



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

TITULO

ÍNDICES PLAQUETAS-LINFOCITO Y NEUTRÓFILOS-LINFOCITO COMO MARCADORES DE RESISTENCIA
A LA ERITROPOYETINA Y ASOCIACIÓN CON NIVELES DE HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES
EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. PABLO ENRIQUE CRUZ PEREZ

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. FABIOLA PAZOS PÉREZ



CIUDAD DE MÉXICO

SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



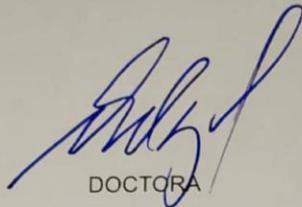
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

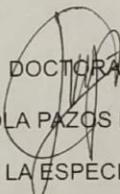
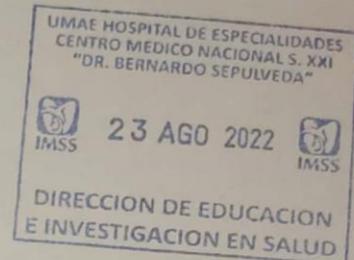
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICES PLAQUETAS-LINFOCITO Y NEUTRÓFILOS-LINFOCITO COMO MARCADORES DE RESISTENCIA
A LA ERITROPOYETINA Y ASOCIACIÓN CON NIVELES DE HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES EN
HEMODIÁLISIS CRÓNICA



DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

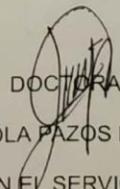


DOCTORA

FABIOLA PAZOS PÉREZ

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

FABIOLA PAZOS PEREZ

MEDICO DE BASE EN EL SERVICIO DE NEFROLOGIA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ACTA DEL COMITÉ LOCAL

1, 11:38 SIRELCS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



SECRETARÍA DE SALUD

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL, SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 27 CI 09 015 034
Registro COBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CBI 023 2037002
RECIBIÓ Lomas, 28 de junio de 2022

Mtra. FABIOLA PAZOS PEREZ

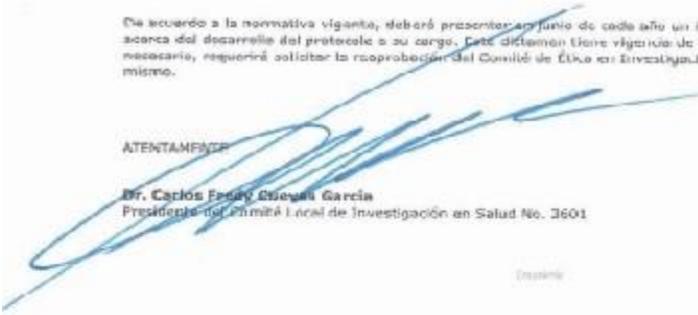
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Índices plaquetas-Infocito y neutrófilos-Infocito versus marcadores de resistencia a la eritropoyetina y asociación con niveles de hierro en pacientes en hemodiálisis crónica** que someto a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional
R-2022-3601-116

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de cumplimiento de los avances acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE



Dr. Carlos Froylán Obregón García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Encomendado

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD

incois.imss.gob.mx/s2/scieis/protocolos/dictamen/43731

AGRADECIMIENTOS

Dirijo mis agradecimientos al gran equipo del servicio de nefrología del CMN Siglo XXI, quienes me forjaron como médico especialista, quienes siempre encontré una lección que aprender en sus palabras, desde aplicarlo al paciente hasta la vida propia.

Sin dudarlo a todas aquellas personas que pusieron su salud en mis manos, que Dios sabe que siempre di lo mejor de mi ser para que mejoraran.

A la Dra. Fabiola Pazos Pérez, tutora de este trabajo, gracias a sus consejos y enseñanza se logró concluir este trabajo.

DEDICATORIAS

Dedico este trabajo a mi hermosa familia, a mi esposa Maritza Coutiño Ruiz, quien me ha apoyado en este camino y a mi hija Ximena por darle sentido a mi vida.

Y a mis padres, Enrique Cruz Macías y Elsa Pérez López, quienes me han convertido en el hombre que soy y que me han inculcado los valores

Índice

	Tema	pagina
1	<u>Identificación</u>	6
2	<u>Resumen</u>	7
3	<u>Marco Teórico</u>	8
4	<u>Planteamiento del problema</u>	13
5	<u>Justificación</u>	14
6	<u>Pregunta de investigación</u>	15
7	<u>Hipótesis</u>	16
8	<u>Objetivos</u>	16
9	<u>Pacientes y métodos</u>	17
10	<u>Diseño del estudio</u>	17
11	<u>Criterios de selección</u>	17
12	<u>Tamaño de la muestra y análisis estadístico</u>	19
13	<u>Definición de variables</u>	20
14	<u>Aspectos éticos</u>	25
15	<u>Resultados</u>	27
16	<u>Discusión</u>	30
17	<u>Conclusión</u>	33
18	<u>perspectiva</u>	33
19	<u>recursos, financiamiento y factibilidad</u>	34
20	<u>Bibliografía</u>	35
21	<u>Anexos</u>	39

1. DATOS DEL ALUMNO	
<p>APELLIDO PATERNO</p> <p>APELLIDO MATERNO</p> <p>NOMBRE</p> <p>TELÉFONO</p> <p>UNIVERSIDAD</p> <p>FACULTAD O ESCUELA</p> <p>CARRERA/ESPECIALIDAD</p> <p>NO. DE CUENTA</p> <p>CORREO ELECTRÓNICO</p>	<p>CRUZ</p> <p>PÉREZ</p> <p>PABLO ENRIQUE</p> <p>(961) 174 11 50</p> <p>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO</p> <p>FACULTAD DE MEDICINA</p> <p>NEFROLOGÍA</p> <p>51823029-8</p> <p>pecp259114@gmail.com</p>
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL:	<p>DRA. FABIOLA PAZOS PÉREZ</p> <p>ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA</p> <p>MÉDICO DE BASE EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI</p> <p>TELÉFONO: 55 56 27 69 00 EXTS. 21452</p> <p>E-mail: drapazos.nefro@gmail.com</p>
3. DATOS DE LA TESIS	
<p>TITULO</p> <p>No. DE PAGINAS</p> <p>AÑO</p> <p>NUMERO DE REGISTRO</p>	<p>ÍNDICES PLAQUETAS-LINFOCITO Y NEUTRÓFILOS-LINFOCITO COMO MARCADORES DE RESISTENCIA A LA ERITROPOYETINA Y ASOCIACIÓN CON NIVELES DE HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA</p> <p>39 P</p> <p>2022</p> <p>2022-3601-116</p>

RESUMEN

Título del protocolo: ÍNDICES PLAQUETAS-LINFOCITO Y NEUTRÓFILOS-LINFOCITO COMO MARCADORES DE RESISTENCIA A LA ERITROPOYETINA Y ASOCIACIÓN CON NIVELES DE HORMONA PARATIROIDEA (PTH) EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA.

Antecedentes: La enfermedad renal crónica (ERC) es una carga sanitaria creciente en todo el mundo y con ello el aumento de la prevalencia del riesgo cardiovascular. La anemia es una complicación frecuente en la ERC y se encuentra asociada a una mayor comorbilidad y mortalidad. Una de las principales causas de anemia es la resistencia a la eritropoyetina, la cual se calcula con el índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE). Los índices plaqueta/linfocitos y neutrófilos/linfocito se han utilizado como marcadores de inflamación, resistencia a la eritropoyetina, daño endotelial y más recientemente como marcador de mortalidad.

Objetivo: Evaluar los Índices plaquetas-linfocito y neutrófilos-linfocito como marcadores de resistencia a la eritropoyetina y su asociación con niveles de PTH en pacientes en hemodiálisis crónica.

Material y métodos: Estudio transversal retrospectivo, que se llevó a cabo en 29 pacientes prevalentes de la unidad de Hemodiálisis del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 01 de enero de 2018 al 01 de marzo de 2022. Del expediente clínico se obtuvieron datos demográficos como edad, sexo y tiempo en hemodiálisis; del expediente de laboratorio se tomaron datos bioquímicos de niveles séricos de: hemoglobina, linfocitos, neutrófilos, plaquetas, hierro, porcentaje de saturación de transferrina, ferritina, Vitamina D, proteína C reactiva, PTH y se calcularon el índice plaquetas-linfocito y neutrófilos-linfocito y el IRE. Se utilizó estadística descriptiva, las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (\pm DE), las variables categóricas se presentarán como frecuencias y porcentajes. Con los índices inflamatorios se realizarán curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y se estableció el punto de Youden. Se realizó un modelo de riesgos por medio de regresión logística bivariada donde se incluyeron las variables índices plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos, ferritina, transferrina, edad, sexo, niveles de PTH, hierro sérico. Se consideró una $p < 0.05$ como significativo, se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.

Resultados: Predomino el sexo masculino, el AUC para el INL fue de 0.645, con punto de corte de 2.7 ($p=0.027$, IC 95% 0.519 - 0.77), con sensibilidad de 78% y especificidad de 50%; para IPL el AUC fue de 0.707, con punto de corte de 147 ($p=0.002$, IC 95% 0.583 – 0.831), con sensibilidad del 80% y especificidad del 42% para diagnóstico de REPO. En el análisis de correlación se encontró correlación moderada del IPL ($R^2=0.45$, $p=0.16$, IC 95% 1.5-14) e INL con proteína C reactiva ($R^2=0.5$, $p=0.007$, IC 95% 0.086-0.583). No se asociaron con mortalidad.

Conclusiones: Los IPL y el INL pudiesen ser considerados como marcadores de resistencia a la eritropoyetina. El INL mayor de 2.7 y el IPL mayor de 147 determinan una alta probabilidad de REPO. Estos índices se correlacionan moderadamente con el estado inflamatorio pero no con mortalidad y niveles de PTH.

II. MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica (ERC) es una carga sanitaria creciente en todo el mundo y con ello el aumento de la prevalencia del riesgo cardiovascular (1). Afecta entre el 8 % y el 16 % de la población mundial (2), la ERC es más prevalente en países de ingresos bajos y medios que en países de ingresos altos (3), en México representa un grave problema de salud pública al ser un trastorno de origen multifactorial y estar fuertemente asociado a las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en nuestra población (diabetes e hipertensión), su impacto en la salud pública se refleja en la alta demanda de recursos humanitarios, económicos y de infraestructura que su tratamiento requiere, también es la segunda causa más importante de años de vida perdidos en Latinoamérica (4). En 2017, se reportó una prevalencia de ERC del 12.2% y 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes en México. Además, la ERC en México está teniendo un gran impacto en las finanzas de las instituciones y en la economía de las familias; en 2014, el gasto en salud anual medio por persona para esta patología se estimó en 8,966 dólares estadounidenses en la Secretaría de Salud, y de 9,091 USD en el Instituto Mexicano del Seguro Social (5). Se ha estimado que alrededor de 6.2 millones de mexicanos con diabetes tienen insuficiencia renal en sus distintas etapas, sin que necesariamente todos ellos sepan que la padecen. Hasta 98% de las personas con ERC por diabetes en México se encuentra en etapas tempranas, cuando por fortuna la ERC es todavía controlable y reversible, sin embargo, en estos datos no incluye a los enfermos que, por otras causas como hipertensión arterial sistémica, enfermedades autoinmunes, infecciones, antecedentes congénitos, problemas obstructivos y daño por fármacos también desarrollan ERC en forma progresiva hasta llegar a las etapas tardías (6).

El diagnóstico de enfermedad renal crónica se establece cuando existe daño renal durante ≥ 3 meses, confirmado por biopsia renal o marcadores de daño renal, con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), o una reducción de la TFG < 60 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$ durante ≥ 3 meses, con o sin daño renal. (7)

Dentro de las complicaciones asociadas a la enfermedad renal crónica las principales son: alteraciones del metabolismo mineral-óseo, alteraciones hemáticas principalmente asociados a anemia, alteraciones endocrinológicas, alteraciones cardiovasculares, alteraciones psicosociales, todas ellas ocasionando mayor aumento de la mortalidad (8).

La anemia es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica y se encuentra asociada a una mayor comorbilidad y mortalidad (9,10), se debe sobre todo a la escasa producción de la hormona glucoproteína eritropoyetina (EPO) (11). Aunque la EPO se puede producir en muchos tejidos del cuerpo, la que se requiere

para la eritropoyesis es generada por las células endoteliales en la proximidad de los túbulos renales. A medida que se pierde la función renal excretora hay un descenso relativo en la producción de EPO el cual se correlaciona con el declive de la tasa de filtración glomerular (12). Por ello, dentro del manejo de la anemia en estos pacientes, se incluye el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). (13-14)

La mayor parte de los pacientes con enfermedad renal crónica presentan un adecuado control de su anemia con dosis medias de estos fármacos. Sin embargo, un porcentaje significativo de ellos (desde un 5% hasta un 10%, según algunos estudios) (15-17) presentan requerimientos más altos de AEE debido a múltiples causas: ferropenia, hemólisis, neoplasia, infecciones, inflamación, deficiencias vitamínicas, tóxicos y diálisis inadecuada (16-17). Esta condición clínica, en su conjunto, se denomina «resistencia a la eritropoyetina», la cual está relacionada con un peor pronóstico en los pacientes en hemodiálisis (17,18). Cabe destacar que es un concepto clínico difícil de definir. Una definición arbitraria, pero basada en datos, son las que aportan las guías europeas de 1999: «Fracaso en obtener los valores objetivo de hemoglobina recibiendo más de 300 UI/kg/semana o 20.000 UI/semana de eritropoyetina» y matizando «o una continua necesidad de esas dosis para mantener el objetivo de niveles de hemoglobina» (19)

Por otro lado, se ha descrito la utilidad del índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE) como un buen marcador de resistencia a la eritropoyetina y un factor asociado a ocurrencia de efectos adversos en hemodiálisis crónica (20-21). Algunos grupos han establecido que un índice de respuesta a la eritropoyetina mayor de 9 UI/kg/semana/g/dl se podría considerar como resistente (22), en un estudio de revisión del colegio de medicina interna de México se estableció que el índice de resistencia a la eritropoyetina es cuando está por arriba de 10 UI/kg/semana/g/dl o cuando no se logra el incremento de hemoglobina mayor a 11 g/dl a pasar de dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis equivalentes a dosis mayores a 500 UI/kg/semana (23). En un estudio se demostró que valores de IRE por encima de 15 UI/kg/semana/g/dl tenían mayor mortalidad. De manera análoga, otros autores han planteado que los requerimientos de eritropoyetina mayores de 109 UI/kg/semana, sin tomar en cuenta los valores de hemoglobina, son un signo de alerta de una posible resistencia a la eritropoyetina (24).

La inflamación es uno de los ejes fisiopatológicos de la enfermedad renal, hoy en día poseemos marcadores de diagnóstico y seguimiento ampliamente reconocidos como la proteína C reactiva, la albumina sérica, la velocidad de sedimentación globular, la ferritina, el factor de necrosis tumoral, apolipoproteína A1, interleucina-1, interleucina-

6, sin embargo, en un escenario socioeconómico como el actual, es importante la búsqueda de marcadores biológicos costo-efectivos (20). Por lo que, extrapolando su utilidad desde otras áreas, se han empezado a utilizar los índices plaqueta-linfocitos y neutrófilos linfocito en el enfermo renal, especialmente como marcadores de inflamación, resistencia a la eritropoyetina, daño endotelial y más recientemente como marcador de mortalidad (25)

Bases fisiopatológicas de los índices

Neutrófilos

Los neutrófilos son fagocitos inmaduros y de vida media corta. Es conocida su capacidad de liberar enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno, contribuyendo activamente en el daño producido durante los procesos inflamatorios. En el territorio vascular, los neutrófilos interactúan con el endotelio liberando diversas proteínas de sus gránulos que generan instrucciones moleculares para reclutar y activar otras células inflamatorias. Además, los leucotrienos, que son parte de su arsenal, se caracterizan por poseer una importante capacidad quimio táctica. Todas estas acciones amplifican el proceso inicial y desencadenan un efecto inmunorregulador importante, Por otro lado, los neutrófilos tienen la propiedad de producir andamiajes de tejido extracelular los cuales están diseñados para atrapar patógenos. Además, en un entorno hiperlipémico los neutrófilos activados pueden empeorar la función del endotelio, creando un feedback positivo pro inflamatorio y disminuyendo la vasodilatación. Más aún, la unión de los neutrófilos con el endotelio favorece la liberación de vesículas secretoras que perpetúan esta disfunción, También se ha relacionado la presencia de neutrófilos activados con la desestabilización de la placa arterioesclerótica a través de radicales libres de oxígeno y algunas proteinasas de la matriz extracelular. Por lo tanto, actualmente se acepta que los neutrófilos activados son elementos clave de la aterogénesis, de riesgo cardiovascular subsecuente y por ser células pro inflamatorias importantes podrían estar asociados a resistencia a la eritropoyetina (26)

Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos celulares sin núcleo derivados de los megacariocitos, las plaquetas interactúan con numerosas células inmunológicas destacando, de entre todas ellas, su relación con las células endoteliales y los leucocitos. En la aterosclerosis la presencia de inflamación inhibe las propiedades anti adhesivas de las plaquetas, por lo que se tiende a una mayor interacción de las plaquetas con el endotelio. Esta circunstancia condiciona una serie de efectos inflamatorios en cascada, análogos a los fenómenos que ocurren en la trombosis

y la hemostasia. Se produce una mayor activación plaquetaria que desencadena la secreción de citoquinas y, a su vez, crea un efecto «llamada» que algunos autores han denominado «endotelio inflamado» (27).

Linfocitos

La influencia de los linfocitos en la aterosclerosis y en la inflamación puede ser tanto deletérea por el efecto de las células Th1 como protectora por la acción de las células Th2 y CD4+ Foxp3+ reguladoras (28). Por un lado, la presencia de colesterol de baja densidad oxidada estimula la activación de células dendríticas que dirigen el balance de células T hacia un predominio de la línea «proaterogénica», comprendida por Th1 o Th17. Por otro lado, los linfocitos Th2 séricos, a través de la interleucina-19 (IL-19), inducirían un estado antiinflamatorio que favorece vías como GATA3 y Foxp3 (29).

Estos índices podrían ser un marcador de desequilibrio inflamatorio en el que existe un predominio de las células efectoras (efecto pro inflamatorio) encabezado por neutrófilos y plaquetas activadas sobre las células reguladoras (efecto antiinflamatorio) en especial los linfocitos CD4, por lo tanto, en este contexto de inflamación crónica la resistencia a la eritropoyetina sería un efecto esperado (30).

En el momento actual existen pocos estudios sobre la relación de estos índices y la resistencia de eritropoyetina. Hay dos estudios representativos, el primero incluye a 104 pacientes pertenecientes a un solo centro en el cual se encontró que el índice plaquetas-linfocitos se asoció de manera independiente con el índice de hiperreactividad de la eritropoyetina en pacientes que están en hemodiálisis (16), el segundo estudio y más grande fue un estudio transversal y multicéntrico donde se estudiaron a 534 pacientes pertenecientes a 4 centros de hemodiálisis en España donde tanto el índice plaquetas-linfocito, como el índice neutrófilos-linfocito se podrían aceptar como marcadores de la resistencia aceptables. El índice plaquetas- linfocito resulto ser un mejor predictor, con un punto de corte de 125.5 resultaría con una sensibilidad del 80.5% y una especificidad del 42.82% (19), en ese estudio se midieron además otras variables como albumina, hierro sérico, ferritina, índice de saturación de transferrina y proteína C reactiva, mostrando adecuada correlación (19).

Los estudios observacionales han demostrado además un vínculo entre el hiperparatiroidismo secundario (HPTS), la anemia y la probable asociación con el índice plaqueta-linfocitos, estudios clínicos recientes han demostrado que el tratamiento del HPTS con activadores de los receptores de vitamina D, calcimiméticos o para tiroidectomía mejoran la anemia. Además, los datos emergentes han indicado que el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), una hormona circulante derivada del hueso que juega un papel crucial en el metabolismo

del fosfato y la vitamina D también está involucrada en la eritropoyesis ineficaz en la enfermedad renal crónica. (31).

Dentro los principales mecanismos patogénicos de la anemia en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario se encuentran: fibrosis de la medula ósea, inhibición de la síntesis de eritropoyetina, inhibición de los progenitores eritroides de la medula ósea, supervivencia a cortada de los glóbulos rojos y niveles elevados de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (32). En el HPTS hay por tanto una resistencia a la eritropoyetina que podría estar asociado con los índices plaqueta-linfocito y neutrófilo-linfocito (32).

Por ello el objetivo de este estudio es conocer los Índices plaquetas-linfocito y neutrófilos-linfocito como marcadores de resistencia a la eritropoyetina y asociación con niveles de PTH en pacientes en hemodiálisis crónica en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI desde 01 de enero de 2018 al 01 de marzo de 2022.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La supervivencia del paciente con ERC presenta variaciones y factores múltiples que comprometen dicha supervivencia de los cuales, las causas cardiovasculares toman el papel principal y dentro de estas la anemia por la frecuencia presentada y la mayor morbimortalidad reportada, por lo tanto, el tratamiento de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis representa un pilar importante para mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes, sin embargo, la resistencia presentada de estos fármacos es problema muy común.

La resistencia a los agentes estimulantes de la eritropoyesis es de característica multifactorial, siendo la inflamación una vía esencial para generar dicha resistencia, por tanto, medir el grado de resistencia y el estado inflamatorio con marcadores diagnósticos y para seguimiento es de gran importancia; actualmente se cuenta con muchos parámetros bioquímicos para medirlo, sin embargo, son de un coste elevado por lo que se buscan parámetros fáciles de obtener con un coste inferior, rápido y accesible. Por lo que, se han empezado a utilizar los índices plaqueta linfocito y neutrófilo-linfocito en el enfermo renal como marcadores de resistencia a la eritropoyetina.

Además, es importante mencionar que en México se desconoce mucha información sobre la incidencia de resistencia a la eritropoyetina, características de la población en hemodiálisis, la asociación de marcadores inflamatorios, y el tipo de terapia de remplazo renal con dicha resistencia, además no hay ningún estudio reportado donde se busque la asociación de los índices plaqueta-linfocito y neutrófilo linfocito con los niveles de PTH, es imprescindible entonces conocer estas probables asociaciones para tener un marcador de resistencia de agentes estimulantes de la eritropoyesis económico y con buena especificidad y sensibilidad para tratar de mejorar el pronóstico en nuestra población.

IV. JUSTIFICACIÓN

La ERC es una carga sanitaria creciente en todo el mundo y con ello el aumento de la prevalencia del riesgo cardiovascular, en nuestro país representa un grave problema de salud pública al ser un trastorno de origen multifactorial y estar fuertemente asociado a las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en nuestra población como lo son la diabetes, la obesidad y la hipertensión arterial sistémica.

Existen múltiples complicaciones asociadas al daño renal crónico principalmente los problemas cardiovasculares y de estas la anemia tiene un papel protagónico por su frecuencia y asociación con una mayor comorbilidad y mortalidad. Actualmente el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis son el pilar principal para el manejo de dicha entidad, sin embargo, es frecuente la resistencia de estos medicamentos en los pacientes, dicha resistencia es de características multifactorial con predominio en los estados de inflamación.

La inflamación es uno de los ejes fisiopatológicos de la enfermedad renal. Hoy en día, poseemos marcadores de diagnóstico y seguimiento ampliamente reconocidos, como la proteína C reactiva, la albúmina sérica, la velocidad de sedimentación globular, la ferritina, el factor de necrosis tumoral, apolipoproteína A-1, interleucina-1 e interleucina-6, sin embargo, en un escenario socioeconómico como el actual presente en nuestro país, es importante la búsqueda de marcadores biológicos costo-efectivos. Por lo que, extrapolando su utilidad desde otras áreas, se han empezado a utilizar los índices plaqueta linfocito y neutrófilo-linfocito en el enfermo renal, especialmente como marcadores de inflamación, daño endotelial y, más recientemente, como predictor de mortalidad.

En el momento actual, existen pocos estudios sobre la relación entre estos índices y la resistencia a la eritropoyetina y de los pocos estudios evaluados no se toma en cuenta la probable asociación con los niveles de paratohormona que según la literatura actual comparten procesos fisiopatológicos que podría corresponder a una peor respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Este estudio nos permitirá asociar valores predeterminados de los índices plaqueta-linfocito y neutrófilo-linfocito con la resistencia a la eritropoyetina y asociaciones con niveles de Paratohormona, para posteriormente poder incidir con estudios de intervención y marcar cambios de conducta terapéutica para el bien de los pacientes.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿son marcadores de resistencia a la eritropoyetina los Índices plaquetas-linfocito y neutrófilos-linfocito y presentan asociación con niveles de PTH en pacientes en hemodiálisis crónica?
- ¿Qué otros factores inflamatorios se asocian al índice de resistencia a la eritropoyetina?

VI HIPÓTESIS

Valores más altos de los Índices plaquetas-linfocito y neutrófilos-linfocito están asociados con resistencia a la eritropoyetina y con niveles más altos de PTH en pacientes en hemodiálisis crónica.

Hipótesis de investigación:

Hipótesis nula: Los índices plaquetas-linfocito y neutrófilos-linfocito están asociados con resistencia a la eritropoyetina y con niveles más altos de PTH en pacientes en hemodiálisis crónica.

Hipótesis alterna: Los índices plaquetas-linfocito y neutrófilos-linfocito no están asociados con resistencia a la eritropoyetina y con niveles más altos de PTH en pacientes en hemodiálisis crónica.

VII OBJETIVO

Evaluar los Índices plaquetas-linfocito y neutrófilos-linfocito como marcadores de resistencia a la eritropoyetina y su asociación con niveles de PTH en pacientes en hemodiálisis crónica.

Objetivos particulares

- Evaluar la asociación de los Índices plaquetas-linfocito y neutrófilos-linfocito con otros marcadores inflamatorios (ferritina, proteína C reactiva, VSG)
- Evaluar la asociación de los Índices plaquetas-linfocito y neutrófilos-linfocito con los niveles séricos de PTH.

VIII MATERIALES Y MÉTODO

1. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes prevalentes de la unidad de hemodiálisis en el periodo comprendido del 01 de Enero de 2018 al 01 de Marzo de 2022.

Características del lugar donde se realizo el estudio: Unidad de hemodiálisis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Área de influencia: Delegación Sur de la Ciudad de México, Guerrero, Chiapas, Querétaro.

IX DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal retrospectivo. Estudio abierto, no aleatorizado.

X CRITERIOS DE SELECCIÓN

i. CRITERIO DE INCLUSIÓN

- Pacientes con enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva de la función renal con hemodiálisis.
- Pacientes que cuenten con biometría hemática completa, perfil de hierro y PTH durante el periodo de estudio.
- Paciente que cuenten con datos demográficos en el expediente clínico.
- Pacientes que tengan registro de dosis y tipo de agente estimulante de la eritropoyesis.

ii. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Causas que modifiquen el recuento de los números absolutos de plaquetas, linfocitos y hemoglobina:
 - Infecciones en los últimos 3 meses
 - Trasmisión en los últimos 3 meses
 - Enfermedades oncohematológicas activas
 - Pacientes bajo tratamiento con esteroides

XI TAMAÑO DE LA MUESTRA

Dado el tamaño de la unidad de hemodiálisis, se realizará cálculo del tamaño de la muestra por conveniencia.

XI ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de las características demográficas y clínicas de los pacientes. Las variables continuas se expresaron como media aritmética \pm desviación estándar (\pm DE), las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes. las variables nominales se estimó como la diferencia de proporciones mediante la prueba Chi cuadrada, estableciendo significancia cuando p sea menor de 0.05. Para el análisis de variables no ordinales se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney, estableciendo significancia cuando p sea menor de 0.05.

Estadística inferencial: Con los índices inflamatorios se estableció una mayor sensibilidad y especificidad con el Índice de resistencia a la eritropoyetina por medio de una curva ROC (*Receiver operating characteristic*), posteriormente se estableció el mejor punto (punto de Youden) para dicotomizar en bajo y alto. Se realizó un modelo de regresión lineal con los mismos índices que expliquen el efecto en el índice de resistencia a la eritropoyetina. Para establecer riesgo de los índices, ya con la dicotomización que ofreció la curva ROC en alto y bajo, se realizó un modelo de riesgos por medio de regresión logística bivariada, donde la variable dependiente se estableció como un Índice de resistencia presente o ausente, dentro del modelo se incluyó las variables en dos categorías de las índices plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos, ferritina, transferrina, edad, sexo, niveles de PTH, hierro sérico.

Para todo lo anterior se consideró estadísticamente significativo todo aquel valor menor de 0.05 y se empleó el paquete estadístico: SPSS versión 25.

XII DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variables dependientes	Unidades de Medición	Rango de medición	Prueba estadística	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición Operacional
Índice de resistencia a la eritropoyetina.	UI/kg/semana/g/dl	Valores por arriba de 10 UI/kg/semana/g/dl	T student	cuantitativa	Unidad que se asocia con resistencia a la eritropoyetina	dosis de eritropoyetina semanales dividido entre el peso y dividido entre la cantidad de hemoglobina sérica, y se define como resistencia por arriba de 10 UI/kg/semana/g/dl
Variables independientes	Unidades de Medición	Escala de medición	Prueba estadística	Tipo de variable	Definición operacional	Definición Conceptual
Índice neutrófilos linfocitos	UL/UL	Numero continuo	T student	Cuantitativa	se calcula dividiendo el número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos	Marcador emergente de inflamación y de resistencia a la eritropoyetina

Índice plaqueta/linfocito	UL/UL	continuo	T student	cuantitativa	se calcula dividiendo el número absoluto de plaquetas entre el número absoluto de linfocitos	Marcador emergente de inflamación y de resistencia a la eritropoyetina
hormona paratiroidea (PTH)	Pg/ml	continua	T student	Cuantitativa	Hormona que regula las concentraciones de calcio en la sangre y los tejidos a través de sus efectos sobre los huesos, los riñones y el intestino	Los parámetros dependen del estadio de la enfermedad renal crónica variando desde 2 hasta 9 veces el valor de referencia. Rangos en una persona normal de 6.7 a 36.8 pg/ml
Tiempo en hemodiálisis	Años totales	Intervalo	T student	Cuantitativa continua	Años cumplidos del paciente en hemodiálisis	Años cumplidos del paciente en hemodiálisis
Albúmina	g/dL	Continua	T student	Cuantitativa	Principal proteína de la sangre, sintetizada en	3.5-4.5 g/dL, niveles ideales de este parámetro bioquímico, que

					el hígado y encargada de transporte de sustancias y nutrientes	nos traduce parte de la nutrición de una persona renal
Hierro sérico	Mcg/dl	continua	T student	Cuantitativa	Mineral necesario para la síntesis de hemoglobina	Es la concentración de hierro en la sangre. Rangos normales de referencia 50 a 170 mcg/dl
Ferritina	Ng/ml	continua	T student	Cuantitativa	Proteína que almacena el hierro en las células y marcador de respuesta inflamatoria	Pacientes en hemodiálisis menor a 200
Índice de saturación a transferrina	porcentaje	continua	T student	Cuantitativa	Índice que mide el porcentaje de hierro que está siendo transportado por la transferrina del	Déficit absoluto de hierro por debajo del 20%

					total de la capacidad disponible.	
Edad	Años totales	Intervalo	T student	Cuantitativa continua	Años cumplidos del paciente al momento de realizar el estudio	Años cumplidos del paciente al momento de realizar el estudio
Hemoglobina	g/dL	Continua	T student	Cuantitativa	Proteína encargado del transporte de oxígeno	niveles ideales 12-16 g/dL
Proteína C reactiva (PCR)	Mg/l	continua	T student	Cuantitativa	Proteína reactante de fase aguda, que aumenta en los periodos de inflamación	Valores normales menor a 10 mg/l
Peso	kg	Discreta	T pareada	cuantitativa	Medida métrica	Peso en kg del paciente al momento del estudio
Sexo	Masculino/femenino	Discontinua	X ²	Cualitativa	Hombre o mujer	Sexo del paciente

Vitamina D	Ng/ml	continua	T student	cuantitativa	Nutriente encargado principalmente de la reabsorción de calcio	Cantidad de vitamina D en el cuerpo Déficit debajo de 15 ng/ml, insuficiencia de 15 a 30 ng/ml, suficiente arriba de 30 ng/ml
------------	-------	----------	--------------	--------------	---	---

XIII ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización del presente protocolo se ha solicitado la aprobación por el comité local de investigación en salud (CLIES) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, así como a sus respectivas comisiones, científica, de ética y bioseguridad.

Marco Legal: Este protocolo respeta las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Aunado a lo anterior, se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, y en el reglamento de la ley general de salud, tanto en materia de investigación para la salud (Título Quinto). El protocolo no califica para subordinarse a otras normas oficiales mexicanas específicas, ya que no utiliza compuestos radioactivos, compuestos químicos marcados, animales de laboratorio, partículas o materiales susceptibles de transmitir enfermedades infecciosas, ingeniería genética, terapia celular, ni sustancias químicas reactivas o tóxicas. Los procedimientos propuestos son acordes con las normas éticas y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud es un estudio sin riesgos.

PROCEDIMIENTOS: Como parte de este estudio se revisará el expediente clínico de cada paciente prevalente de la unidad de Hemodiálisis en el periodo comprendido del 01 de Enero de 2018 al 01 de Marzo de 2022 previo consentimiento del paciente y se recabarán antecedentes como edad, sexo, peso y tiempo en hemodiálisis, se recabarán del registro electrónico de laboratorios los estudios de albumina, hierro, ferritina, vitamina D, PTH, PCR, albumina y biometría hemática. No se realizará muestra de tomas sanguíneas.

RIESGOS Y MOLESTIAS: Su participación en el estudio no conlleva riesgo alguno para la salud. Para el estudio propuesto, se recabaron los datos del expediente clínico los datos demográficos y los resultados de laboratorio.

BENEFICIOS: Directamente el paciente no recibió algún beneficio, ya que este índice aún no está validado como marcador de resistencia a la eritropoyetina por lo cual el resultado no modificara el tratamiento con el que ya cuenta el paciente. Se ha descrito la utilidad del índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE) como un buen marcador de resistencia a la eritropoyetina y un factor asociado a ocurrencia de efectos adversos en hemodiálisis crónica. Por lo que, extrapolando su utilidad desde otras áreas, podría en un futuro utilizar los índices plaqueta-

linfocitos y neutrófilos linfocito en el enfermo renal, especialmente como marcadores de inflamación, resistencia a la eritropoyetina, daño endotelial y más recientemente como marcador de mortalidad.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS: Se le informará al termino del estudio si así lo solicita el paciente.

PARTICIPACIÓN O RETIRO: La participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca en el artículo 6 de la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares: Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado.

El nombre de usted o su familiar no será usado en ninguno de los estudios. Los resultados serán recabados del expediente clínico y anotados en un formato de recolección de datos diseñado específicamente para el estudio de investigación, el cual, no contendrá ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican la información de usted o su familiar estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad”.

Su nombre no será divulgado. Su información se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

XIV RESULTADOS

De un total de 130 pacientes, se descartó uno por usar otro agente estimulante de la eritropoyesis distinto a la eritropoyetina alfa, quedando un total de 129 pacientes. La edad media fue de 47.5 ± 16 años, predominó discretamente el sexo masculino (51%), el tipo de angiacceso predominante fue el catéter semipermanente (68%), seguido del catéter temporal (26%) y fistula arteriovenosa (6%). La mediana de dosis de EPO fue de 12 000 UI (2000 - 24 000), la media de hemoglobina fue de 9.8 ± 1.7 g/dl, la resistencia a la eritropoyetina estuvo presente en el 81% de la población con una mediana de 20.3 (2.8-124.6).

La mediana de neutrófilos fue de 3.9 (0.88- 9.9), de linfocitos 1 (1 - 4.26) y de plaquetas 212 (29 - 426). Las características basales de la población están descritas en la tabla 1.

La tasa de defunción fue de 17% en tres años.

Tabla 1: Características demográficas y bioquímicas de la población	
Variable	Participantes (n= 129)
Edad media	47.7 \pm 16 años
Sexo	Hombre 51% Mujer 49%
Tipo de angiacceso	Catéter semipermanente 68% Catéter temporal: 26% Fistula 6%
Mortalidad	17%
Dosis de eritropoyetina (mediana)	12 000 ui (2000-24 000) a la semana
Peso (mediana)	60 kg (32-100 kg)
Hemoglobina media	9.8 \pm 1.7 g/dl
Resistencia a la eritropoyetina	81%
Índice de resistencia a la eritropoyetina	20.3 (2.8-124.6)
Neutrófilos (mediana)	3.9 (0.88- 9.9)
Linfocitos (mediana)	1 (1-4.26)
Plaquetas (mediana)	212 (29-426)

El área bajo la curva (AUC) para el índice neutrófilo/linfocito fue de 0.645, con un punto de corte de 2.7 ($p=0.027$, IC 95% 0.519 - 0.77), con una sensibilidad de 78% y especificidad de 50%; para el índice plaqueta/linfocito el AUC fue de 0.707, con un punto de corte de 147 ($p=0.002$, IC 95% 0.583 – 0.831), con una sensibilidad del 80% y especificidad del 42% para diagnóstico de resistencia a la EPO.

Figura 1. Curva ROC Índice Plaqueta/linfocito

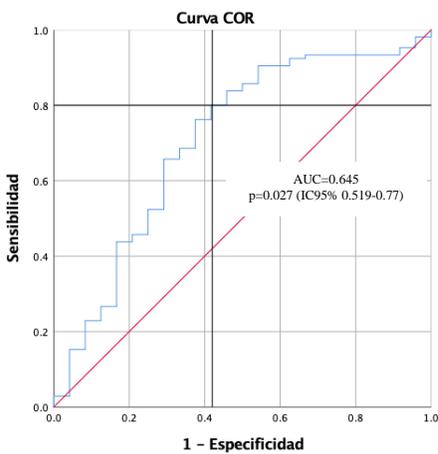
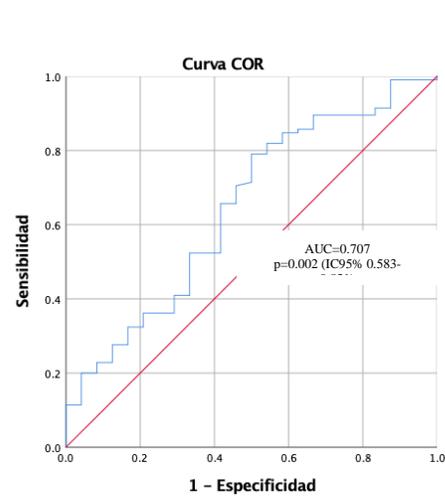


Figura 2. Curva ROC Índice Neutrófilo/linfocito



En el análisis de correlación lineal hubo significancia estadística entre la resistencia a la EPO y el índice neutrófilos/linfocito ($r=0.181$, $p=0.039$) aunque esta correlación fue débil y solo correlacionaban las variables en 33% ($r^2=0.33$). Para el índice plaqueta/linfocito ($r=0.247$, $p=0.005$), existe correlación moderada ($r^2=0.61$). Los gráficos se muestran en las Figuras 3 y 4

Figura 3. Grafica de dispersión Índice Plaqueta/linfocito

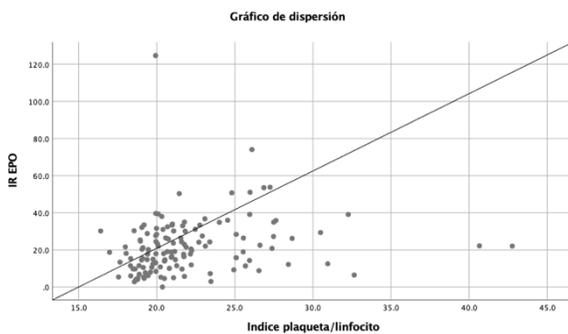


Figura 4. Grafica de dispersión (IRE)

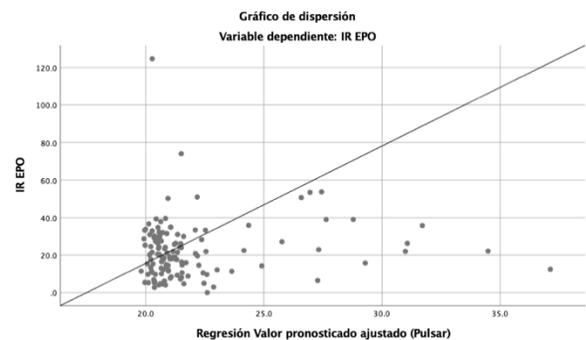


Tabla 2: resultados del análisis multivariado para mortalidad.

Variable	OR	<i>p</i>	IC 95%
Edad	0.914	0.004	0.860 – 0.971
Índice neutrófilo/linfocito	0.909	0.058	0.824 – 1.003
Albúmina	5.9	0.003	1.843 – 19.075
Índice plaqueta/linfocito	1.02	0.542	0.996 – 1.008
Resistencia a la EPO	2.48	0.184	0.650 – 9.501
PTH	2.80	0.122	0.753 – 11.15

Varibales ajustadas a sexo, ferritina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva.

Ni el INL ni el IPL se asociaron a hiperparatiroidismo secundario, el único parámetro relacionado fue la hipoalbuminemia con OR de 5.9 ($p=0.003$, IC 1.843- 19.075)

XV DISCUSIÓN

La enfermedad renal crónica es una carga sanitaria creciente en todo el mundo y con ello el aumento de la prevalencia del riesgo cardiovascular, desde el punto de vista fisiopatológico, la inflamación corre un papel muy importante. Se han enumerado múltiples parámetros para medirla: proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, albumina sérica, ferritina, entre otros. Los índices INL e IPL han surgido en los últimos años como marcadores de inflamación, daño endotelial y mortalidad en diferentes poblaciones de pacientes. Dada su fácil obtención, bajo coste y su extracción rutinaria en los pacientes en hemodiálisis, constituyen un parámetro analítico muy interesante en este grupo (9, 12, 18)

La anemia es una complicación frecuente en la ERC y se encuentra asociada a una mayor comorbilidad y mortalidad. Una de las causas de anemia es la resistencia a la eritropoyetina, es un concepto clínico difícil de definir, Una definición arbitraria, son las que aportan las guías europeas de 1999: «Fracaso en obtener los valores objetivo de hemoglobina recibiendo más de 300 UI/kg/semana o 20.000 UI/semana de eritropoyetina (20-21). Otra definición de un estudio de revisión del colegio de medicina interna de México se estableció que el índice de resistencia a la eritropoyetina es cuando está por arriba de 10 UI/kg/semana/g/dl o cuando no se logra el incremento de hemoglobina mayor a 11 g/dl a pasar de dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis equivalentes a dosis mayores a 500 UI/kg/semana (23). El presente estudio tomo como referencia los valores del colegio de medicina interna de México, como un parámetro que podría estar mejor acoplado en nuestra población.

Las primeras referencias al INL se encuentran relacionadas con infecciones severas y cambios en la función adrenocortical en animales en situación de estrés en los años 1990 (25–27. A nivel cardiovascular, Duffy et al. publican en 2006 uno de los primeros trabajos que relaciona los niveles de INL previos a una intervención coronaria percutánea con una mayor tasa de mortalidad posterior (30). Por otra parte, Papa et al., en 2008, describen este índice como predictor de mortalidad cardiaca en pacientes con cardiopatía isquémica estable: los pacientes de más riesgo presentaron un INL superior a 2,55 (28).). Por lo que, extrapolando su utilidad desde otras áreas, se han empezado a utilizar los índices plaqueta-linfocitos y neutrófilos linfocito en el enfermo renal, especialmente como marcadores de inflamación, resistencia a la eritropoyetina, daño endotelial y como marcador de mortalidad (9, 11, 19). Se ha utilizado para evaluar el riesgo de lesión renal aguda en pacientes con cirugía cardiaca, progresión de enfermedad renal crónica, riesgo de estenosis de angiacceso, inflamación y mortalidad

en la enfermedad renal diabética (15), el último de ellos realizado en el año 2018 fue una cohorte de 500 pacientes en diálisis peritoneal donde un INL mayor a 4.5 se asoció a mayor mortalidad (OR 2.5, $p=0.04$) (12)

El presente estudio utilizó los puntos de corte para el INL de 2.7 con AUC de 0.645 ($p=0.027$, IC 95% 0.519 - 0.77), con una sensibilidad de 78% y especificidad de 50% y para IPL de 147 con el AUC de 0.707 ($p=0.002$, IC 95% 0.583 - 0.831), con una sensibilidad del 80% y especificidad del 42%; Se han realizado varios estudios comparando estos índices, hay dos estudios representativos, el primero incluye a 104 pacientes pertenecientes a un solo centro en el cual se encontró que el índice plaquetas-linfocitos se asoció de manera independiente con el índice de resistencia a la eritropoyetina en pacientes que están en hemodiálisis (16), el segundo estudio y más grande fue un estudio transversal y multicentrico donde se estudiaron a 534 pacientes pertenecientes a 4 centros de hemodiálisis en España donde tanto el índice plaquetas-linfocito, como el índice neutrófilos-linfocito se podrían aceptar como marcadores de la resistencia aceptables. El índice plaquetas- linfocito resulto ser un mejor predictor, con un punto de corte de 125.5 resultaría con una sensibilidad del 80.5% y una especificidad del 42.82% (19).

En comparación al estudio previo se aumentó el punto para el INL con la misma especificidad y sensibilidad, sin embargo, a diferencia de la cohorte comentada, que encontró una asociación significativa del IRE solo con IPL y no con INL (11) , nuestro estudio ha encontrado asociación con ambos parámetros. Una explicación podría ser que el número bajo de linfocitos, el parámetro común de ambos índices. Ya que en los estudios previos el número de linfocitos se mantuvo con una media de 1.37 (1.04-1.73) y en nuestro estudio fue de 1 (1-4.26), Cabe destacar que el estrés fisiopatológico produce liberación de cortisol (no analizado en nuestro estudio) que disminuye los niveles de linfocitos. Esto podría traducirse en una respuesta inmunológica alterada que desembocaría en una resistencia a la eritropoyesis. Por otra parte, la linfocitopenia podría ser causada por apoptosis de dichas células en lesiones arterioescleróticas. Individualmente, las plaquetas están involucradas en la arterioesclerosis, en la activación de citocinas pro inflamatorias y, al interaccionar con el endotelio, probablemente también estén relacionadas con la quimiotaxis leucocitaria y con la inflamación en la pared arterial (29,30). Los neutrófilos han demostrado un papel importante en la disfunción endotelial, aterogénesis y desestabilización de la placa. Los neutrófilos activados se adhieren y penetran la pared endotelial con facilidad y están involucrados en la generación y liberación de radicales libres, enzimas hidrolíticas y citosinas (15)

Los estudios observacionales han demostrado además un vínculo entre el hiperparatiroidismo secundario (HPTS), la anemia y la probable asociación con el índice plaqueta-linfocitos, sin embargo, nosotros no encontramos ninguna asociación en el análisis multivariado para la mortalidad, una explicación a esto podría ser que el hiperparatiroidismo secundario si presenta una relación directa con la resistencia a la eritropoyetina, dentro los principales mecanismos patogénicos de la anemia en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario se encuentran la fibrosis de la medula ósea, inhibición de la síntesis de eritropoyetina, inhibición de los progenitores eritroides de la medula ósea, supervivencia a cortada de los glóbulos rojos y niveles elevados de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (32), sin embargo, los niveles altos de PTH no se ha asociado con desregulación de los linfocitos, neutrófilos o plaquetas.

La hipoalbuminemia si presento asociación en el análisis multivariado con OR de 5.9 ($p=0.003$, IC 1.843- 19.075) con riesgo importante de mortalidad, se sabe que la hipoalbuminemia es un reactante de fase aguda asociada con mayor inflamación y mortalidad, lo cual es coherente dado que las principal causa de resistencia a la eritropoyetina es la inflamación.

Por lo anterior y dado la gran variabilidad del índice (infecciones, alteraciones oncológicas y hematológicas, transfusión sanguínea, tratamiento esteroideo e inflamación *per sé* que con lleva la enfermedad renal) si se tienen todas las variables para calcular el IRE se prefiere calcularlo dado la baja sensibilidad y especificidad.

En nuestro estudio, el IPL tiene una correlación más significativa, pese a ello, dado el bajo valor de R² en ambas correlaciones, el poder predictivo de estas asociaciones es bajo. Sin embargo, al juntarse con otras variables de inflamación y ferrocínica, el IPL sí aporta capacidad explicativa adicional.

XVI CONCLUSIÓN

En conclusión, los valores altos de los índices INL e IPL (2.7 y 147 respectivamente) estuvieron asociados con mayores valores de IRE en una población de alto riesgo cardiovascular como son los pacientes prevalentes en hemodiálisis. Ambos índices pueden ser un buen marcador coste-efectivo para la monitorización de la resistencia a la eritropoyetina, sin embargo, si se tienen todas las variables para calcular el IRE se prefiere calcularlo dado la baja sensibilidad y especificidad de los índices antes descritos.

XVII PERSPECTIVA.

Dentro de las limitaciones del estudio se puede mencionar el tipo de diseño, el hecho de que la población reclutada pertenece a una sola unidad de hemodiálisis y que los resultados obtenidos si bien demuestran asociaciones estadísticamente significativas, tienen un limitado poder predictivo. En vista de los resultados obtenidos, los valores de la media de los 2 índices podrían ser utilizados como puntos de corte para posteriores estudios con mayor población que estimen necesaria la estratificación de estos parámetros.

XVIII RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

1. Recursos:

Humanos

- Dr. Pablo Enrique Cruz Pérez
- Dra. Fabiola Pazos
- Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera

- Físicos: Se cuenta con computadora, programa estadístico y material de oficina en la unidad reguladora.

Financieros: La Unidad de hemodiálisis cuenta con el equipo necesario para la captura electrónica de la información y el personal entrenado para hacerlo. Por otra parte, la infraestructura disponible tanto en recursos técnicos como de personal con experiencia hace factible el estudio. El proyecto está en espera de ajustes finales para presentar en la Comité Local y ya con su dictamen, la obtención de recursos financieros.

XIX REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Natalia G. Enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular: ¿existe alguna relación? *Current cardiology reviews*. Febrero 2019 capítulo 15: 55-63.
2. Jha V, García G. Enfermedad renal crónica: dimensión global y perspectivas. *lanceta* _ 2013; 382 (9888):260–272. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687.
3. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. Un análisis sistemático de los datos basados en la población mundial sobre la carga global de la enfermedad renal crónica en 2010. *Riñón Int.* 2015; 88 (5):950–957. doi: 10.1038/ki.2015.230
4. GBD 2017 Incidence and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018; 392:1789-1858.
5. Figueroa-Lara A, Gonzalez-Block MA, Alarcon-Irigoyen J. Medical Expenditure for Chronic Diseases in Mexico: The Case of Selected Diagnoses Treated by the Largest Care Providers. *PloS one.* 2016;11(1): e0145177.
6. Tamayo-y Orozco JA, Lastiri-Quirós HS. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. México: Academia Nacional de Medicina de México; 2016.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150
8. Bansal N, Katz R, Robinson-Cohen C, Odden MC, Dalrymple L, Shlipak MG, et al. Tasas absolutas de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular en la enfermedad renal crónica: un análisis de 3 estudios de cohortes basados en la comunidad. *JAMA Cardiología.* 2017;2(3):314–8
9. M. Migone de Amicis, D. Chivite, X. Corbella, M.D. Cappellini, F. Formiga. Anemia is a mortality prognostic factor in patients initially hospitalized for acute heart failure *Intern Emerg Med.*, 12 (2017), pp. 749-756.

10. C. Tuegel, N. Bansal. Heart failure in patients with kidney disease *Heart.*, 103 (2017), pp. 1848-1853.
11. RF Rivera, MTS Alibrandi, L. Di Lullo , F. Fioccare. [Manejo clínico de la anemia en pacientes con ERC] *G Ital Nefrol.* , 34 (Suplemento 69) (2017) , págs. 20 – 35.
12. Daugirdas J. manual de diálisis. Wolters Kluwer. 5ta edición 2016. Paginas 592 a 608.
13. K. Birnie, F. Caskey, Y. Ben-Shlomo, JA Sterne , J. Gilg , D. Nitsch , et al. Dosificación de agentes estimulantes de la eritropoyesis, niveles de hemoglobina y ferritina en pacientes de hemodiálisis del Reino Unido 2005-13 *Trasplante de Nephrol Dial.* , 32 (2017) , págs. 692 – 698.
14. AM Hazara , SJ Owen , S. Bhandari. El impacto de la reducción de los objetivos de hemoglobina en los patrones de uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes en hemodiálisis (2016) , págs. 287 – 292
15. M Guerrero-Riscos , R. Montes-Delgado , M. Seda-Guzman , JM Praena-Fernandez Resistencia a la eritropoyetina y supervivencia en pacientes sin diálisis con enfermedad renal crónica y cardiopatía en estadio 4-5 *Nefrología.* , 32 (2012) , págs. 343 – 352
16. D.G. Taymez, E. Ucar, K. Turkmen, R. Ucar, B. Afsar, A. Gaipov, et al. The predictive value of platelet/lymphocyte ratio in hemodialysis patients with erythropoietin resistance *Ther Apher Dial.*, 20 (2016), pp. 118-121
17. R. Eriguchi , M. Taniguchi , T. Ninomiya , H. Hirakata , S. Fujimi , K. Tsuruya , et al. Hiporrespuesta al agente estimulante de la eritropoyesis como factor pronóstico en pacientes japoneses en hemodiálisis: el estudio Q-Cohort *J Nephrol.* , 28 (2015) , págs. 217 – 225
18. Okazaki M , Komatsu M , Kawaguchi H , Tsuchiya K , K. Nitta. Índice de resistencia a la eritropoyetina y mortalidad por todas las causas de los pacientes en hemodiálisis crónica *Sangre Purif.* , 37 (2014) , págs. 106 – 112
19. Valga F. Índices plaquetas-linfocito y neutrófilo-linfocito como marcadores de resistencia a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis crónica: estudio transversal-metacéntrico. *Nefrología*, Volumen 40, Número 3, Mayo–Junio 2020, Páginas 320-327.

20. Valga F., Monzón T. Índices neutrófilos-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. *Revista de la sociedad española de nefrología*. 2019 páginas 243 a 249.
21. T. Kuragano , K. Kitamura , O. Matsumura , A. Matsuda , T. Hara , H. Kiyomoto , et al. La hipo respuesta del ESA se asocia con eventos adversos en pacientes con hemodiálisis de mantenimiento, pero no con el almacenamiento de hierro. primera edición capítulo 11 (2016) , pág.140-151.
22. J. Arrieta, MA Bajo , F. Caravaca , F. Coronel , H. García-Perez , E. Gonzalez-Parra , et al. Guías de la Sociedad Española de Nefrología. Guías de práctica clínica para diálisis peritoneal] *Nefrología*. tomo 26 (2006) , págs. 1 – 184.
23. Rodríguez M. anemia e inflamación con la administración de estimulantes de la eritropoyesis y su resistencia en hemodiálisis. *Revista de medicina interna de México* 2016, capítulo 31, páginas 155-163.
24. A. Otero González , J. Conde Olasagasti , AL Martín de Francisco , E. González Parra [Guías de centros de hemodiálisis] *Nefrología*. , 26 (Suplemento 8) (2006) , págs. 1 – 4.
25. Chávez Valencia V, Orizaga de la Cruz C, Mejía Rodríguez O, Gutiérrez Castellanos S, Lagunas Rangel FA, Viveros Sandoval ME. Inflammation in hemodialysis and their correlation with neutrophil-lymphocyte ratio and platelet- lymphocyte ratio. *Nefrología*. 2017; 37:554–6.
26. Vong L, Lorentz RJ, Assa A, Glogauer M, Sherman PM. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* inhibits the formation of neutrophil extracellular traps. *J Immunol*. 2014; 192:1870–7.
27. Ruggeri ZM. Platelet adhesion under flow. *Microcirculación*. 2019;16:58–83.
28. Hedrick CC. Lymphocytes in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:253–7.
29. Li J, Ley K. Lymphocyte migration into atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 35:40–9
30. Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:851–60

31. Motoko Tanaka,Hirotaka Komaba,Masafumi Fukagawa Asociación emergente entre hormona paratiroidea y anemia en pacientes con hemodiálisis. Therapeutic Apheresis and Dialysis. Volumen 22.numero 3. Junio del 2018, paginas 242 a 245
32. Mehta R , Cai X , Hodakowski A , Lee J , Leonard M , Ricardo A , Chen J , Hamm L , Sondheimer J , Dobre M , David V , Yang W , Go A , Kusek JW , Feldman H , Wolf M , Isakova T , Investigadores del Estudio CRIC . Factor de crecimiento de fibroblastos 23 y anemia en el estudio de cohorte de insuficiencia renal crónica . Clin J Am Soc Nephrol 2017 ; 12: 1795 – 1803

XX ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Nombre: _____

Edad: _____

Tiempo en hemodialisis (años): _____

Sexo: F () M ()

Tipo de acceso: Mahurkar (), tunelizado (), fistula nativa (), injerto ()

Peso seco (kg): _____

Laboratorios:

	Valor	Fecha
Hemoglobina		
Leucocitos		
Neutrófilos		
Plaquetas		
Índice plaqueta/linfocito		
Índice neutrofilo/linfocito		
Índice de resistencia a la EPO		
	Valor	Fecha
Hormona Paratiroidea		
Vitamina D		
Hierro		
Ferritina		
Porcentaje de saturación de transferrina		
Proteína C Reactiva		