



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA**

Marcadores predictivos de mortalidad en el primer año de hemodiálisis en  
el Hospital Teodoro Maldonado Carbo  
durante el periodo 2015-2016

**AUTORES**

Mancero Merino, Brissete Stefania  
Torres Ortiz, Jorge Armando

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de**  
**MÉDICO**

**TUTOR**

Dr. Vásquez Cedeño, Diego Antonio

**Guayaquil, Ecuador**

**5 de septiembre de 2017**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

### **CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Mancero Merino, Brissete Stefania**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

#### **TUTOR**

f. \_\_\_\_\_  
**Dr. Vásquez Cedeño, Diego Antonio**

#### **DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_  
**Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis**

**Guayaquil, a los 5 días del mes de septiembre del año 2017**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Torres Ortiz, Jorge Armando**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

**TUTOR**

f. \_\_\_\_\_  
**Dr. Vásquez Cedeño, Diego Antonio**

**DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_  
**Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis**

**Guayaquil, a los 5 días del mes de septiembre del año 2017**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Mancero Merino, Brissete Stefania**

### **DECLARO QUE**

El Trabajo de Titulación, **Marcadores predictivos de mortalidad en el primer año de hemodiálisis en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2015-2016** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 5 días del mes de septiembre del año 2017**

**LA AUTORA**

f. \_\_\_\_\_  
**Mancero Merino, Brissete Stefania**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

**Yo, Torres Ortiz, Jorge Armando**

### **DECLARO QUE**

El Trabajo de Titulación, **Marcadores predictivos de mortalidad en el primer año de hemodiálisis en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2015-2016** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 5 días del mes de septiembre del año 2017**

### **EL AUTOR**

f. \_\_\_\_\_  
**Torres Ortiz, Jorge Armando**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

Yo, **Mancero Merino, Brissete Stefania**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Marcadores predictivos de mortalidad en el primer año de hemodiálisis en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2015-2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 5 días del mes de septiembre del año 2017**

**LA AUTORA:**

f. \_\_\_\_\_  
**Mancero Merino, Brissete Stefania**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

Yo, **Torres Ortiz, Jorge Armando**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Marcadores predictivos de mortalidad en el primer año de hemodiálisis en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2015-2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 5 días del mes de septiembre del año 2017**

**EL AUTOR:**

f. \_\_\_\_\_  
**Torres Ortiz Jorge Armando**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_

**DR. BRUNELL OMAR AGUIAR PEREZ**

PRESIDENTE

f. \_\_\_\_\_

**DR. DIEGO ANTONIO VÁSQUEZ CEDEÑO**

VOCAL

## Índice general

<b>Introducción</b> .....	1
<b>Marco teórico</b> .....	3
Capítulo 1: Enfermedad renal crónica.....	3
1.1 Epidemiología.....	3
1.2 Clasificación .....	3
1.3 Etiología .....	4
1.4 Fisiopatología y clínica.....	4
1.5 Tratamiento .....	6
Capítulo 2: Hemodiálisis.....	8
2.1 Mortalidad en el primer año de hemodiálisis .....	8
2.2 Accesos vasculares y su impacto sobre la mortalidad .....	9
<b>Objetivos</b> .....	14
General.....	14
Específicos.....	14
<b>Metodología</b> .....	15
Diseño y población de estudio .....	15
Variables de estudio .....	15
Objetivos y seguimiento .....	16
Análisis estadístico .....	16
<b>Resultados</b> .....	18
<b>Discusión</b> .....	26
<b>Conclusión</b> .....	30
<b>Recomendaciones</b> .....	30
<b>Bibliografía</b> .....	32
<b>Anexos</b> .....	32

## Índice de tablas

<b>Tabla 1:</b> Características base de la población de estudio .....	19
<b>Tabla 2:</b> Análisis de curva ROC para las variables de laboratorio .....	21
<b>Tabla 3:</b> Análisis univariante .....	23
<b>Tabla 4:</b> Análisis multivariante .....	24
<b>Tabla 5:</b> Análisis de sensibilidad y especificidad por curvas ROC .....	25

## Índice de gráficos

<b>Gráfico 1:</b> Diagrama de flujo.....	18
<b>Gráfico 2:</b> Número de muertes por cualquier causa (personas-año).....	20
<b>Gráfico 3:</b> Curva ROC para índice neutrófilo linfocito basal .....	21
<b>Gráfico 4:</b> Curvas de Kaplan Meier de supervivencia.....	22

## Resumen

**Introducción:** En relación a la población general, los pacientes que se dializan presentan un elevado riesgo de muerte, que se acentúa en los primeros meses de tratamiento. Puesto que los factores de riesgo tradicionales no justifican por completo este comportamiento, el rol de los factores no tradicionales, a través de marcadores de inflamación, del metabolismo mineral óseo y desnutrición, fueron evaluados. **Objetivo:** Describir la mortalidad en el primer año de hemodiálisis en pacientes enfermos renales crónicos de origen intrarrenal en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil (2015) e identificar los marcadores asociados a ello. **Métodos:** Estudio observacional analítico histórico de cohorte. Para medir las diferencias entre grupo se utilizó prueba T-student para las variables cuantitativas y chi cuadrado, para las cualitativas. Se calculó la tasa de incidencia en el primer año. Para establecer asociación entre muerte por cualquier causa y las variables, se realizó análisis univariado y multivariados por regresión de Cox. **Resultados:** Un total de 291 pacientes (edad promedio de 61.9 años; 63% hombres) iniciaron hemodiálisis en el 2015 en el HTMC. Durante el período de seguimiento se registraron 99 muertes. En relación al resto del año, el riesgo de muerte en los primeros 120 días fue de 2.73, IC95% [1.83-4.06],  $p < 0.05$ ). La edad de inicio de diálisis y niveles basales del índice neutrófilo-linfocito por encima de 6.8 (área bajo la curva en el análisis de ROC 0.74) fueron los principales determinantes de muerte en la población de estudio. En el análisis univariante, el antecedente de coronariopatías e insuficiencia cardíaca, niveles de albúmina  $< 3.5$  y el inicio con un catéter venoso central estaban asociados a un peor pronóstico. **Conclusión:** Los primeros 120 días de hemodiálisis constituyen un período crítico en el que se registran altas tasas de muerte. Altos niveles de INL se asocian a peor pronóstico.

**Palabras claves:** Enfermedad renal crónica terminal, hemodiálisis, mortalidad, inflamación, factores de riesgo

## Abstract

**Background:** Compared to general population, patients undergoing dialysis have an increased risk of death, specially, during the first months of treatment, which is fairly explained by traditional risk factors. The role of non-traditional risk factors on all-cause mortality was assessed through inflammatory, bone mineral disease disorder and malnutrition markers.

**Aim:** To identify markers associated with all-cause mortality during the first year of incident hemodialysis in patients secondary to intrinsic renal disease that started hemodialysis in 2015 in “Teodoro Maldonado Carbo Hospital”.

**Methods:** Observational analytic historical cohort study. Incidence of death was assessed in terms of person per years. T-student and chi squared test were used as appropriate to establish differences among groups. To measure association between variables and all-cause mortality, univariate and multi-variate analysis were made by Cox proportional hazard model.

**Results:** A total of 291 patients (mean, 61.9 years) started hemodialysis in HTMC in 2015. During follow-up 99 deaths occurred. Compared to the 121-365 period, patients during the first 120 days, had a higher risk for death (Relative Risk 2.73 CI 95% [1.83-4.06]  $p < 0.05$ ). Older age and a neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) over 6.8 at baseline (Area under the curve by Receiver Operating Curve Analysis 0.74) were significant predictors of all-cause mortality after adjustments (HR 2.33, CI95% [1.32-4.10];  $p < 0.004$ ). Patients with coronary heart disease, chronic heart failure, low albumin levels and that start dialysis with central venous catheter were associated with worst prognosis in the univariate analysis.

**Conclusion:** Mortality peaks during the first months of incident hemodialysis. During this time, high NLR is an independent risk factor for death.

**Keywords:** Chronic kidney failure, Hemodialysis, mortality, inflammation, risk factors

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es reconocida como un problema de salud pública a nivel mundial por los altos gastos que representa para el sistema público de salud. En relación a la población general, las personas con ERC presentan un elevado riesgo de muerte. (1) En Latinoamérica, según la última encuesta de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), la prevalencia promedio de pacientes en diálisis era de 509 por millón de habitantes y se preveía un incremento del 10% anual de pacientes con ERC. (2) (3) Ecuador se sitúa ligeramente por encima de la media, con una tasa de prevalencia de 529.8 personas en diálisis por millón de habitantes, siendo la hemodiálisis la terapia de sustitución renal más usada. (2)

El incremento en las prevalencia de las enfermedades no transmisibles tales como la hipertensión arterial y diabetes mellitus, ambas consideradas dentro de los principales factores de riesgo para la ERC, sugieren que la incidencia de ERC seguirá en aumento. A medida que progresa la enfermedad renal, a los factores de riesgo tradicionales, se suman los no tradicionales, la comorbilidad cardiovascular se vuelve más prevalente, a tal punto que es responsable del 40 al 50% de muertes en estos pacientes. (4) A pesar de que se ha descrito que los pacientes con ERC están expuestos a un elevado riesgo de muerte, varios estudios han logrado identificar un período crítico dentro de los primeros 120 días posteriores al inicio de hemodiálisis, en el cual la mortalidad es aún mayor. (5) La causa o los factores que precipitan este comportamiento aún no es del todo conocida.

En Ecuador, el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) es el organismo dentro de la red pública integral de salud que posee la mayor demanda de pacientes en programa de diálisis, seguido del Ministerio de Salud Pública, del Instituto de Seguridad Social de la Policía Nacional y por último, el Instituto de Seguridad Social de las Fuerzas Armadas. (3) El Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS en Guayaquil es el centro hospitalario con la mayor cantidad de pacientes en programa de diálisis por lo que constituye un referente a nivel nacional. Conocer la mortalidad en dicha unidad y

los factores asociados a ella, permitirán tomar conductas de manera oportuna, logrando así mejorar la sobrevivencia de estos pacientes.

Puesto que a nivel mundial y en Ecuador, las enfermedades cardiovasculares lideran la lista de causas de muerte, es de nuestro interés investigar si existen marcadores pronósticos que estén asociados a ello. (1) (3)

## Marco teórico

### CAPÍTULO 1

#### Enfermedad renal crónica

La ERC es una patología con un amplio espectro clínico caracterizado por la pérdida progresiva e irreversible de la función renal por un período mayor o igual a tres meses, que trae consigo una alteración en el estado de salud. La guía elaborada por la organización *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* publicada en el 2005, establecen como criterios diagnósticos una tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup> y/o la presencia de al menos un marcador de daño renal (6).

#### 1.1 Epidemiología

El envejecimiento de la población sumado al aumento de enfermedades crónicas no transmisibles son factores que provocan que la prevalencia de ERC vaya en aumento. Hill y sus colaboradores (2016), a través de un meta-análisis que incluyó a 44 poblaciones alrededor del mundo, determinó una prevalencia global de la ERC de 13.4%, en donde se encontró que el tercer estadio era el más prevalente (7). En cuanto a la mortalidad, Wang y sus colaboradores, señalaron un cambio importante con respecto a la posición de la ERC en el ranking de las causas que lideran la muerte a nivel global, pues en un lapso de 15 años (1990 al 2015) pasó de ser la vigésimo quinta causa de muerte, a la décimo séptima, (8) corroborando su creciente importancia como problema de salud pública.

#### 1.2 Clasificación

La ERC se clasifica en 5 estadios según la tasa de filtrado glomerular estimada obtenida a partir de la concentración sérica de creatinina usando la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). En el 2013, la organización internacional KDIGO añadió a la clasificación de la ERC, una nueva variable, el cociente albúmina creatinina (CAC) con el objeto de mejorar el valor pronóstico (6). (Ver Anexo A) Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos – mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de enfermedad renal – de los cuales el

verde, corresponde a la categoría de bajo riesgo; el amarillo, a riesgo moderadamente aumentado; naranja, alto riesgo, y rojo, muy alto riesgo. (6) En base a ello, se decidirá la necesidad de llevar un control por un nefrólogo y la frecuencia de las monitorizaciones.

### 1.3 Etiología

La enfermedad renal crónica se puede desarrollar a raíz de lesiones en diferentes partes del sistema renal. Para efectos de su estudio se la divide clínicamente en 3 categorías: prerenal, intrarenal y postrenal (9).

1. Prerenal. Ocurre en patologías crónicas que generan un estado de hipoperfusión renal sostenido, tal como en la insuficiencia cardíaca o cirrosis, y a consecuencia de ello, provoquen necrosis tubular aguda.
2. Renal. La lesión intrínseca del riñón puede de ser de origen vascular, glomerular o tubulointersticial.
  - a. Vascular. Tiene como principal exponente a la nefrosclerosis, la cual la cual está íntimamente asociada a la hipertensión arterial (9).
  - b. Glomerular. Dividido en patrones nefríticos y nefróticos, cada uno con grados variables de proteinuria, y características propias en el sedimento de orina.
  - c. Tubulointersticial. La causa más común de este tipo de ERC, la constituyen la poliquistosis renal, seguida de la nefrocalcinosis.
3. Postrenal. La nefropatía obstructiva puede ser producto de una enfermedad prostática o cáncer metastásico. Sin tratamiento oportuno, puede dar lugar a una enfermedad renal intrínseca, a través de una fibrosis túbulo-intersticial irreversible.

### 1.4 Fisiopatología y clínica

Los estadios iniciales de la ERC generalmente cursan de manera asintomática, pues las nefronas a pesar del daño generado, en su gran mayoría, permanecen funcionales. Sin embargo, conforme progresa la enfermedad de base, la pérdida de las unidades funcionales del riñón se acentúa, los mecanismos de compensación llegan a su límite y

se desencadenan una serie de desequilibrios a nivel sistémico, que van desde la manifestación de síntomas inespecíficos hasta la instauración del estado urémico.

La incapacidad de las nefronas de regenerarse, activa mecanismos de compensación, entre ellos el sistema renina angiotensina aldosterona y la liberación de citoquinas con factores de crecimiento. A expensas de un aumento en la presión arterial, se consigue mantener el ultrafiltrado. La consecuencia a largo plazo de esto es la distorsión de la arquitectura glomerular y disrupción de la barrera de filtración, que da lugar a microalbuminuria, un marcador de progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT), riesgo cardiovascular y muerte (10).

Entre una de las múltiples funciones que posee el riñón está el de mantener el equilibrio de líquidos, electrolitos y ácido-base. A medida que progresa la ERC, el riñón pierde la capacidad de concentrar orina, excretar potasio e hidrogeniones. La falta de buffers propicia a un medio ácido, favoreciendo la degradación de proteínas a nivel del músculo a través de la vía enzimática *ubiquitin-proteasoma*; la resistencia a la insulina; supresión de síntesis de hormonas tiroideas; desmineralización ósea y disminución de la activación de la vitamina D (11). La retención de sodio ocasiona retención de líquidos. El aumento sostenido de presión hidrostática, origina redistribución de este líquido al espacio extravascular, produciendo edema y en el peor de los casos, anasarca. Por otro lado, la hiperpotasemia puede dar lugar a astenia y precipitar a arritmias, a través de la disminución del potencial de membrana del miocito y prolongación del complejo QRS (11).

La ERC también está relacionada con alteraciones del metabolismo mineral y óseo. La incapacidad de excretar el fosfato, causa una acumulación de este en el organismo lo que produce disminución del calcio ionizado, hipertrofia de la paratiroides y disminución de la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa, con el consecuente, descenso de los niveles de vitamina D (11) (12). Todos estos mecanismos compensatorios tienen como fin aumentar los niveles de hormona paratiroidea (PTH), para poder así, intensificar la eliminación de fósforo vía renal e intestinal y conseguir aumentar los niveles de calcio a través de la resorción ósea. Cuando se descompensa este mecanismo, la estimulación sostenida de la paratiroides, da lugar al hiperparatiroidismo terciario, una condición en

donde las paratiroides prescinden de cualquier estímulo, convirtiéndose en autómana. Los altos niveles de PTH a nivel vascular, estimulan la resorción ósea, dando lugar a osteodistrofias y calcificación de los lechos vasculares y tejidos blandos (12).

El 50% de los pacientes con TFG entre 30 y 60 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup> tienen anemia (11). Esto se debe a que la eritropoyetina, el principal estimulador de la eritropoyesis natural es sintetizado en el riñón. La anemia disminuye la viscosidad sanguínea, y en un intento del corazón de mantener la perfusión y oxigenación tisular, aumenta el gasto cardíaco, predisponiendo al desarrollo de angina o períodos de isquemia cardíaca.

La acumulación de desechos orgánicos que se observa en las etapas finales de la ERC, crea en el organismo una serie de trastornos que se incluyen dentro del término síndrome urémico. En este estado existen alteraciones de todo tipo, entre ellas, neuromusculares (neuropatía periférica, síndrome de piernas inquietas e inestabilidad de la marcha), trastornos del sueño, pérdida de memoria a corto plazo, delirio, encefalopatía, desórdenes gastrointestinales (anorexia y náuseas), disfunción plaquetaria (sangrados espontáneos) y sexual (11). Una vez alcanzadas estas condiciones tan extremas, se habla de Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), en donde las terapias de sustitución renal se convierten en el nuevo sustento de vida del paciente.

### **1.5 Tratamiento**

En estadios iniciales es importante detener en lo posible el progreso de la ERC y evitar la aparición de eventos cardiovasculares. Dichos objetivos se alcanzan con un correcto manejo antihipertensivo y control de proteinuria. El manejo antihipertensivo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), ha demostrado ser eficaz tanto para prevenir la progresión de la ERC, como para disminuir la proteinuria, a través de mecanismos indirectos y directos, tales como, la disminución de la presión intraglomerular y enlentecimiento del proceso de fibrosis glomerular (13). Otras medidas terapéuticas incluyen disminuir la ingesta de proteínas, instaurar una terapia hipolipemiente, abandonar el tabaquismo y evitar estados de acidosis metabólica mediante la ingesta de bicarbonato (6).

A medida que la ERC avanza, se desencadenan una serie de mecanismos compensatorios que luchan por mantener el estado de equilibrio en el organismo. Cuando esta capacidad homeostática se pierde, es necesaria la adopción de medidas terapéuticas y tratamiento farmacológico. Es así como ante una sobrecarga de líquido, se sugiere disminuir la ingesta de sodio e iniciar tratamiento con diuréticos; en caso de hiperpotasemia, el manejo estará guiado a evitar alimentos ricos en este elemento y preferir el uso de diuréticos kaliuréticos; para contrarrestar la hiperfosfatemia, se limitará la ingesta de fosfato en la dieta e instaurará un tratamiento con quelantes de fosfato y calcimiméticos; por último, se tratará la anemia, cuando ésta produzca sintomatología hasta alcanzar niveles de hemoglobina de 12 g/dL (6) (14).

La diferenciación entre la lesión renal aguda con la enfermedad renal crónica será clave para el manejo de estos pacientes, pues en el caso de estar ante una la lesión aguda, bastará con identificar precozmente la causa para revertir la funcionalidad del órgano; no así, en el caso de una ERC, en donde se vuelve menester el uso crónico de una terapia de sustitución renal (TSR). (15)

Entre las opciones de TSR están el trasplante renal y la diálisis, en sus dos modalidades, diálisis peritoneal y hemodiálisis. En caso donde el paciente no se decida por alguno de estos tratamientos, se optará por un tratamiento conservador, a base de una dieta y tratamiento farmacológico estricto. El momento exacto de cuando ser referido a un especialista sigue en controversia, pero en lo que todos coinciden es que entre más temprano se produce la referencia, mayor disminución de la morbimortalidad en la TSR (15).

## CAPÍTULO 2

### Hemodiálisis

El método más usado de terapia renal sustitutiva es la hemodiálisis, que suple de manera incompleta las múltiples funciones del riñón, básicamente eliminando desechos, regulando la sobrecarga de volumen, y reponiendo ciertos amortiguadores al paciente. A pesar de corregir el estado urémico de los pacientes, la mortalidad a la cual se asocia, sigue siendo preocupante, pues la expectativa de vida está aún muy debajo que la de la población general. (1)

La hemodiálisis emplea el principio de difusión a través de una membrana semipermeable. El sistema se compone de 3 partes: el dializador, el dializado y el sistema sanguíneo (circuito extracorpóreo y acceso vascular). La eficacia de la terapia dependerá del volumen dializado, el cual se modificará en base a las dosis de filtrado que tolere un paciente y las características del dializado. (15)

#### 2.1 Mortalidad en el primer año de hemodiálisis

El riesgo de muerte de los pacientes en diálisis es entre 6 a 8 veces mayor que el de la población general (16). La prevalencia de ERCT en terapia de sustitución renal en América Latina ha aumentado de 119 pacientes por millón de personas (pmp) en 1991, a 660 pmp en el 2013, siendo la hemodiálisis, la terapia de elección en el 90% de la región (2). En Ecuador, la prevalencia de pacientes en hemodiálisis es de 482 pmp, esto es, 10 veces más frecuente que la diálisis peritoneal y 24 veces, que el trasplante renal (2).

Si bien las tasas de supervivencia a los 6 y 12 meses en pacientes trasplantados y con diálisis peritoneal han ido mejorando, la supervivencia en pacientes en hemodiálisis se ha mantenido (16). Varios estudios concuerdan que la mortalidad en el primer año de pacientes es elevada, entre un 15 a 20% (17) (18) (19); sin embargo, se ha visto que ésta se eleva aún más dentro de los tres primeros meses, lo que se conoce como período crítico. (20) (21) Robinson y sus colaboradores (2014), corroboraron este dato al analizar la mortalidad en el primer año de hemodiálisis a nivel de 11 países, en donde se registró la mayor tasa de mortalidad en los primeros 120 días (26.7 de

muerter por 100 pacientes-años), que en relación a los días posteriores (16.9 de muerter por 100 pacientes-años). (5)

Dentro de las principales causas de muerte en pacientes dialíticos, figuran las de origen cardiovascular (40%), infeccioso (10-20%) y maligno (5-10%) (22). A esta lista, también se añaden el abandono del tratamiento y el suicidio, pero en una menor proporción. (22) Con respecto al porcentaje restante, en su mayoría, permanecen de origen indeterminado. Cabe recalcar que en la práctica clínica, se habla de una causa multifactorial, pues definir una etiología muchas de las veces es imposible ya que el paciente presenta más de una patología asociada a su enfermedad de base. Cuando se establece comparaciones entre la población que sobrevive con la que fallece, esta última tiende a reunir las siguientes características: ser de sexo masculino; tener más de 65 años; poseer un mayor número de comorbilidades entre las que destacan la diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares; tener bajos niveles de albúmina (< 3.5 g/dL), fósforo (< 3.5 mg/dL) y hemoglobina; usar como vía de acceso inicial a un catéter, y carecer de controles y consejería pre-dialítica (17) (20).

En la población general, los factores de riesgo tradicionales, como edad, sexo, sedentarismo, dislipidemia, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y antecedentes familiares de enfermedad coronaria, son muy buenos predictores de mortalidad (23). Sin embargo, a la hora explicar la elevada tasa de mortalidad y eventos cardiovasculares que se presenta en los pacientes con ERC, estos mismos factores pierden su valor pronóstico. Ante ello, surgieron los factores de riesgo no tradicionales, entre los cuales destacan la inflamación, disfunción endotelial, malnutrición, anemia, calcificación vascular y trastornos del metabolismo mineral óseo (23)

## **2.2 Accesos vasculares y su impacto sobre la mortalidad**

Para iniciar la hemodiálisis existen tres vías de acceso: la fistula arteriovenosa (FAV), el injerto arteriovenoso (IAV) y el catéter venoso central (CVC). La FAV se la construye anastomosando la porción terminal de una vena (v. cefálica o basílica), al lateral de una arteria (a. radia, braquial o basílica), siendo la de primera elección la fístula radiocefálica (24). Para la confección del IAV se requiere de una prótesis, ya sea de

origen biológica o de politetrafluoretileno expandido, que medie la comunicación entre la arteria y vena. Si bien se ha visto una mayor tasa de fallo primario con la FAV, ésta a largo plazo se asocia a un menor riesgo de desarrollar trombosis, infección o seromas. (24) Cuando no se dispone de un acceso AV, se recurre al uso de los CVCs, prefiriendo como vía de acceso a la vena yugular (25). Existen dos tipos de CVC, el tunelizado y no tunelizado. De ellos, se recomienda el tunelizado, ya que permite alcanzar un flujo mayor de sangre, limita la migración bacteriana y tiene un tiempo de vida mayor, a lo que se suma un menor riesgo de trombosis o estenosis de la vena central. (26)

Desde 1997, la Guía de Práctica Clínica de la Iniciativa para la Calidad de los Resultados de la Insuficiencia Renal de la Fundación Nacional del Riñón (NKF-KDOQI), propuso a la FAV e IAV, como las mejores opciones para iniciar la hemodiálisis crónica. Pero no fue hasta años más tarde, cuando se demostró la superioridad de la FAV, lo que la situó como la mejor opción para iniciar el tratamiento de hemodiálisis crónica (27).

En varios países de Europa más del 60% de los pacientes inician hemodiálisis a través de una FAV (28). No así, en Estados Unidos, en donde se estima que más de los dos tercios de pacientes que inician hemodiálisis lo hacen a través de un catéter, y que tan solo el 20%, inicia la terapia con fístula (29). En América Latina, situaciones como la derivación tardía al nefrólogo junto con las limitaciones económicas públicas, hacen que la realidad de poseer una FAV en primera instancia sea lejana.

Varios estudios, como los de Astor (2005), Foley (2009), Praga (2013), Mahmoud (2015) y Roca-Tey (2016), coinciden en que el uso de catéter está asociado con un riesgo dos veces mayor de muerte, en relación a los pacientes que inician la terapia de sustitución renal con una fístula (28) (30) (31) (32) (33). De la misma forma, estos pacientes con CVC, están más propensos a adquirir infecciones y de morir por causas cardiovasculares. En base a ello, la Asociación Renal de Reino Unido y KDIGO propusieron como objetivos de todo centro de hemodiálisis, que más del 65% de los pacientes inicien esta terapia a través de una FAV, hasta alcanzar un porcentaje de hemodiálisis prevalentes por encima del 85% (34).

### 2.3 El índice neutrófilo-linfocito (INL) como marcador de inflamación y muerte en pacientes con ERCT

Parte de la elevada tasa de muertes que se observa en pacientes con ERCT, se sustenta en el estado pro inflamatorio persistente al que están expuestos (35) (36). Varios marcadores, entre ellos la interleucina-1 (IL-1), IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), proteína C reactiva (PCR), plaquetas, y ancho de distribución plaquetaria han mostrado predecir muertes por cualquier causa y muertes de origen cardiovascular en pacientes con múltiples enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica y neoplasias malignas (37).

Entre los mecanismos asociados a la inflamación y propuestos como causantes del aumento de la morbimortalidad en los pacientes con diálisis están el proceso aterosclerótico acelerado y de inicio temprano, así como, la instauración de un estado catabólico a nivel sistémico con fuertes repercusiones nutricionales, conocido como desgaste proteico energético (38). Conforme la tasa de filtrado glomerular decrece, las citoquinas pro-inflamatorias se acumulan, induciendo un estado de estrés oxidativo y acidosis. Si a esto, se suman los factores extracorpóreos del tratamiento de hemodiálisis, tales como la calidad y pureza del líquido de diálisis, podremos comprender la dimensión de la carga inflamatoria sobre estos pacientes (38).

La fuerte asociación entre los factores clásicos de inflamación, PCR y FNT- $\alpha$ , con el índice neutrófilo-linfocito (INL), ha motivado a que se estudie a este último, como un marcador costo efectivo de mortalidad (35) (39). En pacientes que iniciaron diálisis peritoneal, An y sus colaboradores (2012), encontraron que la tasa de mortalidad en pacientes con un INL alto, era dos veces mayor que el de los pacientes con INL bajo (40). De la misma forma, Li y sus colaboradores (2017), establecieron que un  $INL \geq 3.5$  constituía un predictor de mortalidad en pacientes con terapia de hemodiálisis crónica (36). Con respecto a la hemodiálisis incidente, Neuen y sus colaboradores (2015), hallaron una asociación independiente entre los valores de INL y la mortalidad por cualquier causa (35).

## 2.4 Relación con el metabolismo mineral óseo

La enfermedad mineral ósea engloba anomalías en las concentraciones de calcio, fósforo, vitamina D, hormona paratiroidea (PTH), y alteraciones en la mineralización ósea. En estadios iniciales de la ERC, un aumento de factor de crecimiento fibroblástico - 23 (FGF-23) precede las alteraciones en la PTH (41). Una vez instaurada la ERCT, tanto niveles por encima y por debajo de los valores normales de PTH y calcio, han demostrado aumentar el riesgo de muerte, con cocientes de riesgos o “hazard ratio” que fluctúan entre 1.20 y 2.10 (42). Así como este, varios estudios a nivel mundial coinciden con estos hallazgos (43) (44). A pesar de ello, algunos autores continúan analizando el poder predictivo de estos marcadores, puesto que los estudios realizados presentan una gran heterogeneidad y falta de ajuste a variables confusoras, impidiendo establecer una relación directa de causalidad (45).

## 2.5 El estado nutricional en la ERCT

Un comportamiento poco habitual de la ERCT es con el índice de masa corporal (IMC) elevado, el cual otorga un factor protector en el desenlace de pacientes en terapia dialítica, este fue estudiado a fondo y publicado en la iniciativa MONDO, donde se calculó la masa muscular magra y la masa grasa en 37 345 pacientes, y determinó que los HR son mucho mayores (3.37,  $p < 0.001$ ) en los pacientes que se encuentran por debajo del Percentil 10 (46). El IMC bajo junto con niveles disminuidos de albúmina sérica, se relaciona a la progresión y deterioro de la función renal (47). A este fenómeno de epidemiología inversa, se lo conoce como la paradoja de la obesidad, pues lo que representaría un riesgo para la población general, constituye un factor protector para los ERCT en TSR (48). La explicación de este comportamiento aún está en estudio. Sin embargo, entre las posibilidades que se barajan para justificar aquello están el sesgo producto de las elevadas tasas de muertes cardiovasculares que se registran antes de alcanzar la ERCT y los beneficios que brinda el tejido adiposo, al almacenar toxinas urémicas y secretar citoquinas antiinflamatorias (48).

Según la guía de KDIGO, se recomienda que la ingesta proteica de pacientes con TFG por debajo de los 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> sea inferior 0.8 g/kg/día, con la finalidad de evitar

la progresión de la enfermedad (6). Una ingesta elevada, implicaría una mayor carga de toxinas lo que empeoraría el estado glomerular. A esto se suma los hallazgos de Di Iorio y sus colaboradores (2017), quienes observaron que una dieta baja en proteínas, estaba asociada a un menor riesgo de presentar acidosis metabólica (49).

## Objetivos

### General

- Describir la mortalidad en el primer año en pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica de causa intrarrenal que iniciaron hemodiálisis en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en 2015.

### Específicos

- Identificar el período donde se registra la mayor cantidad de muertes durante el primer año de hemodiálisis.
- Determinar si los valores basales del marcador inflamatorio, índice de neutrófilo-linfocito, se relacionan con una mayor mortalidad en el primer año de hemodiálisis.
- Evaluar el impacto que genera el tipo de acceso vascular usado al iniciar la hemodiálisis sobre la supervivencia del primer año.
- Determinar si los marcadores de desnutrición, y del metabolismo mineral y óseo basales constituyen predictores de muerte en el primer año de hemodiálisis.

## Metodología

### Diseño y población de estudio

Estudio observacional analítico histórico de cohorte realizado con datos de pacientes ingresados en el servicio de hemodiálisis día en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) en el período de enero a diciembre del 2015.

Se incluyeron a todos aquellos con diagnóstico de ERCT de origen intrarrenal, mayores de 15 años de edad e iniciaron hemodiálisis. Se excluyeron a los pacientes que ya constaban dentro del programa de diálisis, estaban programados para recibir un trasplante renal, o habían recuperado parcial/totalmente su función renal sin requerir TSR. La cohorte final del presente estudio fue de 291 pacientes.

### Variables de estudio

Los datos demográficos fueron recogidos retrospectivamente de la base de datos del HTMC, el AS400, al inicio de la hemodiálisis. Dentro de la información recabada, estuvo la edad, sexo, las comorbilidades presentes al inicio del estudio, tipo de acceso vascular, peso y estatura.

Las variables bioquímicas medidas al inicio y con periodicidad mensual luego de iniciada la HD fueron la hemoglobina, recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, creatinina, úrea, ácido úrico, albúmina, sodio y potasio. Puesto que las determinaciones de hormona paratiroidea intacta (PTHi), calcio y fósforo, se las realizaba cada 3 meses conforme al protocolo del hospital, solo se obtuvieron 4 mediciones de cada una de estas variables. También se consideraron los registros de presión arterial al inicio y de los 12 meses posteriores, así como los valores basales de pH, bicarbonato y presión parcial de dióxido de carbono ( $pCO_2$ ). La operacionalización de las variables está descrita en el Anexo B.

La tasa de filtrado glomerular fue calculada de acuerdo a la ecuación desarrollada por la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*, a partir de métodos de medida de creatinina justo antes de iniciar la hemodiálisis. El índice de neutrófilo linfocito se lo obtuvo dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos, con el de linfocitos.

## Objeto de estudio y seguimiento

El tiempo de seguimiento fue de año a partir del inicio de la hemodiálisis. El desenlace de interés fue la mortalidad, definida por reportes explícitos de fallecimiento en el sistema AS400. Pacientes que continuaron su terapia dialítica fuera del centro de estudio, o a quienes se les perdió el seguimiento por sistema, fueron censurados.

## Análisis estadístico

Los datos obtenidos del sistema AS400 fueron ingresados en una base de Excel y posteriormente analizados utilizando el programa estadístico Stata 12.2. Las variables descriptivas fueron reportadas como porcentajes, promedios y desviación estándar, en función del tipo de variable. Para evaluar las diferencias entre sobrevivientes y fallecidos durante el primer año, se utilizaron las pruebas t-student para las variables cuantitativas, y chi cuadrado, para las variables categóricas.

La tasa de incidencia de muerte (personas por año) en el primer año fue calculada en base a la fórmula que se muestra a continuación.

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{\text{Muertes registradas en un período dado}}{\text{Suma de los tiempos individuales de observación}}$$

La diferencia de riesgo por período, esto es, entre los 0-120 días y los 121-365 días fue calculada mediante la medida de asociación riesgo relativo (RR), tomando como referencia el período comprendido entre los 121 a 365 días.

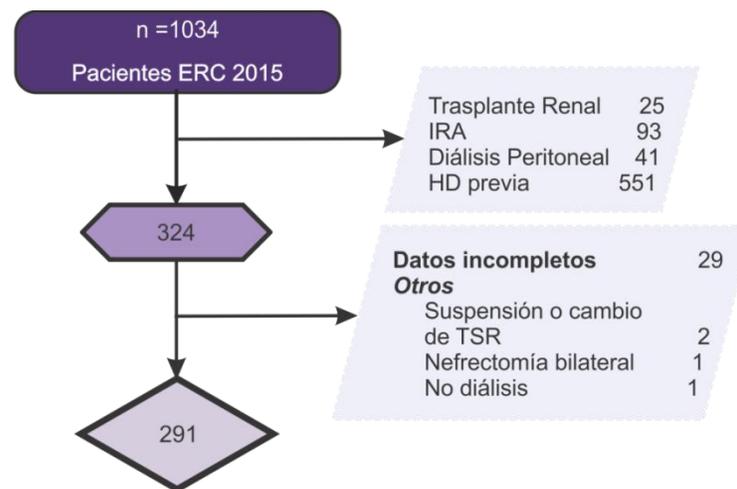
Para determinar si existía algún nivel de laboratorio basal que pudiera servir como predictor de mortalidad, se procedió a realizar curvas ROC. A la/s variable/s con un “estadístico-c” (c-statistic) o área bajo la curva (AUC) por encima de 0.7, se le/s calculó el índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1); esto, con la finalidad de identificar el punto de corte asociado a la más alta sensibilidad y especificidad para predecir el evento. El punto de corte, posteriormente, fue empleado para categorizar la variable.

Las variables que resultaron ser significativas en el análisis univariante, se utilizaron para generar curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meier. La significancia estadística se la determinó a través del log-rank test. Para comprobar si los valores de

INL eran predictores de mortalidad, se realizó un análisis multivariante mediante regresión de Cox, ajustando a todas las variables del análisis univariante que habían demostrado ser predictoras de mortalidad al año. Los resultados obtenidos se expresaron como coeficientes beta, hazard ratio, con un intervalo de confianza del 95%. Para todos los análisis, un valor de  $p < 0.05$  fue aceptado como significativo.

## Resultados

Un total de 291 pacientes fueron incluidos en el estudio. El proceso de selección se lo detalla en el gráfico 1. Las características clínicas y de laboratorio basales están reportadas en la tabla 1. El promedio de edad fue de 61.9 años, de los cuales el 63,23% (n=184) eran hombres. Entre las comorbilidades más prevalentes destacaron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, con un 88.66% (n=258) y 59.79% (n=174), respectivamente.



**Gráfico 1.** Diagrama de flujo de Pacientes que ingresan al estudio  
ERC: Enfermedad Renal Crónica; IRA: Insuficiencia Renal Aguda; HD: Hemodiálisis; TSR: Terapia de Sustitución Renal.

Fuente: Base de datos (BD) del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), Torres-Mancero, 2017

Con respecto a los vivos, los fallecidos tenían una edad promedio mayor (65.6 vs 60.0 años;  $p < 0.001$ ) y manejaban presiones arteriales medias, 10 mm Hg más bajas (112.0 vs 101.3 mmHg;  $p < 0.001$ ). La insuficiencia cardíaca, fue la única de todas las comorbilidades, que demostró tener diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. En cuanto a los datos de laboratorio basales, aquellos que fallecieron presentaron niveles de INL superiores a la media y valores de albúmina por debajo de la media. Con respecto al resto de variables, no hubo diferencias entre los grupos.

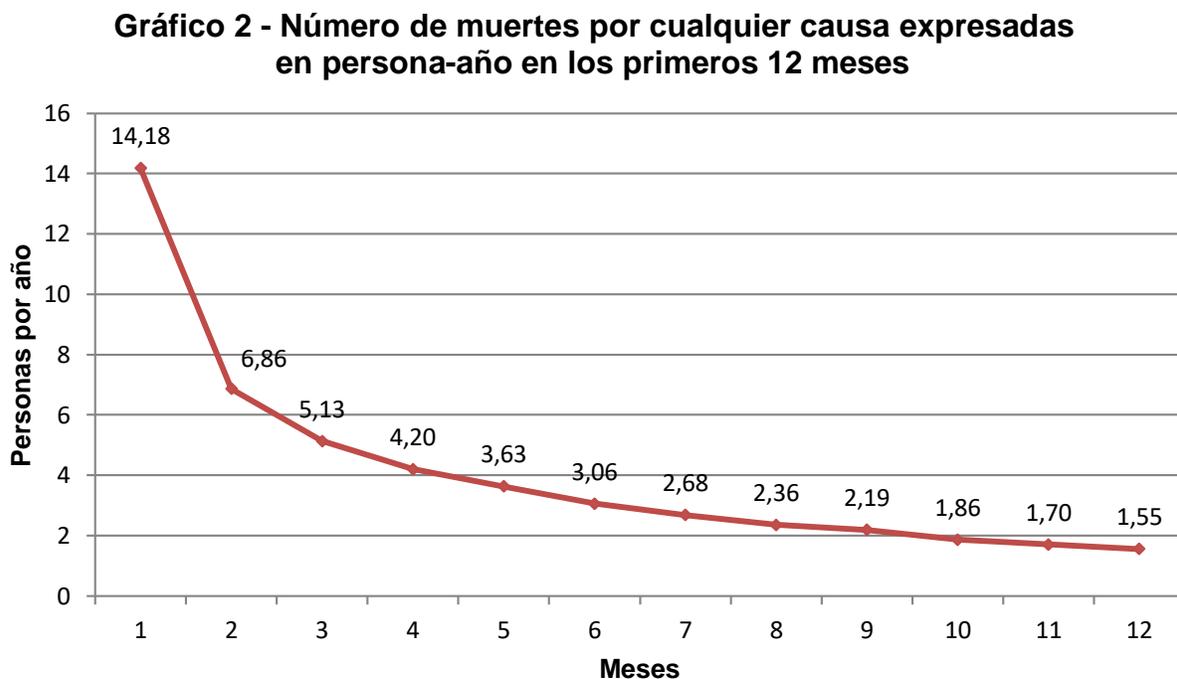
**Tabla 1.** Características base de la población de estudio.

Características	Total N=291	ERC		p
		Vivos (n=192)	Muertos (n=99)	
<b>Características</b>				
Sexo (Mujeres %)	107 (36.7%)	70 (65.4%)	37 (34.6 %)	0.878
Edad	61.9 ± 12.9	60.0 ± 12.6	65.6 ± 12.6	0.000
IMC	26.7 ± 4.6	26.5 ± 4.2	27.3 ± 6.0	0.552
PA Sistólica	158.1 ± 32.7	164.1 ± 29.2	146.5 ± 36.1	0.000
PA Diastólica	83.4 ± 16.0	85.9 ± 13.3	78.6 ± 19.3	0.000
Acceso Vascular	163 (56%)			
Catéter Temporal	111(38%)	97 (60.0 %)	66 (40.0 %)	0.006
Catéter Permanente	16 (5%)	79 (71.2 %)	32 (28.8 %)	
FAV	1(1%)	15 (93.7 %)	1 (6.3 %)	
IAV		1	0	
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión	258 (88.7%)	169 (88%)	89 (89.9 %)	0.632
Diabetes mellitus	174 (59.8%)	117 (60.9%)	57 (57.6 %)	0.580
EPOC	4 (1.4%)	1 (0.5 %)	3 (3 %)	0.082
Coronariopatía	12 (4.1%)	6 (3.2 %)	6 (6.5 %)	0.233
Insuficiencia cardíaca	17 (5.8%)	7 (3.6 %)	10 (10.1 %)	0.026
Fibrilación auricular	4 (1.4%)	1 (0.5 %)	3 (3 %)	0.082
Evento cerebrovascular	23 (7.9%)	14 (7.3 %)	9 (9.1 %)	0.590
Cáncer	21 (7.2%)	10 (5.2 %)	11 (11.1 %)	0.100
<b>Laboratorios de Base</b>				
PTH	331.4 ± 282.2	365.6 ± 286.5	160.82 ± 202.75	0.141
Hemoglobina	9.4 ± 1.9	9.4 ± 1.9	9.3 ± 1.8	0.557
Neutrófilos	7624.5 ± 4787.2	6550.0 ± 3886.5	9674.7 ± 5626.8	0.000
Linfocitos	1270.6 ± 677.4	1377.1 ± 702.6	1066.4 ± 576.6	0.000
INL	8.7 ± 9.8	6.2 ± 5.6	13.3 ± 13.7	0.000
Sodio	138 ± 7.0	137.8 ± 6.5	138.4 ± 8.0	0.499
Potasio	5.4 ± 1.0	5.4 ± 0.9	5.4 ± 1.1	0.817
Urea	174.6 ± 80.7	172.1 ± 76.9	180.4 ± 88.4	0.425
eGFR	7.3 ± 4.6	6.9 ± 4.0	8.1 ± 5.5	0.042
Creatinina	8.9 ± 5.1	9.3 ± 5.3	8.2 ± 4.5	0.090
Calcio	7.8 ± 1.4	7.7 ± 1.4	8.0 ± 1.4	0.323
Fósforo	5.5 ± 1.7	5.6 ± 1.7	5.4 ± 7.8	0.529
Albúmina	3.1 ± 0.8	3.2 ± 0.9	2.9 ± 0.7	0.007
<b>Gasometría arterial</b>				
pH	7.48 ± 2.55	7.67 ± 3.47	7.26 ± 0.12	0.336
pCO <sub>2</sub>	27.0 ± 8.2	25.97 ± 7.15	28.22 ± 9.19	0.098
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	13.2 ± 5.7	13.28 ± 5.78	13.11 ± 5.74	0.863

IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PTH: paratohormona; INL: índice neutrófilos-linfocitos; eGFR: estimado de la tasa de filtrado glomerular; pH: potencial de hidrógeno; pCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato; PA: presión arterial  
 Nivel de significancia 0.05, Test de significancia T-student (cuantitativa) y chi2 (cualitativa).

Base de datos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Mancero Torres, 2017

Durante el periodo de seguimiento ( $99 \pm 138$  días), se registraron 99 muertes. Noventa y cinco de ellas ocurrieron en el primer año de hemodiálisis lo que representó una incidencia acumulada de 49.46/100 personas por año. En relación al período comprendido entre los 121-365 días, la muerte en los primeros 120 días estuvo asociado con un riesgo relativo (RR) de 2.73, IC95% (1.83 – 4.06),  $p < 0.05$ . La distribución de los fallecimientos por mes se visualiza en el gráfico 2.



Fuente: Base de datos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Torres-Mancero, 2017

El c estadístico de las curvas ROC para las variables de laboratorio se muestran en la tabla 2. De ellas, el INL fue el marcador con mayor c-estadístico (AUC: 0.74; IC95% 0.68-0.80). Según la tabla de sensibilidad y especificidad, el punto de corte de INL con mayor porcentaje de clasificación correcta fue 6.8 (Ver Gráfico 3). El análisis de Kaplan Meier demostró que la supervivencia a los 12 meses disminuía significativamente, cuando el INL basal era mayor o igual a 6.8 (Ver Gráfico 4A). De igual forma en el análisis univariado, un  $INL \geq 6.8$  representó un HR de mortalidad de 3.00 IC95%(1.93 - 4.64), relación que se mantuvo significativa incluso en el modelo multivariante.

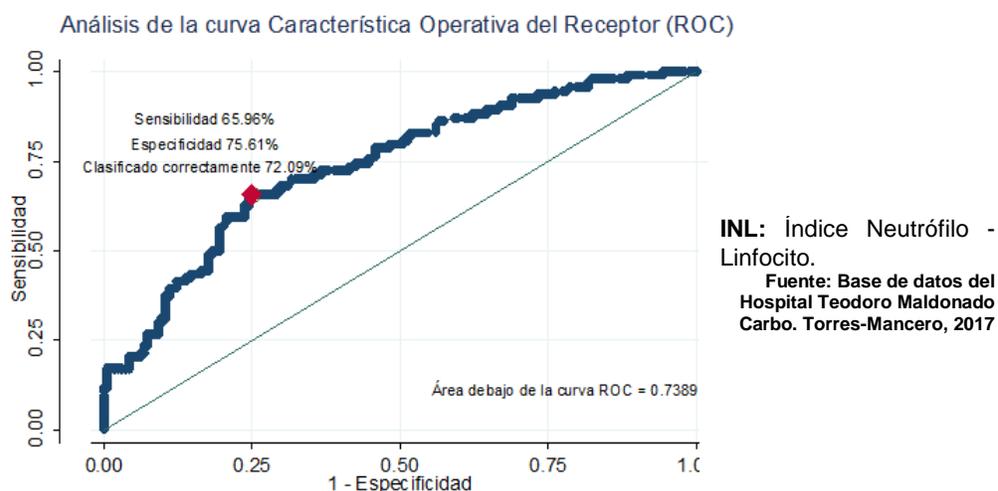
**Tabla 2 – Análisis de Curva ROC para las variables de laboratorio**

Variable	Observaciones	AUC	Error estándar	95% Intervalo de confianza
Hemoglobina	261	0.50	0.04	0.43 - 0.57
Neutrófilos	258	0.71	0.03	0.64 - 0.77
Linfocitos	259	0.35	0.04	0.28 - 0.42
<b>INL</b>	<b>258</b>	<b>0.74</b>	<b>0.03</b>	<b>0.68 - 0.80</b>
Sodio	231	0.50	0.04	0.42 - 0.58
Potasio	230	0.50	0.04	0.42 - 0.58
Calcio	112	0.53	0.06	0.42 - 0.65
Fósforo	102	0.45	0.06	0.33 - 0.58
PTH	27	0.25	0.16	0.00 - 0.55
Albúmina	192	0.38	0.04	0.30 - 0.46

INL: índice neutrófilo-linfocito; PTH: paratohormona; AUC: área bajo la curva o c-estadístico

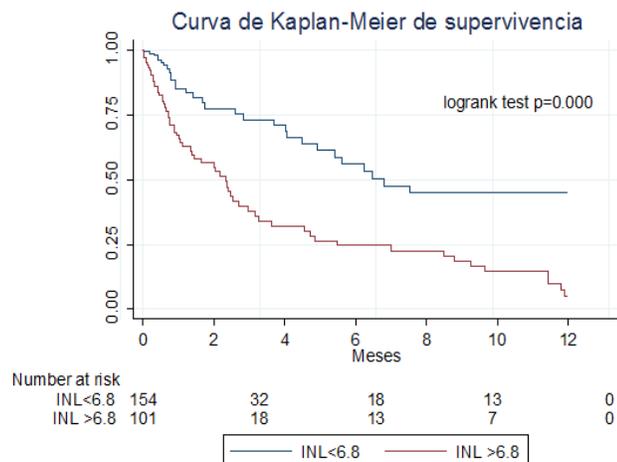
Fuente: Base de datos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Torres-Mancero, 2017

**Gráfico 3 – Curva ROC para INL basal**

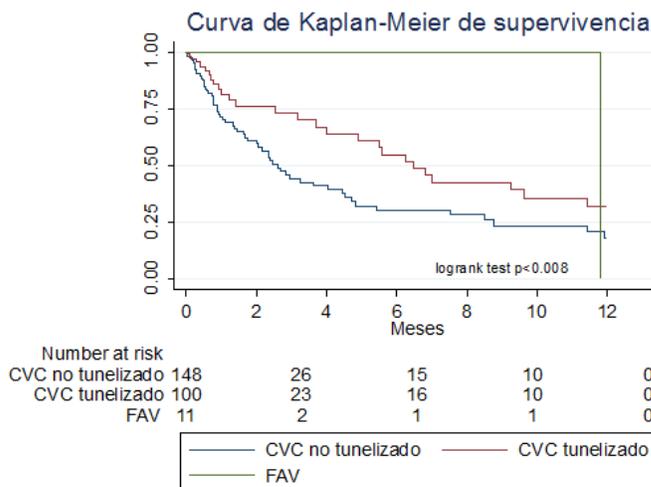


De todos los pacientes que iniciaron hemodiálisis, el 94.2% (n=274) utilizó como vía de acceso a un CVC y tan solo un 5.5% disponía de una FAV funcional. El porcentaje restante (0.3%), corresponde a un caso de IAV. Al comparar las tres vías acceso en función de los valores basales de INL, reconocido marcador inflamatorio, se pudo constatar que quienes poseían CVC no tunelizado tenían valores de INL mayores que en relación a los portadores de FAV (10.34 vs 6.41;  $p < 0.005$ ). El análisis de Kaplan Meier (Gráfico 4B) y univariado muestran que el iniciar la TSR con catéter venoso central, de manera general, está asociado entre 2 a 3 veces mayor riesgo de mortalidad en relación al uso de una FAV.

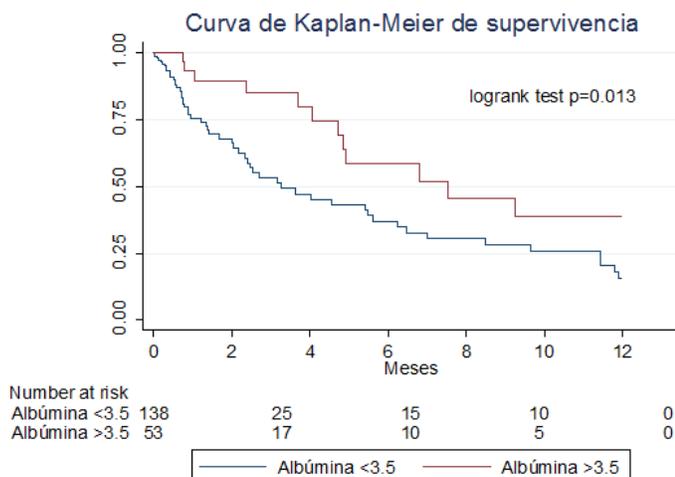
A.



B.



C.



**Gráfico 4 - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia en función de (A) índice neutrófilo - linfocito, (B) tipo de acceso vascular utilizado para iniciar hemodiálisis y (C) albúmina en pacientes con enfermedad renal crónica intrarrenal durante el período 2015-2016 en el HTMC.**

Fuente: Base de datos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Torres-Mancero, 2017

De los marcadores de desnutrición incluidos, sólo la albúmina demostró estar asociada a la mortalidad en el primer año. Si bien en el análisis univariante, el tener niveles de hemoglobina por encima de 11 g/dL implicaba una disminución del 10% de riesgo de muerte, este hallazgo no fue significativo ( $p=0.740$ ). De igual forma, pacientes con índice de masa corporal por debajo de 24.9 estaban asociados a mayor riesgo de muerte, que aquellos con índices mayores a 25, pero sin que estas diferencias resulten significativas. Según el análisis univariante, los niveles de albúmina por encima de 3.5, se asociaron a un 56% de reducción del riesgo de muerte en el primer año, comportamiento que se mantuvo a pesar de los ajustes para edad, sexo, comorbilidades y vía de acceso, con un HR 0.49, IC95% (0.26-0.94),  $p=0.03$ .

**Tabla 3 – Análisis univariante de marcadores predictores de mortalidad en el primer año mediante el método de regresión de Cox**

Variables	n	HR	95% CI	p
<b>Edad</b>				
< 65		<b>1.00</b>	<b>Referencia</b>	
≥ 65		<b>2.05</b>	<b>1.35 - 3.11</b>	<b>0.001</b>
Hipertensión		1.20	0.61 - 2.41	0.584
Diabetes		0.80	0.53 - 1.21	0.302
<b>IC</b>		<b>2.30</b>	<b>1.19 - 4.44</b>	<b>0.026*</b>
<b>Coronariopatía</b>		<b>4.11</b>	<b>1.64 - 10.32</b>	<b>0.012</b>
EVP		1.12	0.54 - 2.32	0.758
Neoplasia maligna		1.51	0.76 - 3.00	0.269
<b>Índice de Masa Corporal</b> 68				
< 24.9		1.96	0.54 - 7.06	
25.0 - 29.9		1.00	Referencia	0.583
≥ 30		1.39	0.25 - 7.71	
<b>Acceso vascular</b> 290				
<b>CVC no tunelizado</b>		<b>3.86</b>	<b>0.53 - 27.84</b>	
<b>CVC tunelizado</b>		<b>2.23</b>	<b>0.30 - 16.43</b>	<b>0.018</b>
<b>Fístula</b>		<b>1.00</b>	<b>Referencia</b>	
<b>Índice Neutrófilo-Linfocito</b> 285				
< 6.8		<b>1.00</b>	<b>Referencia</b>	
≥ 6.8		<b>2.99</b>	<b>1.93 - 4.64</b>	<b>0.000</b>
<b>Albúmina</b> 214				
<3.5		<b>1.00</b>	<b>Referencia</b>	
≥ 3.5		<b>0.44</b>	<b>0.24 - 0.83</b>	<b>0.006</b>
<b>Hemoglobina</b> 288				
< 11		1.00	Referencia	
≥ 11		0.9	0.46 - 1.73	0.740
<b>Calcio</b> 128				
< 8.4		1.39	0.68 - 2.64	
8.4 - 9.5		1.00	Referencia	0.628
> 9.5		1.44	0.50 - 4.17	
<b>Fósforo</b> 118				
< 3.5		1.51	0.43 - 5.33	
3.5 - 5.5		1.00	Referencia	0.221
> 5.5		1.92	0.91 - 4.03	
<b>Producto calcio-fósforo</b> 87				
< 55		1.00	Referencia	
≥ 55		0.46	0.16 - 1.38	0.136
<b>Paratohormona</b> 30				
< 150		1.61	0.15 - 16.91	
150 - 300		1.00	Referencia	0.803
> 300		0.80	0.05 - 13.28	

IC: Insuficiencia Cardíaca; EVP: Enfermedad vascular periférica

Fuente: Base de Datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Torres-Mancero, 2017

Los marcadores del metabolismo mineral-óseo en ninguno de los análisis demostraron predecir mortalidad, probablemente por los escasos datos con los que se contaba para el análisis. A pesar de esto, es necesario resaltar que niveles elevados de paratohormona (> 300 pg/mL), podrían repercutir positivamente sobre la supervivencia de los pacientes, dado que en el análisis univariante, el HR de mortalidad para pacientes con PTH < 150 pg/mL era 1.61 (p=0.803). A esto se suma, el hecho de quienes fallecían tenían niveles de PTH basales menores que los que sobrevivían (160.8 vs 365.6, p=0.141). Cifras por fuera de los valores normales de calcio y fósforo, también estuvieron asociadas a un mayor riesgo de muerte, pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 4 – Análisis multivariante por regresión de Cox que muestra los coeficientes beta de cada variable según el modelo**

Variables	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5
INL ≥ 6.8	<b>1.055*</b>	<b>1.091*</b>	<b>1.052*</b>	<b>0.828*</b>	<b>0.866*</b>
Edad (por cada año)	<b>0.285*</b>	<b>0.251*</b>	<b>0.260*</b>	<b>0.036*</b>	<b>0.035*</b>
Sexo femenino	0.170	0.114	0.232	0.227	0.383
Antecedente de IC	*	<b>0.785*</b>	<b>0.723*</b>	0.060	-0.279
Antecedente de coronariopatía	*	<b>1.266*</b>	<b>1.301*</b>	0.494	0.611
Vía de acceso inicial - CVC tunelizado	*	*	-0.205	-0.491	-0.482
- FAV			-1.522	-1.719	-1.717
Albúmina ≥ 3.5	*	*	*	<b>-0.715*</b>	-0.361
eGFR (por cada 1.0 mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	*	*	*	*	<b>0.065*</b>
<b>Likelihood ratio</b>	36.69	45.92	49.28	40.07	44.36
<b>p</b>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

\* p <0.05

Fuente: Base de Datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Torres-Mancero, 2017.

En la Tabla 4 se muestran los distintos modelos ajustados a las variables, con sus respectivos índices de probabilidad. Se resalta, que a pesar de los ajustes realizados, el INL > 6.8 se mantuvo como factor de riesgo independiente de muerte por cualquier causa en pacientes que inician hemodiálisis (HR 2.33, IC95% [1.32-4.10]; p<0.004). El análisis de sensibilidad y especificidad para cada modelo se detalla en la tabla 5.

**Tabla 5 – Análisis de sensibilidad y especificidad por curvas ROC**

Modelo	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados correctamente	AUC
Sin ajustar	64.29	74.87	71.23	0.697
1	50.00	85.98	72.87	0.768
2	52.13	85.98	73.64	0.773
3	47.87	87.73	73.15	0.781
4	54.41	86.89	75.26	0.803
5	60.61	88.14	78.26	0.833

AUC: Área bajo la curva.

Fuente: Base de Datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Torres-Mancero, 2017.

## Discusión

El presente estudio demuestra que los niveles de INL basales por encima de 6.8 constituyen un factor de riesgo independiente para muerte por cualquier causa, en pacientes con ERCT de origen intrarrenal que inician hemodiálisis. Cabe destacar que si bien existe una clara asociación entre este marcador de inflamación con mortalidad, el INL por sí solo, no justifica la elevada tasa de mortalidad que se evidencia en el primer año, pues también hay que considerar las alteraciones nutricionales y del metabolismo mineral-óseo.

De los varios estudios que han evaluado la mortalidad en el primer año de hemodiálisis, todos coinciden en que existe un período crítico dentro de los primeros meses, en donde se registran altas tasas de muerte, a la que le sigue un período de estabilización. Según Robinson y colaboradores (2013), la tasa de mortalidad en los primeros 120 días fue de 26.7/100 personas-años, muy similar a la descrita en nuestro estudio, de 30.37 personas-año. (5) Bradbury y colaboradores (2007), reportan que el porcentaje de muerte en el primer año fue de 46%, 5 puntos por debajo de nuestros hallazgos. (20) A pesar de esas mínimas diferencias, ambos estudios concuerdan que dentro los factores protectores de muerte están niveles de calcio entre 8.6 – 10 mg/dL, fósforo entre 3.6 – 5 mg/dL, PTH entre 101 – 300 pg/dL, una adecuada referencia al nefrólogo y el uso de una FAV como vía de acceso a la TSR. La importancia de adoptar estas dos últimas medidas, se refleja en las bajas tasas de mortalidad que tiene Japón en relación a países como Canadá, Bélgica y Estados Unidos. Japón a diferencia de estos tres últimos países, goza de programas nacionales de tamizaje lo que aseguran una intervención oportuna en la historia de la enfermedad del paciente, tanto así que solo el 26% de los pacientes inicia la TSR a través de un CVC, porcentaje que se contrasta enormemente con los de Estados Unidos (80%), Bélgica (73%) y Canadá (70%). (5) (29)

Las altas tasas de infección sumada con el aumento del estado inflamatorio propio del uso de CVC, han llevado a que las sociedades de nefrología americanas y europeas promuevan como objetivos de todo centro de hemodiálisis, que más del 65% de los

pacientes inicien esta terapia a través de una FAV. (33) (34) Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan una alta prevalencia de inflamación. (49) Marcadores como la PCR, IL-6 y FNT- $\alpha$  han mostrado predecir tanto eventos cardiovasculares, como muertes por cualquier causa. (38) Sin embargo, los elevados costos asociados a su cuantificación, ha dado cabida al estudio de marcadores de más fácil obtención como plaquetas, leucocitos, ancho de distribución eritrocitario e INL. Es de esta forma que el índice de neutrófilo-linfocito emerge como una opción costo-efectiva que además de valorar la disfunción endotelial y estimar el grado de progresión a TSR, permite predecir eventos cardiovasculares tanto en pacientes en hemodiálisis como en diálisis peritoneal. (36) (40) (50) En cuanto a la asociación con muerte de cualquier causa, Neuen (2015) en su estudio realizado en 170 pacientes con hemodiálisis incidente, reportó un HR de muerte por cualquier causa de 1.4; 95% IC (1.2-1.6);  $p < 0.0001$  por cada aumento en un punto de INL, tendencia que se constata en nuestro estudio. (35) De lo que conocemos, este estudio constituiría el segundo en evaluar la mortalidad en pacientes que recién inician hemodiálisis.

Los mecanismos por los cuales aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte podrían estar vinculados a que los elevados niveles de neutrófilos se asocian a disfunción endotelial temprana, así como desestabilización de la placa aterosclerótica y secreción de citoquinas pro-inflamatorias con especies reactivas de oxígeno. (35) De igual forma, bajos niveles de linfocitos se relacionan con progresión de la aterosclerosis y a su vez, promueven un ambiente de estrés y malnutrición. (35)

De los marcadores nutricionales el único que mostró resultados significativos fue la albúmina. En el análisis univariante, valores mayores a 3.5 g/dL constituyeron un factor protector. Esto coincide con el estudio de Vandana y colaboradores (2005) realizado en pacientes en estadios 3 y 4 de ERC, donde el aumento de 0.1 g/dL disminuía el riesgo de mortalidad en 10%, pero sin incidir sobre los eventos cardiovasculares. (51) (52) A diferencia de este último, Herselman y colaboradores (2009) en su meta-análisis en pacientes en hemodiálisis crónica, reporta que valores de albúmina normales estaban inversamente asociados a ambos, un menor riesgo de muerte por cualquier causa (HR 0.70; IC95% [0.64-0.78]) y de origen cardiovascular (HR 0.87, IC95% [0.79-0.96]). (53)

Un adecuado aporte proteico (0.6 – 1.2 g/kg/día), contrarrestaría el estado hipercatabólico e inflamatorio, mejorando no solo la efectividad del sistema inmune, sino la eficacia de la cicatrización. (53) (55)

En este estudio ningún marcador del metabolismo mineral óseo estuvo relacionado con mortalidad. La explicación de aquello, podría radicar en la escasa cantidad de pacientes que contaban con dicha medición de laboratorios. Contrario a esto, Li (2017) y Floege (2011) mencionan que los parámetros del metabolismo óseo son útiles para predecir mortalidad, por su íntima relación con la calcificación vascular y trastornos en el sistema de homeostasis de fosfato y calcio. (42) (43) En una revisión sistemática donde se incluyeron 35 artículos, Covic y colaboradores (2016), observaron que quienes manejaban parámetros del metabolismo mineral óseo alterados, presentaban mayor riesgo de muerte que quienes tenían dichos parámetros dentro de los rangos normales. (45) La alta heterogeneidad y pobre calidad de los artículos impidió que la revisión termine en un meta-análisis. (45)

En cuanto a las limitaciones, hay que considerar las inherentes con respecto al tipo de estudio realizado. En los estudios de cohorte-histórico, los datos provienen de fuentes secundarias, por lo que existe sesgo de información y selección. Sería pertinente un estudio prospectivo, para validar los modelos propuestos, y extrapolarlos al uso en la práctica clínica.

Se sugiere que para futuras investigaciones se analicen las causas de muerte, y que éstas a su vez, se relacionen con los diferentes predictores, para poder dar un abordaje dirigido a la causa, que mejore la calidad de vida del paciente. De igual forma, se recomienda valorar si el paciente recibió asesoramiento de un nefrólogo, pues de ello dependerá el tipo vía de acceso y la forma de inicio de su tratamiento, sea ésta programada o de emergencia. El tiempo que el paciente permanece con una vía de acceso temporal, hasta el momento que adquiere una FAV o IAV, podría resultar en un variable confusora al momento de analizar la supervivencia en términos de marcadores inflamatorios, por lo que también se debería registrar esta variable. Incluir otros marcadores inflamatorios descritos en la literatura tales como plaquetas y monocitos,

podrían conferir un beneficio clínico aún mayor, pues entre ellos, se establecería cuál posee mejor valor pronóstico.

Dentro de las fortalezas del estudio, destacan las características del centro (referente nacional), la cantidad de pacientes de los cuales se derivaron los análisis, así como, la periodicidad del registro de variables, lo que permitió evaluar si el comportamiento basal de las variables se mantenía en el tiempo.

## Conclusión

El INL mostró ser un predictor independiente de mortalidad en el primer año de hemodiálisis, aún después de ajustar a variables demográficas y confusoras. La mortalidad registrada en el primer año es elevada, y más aún dentro de los primeros 120 días posteriores al inicio de la hemodiálisis. Comorbilidades como insuficiencia cardíaca y coronariopatías, bajos niveles de albúmina e inicio de la TSR por medio de catéter venoso central, están asociados a una menor supervivencia en el primer año de tratamiento. Las implicaciones de la falta de asociación significativa entre los marcadores del metabolismo mineral óseo y muerte ameritan más estudios.

## Recomendaciones

Lo fácil que resulta obtener y calcular el INL a partir de una biometría aunado a los hallazgos de otros estudios, hacen de este marcador una opción a considerar para que se protocolice e incluya dentro de la evaluación inicial de pacientes con ERCT. No obstante, antes de ello, sería apropiado comparar el INL con otros marcadores inflamatorios como el índice monocito-linfocito o plaquetas-linfocito, para que en base a los valores predictivos calculados, se tome la decisión de incorporarlo/s a la práctica clínica. Sólo los estudios prospectivos y de tipo experimental podrán esclarecer el verdadero rol de la inflamación sobre la mortalidad.

La detección temprana de ERC, a través de la implementación de programas que promuevan la salud renal, es clave para controlar la progresión a ERCT. Una vez alcanzada esta etapa, la referencia oportuna a un especialista, sumada a una consejería pre dialítica adecuada, permitirán guiar la decisión del paciente hacia una vida de calidad, con bajo riesgo de muerte.

## Bibliografía

1. U S Renal Data System. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016 March; 67(3): p. S35-S48.
2. Cusumano AM, Rosa-Diez G, Gonzalez-Bedat M. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. *World Journal of Nephrology*. 2016 Septiembre; 5(5): p. 389-397.
3. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Salud Renal. [Online].; 2015 [cited 2017 Mar 1. Available from:  
[https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/sigobito/tareas\\_seguimiento/1469/Prese  
ntaci%C3%B3n%20Di%C3%A1lisis%20Criterios%20de%20Priorizaci%C3%B3n%20y%20Planificaci%C3%B3n.pdf](https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/sigobito/tareas_seguimiento/1469/Prese%20ntaci%C3%B3n%20Di%C3%A1lisis%20Criterios%20de%20Priorizaci%C3%B3n%20y%20Planificaci%C3%B3n.pdf).
4. de Jager DJ, Grootendorst D, Kitty JJ, C. van Dijk P, M. J. Tomas L, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *Journal of American Medical Association*. 2009 October; 302(16): p. 1782-1789.
5. Robinson B, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury B, J. Ng. L, McCullough K, et al. World-wide, mortality is a high risk soon after initiation of hemodialysis. *Kidney International*. 2014 January 158-165; 85(1).
6. Kidney Disease Improving Global Outcome. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013 January; 3(1): p. 5-14.
7. Hill N, Fatoba S, Oke J, Hirst J, A. O'Callaghan C, Lasserson D, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016 July 6; 11(7): p. 1-18.
8. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber R, Bhutta Z, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. October 2016; 388(10053): p. 1459-1544.
9. Fatehi P, Hsu Cy. UptoDate. [Online].; 2016 [cited 2017 July 29. Available from:  
[https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-patient-with-newly-identified-  
chronic-kidney-disease#H20000353](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-patient-with-newly-identified-chronic-kidney-disease#H20000353).
10. Sarafidis P, Bakris G. Microalbuminuria and chronic kidney disease as arisk factors for cardiovascular disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006 June 17; 21(9): p. 2366-2374.

11. Hannon R, Pooler C, Mattson Porth C. Porth Pathophysiology: Concepts of Altered Health States Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
12. Mitch W. Chronic Kidney Disease. In Goldman L, Schafer A. Goldman's Cecil Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 810-826.
13. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Internal Medicine*. 2005; 142(5).
14. Bargman JM, Shorecki K. Chronic Kidney Disease. In Fauci , editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*.: McGrawHill; 2015. p. 1811-1821.
15. Liu KD, Chertow GM. Dialysis in the Treatment of Renal Failure. In Fauci , editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*.: McGrawHill; 2015. p. 1822-1825.
16. U.S. Renal Data System. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; 2012.
17. Noordzij M, Jager K. Increased mortality early after dialysis initiation: a universal phenomenon. *Kidney International*. 2013 January; 85(1): p. 12-14.
18. Fox C, Larson M, Leip E, Culeton B, Wilson P, Levy D. End-stage renal disease in the United States: an update from United States Renal. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 October 2644-2648; 18(10).
19. El Khayat S, Hallal K, Gharbi M, Ramdani B. Fate of patients during the first year of dialysis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2013 May; 24(3): p. 605-609.
20. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, et al. Predictors of Early Mortality among Incident US Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006 September; 2: p. 89-99.
21. USRDS. Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. [Online].; 2015 [cited 2017 Mar 1. Available from: [https://www.usrds.org/2016/view/v2\\_01.aspx](https://www.usrds.org/2016/view/v2_01.aspx).
22. de Jager DJ, Vervloet MG, Dekker FW. Noncardiovascular mortality in CKD: an epidemiological perspective. *Nature Reviews Nephrology*. 2014 April; 10: p. 208-214.
23. Young P, Lombi F, Finn B, Mariano F. Síndrome complejo de malnutrición e inflamación en la hemodiálisis crónica. *Medicina Buenos Aires*. 2011 Noviembre; 71(1).

24. Oliver M, Woo K, Beathard G. UptoDate. [Online].; 2017 [cited 2017 August 12. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-hemodialysis-vascular-access?source=history\\_widget#H4247039902](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-hemodialysis-vascular-access?source=history_widget#H4247039902).
25. Tolkoff-Rubin N. Treatment of Irreversible Renal Failure. In Gooldman L, Schaffer A. Goldman's Cecil Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 818-821.
26. Bander S, Schwab S, Woo K. UptoDate. [Online].; 2016 [cited 2017 August 15. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/central-catheters-for-acute-and-chronic-hemodialysis-access?source=search\\_result&search=hemodialysis%20vascular%20access&selectedTitle=4~120#H1](https://www.uptodate.com/contents/central-catheters-for-acute-and-chronic-hemodialysis-access?source=search_result&search=hemodialysis%20vascular%20access&selectedTitle=4~120#H1).
27. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. American Journal of Kidney Diseases. 2006 July; 48(1): p. Suppl 1:S2.
28. Malas M, Canner J, Hicks C, Arhuidese I, Zarkowsky D, Qazi U, et al. Trends in Incident Hemodialysis Access and Mortality. Journal of American Medical Association Surgery. 2015 May; 150(5): p. 441-448.
29. Ravani P, Quinn R, Oliver M, Robinson B, Pisoni R, Pannu N, et al. Examining the Association between Hemodialysis Access Type and Mortality: The Role of Access Complications. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017 June; 12(7): p. 955-964.
30. Astor B, Eustace J, Powe N, Kalg M, Fink N, Coresh J. Type of Vascular Access and Survival among Incident Hemodialysis Patients: The Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. Journal of the American Society of Nephrology. 2005 May; 16(5): p. 1449-1455.
31. Foley R, Chen S, Collins A. Hemodialysis access at initiation in the United States, 2005 to 2007: still "catheter first". Hemodialysis International. 2009 October; 13(4): p. 533-542.
32. Praga M, Merello J, Palomares I, Bayh I, Marcelli D, Aljama P, et al. Type of vascular access and survival among very elderly hemodialysis patients. Nephron Clinical Practice. 2013 October; 124(1-2): p. 47-53.
33. Roca-Tey R, Arcos E, Comas J, Cao H, Tort J. Starting hemodialysis with catheter and mortality risk: persistent association in a competing risk analysis. The Journal of Vascular Access. 2016 January; 17(1): p. 20-28.
34. Rao A, Evans R, Wilkie M, Fluck R, Kumwenda M. UK Renal Registry 18th Annual Report: Chapter 11 2014 Multisite Dialysis Access Audit in England, Northern Ireland and Wales and 2013 PD One Year Follow-up: National and Centre-specific Analyses. Nephron. 2016 April; 132(Suppl 1): p. 253-278.

35. Neuen BL, Leather N, Greenwood AM, Gunnarsson R, Cho Y, Mantha M. Neutrophil–lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients. *Renal Failure*. 2015 November; 38(1): p. 70-76.
36. Li H, Lu X, Xiong R, Wang S. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Cardiovascular Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. *Mediators of Inflammation*. 2017 February;; p. 1-8.
37. Balta S, Demirkol S, Kucuk U. The neutrophil lymphocyte ratio level in patients with end-stage renal disease. *Hemodialysis International*. 2014 January; 18(1): p. 216-217.
38. Akchurin O, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purification*. 2015 January; 39(1-3): p. 84-92.
39. Okyay G, Inal S, Oneç K, Er R, Paşaoğlu O, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Evaluation of Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Renal Failure*. 2013; 35(1): p. 29-36.
40. An X, Mao H, Wei X, Chen J, Yang X, Li Z, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts overall and cardiovascular mortality in maintenance peritoneal dialysis patients. *International Urology and Nephrology*. 2012 October; 44(5): p. 1521-1528.
41. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrology Dialysis Transplant*. 2010 June; 25: p. 3893-3989.
42. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrology Dial Transplant*. 2011 Jun; 26(6).
43. Li D, Zhang L, Zuo L, Jin C, Li W, Chen J. Association of CKD-MBD Markers with All-Cause Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients: A Cohort Study in Beijing. *PLoS One*. 2017 Jan; 12(1).
44. Naves-Díaz M, Passlick-Deetien J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martin JL, Rodríguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun; 26(6).
45. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Glodsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009 May; 25(5).

46. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Canaud B, Etter M, Gatti E, et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul; 10(7).
47. Kikuchi H, Kanda E, Mandai S, Akazawa M, Limori S, Oi K, et al. Combination of low body mass index and serum albumin level is associated with chronic kidney disease progression: the chronic kidney disease-research of outcomes in treatment and epidemiology (CKD-ROUTE) study. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Feb; 21(1).
48. Rhee C, Ahmadi SF, Kalantar K. The dual roles of obesity in chronic kidney disease: a review of the current literature. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2016 May; 25(3): p. 208-216.
49. Di Iorio BR, Di Micco L, Marzocco S, De Simone E, De Blasio A, Sirico ML, et al. Very Low-Protein Diet (VLPD) Reduces Metabolic Acidosis in Subjects with Chronic Kidney Disease: The "Nutritional Light Signal" of the Renal Acid Load. *Nutrients*. 2017 Jan; 9(1).
50. Abe T, Kato S, Tsuruta Y, Sugiura S. Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014 October; 19(4): p. 718-724.
51. Menon V, Greene TO, Wang X, Pereira AA, Marcovina M, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2005 Aug; 68(2).
52. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*. 1999 Feb; 55(2).
53. Herselman M, Esau N, Kruger J, Labadarios D. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: Exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition*. 2010 January; 26(1): p. 10-32.
54. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is Protein-Energy wasting associated with mortality in Chronic Kidney Disease? *Semin Nephrol*. 2009 Jan; 29(1).
55. Lukowsky L, Kheifets L, Arah O, Nissenson A, Zadeh K. Nutritional predictors of early mortality in incident hemodialysis patients. *International Urology and Nephrology*. 2014 January; 46(1): p. 129-140.
56. Eckardt KU, Gillespie IA, Kronenberg F, Richards S, Stenvinkel P, Anker S, et al. High cardiovascular events rates occurs within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney International*. 2015 Apr;(88).

## Anexos

### Anexo A – Pronóstico de la enfermedad renal crónica en base al filtrado glomerular estimado y cociente albúmina creatinina.

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

## Anexo B – Operacionalización de las variables del estudio

Variable	Tipo	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Edad	Cuantitativa continua	años	De acuerdo a edad en cédula de años cumplidos
Sexo	Cualitativa dicotómica	M F	Sexo biológico
Comorbilidades	Cualitativa dicotómica	Sí No Para las siguientes: Hipertensión Arterial, Diabetes mellitus, EPOC, Coronariopatía, Insuficiencia Cardíaca, Fibrilación auricular, Dislipidemia, Enfermedad vascular periférica, Eventos cerebrovasculares, Neoplasias malignas	<b>HTA:</b> Antecedente en historial o medicación antihipertensiva. <b>DM:</b> Antecedente en historial o medicación hipoglucemiante. <b>EPOC:</b> Antecedente en historial clínico. <b>Coronariopatía:</b> Historia de síndrome coronarios agudos o de patologías isquémicas diagnosticadas por cateterismos. <b>IC:</b> Antecedente en historial clínico <b>Fibrilación auricular:</b> Antecedente en historia clínica o según reportes de electrocardiogramas. <b>EVP:</b> Antecedente de amputaciones o diagnóstico en historial clínico. <b>ECV:</b> Ictus isquémicos y hemorrágicos en su historial clínico. <b>Neoplasias malignas:</b> Antecedentes de cáncer diagnosticado.
Acceso Vascular	Cualitativa politómica	0: Catéter temporal 1: Catéter permanente 2: Fístula arteriovenosa 3: Injerto arteriovenoso	Tipo de acceso utilizado en su primera diálisis, según datos en historial clínico
Peso	Cuantitativa continua	kg	Según valoración por nutrición previo a diálisis.
Estatura	Cuantitativa continua	m	Cualquier reporte en su historial clínica.

**(Continuación)**

Variable	Tipo	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Presión arterial sistólica	Cuantitativa continua	mm Hg	Según reporte de enfermería en el día de ingreso a diálisis y mensualmente durante un año, se extrae como dato la primera toma de cada mes.
Presión arterial diastólica	Cuantitativa continua	mm Hg	Según reporte de enfermería en el día de ingreso a diálisis y mensualmente durante un año, se extrae como dato la primera toma de cada mes.
Hemoglobina	Cuantitativa continua	d/dL	Niveles séricos según biometría justo antes del inicio y mensualmente durante un año
Neutrófilos	Cuantitativa continua	U/mm3	Niveles séricos según biometría justo antes del inicio y mensualmente durante un año
Linfocitos	Cuantitativa continua	U/mm3	Niveles séricos según biometría justo antes del inicio y mensualmente durante un año
Creatinina	Cuantitativa continua	mg/dL	Niveles séricos de creatinina justo antes del inicio y mensualmente durante un año.
Úrea	Cuantitativa continua	mg/dL	Niveles séricos de úrea justo antes del inicio y mensualmente durante un año.
Albúmina	Cuantitativa continua	g/dL	Niveles séricos de albúmina justo antes del inicio y mensualmente durante un año.
Sodio	Cuantitativa continua	mEq/L	Niveles séricos de Sodio justo antes del inicio y mensualmente durante un año.
Potasio	Cuantitativa continua	mEq/L	Niveles séricos de potasio justo antes del inicio y mensualmente durante un año.
Paratohormona	Cuantitativa continua	pg/mL	Niveles séricos de PTH justo antes del inicio y trimestralmente durante un año.

**(Continuación)**

Variable	Tipo	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Calcio	Cuantitativa continua	mg/dL	Niveles séricos de Calcio justo antes del inicio y trimestralmente durante un año.
Fósforo	Cuantitativa continua	mg/dL	Niveles séricos de Fósforo justo antes del inicio y trimestralmente durante un año.
Potencial de hidrogeniones (pH)	Cuantitativa continua	Valores absolutos	Niveles obtenidos por gasometría arterial justo antes de iniciar diálisis.
Bicarbonato de sodio (HCO <sub>3</sub> )	Cuantitativa continua	mEq/L	Niveles obtenidos por gasometría arterial justo antes de iniciar diálisis.
Presión parcial de CO <sub>2</sub> (pCO <sub>2</sub> )	Cuantitativa continua	mm Hg	Niveles obtenidos por gasometría arterial justo antes de iniciar diálisis.
Estimación del filtrado glomerular	Cuantitativa continua	ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Según resultado de fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)
Índice neutrófilos/linfocitos (INL)	Cuantitativa continua	Neutrófilos/Linfocitos	Relación entre valores absolutos de neutrófilos para linfocitos, calculados desde la biometría hemática de base, a los 3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento.
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Sí No	Muerte del paciente posterior al inicio de la diálisis por cualquier motivo



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Mancero Merino, Brissete Stefanía**, con C.C: # 0930953724 autora del trabajo de titulación: **Marcadores predictivos de mortalidad en el primer año de hemodiálisis en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2015-2016** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **5 de septiembre de 2017**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Mancero Merino, Brissete Stefanía**

C.C: **0930953724**



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Torres Ortiz, Jorge Armando**, con C.C: # 0931411052 autor del trabajo de titulación: **Marcadores predictivos de mortalidad en el primer año de hemodiálisis en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2015-2016** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **5 de septiembre de 2017**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Torres Ortiz, Jorge Armando**

C.C: **0931411052**



**REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA**  
**FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN**

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Marcadores predictivos de mortalidad en el primer año de hemodiálisis en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2015-2016		
<b>AUTOR(ES)</b>	Mancero Merino, Brissete Stefanía Torres Ortiz, Jorge Armando		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Dr. Diego Antonio, Vásquez Cedeño		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Ciencias Médicas		
<b>CARRERA:</b>	Medicina		
<b>TITULO OBTENIDO:</b>	Médico		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	5 de septiembre de 2017	<b>No. PÁGINAS:</b>	40
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Enfermedad renal crónica Hemodiálisis Mortalidad		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Enfermedad renal crónica, Hemodiálisis, Mortalidad, Inflamación, Factores de Riesgo		
<b>RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):</b>			
<p><b>Introducción:</b> En relación a la población general, los pacientes que se dializan presentan un elevado riesgo de muerte, que se acentúa en los primeros meses de tratamiento. Puesto que los factores de riesgo tradicionales no justifican por completo este comportamiento, el rol de los factores no tradicionales, a través de marcadores de inflamación, del metabolismo mineral óseo y desnutrición, fueron evaluados. <b>Objetivo:</b> Describir la mortalidad en el primer año de hemodiálisis en pacientes enfermos renales crónicos de origen intrarrenal en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil (2015) e identificar los marcadores asociados a ello. <b>Métodos:</b> Estudio observacional analítico histórico de cohorte. Para medir las diferencias entre grupo se utilizó prueba T-student para las variables cuantitativas y chi cuadrado, para las cualitativas. Se calculó la tasa de incidencia en el primer año. Para establecer asociación entre muerte por cualquier causa y las variables, se realizó análisis univariado y multivariados por regresión de Cox. <b>Resultados:</b> Un total de 291 pacientes (edad</p>			



promedio de 61.9 años; 63% hombres) iniciaron hemodiálisis en el 2015 en el HTMC. Durante el período de seguimiento se registraron 99 muertes. En relación al resto del año, el riesgo de muerte en los primeros 120 días fue de 2.73, IC95% [1.83-4.06],  $p < 0.05$ ). La edad de inicio de diálisis y niveles basales del índice neutrófilo-linfocito por encima de 6.8 (área bajo la curva en el análisis de ROC 0.74) fueron los principales determinantes de muerte en la población de estudio. En el análisis univariante, el antecedente de coronariopatías e insuficiencia cardíaca, niveles de albúmina  $< 3.5$  y el inicio con un catéter venoso central estaban asociados a un peor pronóstico. **Conclusión:** Los primeros 120 días de hemodiálisis constituyen un período crítico en el que se registran altas tasas de muerte. Altos niveles de INL se asocian a peor pronóstico.

<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593-9-93403687, +593-9-80556277	<b>E-mail:</b> jato992@hotmail.com brissettemancero@hotmail.com
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	<b>Nombre:</b> Dr. Vásquez Cedeño, Diego Antonio	
	<b>Teléfono:</b> +593-9-82742221	
	<b>E-mail:</b> diegoavasquez@gmail.com	
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>		
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>		
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>		
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>		