguez, enero del 2012 a enero del 2016.

8.5.- Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodialisis del periodo comprendido de enero del 2012 a enero 2016.

- 3 meses de tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis
- Pacientes de 18 a 85 años.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con presencia de infección activa en el momento de la toma de muestra.
- Uso crónico de corticoesteroides (mayor a 3 semanas).
- Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (mayor a 3 semanas).
- Historia de proceso inflamatorio sistémico crónico.
- Antecedente de cáncer de cualquier estirpe y lugar.
- Insuficiencia hepática crónica.
- Enfermedad tiroidea.
- Antecedente de enfermedad hematológica maligna.

- **Criterios de eliminación**

- Pacientes que no se cuente con expediente clínico.
- Paciente que cambie de institución de salud.
- Paciente que cambie de lugar de residencia.
- Paciente que no autorice su inclusión en el estudio

8.6.- Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Tipo de variable
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento al momento actual	Edad cuantificada acorde a fecha de nacimiento	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas.	Genero del paciente	Masculino =1 Femenino=2	Cualitativa nominal
Tabaquismo	Intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco.	Consumo de tabaco anterior al diagnóstico de enfermedad renal por 5 años mínimo	Si=1 No=2	Cuantitativa continua
Diabetes mellitus tipo 2	Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina	Diagnóstico previo de diabetes mellitus	Si=1 No=2	Cualitativa nominal
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad de origen multifactorial caracterizada por presentar cifras tensionales elevadas y	Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica previa al de enfermedad renal (primaria) y posterior	Si=1 No=2	Cualitativa nominal

	repercusion a órgano blanco	al diagnostico de ERC (secundaria)		
Enfermedad renal crónica	Pérdida progresiva e irreversible de la función renal cuyo grado de afección se determine con un filtrado glomerular ≤ 60 ml/min/1.73m ² por 3 meses o más.	Años de diagnóstico de enfermedad renal crónica	Expresado en años	Cuantitativa continua
Glucosa	Azúcar de seis atomos de carbono presente en todos los seres vivos, ya que se trata de una reserva energética del metabolismo celular	Valor obtenido mediante laboratorio con ayuno de 8 horas.	Expresado en mg/dl	Cuantitativa continua
Ácido úrico	Residuo terminal del metabolismo de las purinas y de los ácidos nucleicos	Valor obtenido mediante laboratorio de ácido úrico	Expresado en mg/dl	Cuantitativa continua
Colesterol total	Es un esteroles que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de vertebrados, considerado sustancia esencial en la membrana plasmática	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en mg/dl	Cuantitativa continua
Triglicéridos	Tipo de glicerol que pertenece a la familia de los lípidos, que se forma por la esterificación de 3 grupos OH.	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en mg/dl	Cuantitativa continua
Albúmina	Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, fundamental en el mantenimiento de la presión oncótica .	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en g/dl	Cuantitativa continua
Hemoglobina	Pigmento proteico colorante de los globulos rojos y plasma sanguíneo que permite el transporte de oxígeno en los vertebrados	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en g/dl	Cuantitativa continua
Hematócrito	Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por globulos rojos	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en %	Cuantitativa continua
Plaquetas	Fragmento citoplasmático carentes de nucleos, esenciales en la hemostasia de la sangre de los mamíferos	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en mg/dl	Cuantitativa continua
Neutrófilos	Leucocito que presenta granulaciones citoplasmáticas, que son	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en 10 ³ / mm	Cuantitativa continua

	teñidas por colorantes neutros.			
Linfocitos	Leucocito que proviene de la diferenciación linfocítica de las células madre hematopoyéticas, regulador de la respuesta inmunitaria adaptativa.	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en 10 ³ /mm	Cuantitativa continua
Índice neutrófilo/linfocito	Relación existente entre los neutrófilos absolutos y los linfocitos absolutos	Valor obtenido mediante laboratorio		Cuantitativa continua

8.7.- Instrumento de investigación

Se empleará hoja de recolección de datos (ver anexos).

8.8.- Descripción general del proyecto

- Se incluirán todos los pacientes que se encuentren en el servicio de hemodiálisis, que tengan como mínimo 3 meses de tratamiento sustitutivo de la función renal y que cumplan con los criterios ya establecidos de inclusión.
- Se realizó una sola muestra de sangre con ayuno de 12 horas, las muestras se analizarán en el laboratorio de la institución (ISEM) con el sistema de química integrada Dimension® RxL Max® SIEMENS y las biometrías hemáticas con el sistema Cell Dyn 3700 Abbott.
- Se analizarán los valores de las variables estudiadas y se calculará la media del índice neutrófilo linfocito, encontrando el valor en nuestra población, se contrastará con lo reportado en la literatura analizando las variables propuestas y las modificaciones que estas pudieran dar con respecto a la mortalidad en nuestra población.

8.9.- Diseño de análisis estadístico

Análisis descriptivo: variables cuantitativas con distribución normal se compararán medias con la prueba T de Student, aquellas con distribución no normal se compararán medianas con U de Mann-Whitney.

Software para el análisis estadístico: IBM SPSS version 2.1

9.- Implicaciones éticas

Para la realización de este estudio se tomarán en cuenta los principios básicos científicos aceptados por las declaraciones sobre investigación Biomédica en seres humanos de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, que se establecen como parte de los lineamientos tomados como base en la investigación del Hospital General de Ecatepec José María Rodríguez y se somete a la aprobación del mismo y a las consideraciones del comité de Bioética.

- El paciente podrá retirarse del estudio en cualquier momento, si así lo desea.
- Todos los pacientes podrán rehusarse a la realización del estudio sin que esto afecte la calidad de atención recibida.
- Toda la información se considera como confidencial y únicamente se utilizarán los datos del paciente con fines de investigación.
- Todos los expedientes de los sujetos de investigación cumplirán lo señalado en la NOM para la realización de expedientes clínicos.

10.- Cronograma de actividades

2016

Mes	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGO	SEPTI	OCT	NOV	DIC	ENERO	FEB
Diseño del protocolo			X									
Revisión literatura			X	X								
Correcciones				X								
Presentación					X							
Aprobación					X							
Recolección de datos					X	X						
Revisión y corrección						X	X					
Análisis estadístico							X	X				
Presentación									X			

11. Presupuesto y financiamiento.

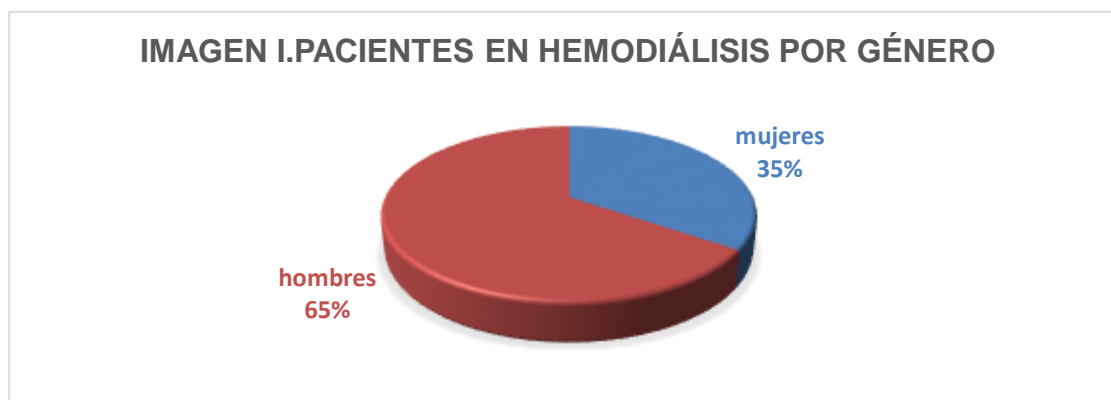
Concepto	Importe	Fecha de probable aplicación
Impresiones	500	Mayo y Junio
Papelería	500	Julio y agosto
Pasajes y traslados	1500	Noviembre
Presentación de tesis e impresiones	2000	Noviembre- Diciembre
TOTAL	4500	Todos los cargos serán cubiertos por el residente

12.- Resultados

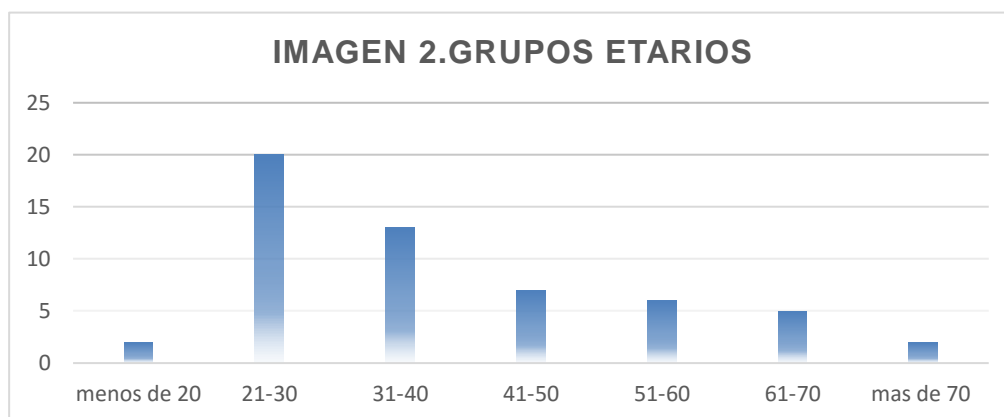
Se realizó un estudio descriptivo el cual de incluyeron pacientes del servicio de hemodiálisis los cuales cumplieron criterios de inclusión, dentro del tiempo comprendido de enero 2012 a enero del 2016.

Demográficos

De un total de 63 pacientes de los cuales estaban recibiendo terapia de sustitución sólo 55 cumplieron con los criterios de inclusión, siendo 8 pacientes excluidos debido a que no tenían como mínimo 3 meses de sustitución de la función renal. Se incluyen 55 pacientes (100%) de los cuales 19 son de género femenino y 36 del género masculino. Ver Imagen 1.

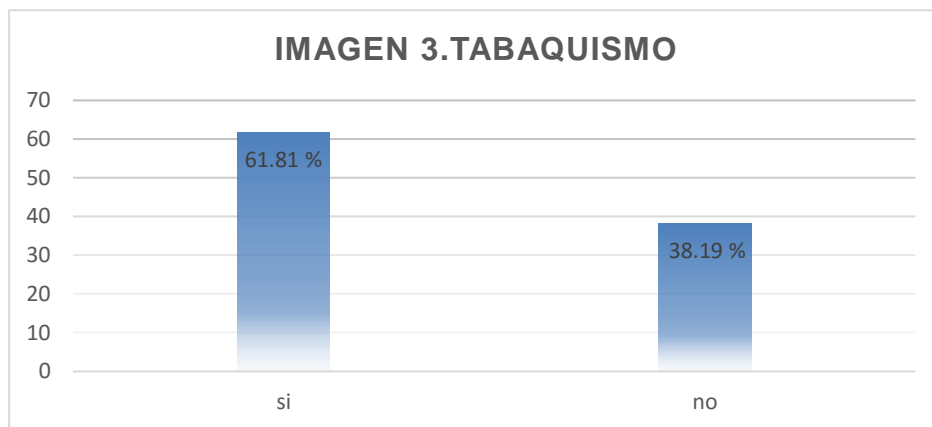


La edad de la población se dividió por décadas encontrándose, en su mayoría correspondiendo a edad entre 21 a 30 años, representando el 36.36% de la población con una edad promedio de 38.44 años. Ver imagen 2.

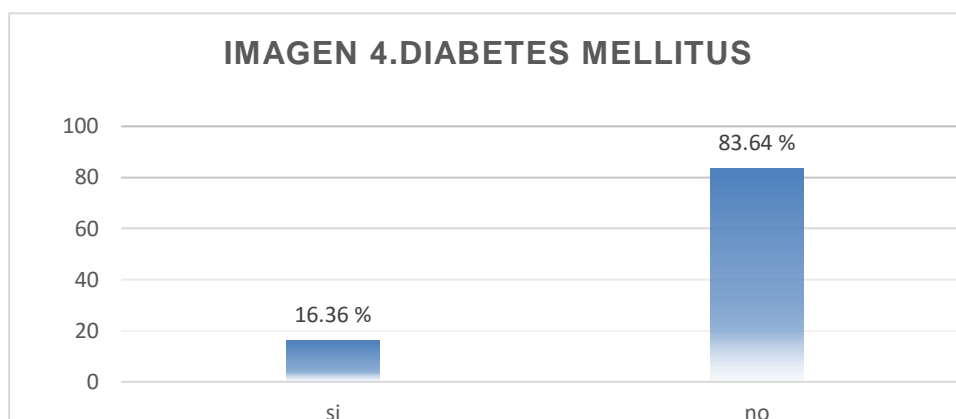


Comorbilidades

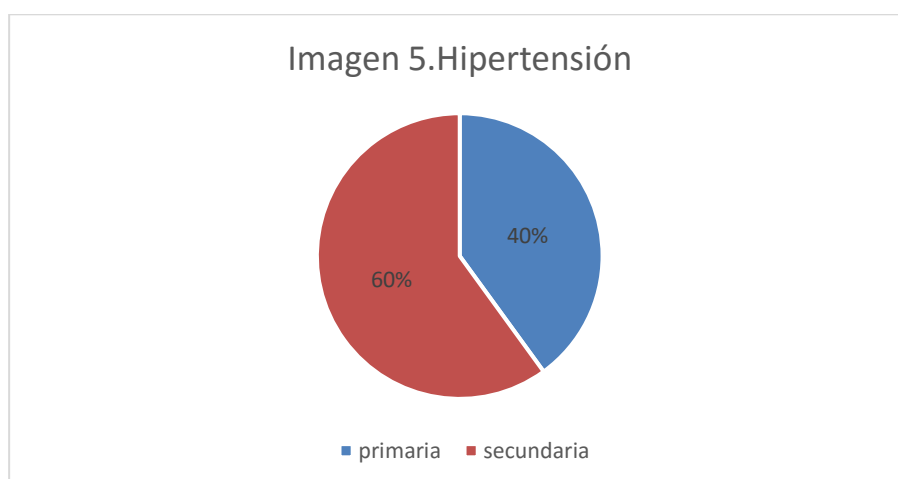
Las comorbilidades mayormente asociadas como factores de riesgo convencionales fueron tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión arterial. En cuanto al tabaquismo, 34 pacientes tenían antecedentes de tabaquismo representando el 61.81 % de la población, siendo en su mayoría hombres 28 y solo 6 mujeres; 21 pacientes no tenían antecedentes con el 38.19% de la población. Ver imagen 3.



En cuanto a Diabetes Mellitus tipo 2 solo 9 (16.36%) pacientes tienen como antecedente esta patología, siendo en su mayoría hombres 7 y solo 2 mujeres; 46 pacientes no tenían antecedente de diabetes representando el 83.64% de la población. Ver Imagen 4.



Hipertensión arterial sistémica se encontraba en el 100% de los pacientes siendo esta en 22 (40%) pacientes de origen primario refiriéndonos a esto como aquellos a los cuales se les hizo el diagnóstico previo al de enfermedad renal; 33 (60%) pacientes presentaron hipertensión secundaria a enfermedad renal, sin embargo no conocemos la etiología de cada una. Ver imagen 5.



Cabe señalar que de la población estudiada resultaron 51 pacientes vivos y 4 fallecidos siendo 3 pacientes masculinos y 1 femenino, dándose los fallecimientos a los 3 años de terapia de sustitución renal con hemodiálisis, siendo en solo un caso secundario a choque séptico y 3 por cardiopatía isquémica.

Se tomaron muestras de citometría hemática y bioquímica clínica con ayuno previo de 12 horas, los cuales reportaron los siguientes parámetros, dada la heterogeneidad de la población se presenta los siguientes datos:

ESTADISTICOS
DE GRUPO

	SOBREVIDA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDAD	NO	4	44.00	29.563	14.782
	SI	51	38.02	15.561	2.179
DURACIONERC	NO	4	4.0000	.81650	.40825
	SI	51	3.2941	1.13656	.15915
GLUCOSA	NO	4	103.25	20.123	10.061
	SI	51	99.73	29.296	4.102
AURICO	NO	4	6.600	2.4138	1.2069
	SI	51	6.206	2.1690	.3037
CREATININA	NO	4	8.375	5.1674	2.5837
	SI	51	10.384	3.9463	.5526
CT	NO	4	133.75	32.898	16.449
	SI	51	148.04	36.293	5.082
TG	NO	4	95.50	66.033	33.016
	SI	51	117.69	79.040	11.068
ALBUMINA	NO	4	3.150	.3000	.1500
	SI	51	3.865	.4422	.0619
HB	NO	4	8.925	1.5064	.7532
	SI	51	9.571	1.7503	.2451
HTO	NO	4	26.450	3.8829	1.9414
	SI	51	29.051	5.3373	.7474
PLAQUETAS	NO	4	239.00	116.060	58.030
	SI	51	233.45	71.795	10.053
NEUTROFILOS	NO	4	4.12	1.081	.540
	SI	50	4.52	6.810	.963
LINFOCITOS	NO	4	1.2250	.55465	.27732
	SI	51	1.4647	.50389	.07056
INL	NO	4	3.69000	1.179463	.589732
	SI	51	3.39200	3.502293	.490419

Encontrándose un promedio de índice neutrófilo-linfocito de 3.39 para los pacientes sobrevivientes y de 3.69 para los pacientes que fallecieron.

PRUEBA DE T STUDENT

EDAD	Se han asumido varianzas iguales	3.345	.073	.691	53	.493	5.980	8.656	-11.381	23.342
	No se han asumido varianzas iguales			.400	3.132	.715	5.980	14.941	-40.459	52.419
DURACIONERC	Se han asumido varianzas iguales	.464	.499	1.213	53	.231	.70588	.58201	-.46147	1.87324
	No se han asumido varianzas iguales			1.611	3.976	.183	.70588	.43817	-.51363	1.92539
GLUCOSA	Se han asumido varianzas iguales	.040	.843	.235	53	.815	3.525	14.983	-26.527	33.576
	No se han asumido varianzas iguales			.324	4.074	.762	3.525	10.865	-26.429	33.478
AURICO	Se han asumido varianzas iguales	.018	.894	.348	53	.730	.3941	1.1338	-1.8800	2.6682
	No se han asumido varianzas iguales			.317	3.391	.770	.3941	1.2446	-3.3203	4.1085
CREATININA	Se han asumido varianzas iguales	.287	.594	-.961	53	.341	-2.0093	2.0901	-6.2015	2.1829
	No se han asumido varianzas iguales			-.760	3.280	.498	-2.0093	2.6422	-10.0256	6.0070
CT	Se han asumido varianzas iguales	.335	.565	-.762	53	.449	-14.289	18.749	-51.896	23.317
	No se han asumido varianzas iguales			-.830	3.598	.458	-14.289	17.216	-64.269	35.691
TG	Se han asumido varianzas iguales	.051	.822	-.545	53	.588	-22.186	40.688	-103.796	59.424
	No se han asumido varianzas iguales			-.637	3.709	.561	-22.186	34.822	-121.931	77.558
ALBUMINA	Se han asumido varianzas iguales	.284	.596	- 3.161	53	.003	-.7147	.2261	-1.1681	-.2613
	No se han asumido varianzas iguales			- 4.404	4.102	.011	-.7147	.1623	-1.1609	-.2686
HB	Se han asumido varianzas iguales	.050	.825	-.716	53	.477	-.6456	.9022	-2.4551	1.1639
	No se han asumido varianzas iguales			-.815	3.667	.465	-.6456	.7921	-2.9259	1.6347
HTO	Se han asumido varianzas iguales	.261	.612	-.951	53	.346	-2.6010	2.7341	-8.0850	2.8830
	No se han asumido varianzas iguales			-	3.950	.280	-2.6010	2.0803	-8.4059	3.2040
PLAQUETAS	Se han asumido varianzas iguales	1.881	.176	.142	53	.887	5.549	38.944	-72.562	83.660
	No se han asumido varianzas iguales			.094	3.183	.931	5.549	58.895	-175.940	187.038
NEUTROFILOS	Se han asumido varianzas iguales	.174	.678	-.117	52	.908	-.401	3.438	-7.299	6.497
	No se han asumido varianzas iguales			-.363	32.342	.719	-.401	1.104	-2.650	1.848
LINFOCITOS	Se han asumido varianzas iguales	.281	.598	-.911	53	.367	-2.3971	.26320	-.76762	.28820
	No se han asumido varianzas iguales			-.838	3.400	.457	-2.3971	.28616	-1.09267	.61325
INL	Se han asumido varianzas iguales	.463	.499	.168	53	.867	.298000	1.772305	-	3.852793
	No se han asumido varianzas iguales			.389	8.345	.707	.298000	.767003	3.256793	2.054079
									1.458079	

Donde se encuentra a la albúmina como único parámetro que muestra significancia estadística

Para evaluar el papel de las diferentes variables y su asociación con mortalidad, se realizó la prueba de Kolmogorov- Smirnov con la finalidad de identificar las características de la distribución de los datos, sin identificarse entre las variables una distribución normal dadas las características de la población por lo cual se dio el análisis de las variables cuantitativas mediante U de Mann Whitney.

Mediante el análisis U de Mann Whitney, se investigó las variables sobre edad, glucosa, ácido úrico, creatinina colesterol, triglicéridos, albumina, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, neutrófilos, linfocitos y el índice neutrófilo-linfocito. (Tabla 6)

Tabla 6.-Resultados de variables de U de Mann Whitney de Variables cuantitativas

<i>Variable</i>	Media	RIC	UMW	P
<i>Edad</i>	38.4	25-49	100.5	0.961
<i>Glucosa</i>	99.98	86-104	84	0.559
<i>Ácido úrico</i>	6.23	4.4-7.7	86	0.604
<i>Creatinina</i>	10.23	7-13	68.5	0.277
<i>Colesterol</i>	147	120-170	74.5	0.373
<i>Triglicéridos</i>	116	67-148	89.5	0.685
<i>Albúmina</i>	3.81	3.6-4.1	14.5	0.004
<i>Hemoglobina</i>	9.52	8.3-10.4	79.5	0.465
<i>Hematócrito</i>	28.86	25-31	68	0.270
<i>Plaquetas</i>	233.85	181-271	99	0.923
<i>Neutrófilos</i>	4.5	2.7-4.29	69	0.306
<i>Linfocitos</i>	1.45	1.2-1.8	80.5	0.486
<i>Indice NL</i>	3.41	1.89-3.4	50	0.092

En el análisis de bivariado de X², se utilizó para las variables cualitativas como son género, tabaquismo, diabetes, se muestran los resultados. (Tabla 7)

Tabla 7. Resultados Chi-Cuadrada de variables cualitativas

Variable	vivo	muerto	X2	RR (95%)	P
Genero	51	4	0.677	1.636(0.158-16.901)	0.679
Tabaquismo	51	4	0.613	0-594 (077-4.569)	0.613
Diabetes mellitus	51	4	0.844	1.095 (1.002-1.197)	0.358

13.-Discusión

El presente estudio se realizó a partir de la observación de los pacientes con enfermedad renal crónica, presentan un aumento de mortalidad hasta 10 a 20 veces mayor comparado con pacientes que no presentan esta patología (15).

Hay numerosos marcadores propuestos como predictores de aterosclerosis y su complicación trombótica en los cuales se incluye proteína C reactiva (PCR), interleucinas (IL) y marcadores de trombosis como el fibrinógeno o el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I) (8). Sin embargo, estos marcadores no están disponible en todas las poblaciones, es por lo cual se toma el índice neutrófilo linfocito como un marcador de fácil acceso y bajo costo (21).

Las variables sociodemográficas como es la edad en nuestra población se tiene una media de edad de 38.44 años; contrastando con otros estudios, los cuales mencionan que la población analizada tiene mayor edad, con medias de 53 años (30), 50 años (32) y 64 años (25); encontrando que nuestra población afectada es un grupo etario en edad productiva. El género que se encontró en mayor proporción afectada es el masculino con 36 pacientes, representando el 65% de la población; el genero femenino con 19 pacientes, representó el 35% de nuestra población, en comparación con lo estudios de Turkmen y cols (23), donde al igual que en nuestra población, se muestra que el género mas afectado es el masculino con un 36%, representando incluso en otras series hasta el 75% de la población (25).

En relación a comorbilidades mayormente asociadas como factores de riesgo convencionales fueron tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. En cuanto al rubro de tabaquismo se evidencio que el 61.81% de nuestra población tenían antecedente de tabaquismo años anteriores, siendo en su mayoría por mas de 5 años, afectando mayormente al genero masculino (28 pacientes) y solo 6 mujeres. En el estudio de Kocyigit y cols (32) se encontró que el tabaquismo se presento solo en 9 pacientes y 12 pacientes por el grupo Turco (26), lo cual nos muestra que la población de estudio tienen mayor consumo comparado otras poblaciones, como mencionamos en el marco teórico esto favorece la aterotrombosis debido a lesión del endotelio por el monóxido de carbono dando mayor disfunción endotelial.

La diabetes mellitus se presentó en el 9% representando el 16.36% siendo en su mayoría del género masculino (7 pacientes) y 2 del género femenino, equiparando con los estudios de Akihiko y cols (25) el cual tiene cerca del 30% o la población de New York que presenta el 52% (17), no coincidiendo con los reportes en la población estudiada, quizá debido a que los factores asociados a diabetes mellitus pueden exacerbar el daño endotelial y la baja supervivencia de esta población.

La hipertensión arterial se encontró en el 100% de nuestra población siendo esta de origen primario en 22 (40%), entendiéndose a esta como aquellos pacientes a los cuales se les realizó el diagnóstico previo al de enfermedad renal y el 33 (60%) aquello con hipertensión secundaria a la enfermedad renal, desconociéndose la etiología de la patología, como en otras series las cuales reportan que cerca del 25% se asocia a hipertensión arterial, glomerulonefritis 15%, nefrolitiasis en el 10% como desconocidas en el 15%, uno de los únicos estudios en población mexicana que presenta es el estudio hecho por el grupo de Méndez- Duran (3), la cual reporta que de las causas de ERC y sustitución renal siendo la primera causa la diabetes mellitus (DM) 43%, hipertensión arterial sistémica (HAS) 17%, glomerulopatías crónicas 14.4%, no determinadas 9.2% riñones poliquísticos 4.75%, malformaciones congénitas de la vía urinaria 4%, nefropatía lúpica 3.3% y otras 4.4%. Por lo cual se debería hacer más énfasis en conocer la etiología de la enfermedad renal en nuestra población con posibles estudios futuros.

Comparando las comorbilidades por análisis bivariado se demuestra que no hay una correlación con la mortalidad en este tipo de pacientes, ya que no se encontró una significancia estadística, equiparándola con otras poblaciones donde se ha evidenciado que la hipertensión tiene significancia estadística con $p=0.01$ (15) y la diabetes mellitus $p=0.001$ (17) o $p=0.001$ (20), y tabaquismo con $p=0.02$ (18), quizá por la población tan heterogénea con la que se cuenta y el tamaño de la muestra.

En los parámetros bioquímicos encontramos que, en la glucosa, ácido úrico, creatinina, colesterol y triglicéridos, niveles de hemoglobina, hematocrito, plaquetas neutrófilos y linfocitos, así como el índice neutrófilo-linfocito no se obtuvieron una significancia estadística.

Evidenciándose que el índice neutrófilo/linfocito (INL) encontrado en nuestro estudio se comporta como en otros estudios con una media de 3.39 en pacientes sobrevivientes y en pacientes que fallecieron presentaron una media de 3.69, como lo referido en la cohorte de Zeynep (30) con un valor de 3.3, Brendon (21) 3.0 y Tomoko (18) 3.7. Por lo cual nuestro análisis representaría uno de los primeros reportes en población mexicana que menciona este índice. No obstante el INL presentó una $p=0.092$; lo cual no presenta significancia estadística en la población estudiada, quizá debido al tamaño de la muestra y a la población tan heterogénea, pudiéndose aumentar a 61 pacientes como mínimo como en el estudio por el Dr. Turkmen (23) que presentó una p significativa de 0.02, siendo esta una de las pocas estudios con

una población tan reducida concluyendo que en efecto el INL es un predictor independiente del estado inflamatorio del paciente.

La albúmina fue el único parámetro bioquímico que presenta significancia estadística ($p = 0.004$) que se relaciona como predictor independiente de inflamación en ERC en nuestra población, al igual como se muestra en otros análisis con significancia estadística de $p=0,022$ (20) y $p=0.001$ (17). En el estudio realizado por Akihiko en el 2013, relaciona la hipoalbuminemia ($<3.5\text{g/dl}$) y se compara con la escala pronóstica de Glasgow (la cual incluye el INL) siendo esta equiparable como predictor de mortalidad, en cuanto a nuestra población estudiada presentando 3.86g/dl en aquellos que sobrevivieron y en pacientes que fallecieron en promedio 3.1g/dl estableciendo una diferencia debido a que el estudio por Akihiko, los pacientes tenían 5 horas de tratamiento sustitutivo a la semana comparado con nuestra población que tiene 3 horas 3 veces a la semana, no mencionando el tipo de filtro lo cual esto puede intervenir en los resultados.

No obstante, no se habían realizado estudios con albúmina sérica como marcador en pacientes con ERC y hemodiálisis. Es así que en 2015 se realiza un estudio dirigido por el Dr Malhotra (22), donde se compara en dos cohortes el INL, albumina y PCR de alta sensibilidad, mostrando significancia estadística para el INL ($p=0.0001$) asociado a albumina ($p=0.0001$), siendo estos dos parámetros mas factibles que en una PCR de alta sensibilidad y de muy bajo costo predictores de inflamación en ERC.

14. Conclusiones

- La edad de nuestra población afecta a pacientes más jóvenes en comparación con otros estudios.
- El género más afectado es el masculino.
- El antecedente de tabaquismo se presenta mayormente en nuestra población, principalmente en el género masculino.
- La diabetes mellitus esta menos presente en nuestra población con ERC en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis.
- La hipertensión arterial sistémica está presente en el 100% de nuestra población.
- Desconocemos la etiología de la enfermedad renal crónica.
- Las comorbilidades asociadas no tienen inferencia en la mortalidad del paciente en hemodiálisis.
- El índice neutrófilo linfocito (INL) de nuestra población no es estadísticamente significativo ($p=0.092$), con lo cual no podemos establecer que este sea un predictor de inflamación y mortalidad en los pacientes con ERC en hemodiálisis.
- La albumina es un predictor de inflamación y por tanto de mortalidad en pacientes en ERC en hemodiálisis.

15.- Recomendaciones

- Mejorar la prevención primaria de los pacientes con comorbilidades como son diabetes, hipertensión con la finalidad de evitar complicaciones como lo la ERC, debido a que nuestra población se encuentra en edad productiva, teniendo mayor peso en los recurso de salud.
- Elegir la población apta para el tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis.
- Todos los pacientes en hemodiálisis deberían tener un seguimiento de las comorbilidades existentes.
- Los pacientes con hemodiálisis deberían ser manejados en conjunto con nefrología, medicina interna y nutrición.
- Los estudios de biometría hemática y bioquímica deberían realizarse con mayor periodicidad para incidir en la calidad de vida del paciente evitando complicaciones.
- Utilizar escalas pronosticas en pacientes de hemodiálisis.
- Aumentar los protocolos de estudios enfatizados en conocer la etiología de la enfermedad, ya que se desconoce en nuestra población.

16. Bibliografía

- 1.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
- 2.- Tratamiento sustitutivo de la función renal. Diálisis y Hemodiálisis en la insuficiencia renal crónica. México: Secretaría de Salud; 25 de septiembre 2014.
- 3.-Mendez A, Méndez F, Tapia T, et al Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl*, 2010;31(1):7-11.
- 4.-Caplin Ben, Wheeler David, *Chronic Kidney Disease: Cardiovascular Complications*, Practical Nephrology, Springer, 2014: 589-601.
- 5.-Orozco B Rodrigo, Enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica, *Rev.Med. Clin. Condes*: 2015;26(2) 142-155.
- 6.-Lahoz Carlos, La aterosclerosis como enfermedad sistémica, *Rev Esp Cardiol*.2007;60(2): 184-195.
- 7.- Badimon J.J, et al, Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria, *Clin invest Arterioscl* 2002; 14(5): 258-271.
- 8.- Ojeda R, Aljama P, Microinflamación crónica y daño endotelial en la uremia, *Nefrología* 2008,6,583-586.
- 9.-Meuwese L, Stenvinkel P et al, Monitoring of inflammation in patients on dialysis: forewarned is forearmed, *Nat.Rev. Nephrol*(2011):7, 166-176.
- 10.-Stenvinkel Peter, et al, IL-10, IL-6 and FNT- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia-The good, the bad and the ugly, *Kidney International* vol 67,(2005): 1216-1233.
- 11.- Soehnlein O, Multiple roles of neutrophils in atherosclerosis, *Circulation Research*, 2012;875-884.
- 12.-Mora-Fernandez C, Macias H, et al, Fisiopatología de la nefropatía diabética, *SENEFRO* 2008,1(1):28-38.
- 13.-Libby Peter, Histoy of Discovery: inflammation in atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(9): 2045-2051.
- 14.- Libby Peter, Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 2002,420:868-874.
- 15.-Gülay U, Salih I, et al, Neutrophil to Lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease, *Renal Failure*, 2013; 35 (1):29-36.

- 16.-Turkmen K, Ozcicek F, et al,The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and vacular calcification in end-stage renal disease patients,Hemodialysis international 2014;18:47-53.
- 17.-Georges O,Malhotra R et al,Neutrophil-lymphocyte ratio as a novel predictor of survival in chronic hemodialysis patients,Clinical Nephrology 2016;1-7.
- 18.-Tomoko A, Sawako K, et al, Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study, Clin Exp Nephrol,Springer,2014:1-6.
- 19.- Whitman I, Feldman H and Deo R, CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches, J Am Soc Nephrol 2012;23:1929-1939.
- 20.- Yalcin S, Mahmut I, et al, Neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts cardiovascular events in patients with chronic kidney disease, Clin Exp Nephrol, 2013; 17: 532-540.
- 21.-Brendon L, Leather N, et al, Neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all cause mortality in hemodialysis patients, Renal Failure, 2015;1-7.
- 22.- Malhotra R, Marcelli D, et al, Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio and serum albumin levels with C-Reactive Protein in hemodialysis patients: results from 2 international cohort studies,Nephron 2015;130:263-270.
- 23.-Turkmen K, Guney I, The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients, Renal Failure,2012;34(2):155-159.
- 24.- Mehmet E, Huseyin A, et al, The predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease, Journal of Cardiology,2014;64: 371-376.
- 25.- Akihiko K, Takayuki T, et al, A comparison of systemic inflammation-based prognostic scores in patients on regular hemodialysis, Nephron Extra 2013; 3: 91-100.
- 26.-Hakki Y, Bozkurt A, et al, Relationship between late arteriovenous fistula (AVF) stenosis and neutrophil- lymphocyte ratio (NLR) in chronic hemodialysis patients, Renal Failure 2014;36(9): 1390-1394.
- 27.-Clausen Rueda C,Lopez-Jaramillo P, et al , Inflammation but not endothelial dysfunction is associated with the severity of coronary artery disease in dyslipidemic subjects,Mediators of Inflammation 2009; 1-9.
- 28.-Cankaya E, Bilen Y, et al, Neutrophil-Lymphocyte ratio is significantly decreased in preemptive renal transplant patients, Transplantation Proceedings, Elsevier, 2015;47:1364-1368.
- 29.- Salih I, Ulusual O, et al, The effect of biocompatible peritoneal dialysis solutions on neutrophil to lymphocyte ratio, Renal Failure 2014; 1-5.

- 30.- Zeynep B, Ugur B, et al, Hematological parameters can predict the extent of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease, *Int Urol Nephrol*, Springer,2015;47: 1719-1725.
- 31.- Balta S, Demirkol S and Kukuk U, The neutrophil lymphocyte ratio level in patients with end-stage renal disease, *Hemodialysis international* 2014;18: 215-217.
- 32.- Kocyigit I, Eroglu E, Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease, *JNephrol* 2013; 26(02): 358-365.
- 33.- Graeme J, Charles K, et al, The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013;88 :218-230.
- 34.- Walsh SR, Cook EJ et al, Neutrophil-lymphocyte as prognostic factor in colorectal cancer, *Journal of Oncology* 2005; 91(3): 181-184.
- 35.- Chan C, Puckridge P, et al, Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia, *Journal of Vascular Surgery* 2014; 1-8.
- 36.- Thijssen S, Wystrychowski G, et al, Determinants of serum albumin concentration analyzed in a large cohort of patients on maintenance hemodialysis, *Journal of Renal Nutrition* 2007; 17: 70-74.

17. ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.

Investigador. Dra Laura Angelica Martinez Romero Residente Medicina Interna

Fecha: ___/___/___ Incluido ___ Excluido ___ Eliminado ___

- Datos generales.

Nombre del Paciente:

Edad: ___ años Sexo: Masculino ___ / Femenino ___ Expediente: _____

Comorbilidades:

Tabaquismo: ___ años Diabetes : Si ___/NO ___/

Hipertensión: Si ___/ No ___/ Primaria: ___/ Secundaria: ___/

Diagnóstico de ERC: ___ años.

Parámetros bioquímicos

Química sanguínea	
Variable	Resultado
Glucosa	
Ácido Úrico	
Creatinina	
Colesterol	
Triglicéridos	
Albumina	

Citometría Hemática	
Variable	Resultado
Hemoglobina	
Hematócrito	
Plaquetas	
Neutrofilos	
Linfocitos	
Indice neutrofilo/linfocito	

- Mortalidad. (En caso de aplicar, determinar la principal causa de defunción)

Diagnóstico

final _____.