



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD SEDE ARAGUA

ESCUELA DE MEDICINA "DR. WITREMUNDO" TORREALBA"



ASIGNATURA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN II

**INDICES NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y PLAQUETAS/LINFOCITOS COMO
BIOMARCADORES DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES EN HEMODIÁLISIS**

Proyecto de investigación presentado como
requisito para aprobar la asignatura por:

Br. Agresot Actrid.

Br. Aquino José.

Br. Betancourt Jeannelia.

MARACAY, OCTUBRE 2021



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD SEDE ARAGUA

ESCUELA DE MEDICINA “DR. WITREMUNDO” TORREALBA”



ASIGNATURA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN II

**ÍNDICES NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y PLAQUETAS/LINFOCITOS COMO
BIOMARCADORES DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.**

Tutores Científicos: Dra. Paulina Feola; Dra. Luz Marina Navarrete.

Asesor Metodológico: Dra. Luz Marina Navarrete

Proyecto de investigación presentado
como requisito para aprobar la asignatura por:

Br. Agresot Actrid.

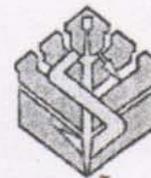
Br. Aquino José.

Br. Betancourt Jeannelia.

MARACAY, OCTUBRE 2021



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD SEDE ARAGUA
ESCUELA DE MEDICINA "DR. WITREMUNDO" TORREALBA
ASIGNATURA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN II



Maracay, 25 de Octubre del 2021

ACTA DE APROBACIÓN

Nosotros, los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador, designado por la Coordinación de Proyecto de Investigación II, por delegación del Consejo de Escuela de la Sede Aragua "Witremundo Torrealba" para evaluar el Trabajo de Investigación titulado "ÍNDICES NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y PLAQUETAS/LINFOCITOS COMO BIOMARCADORES DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS", realizado por los autores Agresot M. Actrid C., Aquino C. José A., Betancourt F. Jeannelia E., CI: 25.677.743 , CI: 25.464.897, CI: 25.662.256, hacemos constar que una vez revisado el trabajo escrito, el cual es un Informe de publicación de revista, también hemos asistido a la exposición oral e interrogado a los autores, por lo que podemos afirmar que dicho trabajo cumple con los requisitos exigidos por los reglamentos respectivos y en consecuencia lo declaramos **APROBADO**

En Maracay, a los 25 días del mes de Octubre del 2021

Dra. Berta Almeida. C.I.: 7.249.722

JURADO

Dra. Paulina Feola C.I.: 7.284.416.

TUTOR CIENTÍFICO

VB Profesora Luz Marina Navarrete Grau.

Coordinadora Proyecto Investigación II.

Dr. Oscar Sanchez C.I.: 6.057.587

JURADO

Dra. Luz M. Navarrete C.I.: 3.848.731

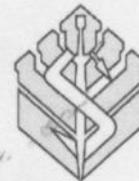
TUTOR CIENTÍFICO

VB. Profesora Elizabeth Ferrer

Directora de Investigación y Producción Intelectual



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE CARABOBO. SEDE ARAGUA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD.
ESCUELA "WITREMUNDO TORREALBA"
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN II



Maracay, octubre 2021

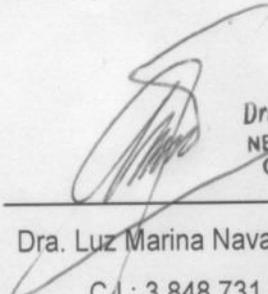
CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE TUTOR CIENTÍFICO

En mi carácter de tutor científico del Trabajo titulado "ÍNDICES NEUTRÓFILOS/LINFCITOS Y PLAQUETAS/LINFCITOS COMO BIOMARCADORES DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN HEMODIALISIS." cuyos autores son los Bachilleres: Agresot M. Actrid C. C.I.: 25.677.743, Aquino C. José A. C.I.: 25.464.897 y Betancourt F. Jeannelia E. C.I.: 25.662.256, para optar al Título de Médico Cirujano.

Considero que el mismo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación escrita, presentación oral por parte del jurado.


Dra. Paulina Feola P.
MEDICINA INTERNA
C.I.: 7.284.416
MPPS: 35709 - CMA: 3769

Dra. Paulina Feola
C.I.: 7.284.416


Dra. Luzmarina Navarrete
NEFRÓLOGO - INTERNISTA
C.I.: 3848731. CMA: 1782
SAS: 19594

Dra. Luz Marina Navarrete
C.I.: 3.848.731

ÍNDICES NEUTROFILOS/LINFOCITOS Y PLAQUETAS/LINFOCITOS COMO BIOMARCADORES DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.

Autores: Br. Agresot Actrid. Br. Aquino José. Br. Betancourt Jeannelia.

Tutores Científicos: Dra. Feola Paulina; Dra. Navarrete Luz Marina.

Asesor Metodológico: Dra. Navarrete Luz Marina.

Maracay, Octubre del 2021

RESUMEN

La aparición de Eventos Cardiovasculares (ECV) está estrechamente relacionada con los pacientes en hemodiálisis (HD). **Objetivo:** Evaluar los Índices Neutrófilos/Linfocitos (INL) y Plaquetas/Linfocitos (IPL) como biomarcadores de morbilidad cardiovascular en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis que acuden al servicio de Nefrología del Hospital Central de Maracay. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio bajo un enfoque clínico, pronóstico, longitudinal y prospectivo, con una muestra de 30 pacientes, se aplicó un instrumento de recolección de datos así como hemogramas en cuatro determinaciones y seguimiento semanal Marzo-Agosto 2021. **Resultados:** Se obtuvo una clasificación global de riesgo donde Alto Riesgo (AR) represento 73% y 77% respectivamente por INL e IPL. Se encontró relación entre uso de catéter vascular y el grupo de AR ($p < 0,05$) y uso de fistula arteriovenosa y el grupo de Bajo Riesgo por INL. La aparición general de ECV represento 30%, las muertes por todas las causas 37% de la muestra, mientras que la mortalidad cardiovascular fue de 13 por cada 100, con una frecuencia de 4 por Infarto agudo al miocardio, 3 por ictus y 2 por otros ECV. Kaplan-Meier mostró la asociación entre el alto riesgo para INL y ECV ($p < 0,05$) **Conclusión:** Se evidenció la relación entre la elevación de los índices y la incidencia de ECV, determinando que el INL es mejor predictor para mortalidad y fue significativo estadísticamente para el estudio, mientras que el IPL predice la inflamación.

Palabras clave: Índice Neutrófilos/Linfocitos, Índice Plaquetas/Linfocitos, Biomarcadores, Evento cardiovascular, Morbilidad, Hemodiálisis.

NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE INDEX AND PLATELET / LYMPHOCYTE INDEX AS BIOMARKERS OF CARDIOVASCULAR MORBIMORTALITY IN PATIENTS IN HEMODIALYSIS.

Authors: Br. Agresot Actrid. Br. Aquino José. Br. Betancourt Jeannelia

Scientific Tutors: Dra. Feola Paulina; Dra. Navarrete Luz Marina.

Methodological Advisor: Dra. Navarrete Luz Marina.

ABSTRACT

The occurrence of Cardiovascular Events (CVE) is closely related to patients on hemodialysis (HD). **Objective:** To evaluate the Neutrophil / Lymphocyte index (INL) and Platelets / Lymphocytes index (IPL) as biomarkers of cardiovascular morbidity and mortality in patients with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis who attend the Nephrology service of the Central Hospital of Maracay. **Materials and methods:** A study was carried out under a clinical, prognostic, longitudinal and prospective approach, with a sample of 30 patients; a data collection instrument was applied, as well as hemograms in four determinations and weekly follow-up March-August 2021. **Results:** A global risk classification was obtained where High Risk (HR) represented 73% and 77% respectively by INL and IPL. A relationship was found between the use of a vascular catheter and the HR group ($p < 0,05$) and the use of arteriovenous fistula and the low risk group for INL. The general appearance of CVE represented 30%, deaths from all causes 37% of the sample, while cardiovascular mortality was 13 per 100, with a frequency of 4 due to acute myocardial infarction, 3 due to stroke and 2 due to other CVE. Kaplan-Meier showed the relation between high risk for INL and CVE ($p < 0.05$). **Conclusion:** The relationship between the elevation of the indices and the incidence of CVE was evidenced, determining that INL is a best predictor for mortality and was statistically significant for the study, while the IPL predicts inflammation.

Keywords: Neutrophil / Lymphocyte index, Platelet / Lymphocyte index, Biomarker, Cardiovascular event, Morbidity and mortality.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública mundial, con resultados adversos como insuficiencia renal, eventos cardiovasculares (ECV) y muerte prematura.¹

Se define como la disminución de la función renal, expresada por una Tasa de Filtración Glomerular (TFG) $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2 \text{ SC}$ o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen. En los últimos diez años las sociedades científicas de nefrología han desarrollado una enorme actividad de información e investigación acerca de la ERC; En el año 2003 se fundó la organización *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) como grupo de expertos para el manejo de la ERC, clasificando la ERC según la TFG y albuminuria. Esta clasificación se ha difundido rápidamente en la comunidad nefrológica internacional al ser simple y fácil de usar, dividiendo la ERC en 5 etapas²⁻⁴

Se define falla renal como una TFG $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2\text{SC}$, lo cual se acompaña en la mayoría de los casos de síntomas y signos de uremia y por la necesidad de iniciar terapia sustitutiva.⁴ Para aquellos pacientes cuya función renal esté muy afectada, es necesario implementar un tratamiento sustitutivo conocido como diálisis. Este tratamiento puede ser realizado mediante dos tipos de procedimientos, la Diálisis Peritoneal (DP) y la Hemodiálisis (HD).⁵

La verdadera incidencia y prevalencia de la ERC dentro de una comunidad es difícil de evaluar, ya que los estados iniciales usualmente son asintomáticos; sin embargo, diversas investigaciones han evaluado este aspecto. En Estados Unidos el *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) estimó que cerca de 8 millones de personas presentaban alteraciones en la TFG y aproximadamente 12 millones más tenían evidencia de microalbuminuria.³

En España la visión epidemiológica de la ERC ha experimentado un cambio significativo en los últimos veinte años, la Sociedad Española de Medicina de Familia realizó el Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España en el que se observó que la prevalencia de ERC en población general es del 9,16 %.⁴ En Venezuela la prevalencia de esta enfermedad para el año 2004 se calculó en 308 pacientes por millón de habitantes, con una incidencia en 54 pacientes por millón, siendo esta la 14ta causa de muerte en Venezuela según el Anuario Estadístico del 2012.⁶

En el estudio “Impacto de la Enfermedad Renal Crónica sobre la mortalidad general en el estado de Aragua, análisis de los años 2000-2004”, realizado en Venezuela se obtuvieron los siguientes resultados: el diagnóstico de ERC estaba presente en 1.199 de los 33.612 fallecidos, lo que supone aproximadamente un 3,6%. La tasa de mortalidad con ERC fue significativamente superior ($p < 0.05$) al resto de los grupos. La estimación de la mortalidad para los años 2010, 2020 y 2025 mostró una tendencia creciente.⁷ Esto demuestra que las enfermedades renales constituyen un importante problema de salud pública, tanto en nuestro país como a nivel mundial, no solo por la altas tasas de nuevos casos cada año, sino porque un alto porcentaje de ellas sigue un curso inexorable hacia la cronicidad y pérdida progresiva de la capacidad funcional, independientemente de su etiología, así como el inicio de terapia renal sustitutiva y todas las consecuencias que esta trae.⁸

La HD es una técnica de depuración extracorpórea de la sangre que suplente parcialmente las funciones renales de excretar agua y solutos, y de regular el equilibrio ácido-básico y electrolítico, se necesita un acceso vascular que permita la circulación de un gran flujo de sangre hacia el dializador o filtro, este acceso puede ser una fistula arteriovenosa, o un catéter vascular.⁹ Consiste en interponer entre dos compartimientos líquidos (sangre y solución de diálisis) una membrana semipermeable que permite que circulen agua y solutos de pequeño y mediano peso molecular, pero no proteínas o células sanguíneas, muy grandes como para atravesar los poros de la membrana. Los mecanismos físicos que regulan estas funciones son la difusión o transporte por conducción y la ultrafiltración o transporte por convección¹⁰

Este es considerado un procedimiento altamente invasivo, los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento generalmente desarrollan algún tipo de complicación como consecuencia directa del tratamiento, observándose cambios físicos, químicos, hidroelectrolíticos, ácido-básicos y hemodinámicos. La utilización de HD genera un aumento en la demanda de hospitalizaciones así como un alto costo para las instituciones de salud y para el paciente.¹¹

Existen biomarcadores que nos permiten medir específicamente el grado de alteración renal, así como el grado de inflamación presente en estos pacientes con ERC avanzada. En el ámbito de la medicina una de las definiciones más completas es la proporcionada por el “*Biomarkers Definitions Working Group*” el cual define biomarcador como una característica que se puede medir de manera objetiva y es evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patogénico o como la respuesta farmacológica a una intervención.¹²

En un escenario socioeconómico como el actual, es importante la búsqueda de marcadores biológicos costo-efectivos. Por lo que, extrayendo su utilidad desde otras áreas, se han empezado a utilizar los Índices Plaquetas/Linfocitos (IPL) e INL en ERC, especialmente como marcadores de inflamación, daño endotelial y, más recientemente, como predictor de mortalidad.¹³⁻¹⁵

Las primeras referencias al INL se encuentran relacionadas con infecciones severas y cambios en la función adrenocortical en animales en situación de estrés. En años posteriores, se menciona el INL como predictor de supervivencia en pacientes con caquexia cancerígena. En 1995, publican uno de los primeros usos clínicos del INL en humanos como marcador de apendicitis aguda: un INL $\geq 3,5$ tuvo una mayor sensibilidad para detectar la enfermedad que el número absoluto de leucocitos. Su uso como marcador pronóstico en cáncer sigue extendiéndose para la patología gástrica y colorrectal.^{13,16}

Algunos estudios han mostrado que existe una correlación negativa entre el INL y la TFG. Se encontró que tener un INL $>3,18$ en pacientes sometidos a nefrectomía radical o parcial estuvo asociado a un mayor riesgo de desarrollar ERC. Además, en otro estudio reciente, describieron que valores altos de INL se relacionaron con una

mayor probabilidad de entrada en terapia renal sustitutiva. Así como también que un INL alto se asocia de forma independiente con la rigidez arterial y predice la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en los pacientes que se realizan DP.¹⁷

En la actualidad, debido a estadísticas antes mencionadas es necesaria la implementación de biomarcadores que sean de fácil acceso a la población y a su vez nos permitan evaluar la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con ERC avanzada en HD.

La relevancia de este estudio se encuentra en que al medir los alcances de la utilización de estos índices hematológicos, podemos determinar la evolución de dicha patología y detener de forma oportuna la progresión de sus complicaciones, mediante un abordaje precoz. Suministrar esta información, ayudaría a implantar correctivos y crear nuevas estrategias, hipótesis y modelos teóricos en búsqueda de una solución como por ejemplo; nuevos protocolos de seguimiento en pacientes con ERC.

En base a los argumentos antes mencionados se planteó como objetivo general de la investigación: Evaluar los índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito como biomarcadores de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis que acuden al servicio de Nefrología en el Hospital Central de Maracay. Marzo- Agosto 2021.

Para lograr el cumplimiento de esta trabajo de investigación, se establecen los siguientes objetivos específicos: Conocer las características demográficas, antropométricas y clínicas de la población a estudiar, estimar los índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito en la población estudio, clasificar el riesgo de los pacientes de acuerdo a los índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito, establecer los eventos cardiovasculares de los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, determinar morbimortalidad por eventos cardiovasculares, relacionar los índices Neutrófilos/Linfocito y Plaqueta/Linfocito con la aparición de eventos cardiovasculares, estimar las curvas de supervivencia de los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis con eventos cardiovasculares.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio bajo un enfoque clínico, pronóstico con un diseño longitudinal prospectivo.

Previa autorización del participante, se incluyeron todos aquellos pacientes que cursan con enfermedad renal crónica avanzada en terapia de sustitución de la función renal con hemodiálisis, que asistieron al servicio de nefrología del Hospital Central de Maracay, en un periodo comprendido entre Marzo-Agosto del año 2021.

Los participantes fueron, una muestra opinática de participantes donde se incluyeron todos aquellos pacientes bajo los siguientes criterios de inclusión; edades comprendidas entre 18 y 85 años, en hemodiálisis de forma regular, dispuestos a participar en la investigación y a firmar el consentimiento informado; se excluyeron todos aquellos que presentaron uno o más de los siguientes criterios de exclusión; enfermedades infecciosas agudas o crónicas, neoplasias de cualquier estirpe, antecedentes de enfermedad hematológica, que reciban fármacos inmunosupresores y que no estuvieran de acuerdo en participar en la investigación.

Posterior a la autorización del Comité de Investigación y Bioética, se llevó a cabo un estudio detallado a los pacientes que acudieron a la sala de hemodiálisis; se aplicó en primer lugar un instrumento de recolección de datos elaborado por los autores del trabajo y aprobado por los tutores de la investigación. En dicho instrumento se incluyeron, datos de identificación del paciente (nombres, apellidos, fecha de nacimiento, edad, número de teléfono y dirección), datos demográficos (sexo, peso, talla y raza), comorbilidades (tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial sistémica, Glomerulopatias, tiempo con el diagnóstico de ERC y tiempo en HD, así como causa de muerte (de ser necesario). Con este instrumento se procedió a realizar una entrevista guiada a cada participante.

Se determinó el peso de cada participante posterior a la hemodiálisis utilizando una báscula eléctrica digital marca Meheco^(R) fabricada en China, cuya unidad de medida era kilogramo (Kg). Se realizó un seguimiento telefónico durante veintiún semanas, donde se indagó sobre la aparición de ECV.

Se realizó seguimiento hematológico por la obtención de 3cc por venopunción a nivel del dorso de la mano o en la vena cubital mediana con jeringas estériles, que luego fueron depositados en tubos de ensayo tapa morada, que contienen anticoagulante EDTA y llevados posteriormente al servicio de laboratorio de HCM donde se procesaron en un autoanalizador BC-3000 marca Mindray^(R) fabricado en China con capacidad para 60 muestras por hora. Se procesaron 4 muestras por participante, con un lapso entre ellas de 5 semanas, obteniendo 1 valor de cada índice por muestra.

Se definen como ECV, síndrome coronario agudo expresado en Infarto Agudo al Miocardio (IAM) o anginas; emergencias hipertensivas expresadas en ictus, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca y cualquier tipo de arritmia.

El INL se obtuvo al dividir el número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos.¹⁸ Para establecer un punto de corte, que sea de utilidad para medir riesgo, se tomó en cuenta un estudio realizado por Li H. et al (2017) donde concluyeron que un INL mayor o igual a 3,5 se asoció con alta muerte por todas las causas y cardiovascular en pacientes en HD.¹⁹ Se clasificaron como Alto Riesgo (AR) aquellos pacientes con un valor de INL igual o mayor de 3,5 y como Bajo Riesgo (BR) aquellos con INL menor de 3.5.

Se determinó el punto de corte para IPL, basados en un estudio realizado por Turkmen K. et al (2013) donde se concluyó que los pacientes con ERC avanzada en HD con PLR ≥ 140 tenían niveles significativamente más altos de NLR, IL-6 y TNF- α en comparación con los pacientes con PLR <139 , lo que significa un mayor grado de inflamación.¹⁵ Se clasificaron como AR aquellos pacientes con un valor de IPL igual o mayor a 140, y como BR aquellos con IPL menor a 140.

Al final del seguimiento se agruparon y transcribieron los datos utilizando Excel 2010 en una base de datos, se procedió a clasificar cada índice en dos grupos (alto riesgo y bajo riesgo) según el punto de corte para cada uno, utilizando un promedio de las 4 determinaciones para cada paciente.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete EpiInfo 3.5.4; El análisis descriptivo consistió, para las variables cualitativas en el cálculo de medidas de frecuencia absoluta y relativa, y para las variables cuantitativas la mediana y el intervalo intercuartil, en vista de la ausencia de distribución normal de los datos. La inferencia estadística se realizó mediante la estimación del intervalo de confianza del 95% como técnica de análisis univariado, así como la aplicación de Chi cuadrado para variables cualitativas, con un nivel de significancia con valor p menor de 0,05. El análisis de supervivencia estableció el inicio del seguimiento a partir del primer día de los cálculos de INL e IPL, la variable efecto como aparición de ECV y la muerte y la variable tiempo como el seguimiento, utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox y curvas de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se ingresaron 30 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis, la duración del seguimiento de los pacientes fue de 21 semanas que inició en el mes de Marzo del año 2021 hasta Agosto del mismo año.

En la tabla 1a se presentan las características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes, se obtuvo que 21 de los pacientes (70%) corresponden al sexo masculino, con una edad media del grupo de estudio de $54,7 \pm 9,8$ años, en cuanto a la raza, 21 de los pacientes (70%) son de raza caucásica, así mismo, el Índice de Masa Corporal (IMC), según la clasificación dada por la Organización Mundial de la Salud, fue en un rango normal en 16 de los participantes (53%). En cuanto a los antecedentes patológicos 17 participantes (56,7%) padecen Hipertensión Arterial Sistémica (HTA), 10 (33,3%) tienen como antecedentes HTA y Diabetes Mellitus (DM), mientras que 2 de los participantes (6,7%) padecen DM y solamente 1 participante (3,3%) no tuvo ningún antecedente patológico. Dentro del tiempo de HD destacan 10 pacientes (33,3%) con un tiempo entre 1-4 meses; 9 pacientes (30%) entre 5-8 meses; dos grupos de 4 pacientes cada uno (13,3%), con un tiempo entre 13-24 meses y de más de 24 meses y por ultimo solo 3 pacientes (10%) con un tiempo entre 9-12 meses.

Tabla 1: Características demográficas, antropométricas y clínicas de pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada que reciben Hemodiálisis del Hospital Central de Maracay

Variables			
Sexo n, % (IC95%)			
	Masculino	21	70 (51-85)
	Femenino	9	30 (15-50)
Edad \bar{x} (DE)			
		54,7 ± 9,8	
Etnia n, % (IC95%)			
	Caucásico	21	70 (51-85)
	Afrodescendiente	9	30 (15-50)
Índice de Masa Corporal n, % (IC95%)			
	Normopeso	16	53 (34-71)
	Sobrepeso	10	33 (17-53)
	Obesidad	4	13 (4-31)
Antecedentes Patológicos n, % (IC95%)			
	Diabetes	2	6,7 (1-22)
	HTA	17	56,7 (37-75)
	HTA y DM	10	33,3 (17-53)
	Ninguno	1	3,3 (0-17)
Tiempo de Hemodiálisis n, % (IC95%)			
	1-4 Meses	10	34 (17-53)
	5-8 Meses	9	30 (15-49)
	9-12 Meses	3	10 (2-27)
	13-24 Meses	4	13 (4-31)
	> 24 Meses	4	13 (4-31)
Acceso Vascular n, % (IC95%)			
	Catéter vascular	22	73 (54-88)
	Fistula arteriovenosa	8	27 (12-46)

DE: Desviación Estándar; IC95%: Intervalo de Confianza al 95% de probabilidad; n: Frecuencia absoluta; %: Porcentaje; \bar{x} : Media; HTA: Hipertensión arterial sistémica; DM: Diabetes mellitus

En cuanto al tipo de acceso vascular se obtuvo que 73% de los pacientes tenían catéter vascular y 27% tenían fistulas arteriovenosa, estando este último estrechamente relacionado con un mayor tiempo de hemodiálisis. (Ver tabla 1b)

Tabla 1b: Relación entre el THD y el tipo de Acceso Vascular

Variables	CV n= 22	FAV n= 8	Valor p
THD n (%)			
1-4 Meses	10 (45,5)	0	
5-8 Meses	8 (36,4)	1 (12,5)	
9-12 Meses	1 (4,5)	2 (25)	0,01*
13-24 Meses	2 (9,1)	2 (25)	
> 24 Meses	1 (4,5)	3 (37,5)	

n: frecuencia absoluta; %: Porcentaje; THD: Tiempo de hemodiálisis; CV: Catéter vascular; FAV: Fistula arteriovenosa; * estadísticamente significativo

Al momento de estimar los índices se obtuvo, para el INL una mediana de 3,53 (2,92-4,3) para la primera determinación, 3,9 (3,35-5,17) para la segunda determinación, 3,28 (2,8-4,43) para la tercera determinación; 3,41 (2,63-3,89) para la cuarta determinación, en el caso del IPL se obtuvo una mediana de 163 (127 - 203) para primera determinación, 160 (137 - 203) para la segunda determinación, 152 (126 - 184) para la tercera determinación; 154 (117-180) para la cuarta determinación (Ver Tabla 2)

Tabla 2: Determinación de Índice Neutrófilos/Linfocitos e Índice Plaquetas/Linfocito agrupado por determinaciones.

Variables	Primera determinación	Segunda determinación	Tercera determinación	Cuarta Determinación
Valor Promedio Md (RIQ)				
INL	3,53 (2,92-4,3)	3,90 (3,35-5,17)	3,28 (2,8-4,43)	3,41 (2,63-3,89)
IPL	163 (127-203)	160 (137-203)	152 (126-184)	154 (117-180)

Md: Mediana; RIQ: rango intercuartil; INL: Índice Neutrófilos/Linfocitos; IPL: Índice Plaquetas/Linfocitos

En la Tabla 3a podemos observar la clasificación de riesgo de los pacientes según el punto de corte para cada índice, ordenado según las cuatro determinaciones. En la clasificación de riesgo según punto de corte para INL se puede observar que en la primera y segunda determinación predominó el grupo de alto riesgo con 57% y 72% respectivamente, en contraparte con lo observado en la tercera y cuarta determinación donde el grupo predominante fue el de bajo riesgo con 61% y 65% respectivamente, mientras que en la clasificación de riesgo según punto de corte para IPL se pudo observar que el grupo con mayor frecuencia en las cuatro determinaciones fue el grupo de alto riesgo.

Tabla 3a: Clasificación del riesgo de acuerdo a los puntos de corte para INL Vs. IPL por determinación

Variables		INL		IPL	
1era determinación n, % (IC95%)					
Bajo Riesgo	13	43 (26-63)	11	37 (20-56)	
Alto Riesgo	17	57 (37-75)	19	63 (44-80)	
2da determinación n, % (IC95%)					
Bajo Riesgo	8	28 (13-47)	8	28 (13-47)	
Alto Riesgo	21	72 (53-87)	21	72 (53-87)	
3era determinación n, % (IC95%)					
Bajo Riesgo	14	61 (39-80)	11	48 (27-69)	
Alto Riesgo	9	39 (20-62)	12	52 (31-73)	
4ta determinación n, % (IC95%)					
Bajo Riesgo	13	65 (41-85)	8	40 (19-64)	
Alto Riesgo	7	35 (15-59)	12	60 (36-81)	

IC95%: Intervalo de Confianza al 95% de probabilidad; n: frecuencia absoluta; %: Porcentaje; INL: Índice Neutrofilos/Linfocitos; IPL: Índice Plaquetas/Linfocitos

Se encontró que la mayor parte de la muestra clasificó dentro de AR tanto en INL como en IPL con una frecuencia de 73% y 77% respectivamente. Se relacionó la clasificación global de riesgo para ambos índices con otras variables obteniendo que, 63% de los pacientes clasificados como bajo riesgo para INL tenían fistula arteriovenosa y 84% de los pacientes pertenecientes al grupo de alto riesgo para INL tenían catéter vascular, también se observó para ambos índices una mayor frecuencia en sexo masculino con 70% y antecedente de HTA 91% para ambos índices. (Ver tabla 3b)

En relación a la aparición de ECV se obtuvo que en la primera determinación de un total de 30 participantes, 1 presentó un evento cardiovascular representando un 3% IC95%(0-17); En la segunda determinación de un total de 29 participantes 5 presentaron ECV representando un 17% IC95%(6-36); En la tercera determinación de un total de 23 pacientes 2 presentaron ECV representando un 9% IC95% (1-28); En la cuarta determinación de un total de 20 pacientes 1 presentó un ECV representando un 5% con un IC95%(0-25). Entre los ECV que se presentaron durante el estudio tenemos que el infarto agudo al miocardio obtuvo una frecuencia absoluta de 4 representando un 13% IC95% (4-31); el evento cerebrovascular obtuvo una frecuencia absoluta de 3 representando un 10% IC95% (2-27); y

otros ECV obtuvo una frecuencia absoluta de 2 representando un 7% IC95% (1-22).
(Ver tabla 4).

Tabla 3b: Relación de la CGR con el Acceso Vascular, la HTA y el Sexo

Variables			
	ARINL n=22	BRINL n=8	Valor p
Acceso Vascular n (%)			
FAV	3 (14)	5 (63)	0,007*
CV	19 (84)	3 (37)	
Sexo n (%)			
Masculino	16 (73)	5 (63)	0,58
Femenino	6 (27)	3 (37)	
Antecedente de HTA n (%)			
Si	20 (91)	7 (87)	0,78
No	2 (9)	1 (13)	
Variables			
	ARIPL n=23	BR IPL n=7	
Acceso Vascular n (%)			
FAV	6 (26)	2 (29)	0,89
CV	17 (74)	5 (71)	
Sexo n (%)			
Masculino	16 (70)	5 (71)	0,92
Femenino	7 (30)	2 (29)	
Antecedente de HTA n (%)			
Si	21 (91)	6 (86)	0,66
No	2 (9)	1 (14)	

n: frecuencia absoluta; %: Porcentaje; *significativo; CV: Catéter vascular; FAV: Fistula arteriovenosa; CGR: Clasificación global de riesgo; ARINL: Alto riesgo por Índice Neutrófilos/Linfocitos; BRINL: Bajo riesgo por índice neutrófilos/linfocitos; ARIPL: Alto riesgo por índice plaquetas/Linfocitos; BR IPL: Bajo riesgo por índice plaquetas/linfocito; HTA: Hipertensión arterial sistémica

Tabla 4: Eventos Cardiovasculares en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis

Variables		
AECV primer periodo n, % (IC95%)		
Si	1	3 (0-17)
No	29	97 (83-100)
AECV segundo periodo n, % (IC95%)		
Si	5	17 (6-36)
No	24	83 (64-94)
AECV tercer periodo n, % (IC95%)		
Si	2	9 (1-28)
No	21	91 (72-99)
AECV cuarto periodo n, % (IC95%)		
Si	1	5 (0-25)
No	19	95 (75-100)
Eventos Cardiovasculares n, % (IC95%)		
Infarto Agudo al Miocardio	4	13 (4-31)
Evento Cerebrovascular	3	10 (2-27)
Otros	2	7 (1-22)
Ninguno	21	70 (51-85)

IC95%: Intervalo de Confianza al 95% de probabilidad; frecuencia absoluta; %: Porcentaje; AECV: Aparición de evento cardiovascular

Para morbilidad cardiovascular en pacientes con ERC avanzada en HD se obtuvo que 9 participantes presentaron ECV con una tasa de mortalidad específica de 13 por cada 100 y una frecuencia del 30% IC95% (15-50); En relación a las muertes por todas las causas, de un total de 30 participantes 11 fallecieron representando un 37% de la muestra con un IC95% (20-56). (Tabla 5a) Se agruparon las características clínicas y demográficas de los pacientes que presentaron ECV obteniendo que, 89% padecían HTA, 44% eran diabéticos, 56% fueron mayores de 60 años y 44% padecían alteración del estado nutricional (Ver tabla 5b)

Tabla 5a: Morbimortalidad cardiovascular

Variables			
Aparición de ECV n, % (IC95%)			
	Si	9	30 (15-50)
	No	21	70 (51-85)
Mortalidad General n, % (IC95%)			
	Si	11	37 (20-56)
	No	19	63 (44-80)
Muertes por ECV n, % (IC95%)			
	Si	9	30 (15-50)
	No	21	70 (51-85)

n: frecuencia absoluta; % porcentaje; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; ECV: Evento cardiovascular

Tabla 5b: Características clínicas y demográficas en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada en Hemodiálisis

Variables	Con ECV n=9	Sin ECV n=21	p-Value
Hipertensión Arterial Sistémica			
Con HTA	8 (88,9)	19 (90,5)	0,8
Sin HTA	1 (11,1)	2(9,5)	
Diabetes Mellitus			
Con DM	4 (44,4)	8 (38,1)	0,7
Sin DM	5 (55,6)	13 (61,9)	
Edad por grupo etario			
< 60 años	4 (44,4)	16 (76,2)	0,9
> Igual a 60 años	5 (55,6)	5 (23,8)	
Estado Nutricional			
Normopeso	5 (55,5)	11 (52,4)	0,3
Sobrepeso	4 (44,4)	6 (28,6)	
Obesidad	0	4 (19,0)	

n: frecuencia absoluta; %: porcentaje; Valor P: valor de probabilidad de ocurrencia aleatoria de la diferencia observada; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; ECV: Evento cardiovascular; HTA: Hipertensión Arterial Sistémica; DM: Diabetes Mellitus

En cuanto a la relación de riesgo INL e IPL y la aparición de ECV se obtuvo que 22 pacientes pertenecieron al grupo de AR de INL y de ese grupo 9 presentaron ECV; en contraparte 8 pacientes que fueron del grupo BR de INL y de ese grupo ninguno presentó ECV, obteniendo como resultado una relación de riesgo INL y la aparición de ECV un valor p de 0,03. En cuanto a la estimación de riesgo según IPL y la aparición de ECV se obtuvo que 23 pacientes clasificaron como AR y de ese grupo 9 presentaron ECV, dentro del grupo de BR de IPL se encontraron 7 pacientes los cuales no presentaron ECV, obteniéndose como resultado una relación de riesgo IPL y la aparición de ECV un valor P de 0.0666 (ver tabla 6)

Tabla.6 Relación de riesgo índice neutrófilos/ linfocitos, Plaquetas/linfocitos y la Aparición de eventos cardiovasculares

Variables		Alto riesgo n=22	Bajo riesgo n=8	Valor p
INL	AGECV n(%)			
	Si	9 (41)	0	0,03*
	No	13 (59)	8 (100)	
IPL	AGECV n(%)			
	Si	9 (39)	0	0,0666
	No	14 (61)	7(100)	

n: frecuencia absoluta; %: porcentaje; Valor P: valor de probabilidad de ocurrencia aleatoria de la diferencia observada; INL: Índice Neutrófilos/ Linfocito; IPL: Índice Plaquetas/ Linfocitos; AGECV: Incidencia global de eventos cardiovasculares; * estadísticamente significativo

El análisis de Kaplan-Meier mostró que el AR para INL y las enfermedades cardiovasculares (rango logarítmico = 3,78; $p < 0,03$) fueron responsables de una supervivencia significativamente menor a 21 semanas en pacientes con HD con un nivel medio de NLR superior e igual a 3,5 (ver figura 1) Mientras que la asociación AR para IPL y enfermedades cardiovasculares, mostró un $p > 0.05$.

El análisis de regresión de Cox mostró que el INL fue un predictor significativo de mortalidad por todas las causas (Ver tabla 7) siendo el factor de bajo riesgo protector ante la aparición y muerte por ECV (HR = 0,19; IC del 95% = 0003-12,21; $p > 0,05$) y mortalidad cardiovascular (HR = 275,8; IC del 95% = 7,65-9948,14; $p <$

0,01) en pacientes en HD, utilizando modelos ajustados por covariables demográficas y clínicas, que fueron edad, sexo, DM, HTA, IMC. (Ver tabla 7)

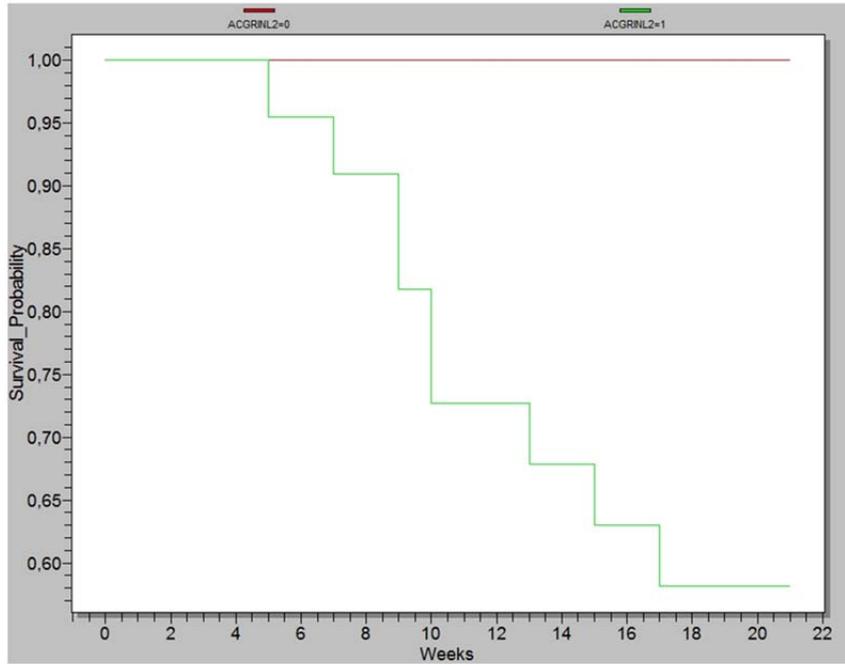


Figura 1. Curva de supervivencia en 21 semanas en relación con aparición de evento cardiovascular y riesgo general de Índice Neutrófilo/Linfocito

Tabla 7: Probabilidad muerte por todas la causas según grupo de riesgo para INL

Variable	Hazard Ratio	95%	C.I.	p-Value
RGINL				
Riesgo Bajo/Riesgo Elevado	0,19	0,003	12,21	0,435
DM				
Diabético/ No Diabético	7,226	0,61	84,25	0,114
Edad				
≥ 60 años /<60 años	0,25	0,032	1,91	0,182
AECV				
Padeció ECV/No Padeció ECV	275,89	7,65	9948,14	0,0021*
HTA				
Hipertenso/No Hipertenso	2,64	0,12	55,71	0,532
IMC				
Obesidad/No Obesidad	1,48	0,24	9,21	0,668
Sexo				
Masculino/Femenino	1,83	0,16	20,34	0,619

RGINL: Riesgo Global de Índice Neutrófilos/Linfocitos. INL: Índice Neutrófilos/Linfocitos. DM: Diabetes Mellitus. AECV: Aparición de evento cardiovascular. ECV: Evento cardiovascular HTA: Hipertensión Arterial Sistémica. IMC: Índice de Masa Corporal. C.I: Intervalo de confianza. P-Valué: Valor de Probabilidad de Ocurrencia Aleatoria de la Diferencia Observada. * Estadísticamente significativo

DISCUSIÓN

En los últimos años se han desarrollado diversos estudios para valorar la importancia de los INL e IPL como marcadores de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis. Se ha encontrado que valores elevados de dichos índices estarían relacionados con una mayor mortalidad total y cardiovascular en pacientes renales.²⁰

Se compararon las variables sociodemográficas con las descritas por Li H. et al¹⁹ en su trabajo de investigación. Se estableció una media para la edad que se encontró por encima de la edad media descrita en dicho estudio la cual fue de 48,7 ± 10,9 años. El sexo que se encontró en mayor proporción afectado fue el masculino coincidiendo con el estudio ya mencionado donde establecieron que el sexo masculino predominó en el trabajo con 149 (55,6%). Se constató que el estado nutricional más frecuente fue el normopeso con un 53 %; si bien para esta investigación solo se utilizó el IMC se conoce que existen otros parámetros para evaluar el estado nutricional. En relación a los antecedentes de base, se obtuvo que la mayoría de los pacientes tenían diagnóstico ya establecido de HTA, DM o ambas enfermedades, mientras que la frecuencia de enfermedades primarias para el estudio antes mencionado fue Glomerulonefritis crónica 106 (37,1%), Enfermedad renal diabética 45 (16,8%), Enfermedad renal hipertensiva 31 (11,6%).¹⁹

En relación a los tipos de accesos vasculares utilizados para la hemodiálisis, se pudo observar que el más frecuente fue el catéter vascular representando el 73% de la población, es importante destacar que de estos 22 pacientes con catéter, 19 clasificaron dentro de alto riesgo para INL representando el 84%, esto se puede explicar debido a la alta incidencia de infecciones asociadas a catéter de hemodiálisis, tal y como lo describe un estudio realizado por Fariñas M. et al²¹ Las infecciones asociadas a los catéteres utilizados tanto para hemodiálisis constituyen una de las causas de morbilidad más importante en pacientes que precisan un tratamiento sustitutivo renal permanente. Siendo el *Staphylococcus aureus* en pacientes en hemodiálisis el microorganismo más frecuentemente aislado.

Se puede observar que el INL tuvo una variación durante el tiempo, comenzando con una mediana de 3,53 (2,92 - 4,3), luego tuvo un ascenso durante la segunda determinación y culminó con una media de 3,41 (2,63 - 3,89). Mientras que el IPL mostró una disminución progresiva, comenzando con una mediana de 163 (127 - 203) y culminando con una mediana de 154 (117 - 180). Un estudio realizado por J.lopez pedret et al.²² concluyen que la activación plaquetaria recurrente que sufren los pacientes en hemodiálisis podría jugar un papel importante en la fisiopatología que presentan estos pacientes.

En esta investigación se consiguieron promedios de INL en 3,5 lo cual define inflamación en pacientes renales, estos hallazgos son similares a los obtenidos por Chávez V et al ¹⁴ (IC 95%: 0,801–0,892; sensibilidad del 98,4%; especificidad del 79,1%). En relación con IPL los resultados obtenidos coinciden con los resultados de Turkmen et al ¹⁵ en que los pacientes renales manejan valores IPL>140 con más frecuencia debido al estado de inflamación crónica. Se encontró que la mayor parte de la muestra clasificó dentro de AR tanto en INL como en IPL con una frecuencia de 73% y 77% respectivamente, en este grupo también se observó para ambos índices una mayor frecuencia en sexo masculino con un 70% para ambos y antecedente de HTA con 91% para ambos.

Se estimó una aparición de ECV de un 30% respecto a la población general; y se evidencio que el 100% de los pacientes con ECV pertenecían al grupo de AR para INL representando un 41% en dicho grupo. Durante el seguimiento de la investigación se observó que dentro de las causas de ECV prevalece el IAM con un 13% por encima del ictus con un 10% y de otras causas con un 7% que correspondían a diagnósticos de Arteriopatía Periférica e Insuficiencia cardiaca en similitud con el estudio de Borja Quiroga et al ²³.

El riesgo por INL se relacionó con la aparición de ECV con un valor de p de 0,03; de 9 pacientes que presentaron ECV, 78% eran masculinos, 88,9% hipertensos, 44,4% diabéticos, 55,6% pertenecían al grupo etario de igual o mayor a 60 años y 55,5 % eran normopesos. Los factores de riesgo cardiovascular antes mencionados son predictores independientes de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC; en la segunda determinación del INL este obtuvo un valor de 3,90 y se relacionó de

manera significativa con el mayor porcentaje de aparición de ECV el cual representó un 17%. La estimación del IPL con un valor mayor o igual a 140 es un buen predictor de la inflamación y es frecuente en pacientes con ERC y puede contribuir a la morbimortalidad entre los pacientes en HD en concordancia con el estudio de Turkmen et al ¹⁵, sin embargo para el estudio se obtuvo un valor de $P=0,66$ al relacionar directamente el IPL con morbimortalidad cardiovascular.

En cuanto a la frecuencia de muertes por todas las causas se pudo observar que esta representó un 37%. La tasa de mortalidad específica por ECV fue de 13 por cada 100 pacientes, de los cuales 4 fallecieron por IAM, 3 por Ictus, 1 por Arteriopatía Periférica y 1 por Insuficiencia Cardíaca, resaltando que dichos pacientes se encontraban en el grupo de AR para INL en similitud con el estudio realizado por Borja Quiroga et al ²³.

En la mortalidad por todas las causas destacan 2 pacientes que fallecieron de infección por SARS COV-2, dichos pacientes se encontraban en el grupo de BR para INL; discrepando con el estudio realizado por Basbus L. et al ²⁴ en el cual se observó que un INL elevado se asoció a una evolución desfavorable en pacientes con infección por SARS COV-2; resaltando que el punto de corte era de (≥ 3) el cual es inferior al de nuestra investigación no descartando así que valores por debajo del punto de corte utilizado para nuestra población sea predictor de mortalidad por todas las causas, en el mismo sentido la muestra total de pacientes es superior a la nuestra y del total de esos pacientes se desconoce si habían pacientes con ERC en HD porque no se describe en el estudio.

Se observó que al determinar las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se evidenció que el AR para INL y ECV fueron responsables de una supervivencia significativamente menor a 21 semanas en pacientes con HD en similitud con estudio realizado por Li H, et al ¹⁹. Mientras que la asociación AR para IPL y ECV mostró un valor de $p>0,05$ por lo que se necesitan otros estudios para evaluar su utilidad. Al analizar la regresión de Cox se mostró que el AR para INL y la incidencia de ECV fueron buenos predictores significativos de mortalidad por todas las causas, siendo el factor de bajo riesgo protector ante la aparición y muerte por

ECV; lo que significa que son datos no significativos estadísticamente en la mortalidad cardiovascular de los pacientes en HD.

Es importante resaltar que todos estos pacientes en terapia de sustitución renal no reciben una diálisis adecuada lo que contribuye directamente al deterioro progresivo de su salud. Esto debido a que la hemodiálisis, como cualquier otro tratamiento necesita una dosificación y una pauta de administración para poder suplir las necesidades del paciente. La dosis dialítica puede considerarse un buen marcador de diálisis adecuada ya que ha sido relacionada con la corrección de la anemia, el estado nutricional, el control de la HTA y la supervivencia global en diálisis. Para ello se han diseñado y obtenido métodos cuantitativos que garantizan que el paciente reciba una dosis mínima adecuada,²⁵ lo cual no ocurre con estos pacientes, ya que solo se dializan 2 veces por semana, siendo este otro factor de riesgo para el deterioro de su salud.

En conclusión, esta investigación evidenció que las características demográficas y clínicas que prevalecieron durante el estudio fue el sexo masculino, la hipertensión arterial y diabetes mellitus como diagnóstico ya establecidos, así como un tiempo de HD < 5 meses; Se demostró que gran porcentaje de los pacientes pertenecen a los grupos de alto riesgo para ambos índices, por lo que el uso de estos biomarcadores es fundamentalmente útil para el seguimiento de pacientes con ERC. Los pacientes con ERC tienen una predisposición mayor a padecer enfermedades cardiovasculares, siendo estas una de las primeras causas de morbimortalidad dentro de esta población. Un INL mayor o igual a 3.5 predijo muerte cardiovascular y por cualquier causa en pacientes con HD, siendo un biomarcador pronóstico, económico y confiable para evaluar la inflamación e identificar un alto riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte en pacientes con HD. Por otra parte el IPL demostró tener una relación estrecha con el grado de inflamación pero carece de utilidad como biomarcador predictor de morbimortalidad cardiovascular.

Conocemos que no hay un biomarcador único para estudio de ECV pero la meta es establecer uno que sea accesible y costo-efectivo, por lo que se recomienda comparar estos índices con otros biomarcadores cardiovasculares para evaluar su sensibilidad y especificidad. Se recomienda la estimación de los índices en todo

paciente con ERC avanzada previo al inicio de la hemodiálisis para la evaluación de su progresión así como la creación de protocolos que incluyan INL e IPL en el seguimiento de pacientes con ERC debido a que demostraron estar relacionados con morbilidad cardiovascular e inflamación respectivamente. De igual manera se recomienda continuar la línea de investigación con una muestra de pacientes más amplia y con un seguimiento más extenso, así como estudiar su utilidad en otras áreas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos infinitamente a Dios Todopoderoso porque si en algún momento de este largo camino dudamos de nuestro potencial, él nos dio la fuerza y confianza para continuar. A nuestras familias que como muestra de su máxima expresión de amor hacia nosotros nunca nos abandonaron y fueron nuestro elemental pilar de apoyo durante estos años de carrera. También a todas las personas que creyeron en esta investigación y de una u otra manera nos brindó las herramientas necesarias para poder lograr los objetivos. Pero principalmente a los pacientes que formaron parte de nuestra investigación, fueron nuestra principal herramienta.

Y por último pero no menos importante a nuestra insigne Universidad de Carabobo, Alma Mater, quien nos brindó una excelente preparación y educación para convertirnos en unos profesionales de calidad y además nos regaló los mejores momentos y personas que quedarán marcadas en nuestros corazones por el resto de nuestras vidas.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Levey A, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67(6):2089-100.
2. Soriano S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2004; 24:27-34.
3. López E. Enfermedad renal crónica; definición y clasificación. *El Resid.* 2008; 3:6.
4. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 1 de mayo de 2014;34 (3):302-16.
5. Páez A, Jofré M, Azpiroz C, Bortoli M. Anxiety and Depression in Patients with Chronic Renal Insufficiency Undergoing Dialysis Treatment. *Univ Psychol.* 2009;8(1):8.
6. Lopez A, Oliveros H. Causas De Morbimortalidad En Pacientes Con Enfermedad Renal Cronica Grado 5. [Ciudad Hospitalaria "DR. ENRIQUE TEJERA"]: Universidad de Carabobo; 2017.
7. Ramirez C, Chaparro E. Enfermedad Renal Cronica sin Terapia Sustitutiva Renal: Comparacion Entre Los Conocimientos De una Poblacion Hospitalaria de Pacientes Colombianos y Venezolanos. [Hospital General del Oeste "DR. JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ"]: Universidad Central de Venezuela; 2016.
8. Palacio M, Núñez T, Finol F, Parra MG. Análisis del Producto Fosfocálcico y Proteína C Reactiva Ultrasensible en pacientes con enfermedad renal

- crónica en programa de hemodiálisis. Med Interna [Internet]. 2013; 29(4). Disponible en: <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/96>
9. Yuguero A, Vera M, Lopez M. Diálisis. Hospital Clinic. Barcelona. Disponible: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/pruebas-y-procedimientos/dialisis/definicion>. Consultado: 21 Oct 2021
 10. Lorenzo V, López Gómez JM. Principios físicos en Hemodiálisis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/188>. Consultado 21 Oct 2021.
 11. Amoedo M, Górriz J, Sancho A. Significado pronóstico de la diálisis programada en pacientes que inician tratamiento sustitutivo renal. Un estudio multicéntrico español. Nefrología. 2002; 22(1):49-59.
 12. Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69(3):89-95.
 13. Kim W, Park J, Ok S, Shin I, Sohn J. Association Between the Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Acute Kidney Injury After Cardiovascular Surgery: A Retrospective Observational Study. Medicine (Baltimore). 2015; 94(43):e1867.
 14. Chávez V, Orizaga C, Mejía O, Gutiérrez S, Lagunas F, Viveros M. Inflamación en hemodiálisis y su correlación con los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos. Nefrología. 2017; 37(5):554-6.
 15. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. Hemodial Int Int Symp Home Hemodial. 2013; 17(3):391-6.
 16. Dinarello C. Cytokines: Agents provocateurs in hemodialysis? Kidney Int. 1992; 41(3):683-94
 17. Lu X, Wang S, Zhang G, Xiong R, Li H. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a Significant Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in

Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43(2):490-9.

18. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología.* 2016; 36(4):397-403.
19. Li H, Lu X, Xiong R, Wang S. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Cardiovascular Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017:9327136.
20. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Antón-Pérez G. Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. *J.Nefro.* 2019; 39(3):223-338.
21. Fariñez M, Garcia-Palomo J, Gutierrez-Cuadra M. Infecciones asociadas a los catéteres utilizados para la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Elsevier. 2008; 26. (8): 518-526.
22. Lopez J, Case A, Escolar G. Activación plaquetaria inducida durante la hemodiálisis: importancia del tipo de membrana. *Hospital Clinic Provincial Barcelona.* 1994. XV (1).
23. Quiroga B, Verdalles U, Reque J, García S, Goicoechea M, Luño J. Eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (estadios I a IV). *Nefrologia.pre.* Julio 2013; 33(4): 443-622.
24. Basbus L., Lapidus M., Martingano I. Índice Neutrófilo-Linfocito Como Factor Pronóstico De Covid-19. *Hospital Italiano De Buenos Aires,* 2020; 80.
25. Maduell F. Dosis de hemodiálisis. *Hospital Clinic. Barcelona.* Disponible: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-dosis-hemodialisis-270>
Consultado: 19 Oct 2021