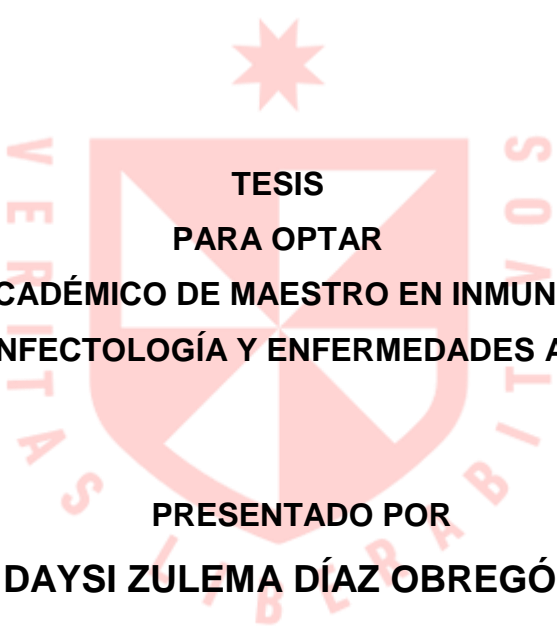




FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A DIFERENCIAS DE LA RELACIÓN
LINFOCITO/MONOCITO EN PACIENTES CON O SIN DIABETES
MELLITUS TIPO 2 EN HEMODIÁLISIS
CENTRO NEFROLÓGICO PRIVADO 2018- 2020**



**TESIS
PARA OPTAR
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN INMUNOLOGÍA CON
MENCIÓN EN INFECTOLOGÍA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES
PRESENTADO POR
DAYSÍ ZULEMA DÍAZ OBREGÓN**

**ASESOR
JOEL DE LEÓN DELGADO**

**LIMA- PERÚ
2022**



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A DIFERENCIAS DE LA
RELACIÓN LINFOCITO/MONOCITO EN PACIENTES CON O
SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN HEMODIÁLISIS
CENTRO NEFROLÓGICO PRIVADO 2018- 2020**

TESIS

PARA OPTAR

**EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN INMUNOLOGÍA CON
MENCIÓN EN INFECTOLOGÍA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

**PRESENTADA POR
DAYSÍ ZULEMA DÍAZ OBREGÓN**

**ASESOR
DR. JOEL DE LEÓN DELGADO**

LIMA, PERÚ

2022

JURADO

Presidente: Dr. Arturo Pareja Cruz

Miembro: Dr. Edward Valencia Ayala

Miembro: Mg. Caroline Malamud Kessler

A Dios, por darme fortaleza y guía en cada momento de mi vida, a mis amados y extraordinarios hijos Andrea, Sophie y Máximo quienes son mi mayor impulso para dar lo mejor de mí

A mis hermanas y socias, Nefdy y Erika, a quienes admiro por su integridad y excelencia profesional y con quienes nos entregamos en cada proyecto de crecimiento

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joel De León Delgado, bioquímico y especialista en inmunología, por su guía en metodología científica e inmunología y por su admirable desprendimiento de apoyo a sus alumnos.

Al Dr. Víctor Arrunátegui Correa, biólogo especialista en inmunología, por su gran disposición de ayuda en el desarrollo de esta investigación y por su admirable amor al conocimiento hasta el final de su vida.

Al Dr. César Liendo Liendo, quien me brindó la oportunidad de desarrollar esta investigación en el Centro Nefrológico CENESA S.A., además de su amistad y orientación como especialista.

ÍNDICE

Págs.	
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen/Abstract	vi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	11
CAPÍTULO II. HIPÓTESIS Y VARIABLES	27
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	33
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	37
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES	54
RECOMENDACIONES	55
FUENTES DE INFORMACIÓN	56
ANEXOS	

RESUMEN

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y en particular con nefropatía diabética (ND) presentan una desregulación inmunológica que conlleva a un proceso de inflamación crónica que acelera la progresión y severidad de la enfermedad. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar qué factores sociodemográficos, clínicos, hematológicos y bioquímicos están asociados a las diferencias en la relación linfocito/monocito (RLM) en pacientes con o sin diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), en hemodiálisis, tratados en un centro nefrológico privado durante el periodo 2018 - 2020. Además, para este estudio se consideró que la diferencia porcentual de linfocito/monocito (RLM) es un biomarcador de inflamación adecuado. Este es un estudio observacional, analítico de tipo cohorte, retrospectivo, en el que se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con ERC en hemodiálisis atendidos en un centro nefrológico privado. Se analizaron dos grupos: pacientes con DM2 ($n_1=28$) y sin DM2 ($n_2=92$). Los factores de riesgo se identificaron mediante un modelo de regresión logística. Los resultados arrojan que la mediana de edad de la población fue 59.5 ± 26 años con predominio masculino (54.2%). Los pacientes diabéticos presentaron diferencias significativas en la edad (70 ± 12.5 vs 56 ± 26.5 , $p=0.002$), tiempo en hemodiálisis (5 ± 4 vs 10 ± 12.5 años, $p=0.001$), sobrepeso (50.0% vs 23.6%, $p=0.014$), linfopenia y mayor conteo de monocitos ($p<0.001$). Los factores de riesgo asociados con la disminución de la RLM son: mayor edad (OR=1.029, $p<0.001$), DM2 (OR=1.853, $p=0.006$), incremento de ferritina (OR=1.0004, $p=0.001$) y más de 3 años en hemodiálisis (OR=2.166, $p=0.002$). Se concluyó que la RLM es un potencial biomarcador de inflamación para el seguimiento de la severidad de la ERC. La edad, el tiempo de tratamiento con hemodiálisis, el padecer DM2 y la ferritina elevada se asocian con una menor RLM.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, hemodiálisis, relaciones linfocitarias, RLM, biomarcadores de inflamación.

ABSTRACT

The chronic kidney disease (CKD) especially the diabetic nephropathy (DN) presents immunological dysregulation that leads to a process of chronic inflammation that accelerates the progression and severity of the disease. The objective of this study was to determine which factors sociodemographic, clinical, hematological and biochemical are associated with differences in the lymphocyte/monocyte ratio (LMR) in patients with or without diabetes mellitus (DM2) on hemodialysis in a private nephrological center 2018 - 2020. In addition, for this study, the percentage lymphocyte/monocyte difference (LMR) was considered as an appropriate biomarker of inflammation. This is an observational, analytical study of retrospective cohort type. The records of all patients with ERC on hemodialysis treated in a private nephrological center were analyzed. Two groups were studied: patients with DM2 (n1 = 28) or without DM2 (n2 = 92). Risk factors were identified using a logistic regression model. Results: The median age of the population was 59.5 ± 26 years with a male predominance (54.2%). Diabetic patients presented significant differences in age (70 ± 12.5 vs 56 ± 26.5 , $p=0.002$), time on hemodialysis (5 ± 4 vs 10 ± 12.5 years, $p=0.001$), overweight (50.0% vs 23.6%, $p=0.014$), lymphopenia and higher monocyte count ($p<0.001$). The risk factors associated with a decrease in the LMR were older age (OR=1.029, $p<0.001$), DM2 (OR=1.853, $p=0.006$), increased ferritin (OR=1.0004, $p=0.001$) and more than 3 years on hemodialysis (OR=2.166, $p=0.002$). In conclusion, the LMR is a potential biomarker of inflammation for monitoring the severity of ERC. Age, time on hemodialysis, being diabetic, and elevated ferritin are associated with lower LMR.

Keywords: chronic kidney disease, diabetic nephropathy, hemodialysis, lymphocyte relationships, LMR, inflammatory biomarkers.

NOMBRE DEL TRABAJO

FACTORES ASOCIADOS A DIFERENCIAS DE LA RELACIÓN LINFOCITO_MONOCIT O EN PACIENTES CON O SIN DIABETES M

AUTOR

DAYSI ZULEMA DÍAZ OBREGÓN

RECuento DE PALABRAS

18085 Words

RECuento DE CARACTERES

99652 Characters

RECuento DE PÁGINAS

76 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

672.9KB

FECHA DE ENTREGA

Dec 5, 2022 10:40 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Dec 5, 2022 10:42 AM GMT-5**● 20% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 20% Base de datos de Internet
- 12% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Fuentes excluidas manualmente

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* es un problema de salud mundial, con una incidencia creciente debido a los cambios en el comportamiento y variaciones en el entorno del ser humano que se alejan de un estilo de vida saludable ⁽¹⁾. Para el 2040 se estima que la prevalencia de diabetes mundial alcanzará el 10.4%⁽²⁾. Esta patología genera una de las mayores causas de incapacidad y muerte prematura en los pacientes. El 12% del gasto de salud mundial se destina a la diabetes, lo que representa una carga considerable en el sistema sanitario y pérdida de la calidad de vida de la población que la padece ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾.

En los pacientes diabéticos existe un riesgo elevado de desarrollar complicaciones macrovasculares como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia arterial periférica, así como desarrollar alteraciones microvasculares como neuropatía, retinopatía y nefropatía diabética (ND) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. Complicaciones que presentan en común el daño y disfunción a nivel endotelial y que en la ND se ha correlacionado con el incremento de monocitos proinflamatorios ⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

Entre el 20 a 30% de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) desarrollan ND, porque en esta enfermedad se acelera la progresión y severidad del daño a nivel de las nefronas y progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERC-t), etapa en la cual se asocia a incremento de los costos sanitarios y elevación de mortalidad ⁽¹⁾.

A nivel mundial, se estima que la prevalencia de DM2 oscila entre el 7.2% a 11.4% y la enfermedad renal crónica (ERC) afecta al 10% de la población adulta ⁽⁹⁾. En el Perú, no existen publicaciones sobre la prevalencia de la ERC a nivel nacional, solo tasas referenciales con cifras de 3.3% en la costa, 2,1% en la sierra y de 3,9% en la selva ⁽³⁾. En el 2015, el Instituto Nacional de Salud –INS– reportó a la diabetes *mellitus* como la séptima causa de muerte con una prevalencia de 3.9% ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, para el 2016 la diabetes *mellitus*

se ubicó como la cuarta causa de muerte a nivel nacional con 4.4% después de las enfermedades respiratorias agudas, enfermedades isquémicas del corazón y enfermedades cerebrovasculares ⁽¹¹⁾. Asimismo, la hipertensión y la DM2 se asocian con la progresión de la nefropatía y la necesidad de terapias de reemplazo renal en alrededor del 70.5% de los casos ⁽²⁾. Lo anterior contrasta con la limitada oferta de servicios médicos que brindan el servicio de hemodiálisis y/o trasplante renal requeridos en la fase avanzada de esta enfermedad ⁽³⁾.

A nivel inmunológico, los pacientes que se encuentran en hemodiálisis exhiben una expansión general de monocitos sanguíneos con mayor expresión de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 12 (IL-12) y especies reactivas de oxígeno, lo que favorece un estado inflamatorio sistémico severo, crónico, con alto estrés oxidativo y disfunción endotelial ⁽¹²⁾. La desregulación de la respuesta inmunitaria se manifiesta con activación y/o senescencia de células mononucleares séricas, disminución de la capacidad fagocítica de los monocitos, así como de su capacidad presentadora de antígenos, lo que afecta la función de los linfocitos T y B ⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

En los pacientes diabéticos, el desarrollo de ND se asocia a la hiperglicemia crónica, como uno de los mecanismos fisiopatológicos que causa daño en el túbulo intersticial renal, que luego ocasiona una alteración temprana en la respuesta a la eritropoyetina que conlleva a anemia ⁽¹⁴⁾⁽¹²⁾. Esta condición acentúa el estrés oxidativo y la inflamación, deteriora la acción del óxido nítrico, favorece el desarrollo de neuropatía autonómica y eleva los productos de glicosilación avanzada, lo que genera un microambiente tóxico que elevarán el riesgo de complicaciones y mortalidad temprana de estos pacientes ⁽¹⁴⁾.

En la ND se acentúa el riesgo cardiovascular, semejante a los pacientes con enfermedad coronaria ⁽⁵⁾. Es importante identificar los factores de riesgo modificables relacionados con esta patología, como son los niveles elevados de glucosa permanente o periódica, el tiempo con diagnóstico de diabetes, la

presión arterial alta no controlada, la obesidad, la dislipidemia y recientemente, se describe también el estrés oxidativo, relacionado con la inflamación subclínica que presentan estos pacientes ⁽¹⁵⁾. El ambiente oxidativo se manifiesta con una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias y un significativo descenso sérico de linfocitos T reguladores y de la interleucina 10 (Il-10) que se ha correlacionado con pacientes que desarrollan complicaciones ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. En este contexto, la identificación de biomarcadores séricos de inflamación juega un rol importante en la detección temprana, el seguimiento de la enfermedad y el manejo oportuno de las complicaciones de esta patología.

Los marcadores de inflamación relacionados con la nefropatía crónica son la interleucina 1 (IL1), la interleucina 6 (IL6), la interleucina 8 (IL8), el factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1), el factor de necrosis tumoral α (FNT α), la homocisteína, la molécula de alto peso molecular y aterogénica lipoproteína (a), la proteína C-reactiva (PCR), la pentraxina-3, el componente sérico amiloide-A, la procalcitonina y la cistatina-C ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾. Por su parte, los marcadores utilizados en el seguimiento de la ERC son los relacionados con los cambios en la composición de medio interno, como acidosis, anemia, la elevación de la creatinina sérica, urea, el potasio, fósforo y la disminución de sodio y calcio ⁽²⁰⁾. Sin embargo, la medición de todos estos no es aplicado de manera rutinaria por su alto costo y la preparación técnica que requiere su medición, por lo que la comunidad científica ha dirigido su interés en el estudio y búsqueda de marcadores de inflamación sencillos, de bajo costo y relativamente disponibles, que pueden tener efectos significativos en el tratamiento y el pronóstico de pacientes con estas patologías crónicas.

La cuantificación y la variabilidad en el número de monocitos séricos tenían un bajo o nulo impacto clínico. Hasta finales de la década de los 80 solo se conocía una población de monocitos séricos ⁽²¹⁾. A partir de 2010, describieron subpoblaciones de monocitos en base a la expresión de las moléculas CD14 y CD16. Los monocitos se clasifican como “clásicos” (CD14⁺⁺, CD16⁻), “intermedios” (CD14⁺⁺CD16⁺) y “no clásicos” (CD14⁺CD16⁺⁺) ⁽²¹⁾⁽²²⁾. Los monocitos “clásicos” representan más del 70% del recuento total de monocitos

y se caracterizan por ser fagocíticos pero sin atributos inflamatorios; los monocitos “no clásicos” son más pequeños, expresan CD16 en su superficie celular, tienen características inflamatorias y propiedades de activación y presentación de antígenos; los monocitos “intermedios” tienen funciones tanto fagocíticas como inflamatorias ⁽²³⁾.

La monocitosis en general se la ha asociado con infecciones crónicas, también se la ha involucrado en la patogenia de aterosclerosis, la enfermedad arterial coronaria y el accidente cerebrovascular ⁽²⁴⁾. Sin embargo, el perfil lipídico alterado produce variación en todas las subpoblaciones de monocitos hacia un fenotipo inflamatorio, por lo que la dislipidemia puede elevar el riesgo de enfermedad cardiovascular. En patologías críticas, como los casos de cuidados intensivos y en áreas de emergencia, existe evidencia que la monocitosis sanguínea actúa como un marcador de pronóstico negativo y como factor predictivo de supervivencia y estancia hospitalaria; mientras que en relación al recuento solo de linfocitos no fue evidenciado como factor pronóstico independiente ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾.

Secundario a estos hallazgos, se ha acentuado el interés por investigar y comprender el mecanismo de expresión de las tres subpoblaciones de monocitos y definir el rol como probables marcadores inflamatorios de diagnóstico y pronóstico de severidad en diferentes enfermedades crónicas degenerativas. En el proceso de la formación de la placa aterosclerótica, los monocitos circulantes se adhieren a las células endoteliales y migran hacia el espacio subendotelial de la pared arterial ⁽¹⁴⁾. Estos macrófagos residentes son los que contribuyen a la respuesta inflamatoria local y la intensidad de la respuesta dependerá del número y del fenotipo que exprese. En los pacientes con DM2 se evidencia un mayor número de monocitos y alteración de su función, en el que la activación de estos monocitos expresan una mayor producción de la interleucina proinflamatoria IL-1b, secreción de radicales libres de oxígeno, mayor adhesión al endotelio vascular e incremento de la migración hacia la placa aterosclerótica, que condicionarán la formación de la placa aterosclerótica, un perfil lipídico alterado, mayor tendencia a la obesidad, hipertensión y mayor comorbilidad ⁽⁵⁾.

Así mismo, se ha asociado como un inmunofenotipo predictivo al incremento de la subpoblación de monocitos intermedios con la enfermedad cardiovascular, la formación de placas ateromatosas y al mayor envejecimiento celular que se agrava en la ERC-t⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾. Se describe también, que el proceso de hemodiálisis genera un agotamiento de monocitos intermedios asociado con la disminución de eventos cardiovasculares y menor mortalidad en este periodo; mientras que las variaciones de la glicemia pueden alterar el equilibrio de las subpoblaciones de monocitos a predominio de los monocitos de tipo intermedio y elevar el riesgo cardiovascular aun cuando los pacientes tengan periodos transitorios de hiperglicemia⁽²⁹⁾.

En patologías con inflamación crónica se ha evidenciado una mayor expresión tanto de los monocitos intermedios (CD14⁺⁺CD16⁺) como de los no clásicos (CD14⁺CD16⁺⁺) frente a los monocitos tipo clásico (CD14⁺⁺CD16⁻); algunos trabajos muestran que la subpoblación de monocitos no clásicos son los que exhiben características asociadas a mayor senescencia y de pro-inflamación. Evidenciado por la mayor producción de IL-1 α , IL-1 β , FNT- α y mayor producción de IL-8 en ancianos frente a los de tipo intermedio. En general, la mayor expresión de monocitos CD16⁺, es decir monocitos con fenotipo proinflamatorio, se asocian al proceso de inflamación crónica y aceleración del envejecimiento relacionados con la edad, aterosclerosis y osteoartritis y podrían explicar la mayor morbimortalidad de los pacientes⁽¹³⁾⁽²⁵⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾.

En este contexto, el impacto de las variaciones leucocitarias en relación con inflamación crónica ha impulsado el desarrollo de investigaciones sobre las relaciones linfocitarias como linfocitos/monocito (RLM), neutrófilo/linfocitos (RNL) y plaquetas/linfocitos (RPL) como biomarcadores de inflamación y de progresión de enfermedades crónicas. Estos índices resultaron ser métodos predictivos para el diagnóstico de enfermedades crónicas como: enfermedad arterial periférica, gravedad de la estenosis aórtica calcificada, neuropatía periférica, osteomielitis, riesgo de amputación en pacientes con infección de pie diabético y nefropatía en estado terminal⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾. Asimismo, a nivel

oncológico se halló que la RLM disminuida, la RNL y la RPL elevadas se asocian con una baja supervivencia, un pronóstico desfavorable y una mayor severidad de cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de mama y cáncer de páncreas ⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾.

Los estudios relacionados con ERC y hemodiálisis reportan asociaciones significativas entre un mayor recuento de monocitos y el riesgo de progresión de la enfermedad a una etapa terminal, a predominio de monocitos con un perfil inflamatorio CD16⁺ ⁽²⁹⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾. Asimismo, se evidenció que la RLM es un predictor independiente de eventos cerebrovasculares intrahospitalarios y que tiene una relación inversa, estadísticamente significativa, con la gravedad de la estenosis aórtica calcificada ⁽³³⁾. Sin embargo, esta evidencia es aún insuficiente por la escasa casuística reportada y no se ha determinado un punto de corte de la RLM como marcador inflamatorio en pacientes con enfermedades crónicas como la nefropatía crónica, lo que nos impulsó a realizar esta investigación.

Planteamiento del problema

Los informes sobre el estado inflamatorio complejo y persistente que ocurre en los pacientes con nefropatía, y en particular en la ND, dan evidencia de una desregulación persistente y progresiva a nivel del sistema inmune con alteración en las subpoblaciones leucocitarias, en el que se muestra una tendencia al incremento del número de monocitos de tipo inflamatorio y reducción de linfocitos T reguladores relacionado con mayor estrés oxidativo e inflamación crónica que padecen estos pacientes ⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. En consecuencia, consideramos que es relevante estudiar el parámetro RLM como un potencial marcador de inflamación y seguimiento de progresión de la enfermedad renal, más aún en el paciente con nefropatía diabética, por ser una biomarcador de fácil uso, accesible y bajo costo, así como es necesario identificar los factores sociodemográficos, clínicos, hematológicos y bioquímicos que se asocian a la variabilidad de este índice.

Formulación del problema

¿Cuáles son los factores asociados a las diferencias en la relación linfocito/monocito en pacientes con o sin diabetes *mellitus* tipo 2, en hemodiálisis, tratados en un centro nefrológico privado durante el periodo 2018- 2020?

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Determinar los factores asociados a las diferencias en la relación linfocito/monocito en pacientes con o sin diabetes *mellitus* tipo 2, en hemodiálisis, tratados en un centro nefrológico privado durante el periodo 2018 - 2020.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con o sin diabetes *mellitus* tipo 2 en hemodiálisis
2. Comparar los parámetros hematológicos y bioquímicos entre pacientes con o sin diabetes *mellitus* tipo 2 en hemodiálisis
3. Determinar si existe asociación entre los factores sociodemográficos, clínicos, los parámetros hematológicos y bioquímicos, y la relación linfocito/monocito como potencial biomarcador de inflamación

Justificación de la investigación

Importancia de la investigación

La DM2 y la ERC asociadas generan una mayor carga de enfermedad, sobre todo en países en desarrollo, por el alto costo del tratamiento que supera la disponibilidad de los recursos económicos de los pacientes y del sistema sanitario ⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾. Estas enfermedades crónicas presentan una ascendente prevalencia a nivel mundial, secundario al fenómeno de la transición demográfica que ha incrementado la duración de la vida media de la población actual con el envejecimiento asociado a la presencia de mayor morbilidad, por lo que en poblaciones desfavorecidas económicamente es importante la prevención primaria, así como, la intervención precoz en los pacientes que ya padecen de estas patologías ⁽¹¹⁾.

En los últimos años, las relaciones linfocitarias sanguíneas como la RNL y la RLM han sido propuestas como nuevos biomarcadores de inflamación y posibles predictores de riesgo cardiovascular y mortalidad en pacientes en hemodiálisis. Es así como se ha evidenciado una correlación negativa entre la RNL y la tasa de filtración glomerular asociada a la insuficiencia renal y la disfunción endotelial, con una RNL mayor a 3.18. La RNL también se confirmó como marcador pronóstico de estenosis y reestenosis arteriovenosas nativas y protésicas con un punto de corte mayor a 2.7 ⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾.

El valor predictivo de la RLM en pacientes con nefropatía en hemodiálisis aún se encuentra en controversia. Algunos reportes muestran que el valor de la relación monocito/linfocito RML se asocia positivamente con la edad y la duración de la hemodiálisis (RML>0.34); así como también se halló como predictor superior de mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares frente a la RNL ⁽⁴²⁾. Sin embargo, otras investigaciones demostraron que la RLM mayor a 2.66 tiene una sensibilidad de 44% y especificidad de 92% para predecir el riesgo de desarrollar ND. Estas cifras no superaron como predictor de riesgo a la RNL cuyo punto de corte fue de 2.2, con una sensibilidad de 84% y una especificidad de 98% ⁽⁴³⁾. También existen estudios que afirman que las relaciones de linfocitos, monocitos y plaquetas no parecen variar significativamente con la terapia de hemodiálisis

y que, por lo tanto, estos marcadores probablemente no son responsables del aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC ⁽⁴⁴⁾.

El principal aporte científico de este trabajo es que evidencia, que en pacientes con ERC-t la condición de padecer diabetes *mellitus* es un factor que disminuye significativamente el valor de la RLM, índice considerado como un parámetro de inflamación, lo que tendría un valioso efecto en el seguimiento de la progresión de enfermedad. Además, se incrementa la evidencia que la edad, el tiempo de hemodiálisis y la ferritina también se asocian inversamente con la RLM. La novedad científica se basa en que el RLM podría ser usado como un biomarcador de inflamación y seguimiento de la progresión de la nefropatía diabética, en todos sus estadios clínicos incluido en la fase terminal, lo que brindaría una alternativa de uso sencillo, rutinario y costo efectivo que beneficiará el seguimiento de estos pacientes.

Viabilidad de la investigación

Para este proyecto de investigación se contó con los permisos requeridos para acceder a los registros de pacientes del centro nefrológico privado CENESA S.A. durante el período de estudio.

Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones de este estudio fue que, al ser retrospectivo, nos restringió a solo analizar los datos registrados en el centro nefrológico seleccionado, en base a los recuentos celulares y no a la caracterización de los subtipos celulares ni la expresión fenotípica de los mismos. Estas determinaciones son posibles por medio de la citometría de flujo. Además, no se pudo acceder al registro de comorbilidades de los pacientes, dado que estos datos se encuentran archivados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, de donde son referidos los pacientes al centro nefrológico CENESA S.A. La pandemia de la COVID-19 limitó el ingreso a personal externo a la institución hospitalaria.

Otra de las limitaciones fue que los pacientes derivan en su totalidad del

Seguro Social de Salud del Perú - EsSalud, por lo que no se cuenta con datos de hospitales del Ministerio de Salud (MINSA) ni de otras instituciones. Sin embargo, debemos considerar que de todos los pacientes que reciben cualquier modalidad de terapia de remplazo renal en nuestro país, el 78.5% lo recibe en EsSalud, 16.0% en el Minsa, 5.3% en las instituciones de las Fuerzas Armadas y solo el 0.2% en forma privada ⁽⁹⁾. De este modo, podemos inferir que, en razón a la representatividad, los resultados pueden ser generalizados a pacientes con ERC de EsSalud con diagnóstico de DM2 sometidos a hemodiálisis.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de la investigación

Un estudio retrospectivo que dio seguimiento a 126 pacientes con ERC durante el periodo del 2012 al 2016. Analizó los factores predictores de mortalidad en pacientes con hemodiálisis y se halló que el incremento de la edad (HR=1.26, $p<0.0002$), los niveles bajos de albúmina y prealbúmina ($p<0.001$), inflamación (HR=1.15, $p<0.003$), el índice aterogénico plasmático mayor a 0.24 (HR=2.1, $p<0.002$) y la enfermedad cardiovascular (RR=2.91, $p<0.001$) se asociaron con mortalidad global y cardiovascular ⁽⁴⁵⁾.

El estudio observacional de tipo cohorte prospectivo evaluó el valor de la monocitosis como marcador pronóstico en diferentes patologías que fueron atendidos en emergencia. Se evidenció que un aumento en el conteo de monocitos predice resultados adversos en pacientes ingresados en situaciones críticas. Se concluye que la monocitosis en sangre periférica es un marcador de pronóstico negativo en el entorno de emergencia ⁽²⁴⁾.

Asimismo, el estudio de casos y controles de 100 pacientes con DM2, evaluó el valor pronóstico de la RLM en el desarrollo de la ND comparándola con otras relaciones linfocitarias como RNL y RPL. Se tuvo como conclusión, que el punto de corte para la RLM fue de 2.66, parámetro considerado como un marcador de inflamación para predecir el desarrollo de ND (sensibilidad 44% y especificidad 92%), pero este biomarcador no superó la sensibilidad ni la especificidad de la RNL (punto de corte 2.2, sensibilidad 84% y especificidad de 98%) ni de la RPL (punto de corte 207, sensibilidad 72% y especificidad 80%) como herramienta de diagnóstico de progresión de la enfermedad ⁽⁴²⁾.

El estudio de los índices linfocitarios (RLM, RPL, RNL) presentan una creciente investigación con relación a enfermedades oncológicas como parámetros de inflamación, pronóstico y supervivencia. En este contexto, en una cohorte retrospectiva, en la que se siguió a 870 pacientes de China con

cáncer gástrico sometidos a tumorectomía radical durante el periodo del 2008 a 2012. Se analizó el valor pronóstico de parámetros hematológicos en esta población. Los resultados mostraron que la RLM baja, la RNL y la RPL alta se asociaron con una mala supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico. Se concluye que los parámetros del hemograma pueden servir de valor pronóstico, donde la RLM baja es el único factor pronóstico hematológico que predice por sí solo la supervivencia de pacientes con cáncer gástrico ⁽³⁶⁾.

Asimismo, un metaanálisis evaluó el papel pronóstico de la RLM, la RNL y la RPL en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago, a partir de la información de 26 estudios que incluyeron 8 586 con este tipo de cáncer. Se halló que la RLM baja, la RPL y la RNL alta se asociaron con una mala supervivencia, un fenotipo maligno con invasión tumoral más profunda (T), metástasis en los ganglios linfáticos positivos (N) y un estadio TNM avanzado. Esta investigación preclínica y clínica pretenden sentar las bases para que los parámetros RLM, RNL y RPL sean considerados como biomarcadores inflamatorios de fácil acceso asociados al pronóstico del carcinoma de células escamosas de esófago ⁽³⁷⁾.

Un estudio retrospectivo en el que se evaluó 239 pacientes con cáncer de mama tratados con quimioterapia preoperatoria, en quienes se correlacionó la RLM con las características clínico-patológicas, el pronóstico y la tasa de respuesta patológica completa. Se estableció que 6.0 fue el nivel de corte para la RLM. En el que, el grupo con RLM por debajo del punto de corte tuvo una baja tasa de supervivencia sin enfermedad en todos los pacientes ($p=0.005$). Se concluye que la RLM puede ser un marcador de pronóstico útil en aquellos con cáncer de mama, que al ser bajo tiene un valor predictivo para la progresión de esta patología ⁽³⁸⁾.

En el metaanálisis que evaluó el valor clínico patológico y pronóstico de la RLM en pacientes con cáncer de páncreas. Se siguieron 11 cohortes que comprendían 2 557 pacientes y demostraron que una RLM baja puede predecir una supervivencia general desfavorable altamente significativa (HR: 0.60, $p < 0.001$) en enfermedad avanzada y mixta. Así mismo, una RLM baja

se correlaciona positivamente con pacientes varones, el antígeno de cáncer CA 19-9 y el estadio avanzado de TNM. Este estudio sugiere que una RLM baja previo al tratamiento se asocia con características clínico-patológicas avanzadas y un pronóstico desfavorable como factor predictivo en pacientes con cáncer de páncreas ⁽³⁹⁾.

También existe evidencia que, ante la evaluación del valor pronóstico de la RLM en la sobrevida global de los pacientes con linfoma de células grandes B difuso en 121 pacientes de un Hospital Nacional de referencia en Perú. Se halla que la $RLM < 2.0$ constituye un predictor de supervivencia global en el caso de esta patología oncológica ($p=0.011$), con una estimación de $HR=2.2$ (IC 95%: 1.2 - 4.1) ⁽⁴⁶⁾.

Considerando que, los índices linfocitarios se muestran como potenciales marcadores de inflamación se han desarrollados numerosas investigaciones que relacionan estos índices con enfermedades crónicas. Así, el estudio retrospectivo con 280 pacientes, donde el objetivo fue analizar el valor de las proporciones RLM, RNL y RPL como método predictivo para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica, neuropatía periférica, osteomielitis y la necesidad de amputación en pacientes con infección de pie diabético. Se evidenció que la RPL fue significativamente más alta en osteomielitis ($p=0.008$) y la RNL fue más elevada en la enfermedad arterial periférica de los pacientes con pie diabético y con necesidad de amputación ($p=0.007$). Se concluyó que todas las proporciones (RLM, RNL y RPL) predicen la necesidad de amputación en los casos de pie diabético. La RNL puede predecir además la enfermedad arterial periférica y la PLR elevada puede predecir la osteomielitis en estos pacientes ⁽³⁵⁾.

El estudio de tipo cohorte que dio seguimiento de 1 a 36 meses a 306 pacientes con infarto de miocardio y elevación de ST. Evaluó el recuento total de leucocitos, recuento diferencial de neutrófilos, linfocitos y monocitos. Halló que el accidente cerebrovascular a largo plazo, el ataque isquémico transitorio, el infarto de miocardio no fatal y la mortalidad cardiovascular

aumenta al disminuir la RLM ($p=0.012$, $p=0.001$, $p=0.003$, $p=0.002$, respectivamente). Por lo que, se sugiere que la RLM es un marcador inflamatorio simple, de bajo costo y relativamente disponible que puede tener efectos significativos en el tratamiento y pronóstico en pacientes con este tipo de infarto de miocardio ⁽³³⁾.

Un estudio retrospectivo que incluyó a 178 pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica calcificada frente a un grupo control. Evaluó la correlación entre la gravedad de esta patología con la RLM y halló que existe una correlación inversa entre la gravedad del proceso de estenosis aórtica y la RLM ($r = -0.232$, $p=0.002$). Es decir, la RLM tiende a disminuir ante la gravedad de la estenosis aórtica calcificada ⁽³⁴⁾.

El interés en el estudio de las relaciones linfocitarias impulsó a analizar las subpoblaciones leucocitarias. Es así como, en el ensayo clínico que analizó muestras séricas de pacientes con DM2 tratados con hemodiálisis. Se estudiaron los marcadores de superficie de monocitos mediante citometría de flujo para evaluar el efecto crónico de la uremia y el efecto agudo de la diálisis en sus características fenotípicas y funcionales. Se halló que la expresión del receptor de quimioquinas CX3XR1 está fuertemente influenciada por las toxinas presentes en el suero urémico. Por lo tanto, la evaluación de la expresión de estos marcadores podría servir como estimación del estado inflamatorio del individuo y evaluaría los efectos inducidos por la uremia y/o diálisis en la funcionalidad de los monocitos ⁽⁴⁸⁾.

El estudio multicéntrico, tipo cohorte realizado en pacientes con ERC-t investigó la existencia del envejecimiento celular acelerado, la relación con la exposición de células inmunes a un medio urémico y su impacto con resultados clínicos a largo plazo. Se concluyó que el incremento de la subpoblación de monocitos intermedios se presenta como un inmunofenotipo predictivo asociado a la enfermedad cardiovascular y que el envejecimiento celular se agrava en la ERC-t y que esta a su vez se asocia con enfermedades cardiovasculares ⁽²⁹⁾.

Mientras que, en una cohorte prospectiva, en la que se analizaron muestras sanguíneas de 41 pacientes antes y después de la sesión de hemodiálisis, luego de un seguimiento de 114 ± 21 días en hemodiálisis de mantenimiento. Se midió la expresión superficial de CD40L y CD62P de las plaquetas, la unión del factor tisular de monocitos y los agregados plaquetarios de monocitos mediante citometría de flujo. Se concluyó que los marcadores de actividad plaquetaria y de los monocitos evaluados no parecen aumentar significativamente con la terapia de hemodiálisis. Por lo tanto, estos marcadores probablemente no son responsables del aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC ⁽⁴⁴⁾.

El estudio clínico observacional anidado, que investigó el recuento de monocitos CD14⁺HLA-DR⁺CD45⁺ asociados a la evolución clínica de pacientes con sepsis gramnegativa en tratamiento. Halló que el recuento absoluto de monocitos mayor a 337 células/mm³ se asoció a desenlaces desfavorables, así como el conteo absoluto de monocitos inflamatorios CD14^{dim}/CD16⁺/CD45⁺ superior a 27 monocitos inflamatorios/mm³ se asoció de forma independiente con resultados desfavorables (OR=0.06, p=0.033). Estos valores se incrementaron desde el tercer día y durante los 10 días de seguimiento. Se concluye que, el recuento circulante de monocitos inflamatorios aumenta considerablemente en la sepsis gramnegativa ⁽²⁶⁾.

El estudio observacional y longitudinal, que siguió a personas veteranas sin antecedentes de ERC, diálisis ni trasplante renal durante nueve años. Analizó las variaciones en el conteo de monocitos, la supervivencia de los pacientes y la asociación entre el recuento de monocitos y el riesgo de tasa de filtración glomerular incidente menor a 60 ml/min por 1.73 m², en el que se evidenció la asociación entre un mayor recuento de monocitos y el riesgo de desarrollar ERC y progresión a ERC-t ⁽³²⁾.

La cohorte prospectiva de pacientes sometidos a hemodiálisis con un seguimiento de 6.25 años en promedio, con el fin de investigar la asociación de monocitos CD16⁺ y la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. Halló que la presencia de un mayor porcentaje de monocitos CD16⁺ se asocia

a un aumento de eventos cardiovasculares y mortalidad para todas las causas. En general, los monocitos no clásicos fueron perjudiciales y el subconjunto menor de monocitos que expresan CD16 relativamente bajo se asociaron también con un resultado clínico desfavorable ⁽³¹⁾.

La cohorte prospectiva, que estudió las variaciones en el conteo de las subpoblaciones de monocitos intermedio, clásico y no clásico, así como los agregados de monocitos y plaquetas en pacientes con infarto agudo de miocardio y seguimiento de dos años. Concluye que existe un aumento significativo de monocitos de tipo intermedio, así como de agregados de monocitos CD14⁺ CD16⁺ y plaquetas durante la segunda fase aguda del infarto de miocardio con elevación del ST, a partir del segundo al séptimo día, lo que evidencia un valor predictivo para la aparición de nuevos eventos cardiovasculares adversos en estos pacientes ⁽⁴⁹⁾.

El ensayo clínico con 119 pacientes con ERC. Evidenció un aumento sérico de la frecuencia de monocitos intermedios en pacientes con hemodiálisis en comparación con los pacientes con ERC con función renal nativa adecuada. El agotamiento de los monocitos intermedios durante la hemodiálisis se asoció con un mayor período sin eventos cardiovasculares y una menor mortalidad en pacientes con ERC-t. Se concluye que, si bien los monocitos CD14⁺⁺CD16⁺ parecen ser un importante biomarcador de gravedad de la ERC, su papel en la evolución de la misma aún está por determinarse ⁽²¹⁾.

Otros estudios se enfocaron en evaluar la relación de las subpoblaciones de monocitos con los niveles de glicemia y su relación con la formación de ateromas. Con este enfoque un estudio transversal analizó el impacto de las subpoblaciones de monocitos con la vulnerabilidad de la placa coronaria y las fluctuaciones diarias de la glucosa en pacientes con enfermedad arterial coronaria asintomática, quienes además recibían tratamiento hipolipemiante. Se demostró que las variaciones de la glucemia pueden alterar el equilibrio de los subgrupos de monocitos. En los que los monocitos intermedios (CD14⁺⁺CD16⁺) se correlacionan con la formación de la placa ateromatosa en

pacientes con enfermedad arterial coronaria aun estando en terapia hipolipemiante ⁽²⁸⁾.

La cohorte desarrollada en China que estudió pacientes con ERC con y sin DM2. Halló que los pacientes con DM2 tenían una edad mayor y que desarrollaban más complicaciones frente a los que no padecían de DM2. El 18.4% de pacientes con ERC y DM2 se realizaron biopsia renal, de los cuales el 35.4% confirmaron nefropatía diabética. Estos últimos, desarrollaron una enfermedad renal más severa, hipertensión, infarto de miocardio, arritmia, enfermedad cerebrovascular y enfermedad de la arteria periférica ($p < 0.005$). Por lo que, se sugiere que las biopsias deberían usarse con más frecuencia en el seguimiento de quienes padecen ERC y DM2 ⁽¹⁾.

Un estudio clínico observacional, cuyo diseño permitió examinar el perfil inflamatorio de los subconjuntos de monocitos en individuos con perfil lipídico variable. Demostró que los monocitos intermedios son más inflamatorios que los monocitos clásicos. Sin embargo, se evidenció que en individuos con un perfil lipídico alterado se produce una variación en todas las subpoblaciones de monocitos hacia un estado inflamatorio, lo que anula la distinción funcional normal entre los subconjuntos de monocitos. Se concluye que, todos los fenotipos de monocitos pueden ser importantes en la enfermedad cardiovascular e hiperlipidemia porque tienden a virar hacia un perfil inflamatorio ⁽²⁵⁾.

Una revisión narrativa evidencia que la hiperglicemia *per se* es un factor importante de riesgo cardiovascular, incluso en los casos de existencia de periodos transitorios de hiperglicemia. Explicado por un mecanismo molecular denominado “memoria hiperglicémica”, donde la hiperglicemia promueve la reprogramación funcional a largo plazo de monocitos y macrófagos que conduce a complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos. Por lo que, el número de macrófagos y el fenotipo inflamatorio influyen en la formación de la placa y la inducción de complicaciones vasculares en estos pacientes ⁽⁵⁾.

En congruencia con el estudio anterior, el estudio prospectivo que siguió a pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica y DM2 en comparación con otro grupo sin esta patología. En el que todos los pacientes eran candidatos a cirugía coronaria percutánea, previamente tratados con terapia hipolipemiante y en quienes se analizó el impacto de las fluctuaciones diarias de la glucosa y su relación con la formación de placas ateromatosas. Se concluyó que la fluctuación diaria de la glucosa puede tener un efecto sobre la vulnerabilidad de la placa coronaria en pacientes con enfermedad aterosclerótica. Lo que justifica la detección temprana y el control de la fluctuación de la glucosa ⁽⁵⁰⁾.

La revisión bibliográfica no sistemática sobre DM2 y la ND en el Perú. Halló que la prevalencia nacional de DM2 fue de 3.3% y fue mayor en la costa que en la sierra (4.3% vs 2.1%). El 40% de los pacientes con DM2 de los hospitales públicos de Lima tuvieron valores altos de hemoglobina glicosilada (HbA1C >7%). Entre el 41% y el 46% de los pacientes con DM2 de Lima y Callao recibían tratamiento y cerca del 97% de los mismos tenía un control metabólico subóptimo, de quienes solo el 8.9% tenían control de albuminuria. Se concluye que se debe hacer énfasis en “screening”, seguimiento, manejo y estudio de ambas enfermedades ⁽³⁾.

El estudio transversal que determinó la prevalencia de DM2 en la población adulta del distrito de Coishco, Ancash - Perú. Encontró que el 14.6% de las personas voluntarias aparentemente sanas tenían niveles de glucosa mayor de 120 mg/dl. Las mujeres tuvieron una media de glicemia significativamente mayor a la de los varones (186 ± 55.4 mg/dl vs 172 ± 65.9 mg/dl, $p < 0.05$). Así mismo, se hallaron casos de DM2 en personas menores de 40 años, contrario a frecuencias usualmente reportadas en individuos mayores de 40 años ⁽⁴⁾.

Un estudio transversal sobre la prevalencia de la ERC realizado en la ciudad de Lima y Tumbes en Perú. Halló una prevalencia de ERC de 20.7% y 19.1% respectivamente. Además, la ERC se asoció positivamente con la edad avanzada, género femenino, percentil de riqueza, residencia en la ciudad de Lima y la presencia de DM2 e hipertensión. Estos hallazgos resaltan la

necesidad de identificar ERC oculta e implementar estrategias para prevenir la progresión de la enfermedad ⁽⁷⁾.

En la cohorte retrospectiva realizada en la ciudad de Lima, Perú se compararon los parámetros hematológicos y bioquímicos de pacientes con DM2 en hemodiálisis. A nivel hematológico, se halló que el porcentaje de linfocitos, la RLM, la concentración de hemoglobina y el hematocrito fueron significativamente menores en los pacientes con DM2; mientras que, el porcentaje de monocitos fue mayor en este grupo. Se concluye que la RLM es un potencial marcador de inflamación de pacientes diabéticos, pero recomiendan ampliar el estudio con una mayor muestra de pacientes ⁽⁴⁷⁾.

1.2 Bases teóricas

1.2.1 Diabetes *mellitus*

La diabetes es una condición crónica que ocurre cuando el cuerpo no puede producir suficiente insulina o no puede utilizarla ⁽²⁾.

Existen tres tipos principales de diabetes:

- Diabetes *mellitus* tipo 1. Este tipo de diabetes es causado por una reacción autoinmune, en la que el cuerpo reacciona contra las propias células beta del páncreas, por ende no se produce insulina que requiere el cuerpo ⁽²⁾.
- Diabetes *mellitus* tipo 2. Es el tipo más frecuente de diabetes. Afecta generalmente a adultos, sin embargo, puede afectar también a niños y adolescentes. En este tipo de diabetes el organismo puede producir insulina pero se vuelve resistente a ella, haciéndose ineficaz de manera progresiva y paralelamente los niveles de glucosa se incrementan ⁽²⁾.
- Diabetes gestacional. Este tipo se da cuando se detecta por primera vez niveles de hiperglicemia en cualquier etapa del embarazo ⁽²⁾.

Otros tipos menos comunes son los siguientes:

- Diabetes monogénica, que es el resultado de una mutación genética, que se pueden presentar a nivel neonatal o en la madurez de los jóvenes. Representa del 4% a 13% de la diabetes infantil ⁽²⁾.
- La diabetes secundaria, que se desarrolla como una complicación de otras enfermedades, como trastornos hormonales (por ej. enfermedad de Cushing o acromegalia) o enfermedades del páncreas ⁽²⁾.

1.2.2 Enfermedad renal crónica

La ERC se reconoce como un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. La prevalencia de esta patología se incrementa con el envejecimiento de la población asociado a la presencia de factores de riesgo como la enfermedad cardiovascular, la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial, la obesidad, entre otros factores ⁽⁵¹⁾.

1.2.2.1 Etiología de la enfermedad renal crónica

En el Perú, en 1992 las etiologías más frecuentes de ERC eran las glomerulopatías primarias y las causas no definidas. Sin embargo, en los reportes actuales destacan como etiología principal: la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial, la glomerulonefritis crónica, causas no definidas y la uropatía obstructiva. En la edad infantil se reporta glomerulopatías primarias y otras nefropatías ⁽⁹⁾.

La ERC cuya etiología es la diabetes *mellitus* es conocida como nefropatía diabética (ND), que se caracteriza por la formación de esclerosis y fibrosis glomerular causadas por los cambios metabólicos y hemodinámicos de la DM. Se manifiesta como una albuminuria de progresión lenta con hipertensión que va agravándose e insuficiencia renal. El diagnóstico se establece por los antecedentes, el examen físico, el análisis de orina y la relación entre albúmina y creatinina en la orina. El tratamiento se basa en el control estricto de la glucosa, la inhibición de la angiotensina mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueantes de los receptores de angiotensina II, así como el control de la tensión arterial y los lípidos ⁽⁹⁾.

La DM y la hipertensión arterial son los factores de riesgos más importantes para evolucionar a ERC. Otros factores de riesgo descritos involucran a la edad avanzada, la dislipidemia, el género masculino, la historia familiar de la enfermedad, el daño endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación crónica ⁽⁹⁾.

1.2.2.2 Estadios de la enfermedad renal crónica

La ERC se clasifica en cinco estadios según la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)⁽⁵²⁾.

Tabla 1. Clasificación práctica de la enfermedad renal crónica.

	TFG, ml/min/1,73m ²		Proteinuria		Presión arterial, mmHg	
					Sistólica	Diastólica
1	≥90	A	Negativa	1	120-129	80-84
2	60-89	B	Microalbuminuria	2	130-139	85-89
3,1	45-59	C	Proteinuria <1g/24h	3	140-159	90-99
3,2	30-44					
4	15-29	D	Proteinuria 1-3.5 g/24h	4	160-179	100-109
5	<15	E	Proteinuria >3.5 g/24h	5	≥180	≥110

Fuente: Jojoa J. Repertorio de medicina y cirugía, 2016.

TFG=Tasa de filtrado Glomerular

1.2.2.3 Terapia actual y pronóstico de la enfermedad renal terminal

El incremento progresivo de la pérdida de la función renal en la ERC-t, desencadena la activación del sistema inmune con inflamación renal y sistémica. El trasplante es la mejor terapia sustitutiva para prologar la supervivencia de estos pacientes; sin embargo, el daño isquémico es una importante causa de rechazo agudo del injerto y por ende de la reducción de la supervivencia del injerto a largo plazo ⁽¹⁹⁾.

Los factores de riesgo asociados a la pérdida progresiva de la función renal en pacientes trasplantados son el daño por isquemia-perfusión y la proteinuria, que a pesar de los nuevos esquemas terapéutico a base de

inmunosupresores el pronóstico de estos pacientes no ha mejorado. Actualmente, existen numerosos estudios para evaluar la eficacia y seguridad de las terapias celulares en el trasplante renal, que incluye células reguladoras y células madre. Así como se ha reportado el uso de vesículas extracelulares con resultados prometedores en casos de insuficiencia renal aguda pero con reportes nulos en ERC ⁽⁸⁾⁽¹⁹⁾.

1.2.3 Biomarcadores en el diagnóstico de las patologías renales

Los marcadores útiles en el seguimiento de la ERC son los relacionados con los cambios en la composición de medio interno, como la elevación de la creatinina sérica, urea, potasio y fósforo, disminución de sodio y calcio, acidosis y anemia ⁽¹⁸⁾.

Hoy en día, existen nuevos marcadores biológicos asociados a la inflamación de la ERC con el sistema inmunológico, como homocisteína, lipoproteína (a), proteína C-reactiva, pentraxina-3, componente sérico amiloide-A, procalcitonina y cistatina-C. Además de marcadores inflamatorios generales como la leucocitosis. Sin embargo, estos marcadores son costosos y de difícil uso en el control rutinario que requieren estos pacientes ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

1.2.4 Linfocitos

Son las células fundamentales en una respuesta inmune porque reconocen el antígeno en forma específica a través un receptor localizado en su membrana ⁽⁵³⁾.

1.2.4.1 Clasificación de los linfocitos

Los linfocitos pueden ser de tipo T o B.

El linfocito T es una célula que deriva del timo y participa en numerosas reacciones inmunitarias mediadas por células. Los linfocitos T a su vez se pueden clasificar en linfocitos T citotóxicos, linfocitos T reguladores y Linfocitos T cooperadores ⁽⁵³⁾.

- Los linfocitos T citotóxicos son aquellos linfocitos que, al ser activados es decir estimulados por un antígeno específico o por un mitógeno no

específico, son capaces de destruir las células infectadas por microbios intracitosólicos.

- Los linfocitos T reguladores son los linfocitos que tienen como principal función la inhibición del sistema inmune.
- Los linfocitos T cooperadores son los linfocitos que al ser activados secretan numerosas citoquinas que promueven la proliferación de linfocitos T, así como también de los linfocitos B, macrófagos entre otros tipos celulares.

Los linfocitos T colaboradores involucrados en la eliminación de microbios intracelulares conforman un subgrupo denominado linfocitos Th1 y se caracterizan por secretar citoquinas como interleucina 2 (IL-2) e interferón gama (IFN γ).

Los linfocitos T colaboradores con la función principal de eliminar los microbios extracelulares como los helmintos se denominan linfocitos Th2. Secretan las citoquinas IL-4, IL-5 e IL13.

Los linfocitos T colaboradores que principalmente se encargan de eliminar los microbios extracelulares de tipo bacterias y hongos se denominan linfocitos Th17. Secretan citoquinas IL-17 y IL-6

Linfocitos tipo B son células precursoras de las células plasmáticas y tienen la capacidad de producir anticuerpos.

1.2.5 Monocitos

Células fagocíticas mononucleares precursoras de macrófagos. Se originan en la médula ósea, luego pasan al torrente sanguíneo y finalmente durante una infección o daño tisular se dirigen a los tejidos y se diferencian en macrófagos ⁽⁵³⁾.

1.2.5.1 Clasificación de monocitos

Los monocitos humanos inicialmente se subdividieron según la expresión del marcador de superficie CD16. Los "clásicos" expresan CD14⁺⁺ CD16⁻ y representan más del 70% de recuento total, mientras que los monocitos "no clásicos" expresan el antígeno CD16 con la expresión de CD14 baja (CD14⁺ CD16⁺⁺) ⁽²¹⁾.

A partir de 2010, Ziegler-Heitbrock y colaboradores describieron tres subpoblaciones de monocitos distintas y hoy se reconocen oficialmente los siguientes fenotipos ⁽²²⁾⁽²³⁾:

- Monocitos “clásicos” (CD14⁺⁺CD16⁻), no expresan el antígeno CD16, son fagocíticos sin atributos inflamatorios.
- Monocitos “no clásicos” (CD14⁺CD16⁺⁺), son más pequeños en tamaño y expresan CD16 en la superficie celular. Tienen características inflamatorias y propiedades de activación y presentación de antígenos.
- Monocitos intermedios (CD14⁺⁺CD16⁺), presentan funciones tanto fagocíticas como inflamatorias.

1.2.6 Relaciones linfocitarias

Relación linfocito/monocito (RLM): Este índice o proporción es un marcador inflamatorio predictor independiente de supervivencia y morbilidad en algunos tipos de cáncer. Un valor de RLM <2.7 puede ser considerado como un biomarcador de mal pronóstico. Según algunos metaanálisis el parámetro de RLM<3 podría ser considerado un predictor de supervivencia global (HR=1.79); sin embargo, es necesario contar con mayor evidencia para su determinación consensuada sobre todo en pacientes con ERC y ND ⁽⁴⁶⁾.

Relación neutrófilo/linfocito (RNL): La RNL es un marcador inflamatorio de valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares. Se describe como riesgo bajo cuando su valor es menor a 1,5, riesgo intermedio entre 1.5 y 3 y riesgo alto mayor a 3 ⁽⁵⁴⁾.

Relación plaquetas/linfocitos (RPL): La RPL es un biomarcador inflamatorio utilizado en diversas patologías oncológicas como el cáncer de colon, cardiopatías, apendicitis, preeclampsia ⁽⁵⁵⁾.

1.3 Definición de términos básicos

1.3.1 Enfermedad renal crónica (ERC): La ERC se define como anomalías de la estructura y de la función renal, con una TFG menor de 60 ml/min/1.73 m² presentes por un período mayor de tres meses, con repercusiones en el estado de salud ⁽⁹⁾.

1.3.2 Enfermedad renal crónica terminal (ERC-t): Es la última etapa de la ERC, es decir, cuando los riñones ya no pueden realizar todas sus funciones elementales para mantener la homeostasis del organismo y se necesita alguna modalidad de terapia de reemplazo renal como diálisis o trasplante renal para poder sobrevivir ⁽⁹⁾.

1.3.3 Insuficiencia renal crónica: Es una disminución progresiva e irreversible de la función renal produciendo retención de productos nitrogenados del metabolismo, generalmente es irreversible si la función renal no se recupera en un tiempo no mayor de seis meses ⁽⁹⁾.

1.3.4 Filtración glomerular: La filtración glomerular es el paso de líquidos desde el capilar glomerular a la luz tubular a través de las fuerzas de Starling ⁽⁹⁾.

1.3.5 Tasa de filtración glomerular: La TFG es un índice de la función renal. Se mide convencionalmente con la depuración de creatinina sérica, y los valores normales en varones es de 90 a 140 ml/min y de 80 a 125 ml/min en mujeres ⁽⁹⁾.

1.3.6 Terapias de reemplazo renal: La terapia renal sustitutiva o terapias de reemplazo renal constituyen todas las modalidades de tratamiento para sustituir la función renal y permiten un soporte de vida para los pacientes con enfermedad renal crónica en fase terminal. Las principales modalidades son: hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal crónica y trasplante renal ⁽⁹⁾.

1.3.7 Diálisis: Es la remoción de agua y toxinas acumuladas en el organismo a través de una membrana semipermeable y biocompatible por mecanismos de difusión y convección simple ⁽⁹⁾.

1.3.8 Hemodiálisis: La hemodiálisis es el intercambio de solutos entre el líquido de diálisis y la sangre a través de una membrana semipermeable, por medio de la difusión que es el movimiento de solutos por gradiente de concentración, y convección representado por el movimiento del solvente y los solutos según gradiente de presión ⁽⁹⁾.

1.3.9 Diabetes *mellitus*: Se define como glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL, diagnóstico médico notificado por EsSalud ⁽⁹⁾.

1.3.10 Hipertensión arterial: Se define como una presión arterial sistólica de ≥ 140 mmHg y una presión arterial diastólica de ≥ 90 mmHg ⁽⁹⁾.

CAPITULO II. HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Formulación de la hipótesis principal

En los pacientes con ERC la condición de padecer DM2 acentúa el proceso de inflamación y estrés oxidativo en comparación con otras causas etiológicas de enfermedad renal. Por lo que, con este estudio pretendemos determinar si los factores que se asocian a la disminución de la RLM son el incremento de la edad, el tiempo de hemodiálisis, la hiperglicemia, la anemia, el incremento de parámetros séricos de inflamación. Además, evaluar si estas variaciones se acentúan en pacientes con nefropatía diabética frente a otras causas de nefropatía.

2.2 Variables del estudio.

Variable dependiente: Relación linfocito/monocito (LMR):

Esta variable se utilizó como variable continua para el análisis bivariado y como variable categórica para el análisis multivariable, en el que se consideró la mediana de este índice para las categorías de RLM alta y baja.

Variable independiente: Diabetes Mellitus tipo 2

El padecimiento de diabetes Mellitus tipo 2 es una variable nominal.

Otras variables relevantes:

IMC, Etiología de la ERC-t, tiempo de hemodiálisis, tipo de acceso vascular.

Parámetros hematológicos: leucocitos, Neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, linfocitos, Hemoglobina, Hematocrito, plaquetas, NLR, PLR.

Parámetros bioquímicos: Triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, Urea, Creatinina, Ácido úrico, TGP, TGO, Proteínas totales, albúmina, PCR, Calcio, Fósforo, Hierro, Transferrina, Ferritina, Paratohormona.

PCR

Variables confusoras: Edad, género.

2.3 Operacionalización de variables:

Variables sociodemográficas y clínicas						
Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Valores de las categorías	Medio de verificación
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa	años	Continua	años	Registro de Historia Clínica
Género	Condición orgánica, masculina o femenina del paciente.	Cualitativa	Si No	Nominal	- Masculino - Femenino	Registro de Historia Clínica
IMC	Razón que asocia la masa y la talla del paciente.	Cuantitativa	Kg/m ²	Razón	Kg/m ²	Datos de H. Clínica medidos con Tallímetro y balanza médica
Acceso vascular	Manera de acceder a la sangre para la hemodiálisis.	Cualitativa	Si No	Nominal	- Fístula. - Catéter venoso central de larga permanencia.	Registro de Historia Clínica
Etiología de ERC-t	Resultado de cualquier causa de disfunción renal de suficiente magnitud.	Cualitativa	Si No	Nominal	- Nefropatía diabética - Nefropatía hipertensiva - Glomerulonefritis - Enfermedad renal poliquística - Otras	Registro de Historia Clínica
Diabetes Mellitus tipo 2	Tipo de DM que puede producir insulina, pero se hace resistente a ella	Cualitativa	Si No	Nominal	Diabético No diabético	Registro de Historia Clínica
Tiempo de HD	Tiempo que lleva el paciente en terapia de HD.	Cuantitativa	años	Continua	años	Registro de Historia Clínica
Tiempo de HD categorizada	Categoría del Tiempo que lleva el paciente en terapia de hemodiálisis.	Cualitativa	Si No	Ordinal	(1 -3 años) (4-6 años) (> 7 años)	Registro de Historia Clínica
Comorbilidades asociadas	Tipo de comorbilidades que presenta el paciente durante la HD	Cualitativa	Si No	Nominal	- Insuficiencia cardiaca congestiva - Hipertensión - Cancer - LES - Otras	Registro de Historia Clínica: Epicrisis.

Parámetros Hematológicos						
Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Valores de las categorías	Medio de verificación
Leucocitos	Células sanguíneas nucleadas, que combaten infecciones y otras enfermedades.	Cuantitativa	Nº de Leucocitos x μL	Razón	$10^3/\text{mm}^3$	Datos de H. Clínica medidos con Equipo hematológico automatizado
Neutrófilo	Tipo de leucocito, granulado, de función fagocitaria.	Cuantitativa	Nº de Neutrófilos x μL	Razón	$10^3/\text{mm}^3$	Datos de H. Clínica medidos con Equipo hematológico automatizado
Eosinófilo	Tipo de leucocito granulado, modulan respuesta alérgica inflamatoria.	Cuantitativa	Nº de Eosinófilos x μL	Razón	$10^3/\text{mm}^3$	Datos de H. Clínica medidos con Equipo hematológico automatizado
Basófilo	Tipo de leucocito granulado, liberan histamina para respuesta inflamatoria.	Cuantitativa	Nº de Basófilos x μL	Razón	$10^3/\text{mm}^3$	Datos de H. Clínica medidos con Equipo hematológico automatizado
Monocito	Tipo de leucocito agranulado, se convierten en macrófagos y tienen función fagocitaria	Cuantitativa	Nº de Monocitos x μL	Razón	$10^3/\text{mm}^3$	Datos de H. Clínica medidos con Equipo hematológico automatizado
Linfocito	Tipo de leucocito granulado, regulan la respuesta inmunitaria adaptativa o específica.	Cuantitativa	Nº de Linfocitos x μL	Razón	$10^3/\text{mm}^3$	Datos de H. Clínica medidos con Equipo hematológico automatizado
Hematocrito	Mide la proporción de glóbulos rojos en la sangre.	Cuantitativa	Porcentaje de glóbulos rojos en sangre.	Razón	%	Proporción de eritrocitos. Equipo hematológico automatizado.
Hemoglobina	Proteína del interior de los glóbulos rojos, transporta oxígeno y dióxido de carbono.	Cuantitativa	Gramos de Hemoglobina x dL	Razón	mg /dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo hematológico automatizado
Plaquetas séricas	Células sanguíneas anucleadas, que intervienen en el proceso de coagulación.	Cuantitativa	Nº de Plaquetas x μL	Razón	$10^3/\text{mm}^3$	Datos de H. Clínica medidos con Equipo hematológico automatizado
NLR	Ratio de Neutrófilos y Linfocitos	Cuantitativa	Nº de Neutrófilos / Nº de Linfocitos	Razón	und	Cálculo manual
PLR	Ratio de Plaquetas y Linfocitos	Cuantitativa	Nº de Plaquetas / Nº de Linfocitos	Razón	und	Cálculo manual
LMR	Ratio de Linfocitos y Monocitos	Cuantitativa	Nº de Linfocitos / Nº de Monocitos	Razón	und	Cálculo manual
LMR	Ratio de Linfocitos y Monocitos	Cualitativa	< ó > a la mediana de LMR	Nominal	LMR alta LMR baja	Cálculo manual

Parámetros bioquímicos y otros:						
Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Valores de las categorías	Medio de verificación
Triglicéridos	Tipo de grasa que el cuerpo utiliza para almacenar energía y brindar energía a los músculos.	Cuantitativa	Nivel de triglicéridos en sangre.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Colesterol	Sustancia cerosa, necesaria para producir hormonas, vitamina D y otras sustancias.	Cuantitativa	Nivel de Colesterol en sangre.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Colesterol HDL	Lipoproteína de alta densidad, transporta al Colesterol de vuelta al hígado.	Cuantitativa	Nivel de HDL en sangre.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Colesterol LDL	Lipoproteínas de baja densidad, que se acumula en las arterias a concentraciones altas.	Cuantitativa	Nivel de LDL en sangre.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Urea pre	Producto del metabolismo de las proteínas; formado en el hígado y eliminado por orina.	Cuantitativa	Nivel de Urea en sangre previo a HD.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Urea post	Producto del metabolismo de las proteínas; formado en el hígado y eliminado por orina.	Cuantitativa	Nivel de Urea en sangre posterior a HD.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Creatinina pre	Existe en fluidos y en músculos, provee energía para la contracción muscular.	Cuantitativa	Nivel de Creatinina en sangre previo a HD.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Creatinina post	Existe en fluidos y en músculos, provee energía para la contracción muscular.	Cuantitativa	Nivel de Creatinina en sangre posterior a HD.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Ácido úrico	Químico que se crea cuando se descompone purinas, y se disuelve en sangre.	Cuantitativa	Nivel de ácido úrico en sangre.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Fosfatasa alcalina	Enzima presente en hígado, hueso o intestino, sus concentraciones se alteran frente a enfermedades	Cuantitativa	Nivel de fosfatasa alcalina en sangre.	Razón	U/L	Datos de H. Clínica medidos con Equipos fotométricos.

TGP	Transaminasa Glutámico Pirúvica, enzima concentrada en el hígado, se libera a sangre frente al daño hepático.	Cuantitativa	Número de TGP en suero	Razón	U/L	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
TGO	Transaminasa Glutámico Oxalacética, enzima liberada en sangre frente a problemas con diversos tejidos donde se almacena.	Cuantitativa	Número de TGO en suero	Razón	U/L	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Proteínas totales	Cantidad total de dos proteínas encontradas en sangre: albúmina y globulina. Indicador de enfermedad del hígado o riñón.	Cuantitativa	Número de Proteínas totales en sangre.	Razón	g/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo Calibrador sérico.
Albumina	Proteína de mayor concentración en sangre, transporta moléculas y mantiene la presión sanguínea.	Cuantitativa	Nivel de Albumina en sangre.	Razón	g/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo Fotometría.
Proteína C reactiva (PCR)	Proteína producida por el hígado, enviada a sangre en respuesta a una inflamación.	Cuantitativa	Nivel de PCR, en sangre.	Razón	g/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Calcio (Ca)	Mineral sérico, para formar huesos y funcionamiento correcto de nervios, músculos y corazón.	Cuantitativa	Nivel de Ca, en sangre.	Razón	g/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.
Fósforo (P)	Mineral sérico, que junto al Ca, mantienen el equilibrio mineral de la sangre.	Cuantitativa	Nivel de P, en sangre.	Razón	g/dL	Datos de H. Clínica medidos con Electrofotómetro. Equipo automatizado
Hierro (Fe)	Mineral esencial para transporte de oxígeno, metabolismo energético y síntesis de ADN, transportada por la apotransferrina.	Cuantitativa	Nivel de Fe, en sangre.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Electrofotómetro. Equipo automatizado
Transferrina	Proteína que transporta hierro desde el tubo digestivo hasta los órganos que almacenan hierro.	Cuantitativa	Nivel Transferrina circulante en el suero.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo automatizado.

Ferritina	Proteína que almacena hierro en las células, mide indirectamente la cantidad de hierro en la sangre.	Cuantitativa	Nivel Ferritina circulante en el suero.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo de Fotometría.
Paratohormona (PTH)	Hormona Paratiroidea, regula los niveles de calcio y fósforo en el organismo.	Cuantitativa	Nivel Ferritina circulante en el suero.	Razón	mg/dL	Datos de H. Clínica medidos con Equipo de Fotometría.
Kt/V	Indicador de diálisis adecuada.	Cuantitativa	K: Aclaramiento dializador de la urea. T: tiempo de diálisis V: volumen de distribución de la urea.	Razón	und	Datos de Historia Clínica

CAPITULO III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico

El presente trabajo es un estudio observacional, analítico, de tipo cohorte retrospectivo.

Con este estudio se pretende demostrar una relación entre la variación de los valores de la RLM y los factores sociodemográficos, clínicos, hematológicos y bioquímicos de los pacientes estudiados. Asimismo, se realiza un seguimiento mensual a los pacientes admitidos en el centro nefrológico privado durante el periodo de enero 2018 a diciembre de 2020.

3.2 Diseño muestral:

Población universo:

Pacientes con ERC-t que se encuentran con terapia de reemplazo renal mediante hemodiálisis.

Población de estudio:

Pacientes con ERC-t admitidos en el Centro Nefrológico privado CENESA S.A.

Tamaño de la población de estudio:

La población de estudio estuvo conformada por 168 pacientes con ERC-t del Centro de Nefrológico Privado - CENESA S.A., quienes fueron admitidos desde enero de 2018 hasta diciembre de 2020. Se realizó un seguimiento entre 6 a 36 meses. Además, todos los pacientes de este centro nefrológico son derivados del Seguro Social de Salud – EsSalud

Muestreo o selección de la muestra:

En este estudio se utilizó una muestra censal, la que fue dividida en dos grupos de estudio según los criterios de selección (Figura 1).

- **Grupo expuesto:** pacientes con DM2 ($n_1=28$).
- **Grupo no expuesto:** pacientes que no padecen DM2 ($n_2=92$).

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años,
- Pacientes con diagnóstico de ERC-t en hemodiálisis,
- Pacientes que hayan recibido como mínimo seis meses de terapia con hemodiálisis en CENESA S.A.

Criterios de exclusión

- Registros incompletos de los pacientes.
- Pacientes con ERC que padecen enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico, enfermedades neoplásicas como cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer hepático.

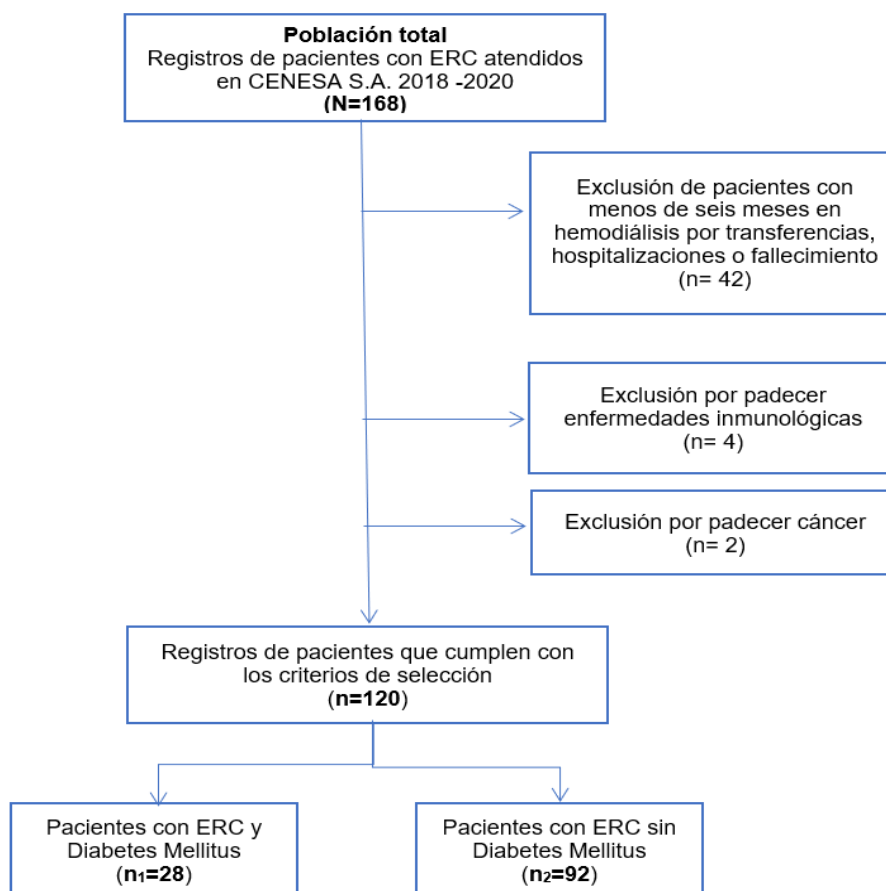


Figura 1. Flujograma de inclusión y exclusión de los pacientes en el estudio

3.3 Técnica y procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a partir de las historias clínicas, hojas de registro y notas de evolución de los pacientes seleccionados para integrar este estudio, utilizando como instrumento de obtención de datos una ficha prediseñada junto con la matriz de codificación de datos (Anexo 1 y 2).

Los datos de laboratorio se recogieron a partir de las carpetas de exámenes auxiliares y de seguimiento de cada paciente, en el que según el protocolo de EsSalud y CENESA S.A. los exámenes hematológicos se registran de manera mensual y los bioquímicos de manera trimestral.

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Se calculó las frecuencias de las variables sociodemográficas y clínicas del estudio, así mismo, se obtuvo las medias o medianas de los parámetros hematológicos y bioquímicos de cada paciente seleccionado durante el periodo enero a diciembre de los años 2018 al 2020. Para realizar la comparación entre pacientes con o sin DM2 se analizó las variables categóricas con la prueba de Chi cuadrado o se aplicó la prueba exacta de Fisher cuando los valores esperados fueron menores a cinco en 20% o más del total de celdas.

Para el análisis de variables cuantitativas se expresaron con la media y su desviación estándar o con la mediana y su rango intercuartil según sea la distribución de la variable. En el análisis comparativo entre los pacientes con o sin DM2, se utilizó la prueba t de Student, cuando cumplían una distribución normal o la prueba de U de Mann-Whitney cuando presentaron una distribución no normal. En el caso del análisis comparativo de variables con más de dos categorías se empleó el análisis de varianza (ANOVA) para comparar medias o la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las medianas de los grupos.

Para el análisis multivariable se aplicó un modelo de regresión logística con el fin de estimar el Odds Ratio (OR), para tal efecto se categorizó la RLM en

“RLM alta” y “RLM baja”, mediante el uso de la mediana de la población, que se calculó en un valor de 3.16, como referencia para la categorización de esta variable. Se estimó el OR de la RLM asociada a las siguientes variables: edad, género, género, tiempo de hemodiálisis, DM y ferritina en toda la población de estudio.

Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y se consideró relevante un nivel de significancia del 5% (IC: 95%). Todos los análisis se realizaron con el software estadístico Stata versión 13.0.

3.5 Aspectos éticos

Este estudio fue sometido y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad San Martín de Porres mediante Oficio N° 473-2019 -CIEI-FMH-USMP. Los posibles riesgos para los sujetos del análisis fueron mínimos y se utilizó codificaciones para evitar la identificación de los pacientes, los códigos y los números de historias clínicas se guardaron en un archivo con clave de acceso, solo para el investigador principal de este trabajo.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4.1 Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

Dentro de las características sociodemográficas, los pacientes de este estudio presentaron una edad media de 59.5 ± 26 años con predominio del género masculino (54.2%). Además, las principales causas etiológicas de la ERC-t fueron: glomerulonefritis crónica (34.2%), hipertensión (26.7%) y DM (23.3%), y en menor frecuencia nefritis intersticial (2.5%). El 60% de los pacientes de este estudio presentaron un tiempo de permanencia en hemodiálisis (HD) mayor a 7 años [7 - 39]. Del mismo modo, el 64.9% de los pacientes de este estudio presentaron un IMC dentro del rango normal; mientras que 23.4% se halló en sobrepeso y el 5.4% se encontraron en obesidad (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los pacientes con ERC en hemodiálisis CENESA S.A. 2018 - 2020

Características	n (%)
Género	
Masculino	65 (54.2%)
Femenino	55 (45.8%)
Edad (años)*	$59.5 \pm 26^*$
Etiología de ERC-t	
Glomerulonefritis crónica	41 (34.2%)
Nefropatía hipertensiva	32 (26.7%)
Nefropatía diabética	28 (23.3%)
Uropatía obstructiva	5 (4.2%)
Enfermedad poliquística	6 (5.0%)
Nefritis intersticial	3 (2.5%)
Otras /desconocido	5 (4.1%)
Tempo de HD (años)*	$8 \pm 12.5^*$
Tiempo de HD	
(1-3)	26 (21.7%)
(4-6)	22 (18.3%)
(> 7)	72 (60.0%)
IMC	
Insuficiencia ponderada (< 18.5)	7 (6.3%)
Normal (18.5 - 24.9)	72 (64.9%)
Sobrepeso (25 - 29.9)	26 (23.4%)
Obesidad (≥ 30)	6 (5.4%)
Acceso vascular	
CVC (catéter venoso central)	45 (37.5%)
FAV (fístula arteriovenosa)	75 (62.5%)

*Mediana \pm RIQ (rango intercuartil)

En el análisis comparativo entre los pacientes con nefropatía crónica que padecen DM2 respecto a los que no sufren esta patología, se observó diferencias altamente significativas entre ambos grupos. La edad de los pacientes con DM2 fue mayor respecto a los pacientes sin DM2 (70 ± 12.5 vs 56 ± 26.5 , $p=0.002$). El tiempo de tratamiento en hemodiálisis fue menor en pacientes con DM2 (5 ± 4 vs 10 ± 12.5 , $p<0.001$). En el caso del IMC (Índice de Masa corporal), los pacientes con DM2 tenían cifras de sobrepeso (40.9%) y obesidad (9.1%) significativamente mayores a los pacientes que no padecen de DM2 que presentaron sobrepeso (19.1%) y obesidad (4.5%) ($p=0.014$). Asimismo, el CVC fue más usado en pacientes con DM2 (53.6% vs 32.6%, $p=0.045$) (Tabla 3).

Tabla 3. Características de los pacientes con ERC en hemodiálisis con o sin DM2
CENESA S.A. 2018 - 2020

Características	Diabético (n1= 28)	No diabético (n2=92)	Valor p
Género			
Femenino	10 (35.7%)	45 (48.9%)	0.220*
Masculino	18 (64.3%)	47 (51.1%)	
Edad (años)	70 ± 12.5	56 ± 26.5	0.002†
Tiempo de HD (años)*	5 ± 4	10 ± 12.5	0.001†
Tiempo de HD			
(1-3)	12 (42.9%)	14 (15.2%)	0.001*
(4-6)	7 (25.0%)	15 (16.3%)	
(> 7)	9 (32.1%)	63 (68.5%)	
Acceso Vascular			
CVC	15 (53.6%)	30 (32.6%)	0.045*
FAV	13 (46.4%)	65 (67.4%)	0.085*
IMC			
Insuficiencia ponderada (< 18.5)	1 (4.5%)	6 (6.7%)	
Normal (18.5 -24.9)	10 (45.5%)	62 (69.7%)	
Sobrepeso (25 - 29.9)	9 (40.9%)	17 (19.1%)	0.014*
Obesidad (>=30)	2 (9.1%)	4 (4.5%)	

Mediana \pm RIQ

*Prueba de Chi2 o Exacta de Fisher

† Prueba de Mann-Whitney

4.2 Parámetros hematológicos y bioquímicos de los pacientes

Respecto a los parámetros hematológicos, se observó que la serie leucocitaria en ambos grupos se encuentra dentro del rango normal de referencia. Sin embargo, en los pacientes con DM2 el conteo de todos los subtipos celulares fue mayor frente a los no diabéticos con diferencias altamente significativas ($p < 0.001$). La hemoglobina menor a 11 g/dL se encontró en el 32.1% de pacientes con DM2 y en 34.1% en los que no padecen DM2 sin diferencias significativas. Del mismo modo, en el caso de las relaciones linfocitarias, se hallaron diferencias altamente significativas entre ambos grupos. Los pacientes con DM2 tuvieron una mediana de RLM de 2.9 ± 1.5 , cifra menor frente a los pacientes sin DM2 con 3.2 ± 1.8 ($p < 0.001$), mientras que la mediana de la RNL fue más alta (3.2 ± 2.4 vs 2.6 ± 1.8 , $p < 0.001$). (Tabla 4)

Tabla 4. Análisis comparativos de los parámetros hematológicos de pacientes con ERC en hemodiálisis con o sin DM2 CENESA S.A. 2018- 2020

Parámetros hematológicos	Diabético (n=28)	No diabético (n=92)	Valor referencial	Valor p
Leucocitos	7 095 ± 2 120	6 090 ± 2 030	5 000-11 000 /mm ³	0.000*
Neutrófilos	4 484.6 ± 1 893.9	3 695.7 ± 1 755.7	1 500-7 500 /mm ³	0.000*
Eosinófilos	289.2 ± 292.6	257.1 ± 252.4	0-600 /mm ³	0.019*
Basófilos	39.8 ± 29	29.7 ± 23.9	0-150 /mm ³	0.000*
Monocitos	539 ± 263.2	455.6 ± 220.5	100-900 /mm ³	0.000*
Hematocrito	36.1 ± 4.9	35.0 ± 5.5	33-46 %	0.000†
Hemoglobina	11.6 ± 1.6	11.2 ± 1.8	11-16 mg/dl	0.000†
Hb <11	9 (32.1%)	30 (34.1%)		0.849‡
Hb ≥11	19 (67.9%)	58 (65.9%)		
Linfocitos	1 468.6 ± 758.3	1 401.2 ± 711.9	1 500-7 500 /mm ³	0.011*
Plaquetas	192 000 ± 79 000	187 000 ± 89 000	150 000-450 000/ mm ³	0.013*
RNL	3.2 ± 2.4	2.6 ± 1.8		0.000*
RPL	129.4 ± 77.6	130.8 ± 76.7		0.594*
RLM	2.9 ± 1.5	3.2 ± 1.8		0.000*

RNL: Relación Neutrófilo/Linfocito, RPL: Relación Plaquetas/Linfocito, RLM: Relación Linfocito/Monocito

Mediana ± RIQ o media ± desviación estándar

* Valor p de Prueba U Mann-Whitney

† Prueba de T de Student

‡ Prueba de chi cuadrado

En el análisis de parámetros bioquímicos relacionados con el perfil lipídico se observó que los resultados se mantienen dentro del rango normal de referencia. Sin embargo, los valores del colesterol total fueron significativamente más altos en los pacientes sin DM2 (160.5 ± 50 vs 148 ± 46 , $p=0.003$); así como también los niveles de LDL fueron más elevados en los pacientes sin DM2 (92 ± 41 vs 82 ± 37 , $p=0.004$). (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis comparativo del perfil lipídico en pacientes con ERC en hemodiálisis con y sin DM2 CENESA S.A. 2018 - 2020

Parámetros bioquímicos	Diabético (n=28)	No diabético (n=92)	Valor referencial	Valor p
Triglicéridos	132 ± 67	132 ± 95	40-150 mg/dl	0.756*
Colesterol	148 ± 46	160.5 ± 50	100-200 mg/dl	0.003*
Colesterol HDL	35.5 ± 15	38 ± 14	>45 mg/dl	0.155*
Colesterol LDL	82 ± 37	92 ± 41	60-180 mg/dl	0.004*

* Prueba de Mann Withney.

Por otra parte, en el análisis de los parámetros bioquímicos relacionados con el perfil hepático, se observó una elevación de la fosfatasa alcalina en ambos grupos, pero con incremento significativamente mayor en pacientes sin DM2 (224 ± 193 vs 187.5 ± 122 , $p<0.001$). (Tabla 6)

Tabla 6. Análisis comparativo del perfil hepático de pacientes con ERC en hemodiálisis con y sin DM2 CENESA S.A. 2018 - 2020

Parámetros bioquímicos	Diabético (n=28)	No diabético (n=92)	Valor referencial	Valor p
TGP	14 ± 13	15 ± 13	5-32 U/L	0.014*
TGO	15 ± 10	17 ± 11	7-33 U/L	0.001*
Fosfatasa alcalina	187.5 ± 122	224 ± 193	30-120 U/L	0.000*
Proteínas totales	7 ± 0.8	7 ± 0.7	6.4-8.3 g/dl	0.295*
Albumina	3.9 ± 0.4	4 ± 0.4	3.5-5 g/dl	0.000*
Proteína C Reactiva	0.63 ± 2.1	0.4 ± 0.7	<10 mg/l?	0.000*

* Prueba de Mann Withney.

En el análisis de los parámetros de función renal, se observaron niveles significativamente elevados de creatinina post hemodiálisis en los pacientes sin DM2 (2.8 ± 1.1 vs 2.5 ± 1.5 , $p < 0.001$). (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis comparativo de los parámetros de función renal en pacientes con ERC en hemodiálisis con y sin DM2 CENESA S.A. 2018 - 2020

Parámetros bioquímicos	Diabético (n=28)	No diabético (n=92)	Valor referencial	Valor p
Urea pre	130 ± 47	142 ± 45.5		0.000*
Urea post	31 ± 17	31 ± 13	22-55 mg/dl	0.773*
Creatinina pre	7.9 ± 2.7	9.7 ± 2.9		0.000*
Creatinina post	2.5 ± 1.5	2.8 ± 1.1	0.74 – 1.35 mg/dL	0.001*
Ácido úrico	5.9 ± 1.1	6.4 ± 1.5	3.5 - 7.2 mg/dL	0.001*

* Prueba de Mann Withney.

En el análisis del perfil del metabolismo mineral óseo, se observaron valores dentro del rango normal de referencia. Sin embargo, se puede apreciar niveles de paratohormona elevados en los pacientes sin DM2 con diferencia altamente significativa (312.3 ± 394.7 vs 202.6 ± 329.8 , $p < 0.001$). (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis comparativo de perfil del metabolismo mineral óseo de pacientes con ERC en hemodiálisis con y sin DM2 CENESA S.A. 2018 - 2020

Parámetros bioquímicos	Diabético (n=28)	No diabético (n=92)	Valor referencial	Valor p
Calcio sérico	8.8 ± 0.9	9 ± 1	8.5-10.5 mg/dl	0.000*
Fósforo	4.7 ± 2.2	4.7 ± 2.4	2.9-5 mg/dl	0.635*
Paratohormona	202.6 ± 329.8	312.3 ± 394.7	50-300 pg/L	0.000*

* Prueba de Mann Withney.

Respecto a los niveles de hierro, se observaron valores por debajo del rango normal de referencia, principalmente en los pacientes con DM2 (9.1 ± 5.8 vs 10.4 ± 6.7 , $p=0.001$).; Contrariamente, se observaron valores elevados de ferritina a predominio de los pacientes sin DM2 (700.1 ± 981.6 vs $493.1 \pm 1\ 004.6$, $p=0.004$). (Tabla 9)

Tabla 9. Análisis de hierro en pacientes con ERC en hemodiálisis con y sin DM2
CENESA S.A. 2018 - 2020

Parámetros Bioquímicos	Diabético (n=28)	No Diabético (n=92)	Valor referencial	Valor p
Hierro	9.1 ± 5.8	10.4 ± 6.7	10.7 -30.4 uM/L	0.001*
Transferrina	159.5 ± 52	164 ± 51	200-400 mg/dl	0.977*
Ferritina	$493.1 \pm 1\ 004.6$	700.1 ± 981.6	28-365 mg/dl	0.004*

* Prueba de Mann Withney.

4.3 Análisis bivariado de factores asociados a la variación de la RLM

En el análisis bivariado se observa una línea con tendencia negativa, lo que refleja que la RLM es inversamente proporcional a la edad de los pacientes con nefropatía en hemodiálisis. Es decir que el RLM tiende a disminuir con el incremento de la edad del paciente. (Figura 2)

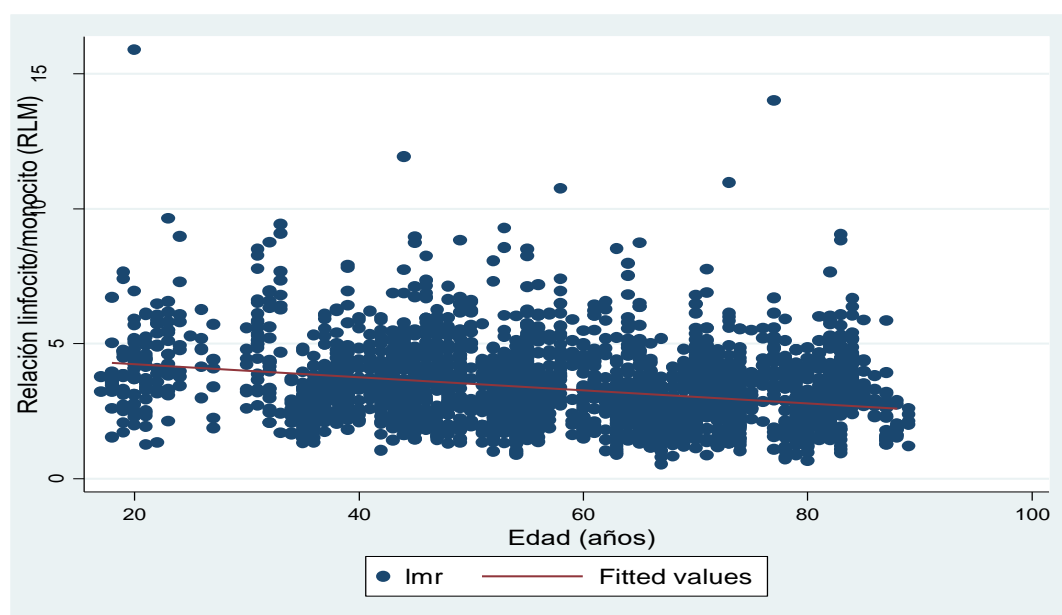


Figura 2. Modelo de regresión lineal que evalúa la relación entre la RLM y la edad

en pacientes con ERC en hemodiálisis CENESA S. A. 2018 -2020.

Del mismo modo, observamos que los valores de la RLM en los pacientes con DM2 son significativamente menores respecto a los no diabéticos ($p < 0.001$), independientemente del tiempo de hemodiálisis que lleven los pacientes. Sin embargo, se debe especificar que estos resultados se desprenden del modelo bivariado y no consideran el efecto de los factores sociodemográficos, clínicos, parámetros hematológicos ni bioquímicos de cada paciente, los que sí fueron incluidos finalmente en el modelo de regresión logística. (Figura 3)

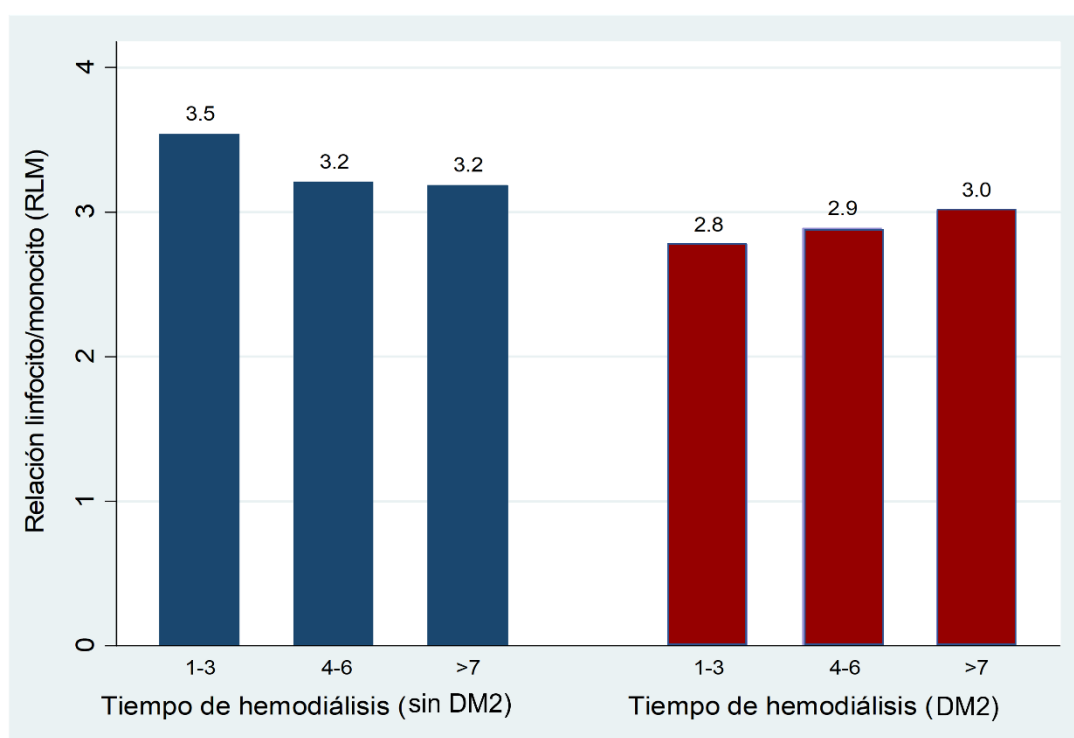


Figura 3. Niveles de la RLM y su relación con el tiempo de hemodiálisis en pacientes con ERC con o sin DM2 CENESA S.A. 2018 - 2020.

1-3 = 1 a 3 años en hemodiálisis, 4-6 = 4 a 6 años en hemodiálisis, >7 = más de 7 años en hemodiálisis.

Por otro lado, observamos que el conteo absoluto de linfocitos en los pacientes con nefropatía diabética disminuye a mayor tiempo de terapia en hemodiálisis. (Figura 4)

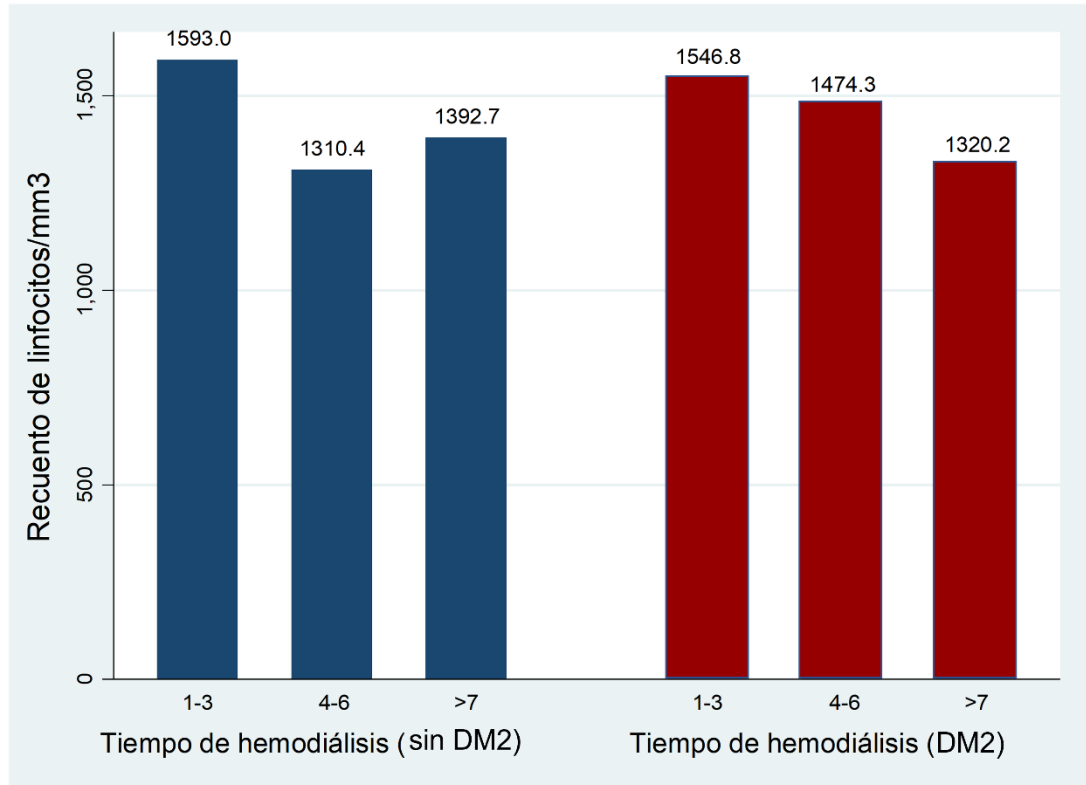


Figura 4. Relación entre el conteo linfocitario y el tiempo de hemodiálisis en pacientes con o sin DM2 tratados en CENESA S.A. 2018 - 2020

1-3 = 1 a 3 años en hemodiálisis, 4-6 = 4 a 6 años en hemodiálisis, >7 = más de 7 años en hemodiálisis.

Finalmente, observamos la relación entre el recuento absoluto de monocitos con el tiempo de hemodiálisis en los pacientes con o sin DM2, en el que se muestra un incremento significativo del número de monocitos en los pacientes con DM2 ($p < 0.001$). (Figura 5)

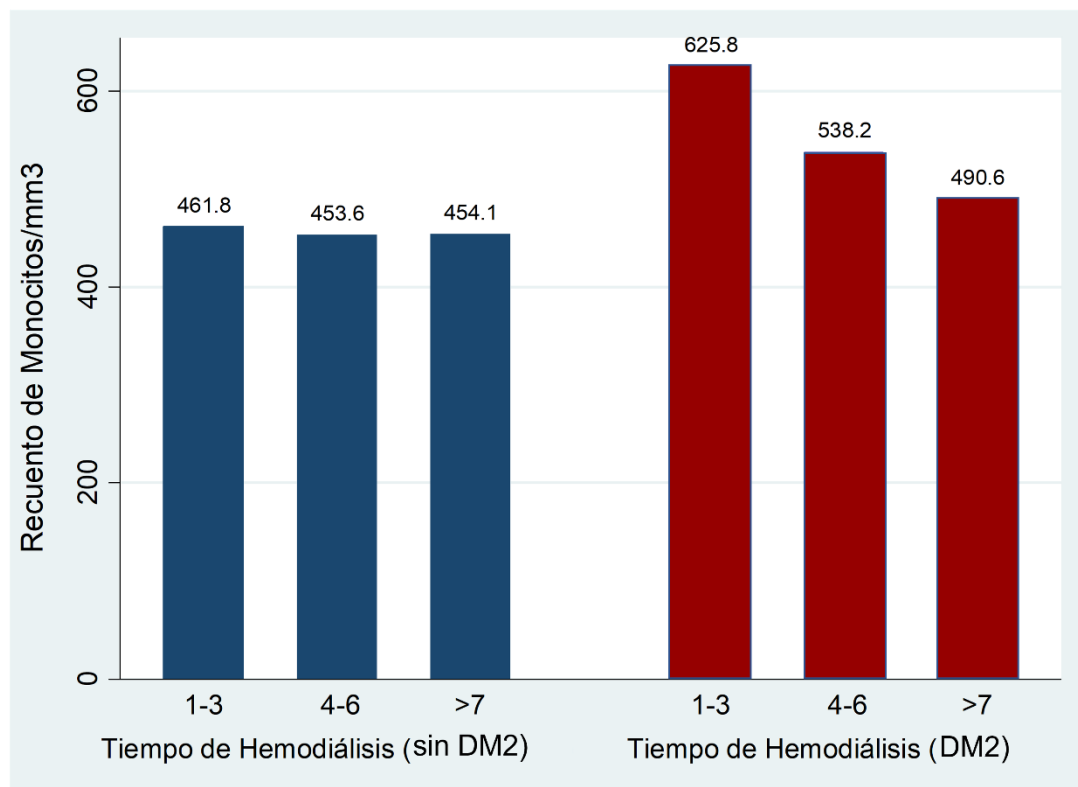


Figura 5. Relación del recuento de monocitos por tiempo de hemodiálisis en pacientes con o sin DM2 tratados en CENESA 2018 – 2020.

1-3 = 1 a 3 años en hemodiálisis, 4-6 = 4 a 6 años en hemodiálisis, >7 = más de 7 años en hemodiálisis.

4.4 Análisis de factores asociados a la variación de la RLM en un modelo multivariado

Para poder determinar los factores que influyen en las variaciones de la RLM se desarrolló un análisis multivariable bajo un modelo de regresión logística. De acuerdo con este modelo se analizaron los factores asociados al riesgo de disminución de la RLM en pacientes con nefropatía terminal. Se consideraron las variables sociodemográficas, clínicas, parámetros hematológicos y bioquímicos que resultaron tener diferencias significativas entre ambos grupos de comparación. De este análisis se desprende que el género femenino es un factor protector (OR=0.702, p=0.021); mientras que los factores de riesgo para la reducción del nivel de la RLM son: el incremento de la edad (OR=1.029, p<0.001), el padecer DM2 (OR=1.853, p=0.006), el incremento del nivel de ferritina (OR=1.0004, p=0.001) y tener más de 3 años en terapia con hemodiálisis (OR=2.166, p=0.002). (Tabla 10)

Tabla 10. Modelo de regresión logística de los factores asociados a la reducción de la RLM en pacientes con ERC en hemodiálisis tratados en CENESA S.A. 2018 - 2020

Variables	Modelo Crudo			Modelo ajustado*		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Género						
Masculino	R					
Femenino	0.780	(0.669 - 0.910)	0.002	0.702	(0.520 - 0.947)	0.021
Edad	1.025	(1.020 - 1.029)	0.000	1.029	(1.019 - 1.039)	0.000
Diabético	1.648	(1.358 - 1.999)	0.000	1.853	(1.193 - 2.879)	0.006
Ferritina	1.0002	(1.000 - 1.0005)	0.033	1.0004	(1.0002 - 1.0007)	0.001
IMC	0.983	(0.961 - 1.004)	0.123	0.973	(0.932 - 1.015)	0.207
Tiempo HD						
(1-3)	R			R		
(4-6)	1.399	(1.097 - 1.784)	0.007	2.166	(1.318 - 3.558)	0.002
(>7)	1.206	(0.979 - 1.486)	0.079	2.480	(1.603 - 3.835)	0.000

*Modelo ajustado por las variables: género, edad, padecer diabetes mellitus tipo 2,

ferritina, IMC y tiempo de hemodiálisis (HD).

CAPÍTULO V. DISCUSION

En las últimas décadas, los avances en el tratamiento de la ERC-t han permitido incrementar la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis. Sin embargo, la mortalidad en esta patología es de 10 a 30 veces mayor en relación con la población en general por el mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, neuropatía, malnutrición, anemia, estrés oxidativo, infecciones sistémicas, entre otros trastornos, que además se acentúan si el paciente padece DM ⁽¹⁵⁾⁽⁵⁶⁾. La ND es una patología de importancia global, dado que es una de las principales causas de insuficiencia renal terminal ⁽⁴⁵⁾.

En este sentido, es fundamental entender el funcionamiento del sistema inmune respecto a la inflamación persistente en la ND, que inicialmente solo fue atribuido a la respuesta inmunológica innata celular. Considerando al macrófago como la célula efectora principal, capaz de estimular los procesos inflamatorios iniciales. Sin embargo, estudios recientes involucran la participación de los linfocitos T de la respuesta inmune adaptativa. Las células T desempeñan un rol importante en la persistencia de la inflamación y resistencia de la insulina porque promueve la inducción de citoquinas proinflamatorias en órganos metabólicos como en el tejido adiposo, el hígado, los músculos y el páncreas, que en conjunto intervienen en la patogénesis y desarrollo de complicaciones diabéticas ⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾.

Como resultado de estas nuevas evidencias, se ha acentuado el interés de estudiar las relaciones linfocitarias como la RLM, la RNL y la RPL en enfermedades crónicas como las enfermedades oncológicas, cardiovasculares, nefropatía crónica y diabetes *mellitus* ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽⁵⁵⁾. En estas patologías la inflamación persistente constituye un factor clave en su progresión, por lo que el estudio de la RLM como biomarcador de inflamación resalta su importancia como un potencial factor pronóstico de gravedad y severidad cuya aplicación sería sencilla y rutinaria en el paciente con

nefropatía diabética.

Nuestro estudio evidenció que los factores de riesgo asociados a la disminución de la RLM, como signo de inflamación, son: el incremento de la edad del paciente, padecer DM2, el incremento del nivel de ferritina y más de tres años en terapia con hemodiálisis. Estos hallazgos se apoyan en estudios previos en los que se evidencia que los monocitos tienden a la senescencia con el incremento de edad de las personas y que, además, en pacientes con ERC-t el envejecimiento celular es acelerado ⁽¹³⁾. Este proceso de inmunosenescencia se asocia con el incremento de la oxidación celular y la mayor expresión de mediadores proinflamatorios. Se ha reportado también que el tiempo de exposición prolongado a un medio urémico, como sucede en los pacientes con nefropatías, acentúa la expresión de la subpoblación de monocitos intermedios, de perfil inflamatorio ⁽²⁹⁾. Sin embargo, existen estudios contradictorios como lo reportado por Benk, en el que los índices linfocitarios de monocitos y plaquetas no mostraron relación con la terapia de hemodiálisis ⁽⁴⁴⁾.

El nivel bajo de la RLM hallado en este estudio se suma a las numerosas evidencias que demuestran que la reducción de la RLM se asocia con inflamación en patologías crónicas degenerativas como la enfermedad arterial periférica y enfermedades cardiovasculares ⁽³³⁾⁽³⁴⁾. Además, se la ha descrito como un factor pronóstico de morbimortalidad de patologías oncológicas a nivel digestivo, páncreas, mama, entre otros, lo cual ha despertado el interés en la investigación y el análisis de esta relación linfocitaria ⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾.

Nuestros hallazgos demuestran que la RLM es más baja en los pacientes con DM, lo que indica que estos pacientes presentan una tendencia a desarrollar linfopenia y/o monocitosis, ambos asociados a un ambiente proinflamatorio y de mal pronóstico ^{(24) (61)}. En los pacientes con DM2, se producen cambios en la expresión de los monocitos, en los que el estado de hiperglicemia continua o transitoria genera una reprogramación de monocitos y macrófagos de tipo inflamatorio, que promueven la formación de placas vasculares y riesgo cardiovascular elevado, comparable con el riesgo cardiovascular de los

pacientes con enfermedad coronaria ⁽⁵⁾⁽¹⁵⁾⁽⁵⁰⁾.

Existe también evidencia que los linfocitos T reguladores pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina desencadenada por la obesidad y que en la DM tienden a disminuir esta población de linfocitos ⁽¹⁷⁾⁽⁵⁹⁾. De este argumento deriva la importancia de mantener controlado el nivel de glicemia en estos pacientes, así como la importancia de evaluar la RLM y la frecuencia de los diferentes subtipos celulares relacionados.

Nuestros hallazgos, en relación con el grupo de pacientes con DM2, mostraron que el promedio de edad de este grupo de pacientes fue significativamente mayor al grupo de pacientes sin DM2 (70 ± 12.5 vs 56 ± 26.5 , $p=0.002$). Hallazgo similar se encuentra en la literatura, en la que la DM2 se da frecuentemente en sujetos de tercera edad, en el que uno de cada cuatro personas es diabético ⁽¹⁾⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, Arrunátegui demostró que el 14.6% de sujetos menores de 40 años presentaron una glicemia mayor a 120 mg/dL, lo que podría indicar un subdiagnóstico de esta enfermedad ⁽⁴⁾.

Por otro lado, hallamos que el género femenino es un factor protector en relación con la disminución de la RLM. Otros estudios indican que el género femenino es considerado como un factor de riesgo de mortalidad temprana en pacientes con ERC en hemodiálisis de emergencia, pero estos no describen la relación entre la RLM y el género ⁽⁷⁾⁽⁶⁰⁾.

Los pacientes con DM2 presentaron valores de RLM significativamente menores frente a los que no padecen DM2. Esta proporción se mantuvo en las tres categorías de hemodiálisis estudiadas (1-3, 4-6 y >7 años). Hallazgos similares se reportaron en un estudio piloto con una muestra pequeña de pacientes con ND ⁽⁴⁷⁾.

Nuestro estudio da evidencia que los valores de la RLM son significativamente menores en los pacientes con ND y se relaciona con el menor recuento de linfocitos y el mayor conteo de monocitos. Este hecho puede ser explicado

porque tanto en los pacientes con ERC de otras causas etiológicas como en la ND, de manera independiente, se presenta un sistema inmunitario crónicamente activado que compromete a los macrófagos/monocitos y linfocitos ⁽²⁷⁾⁽⁵⁷⁾. En pacientes con nefropatía crónica la hemodiálisis intensifica la reducción significativa de los linfocitos T CD4⁺, lo que conlleva a linfopenia e incremento de procesos infecciosos⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽⁶¹⁾. En pacientes con DM2 se describen cambios significativos en la disminución de los linfocitos, sobre todo de linfocitos T reguladores y aumento de monocitos, relacionado a un mayor riesgo de incidencia de ERC, complicaciones secundarias, progresión de esta enfermedad y mortalidad ⁽³²⁾.

Los linfocitos T reguladores en pacientes con DM2 podrían inhibir la respuesta inflamatoria por medio del control de secreción de citocinas de tipo IL-10, modulación de las respuestas de linfocitos Th1 y Th17, cambiar la expresión de receptores de superficie de células clave en la inflamación ⁽¹⁶⁾⁽⁵⁷⁾.

Es importante resaltar que la expresión de las subpoblaciones de monocitos tiene un rol proinflamatorio o reparador. A los monocitos intermedios se les ha relacionado con factores de riesgo cardiometabólico y obesidad que son desencadenantes de ND ⁽⁸⁾. Los monocitos intermedios también han sido asociados con mayor inflamación y mortalidad comparado con los monocitos no clásicos, mientras que, los monocitos clásicos participan en la respuesta innata local y en la reparación de tejidos ⁽²⁷⁾. Estas variaciones celulares se reflejarán en el conteo absoluto de monocitos y se pueden identificar en un estudio fenotípico de estas subpoblaciones celulares.

En general, el IMC de los pacientes con ERC estudiados se hallaron en un rango normal en un 64.9% contrario a lo reportado en la literatura que informa que más del 80% de los pacientes con nefropatía tienen sobrepeso u obesidad. Sin embargo, en este estudio, el grupo de pacientes con DM2 mostraron un IMC significativamente superior en el rango de sobrepeso frente a los pacientes sin DM2 (40.9% vs 19.1%, $p=0.014$), no obstante, no encontramos una relación entre la RLM y el IMC según nuestro modelo de regresión logística ajustado. La ausencia de la asociación entre la RLM y el

IMC se corrobora con otras publicaciones que sostienen que, el sobrepeso y la obesidad no son considerados como un factor de riesgo de severidad en la ERC ⁽⁷⁾. Sin embargo, otros afirman que la obesidad es un factor de riesgo importante para las enfermedades inflamatorias crónicas, como la DM2, la enfermedad cardiovascular y la ERC ⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽⁶²⁾. Contradictoriamente, también se ha reportado que el mayor IMC es un factor de buen pronóstico ⁽⁶³⁾.

A nivel inmunológico, existe evidencia que la proporción de Treg/Th1 se asocia directamente con el incremento del IMC, pero que se encuentra disminuido en los pacientes con DM2, con un conteo significativamente menor de células Treg, por lo que se desarrollan complicaciones diabéticas a nivel micro y macrovascular ⁽⁵⁾. El perfil lipídico alterado también se ha asociado con variaciones en todas las subpoblaciones de los monocitos, los cuales incrementan la inflamación y contribuyen con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares ⁽²⁵⁾.

En el análisis de los parámetros hematológicos, hallamos que el grupo de pacientes con DM2 mostró valores significativamente elevados en la RNL frente a los pacientes con daño renal por otras causas; mientras que no hallamos diferencias en la RPL y DM2. Los valores elevados de RNL en pacientes con DM2 se explican por la existencia de una disfunción de los neutrófilos debido al medio hiperglicémico que conduce a una menor activación de neutrófilos y mayor consumo de oxígeno ⁽¹⁴⁾⁽⁵⁹⁾. De esta manera, un estudio reciente demostró índices elevados de la RNL en pacientes con nefropatía crónica, indicando que tanto la RNL como la RPL son dos biomarcadores de inflamación con valor predictor independientes de hipertensión y mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con nefropatía ⁽⁶⁴⁾.

En relación con los parámetros relacionados con anemia, la concentración de Hb < 11g/dL se halló en el 32.1% de pacientes con DM2 y en el 34.1% de los que no padecen DM2. La anemia es un hallazgo frecuente en estos pacientes, dado que son varios los factores asociados a anemia y nefropatía crónica, siendo un factor determinante la disminución de la síntesis de eritropoyetina y

la deficiencia de hierro. En nuestro estudio hallamos valores menores de hemoglobina en los pacientes con ERC de etiología diferente a la DM2, siendo estos datos contradictorios a los publicados en otros estudios, en los cuales se demostró que los pacientes con DM2 desarrollan con más frecuencia anemia frente a nefropatías por otras causas ⁽¹⁴⁾⁽¹²⁾. Además, en este estudio se evidenció que existe una deficiencia del nivel de hierro en ambos grupos de estudio, pero significativamente menor en los pacientes con DM2. Mientras que los niveles de ferritina sérica se encontraron elevados en ambos grupos, con predominio significativo en el grupo de pacientes con DM2. Estos hallazgos tienen sustento al considerar que la hiperglicemia crónica genera daño en el túbulo intersticial renal, alteraciones en la respuesta de la eritropoyetina, mayor respuesta inflamatoria crónica que se relaciona directamente con el nivel de ferritina e inversamente con el grado de anemia, lo que conlleva a mayor riesgo de hipoxia tisular, mayor riesgo cardiovascular, aumento de hospitalizaciones y muerte prematura ⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾.

Considerando los resultados del análisis bivariable, se realizó un modelo de regresión logística múltiple, en el que se consideró como “RLM baja” a los valores por debajo de la mediana de este grupo de pacientes (3.16). Como resultado se determinó que los factores de riesgo asociados a valores bajos de RLM son: el incremento de la edad, la condición de diabético, el mayor nivel de ferritina sérica y el mayor tiempo de terapia en hemodiálisis, lo que demuestra que la disminución de la RLM es un biomarcador de inflamación que se acentúa en los pacientes con ND en hemodiálisis.

Es importante resaltar que el promedio del índice de diálisis Kt/V (donde K es el aclaramiento del dializador, t el tiempo de duración y V el volumen de distribución de la urea) de nuestra población estudiada, fue de 1.7 ± 0.2 , cifra que se encuentra por encima de 1.3, estimación reportada como un indicador mínimo de eficacia del tratamiento de hemodiálisis ⁽⁶⁷⁾.

El estudio de los nuevos marcadores inmunológicos asociados a inflamación para lograr un diagnóstico temprano y seguimiento de pacientes ERC-t es extenso, sin embargo, el alto costo de los biomarcadores actualmente

propuestos limita su uso y disponibilidad. Ante la creciente evidencia reportada en relación con la dinámica de los diferentes tipos de monocitos y linfocitos T séricos en pacientes con DM2 y ERC-t, nuestros hallazgos demuestran la importancia de la RLM como un biomarcador de inflamación de fácil uso, accesible y de bajo costo para ser considerado en el seguimiento de pacientes con ERC-t y más aún si padecen de DM.

Así mismo, estos hallazgos impulsan la necesidad de incrementar la evidencia científica sobre la RLM como marcador sérico de inflamación y del conocimiento acerca de la expresión fenotípica y genotípica de las subpoblaciones de monocitos y linfocitos. Lo anterior permitirá comprender el mecanismo de acción de estas células en el contexto de la ERC y de la ND, con el fin de demostrar su valor como biomarcador de inflamación y pronóstico de progresión de la enfermedad.

VI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con ND tienen mayor edad, registran menos tiempo en tratamiento de hemodiálisis y alcanzan un mayor IMC en comparación con los pacientes con ERC sin DM2, lo cual sugiere que este grupo de pacientes presenta más factores de riesgo asociados a morbilidad frente a los pacientes con nefropatías por otras causas etiológicas.
2. A nivel hematológico los pacientes con DM2 tienen tendencia a presentar linfopenia, mayor número de monocitos, valores de la RLM más bajos; mientras que la RPL y la RNL son más elevados en comparación con los pacientes con ERC sin DM2. A nivel bioquímico, la fosfatasa alcalina, la creatinina, la paratohormona y la ferritina se hallaron significativamente más elevados en pacientes sin DM2; mientras que el hierro sérico se halló significativamente más bajo en pacientes con DM2, lo que evidencia que el paciente con DM2 tiene tendencia a disminuir los valores de la RLM asociado a mayor inflamación; mientras que las alteraciones bioquímicas en la ERC-t son independientes de la etiología de la enfermedad.
3. Los factores de riesgo asociados a la disminución de la RLM como signo de inflamación en pacientes con ERC-t son: el incremento de la edad del paciente, la condición de ser diabético, el incremento del nivel de ferritina y tener más de tres años en terapia con hemodiálisis. Estos resultados sugieren que la RLM es un potencial parámetro inmunológico, accesible y de bajo costo, para el seguimiento rutinario de la nefropatía en estadio terminal.

VII. RECOMENDACIONES

1. Los hallazgos de esta investigación evidencian la importancia de la RLM como biomarcador de inflamación en pacientes con ERC-t y ND, por lo que se recomienda su uso rutinario para el seguimiento de la esta enfermedad, por ser sencilla de aplicar, accesible y de bajo costo.
2. Complementar la evidencia sobre la relevancia como biomarcador de la RLM a partir de la caracterización fenotípica y funcional de las subpoblaciones de monocitos y linfocitos involucrados en la ERC y en la ND.
3. Definir el valor de corte de la RLM como marcador inflamatorio en los casos de ND, para lo cual se deben realizar estudios con mayor tamaño poblacional, y donde se incluyan pacientes de las diferentes regiones del país.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Zhang JJ, Yang L, Huang JW, Liu YJ, Wang JW, Zhang LX, et al. Characteristics and comparison between diabetes mellitus and non-diabetes mellitus among chronic kidney disease patients: A cross-sectional study of the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). *Oncotarget*. 2017;8(63):106324–32.
2. International Diabetes Federation. *ATLAS de la DIABETES de la FID*. Séptima ed. Bélgica: International Diabetes Federation; 2015.
3. Herrera-Añazco P, Hernández A V., Mezones-Holguin E. Diabetes mellitus and diabetic nephropathy in Peru. *Rev Nefrol Dial y Traspl*. 2015;35(4):229–37.
4. Arrunátegui-Correa V. Despistaje de diabetes mellitus tipo 2 en una población adulta urbana del distrito de Coishco, Ancash, Perú. *Rev Medica Hered*. 2015;26(3):173.
5. van Diepen JA, Thiem K, Stienstra R, Riksen NP, Tack CJ, Netea MG. Diabetes propels the risk for cardiovascular disease: sweet monocytes becoming aggressive? *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(24):4675–84.
6. Awad AS, You H, Gao T, Cooper TK, Nedospasov SA, Vacher J, et al. Macrophage-derived Tumor Necrosis Factor- α mediates diabetic renal injury. *Kidney Int*. 2015;88(4):722–33.
7. Francis ER, Kuo CC, Bernabe-Ortiz A, Nessel L, Gilman RH, Checkley W, et al. Burden of chronic kidney disease in resource-limited settings from Peru: A population-based study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2015;16(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0104-7>
8. Moss I, Reinea T, Parker K, Sudworth A, Witczak B, Geir T, et al. Increased levels of inflammatory mediators and proinflammatory monocytes in patients with type I diabetes mellitus and nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):245–52.
9. Ministerio de Salud del Perú. *Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015*. 1a edición. MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ, editor. Dirección General de Epidemiología. Lima, Perú;

2015. <http://www.dge.gob.pe>.
10. Centro Nacional de Epidemiología P y C de enfermedades. Análisis De Las Causas De Mortalidad En El Perú, 1986-2015. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018;6(11):951–2.
 11. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de Situación de Salud del Perú 2019 [Internet]. Dirección General de Epidemiología. 2019. Available from: http://bvs.minsa.gob.pe/local/OGEI/62_MAPASALUD1993.pdf
 12. Wander Valadares de Oliveria J, Sabino A de P, Figueiredo RC, Rios DRA. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2015;37(2):255–63.
 13. Ong SM, Hadadi E, Dang TM, Yeap WH, Tan CTY, Ng TP, et al. The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence article. *Cell Death Dis* [Internet]. 2018;9(3):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-018-0327-1>
 14. Sanhueza LM, Concha LL, Durruty PA, García de los Ríos MA, Fricke Viña del Mar G, Sanhueza Fray Camilo Henríquez LM. Artículo de Revisión Alteraciones hematológicas en la Diabetes Mellitus Blood disorders in Diabetes Mellitus. *Rev chil endocrinol diabetes*. 2014;7(4):137–42.
 15. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1):110–8.
 16. Yuan N, Zhang H, Wei Q, Wang P, Guo W. Expression of CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells, Interleukin 10 and Transforming Growth Factor β in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(2):96–101.
 17. Qiao YC, Shen J, He L, Hong XZ, Tian F, Pan YH, et al. Changes of Regulatory T Cells and of Proinflammatory and Immunosuppressive Cytokines in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2016;2016.
 18. Edelstein C. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;15(3):222–34.
 19. Rovira J, Diekmann F, Campistol JM, Ramírez-Bajo MJ. Uso terapéutico de las vesículas extracelulares en insuficiencia renal aguda y crónica.

- Nefrología [Internet]. 2017;37(2):126–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.04.006>
20. Portilla Franco ME, Tornero Molina F, Gil Gregorio P. La fragilidad en el anciano con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2016;36(6):609–15.
 21. Stansfield BK, Ingram DA. Clinical significance of monocyte heterogeneity. *Clin Transl Med*. 2015;4(1).
 22. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010;116(16):1–21.
 23. Mukherjee R, Kanti Barman P, Kumar Thatoi P, Tripathy R, Kumar Das B, Ravindran B. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in Sepsis and Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5(May):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep13886>
 24. Hensel M, Grädel L, Kutz A, Haubitz S, Huber A, Mueller B, et al. Peripheral monocytosis as a predictive factor for adverse outcome in the emergency department. *Med (United States)*. 2017;96(28).
 25. Patel VK, Williams H, Li SCH, Fletcher JP, Medbury HJ. Monocyte inflammatory profile is specific for individuals and associated with altered blood lipid levels. *Atherosclerosis*. 2017;263:15–23.
 26. Gainaru G, Papadopoulos A, Tsangaris I, Lada M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pistiki A. Increases in inflammatory and CD14dim/CD16pos/CD45pos patrolling monocytes in sepsis: Correlation with final outcome. *Crit Care*. 2018;22(1):1–9.
 27. Elchinova E, Teubel I, Roura S, Fernández MA, Lupón J, Gálvez-Montón C, et al. Circulating monocyte subsets and heart failure prognosis. *PLoS One*. 2018;13(9):1–13.
 28. Yoshida N, Yamamoto H, Shinke T, Otake H, Kuroda M, Terashita D, et al. Impact of CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes on plaque vulnerability in diabetic and non-diabetic patients with asymptomatic coronary artery disease: A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):1–12.
 29. Chiu YL, Shu KH, Yang FJ, Chou TY, Chen PM, Lay FY, et al. A comprehensive characterization of aggravated aging-related changes in T lymphocytes and monocytes in end-stage renal disease: The iESRD

- study. *Immun Ageing*. 2018;15(1):1–10.
30. Thaler B, Hohensinner PJ, Krychtiuk KA, Matzneller P, Koller L, Brekalo M, et al. Differential in vivo activation of monocyte subsets during low-grade inflammation through experimental endotoxemia in humans. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(July):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep30162>
 31. Jeng Y, Lim PS, Wu MY, Tseng TY, Chen CH, Chen HP, et al. Proportions of Proinflammatory Monocytes Are Important Predictors of Mortality Risk in Hemodialysis Patients. *Mediators Inflamm*. 2017;2017.
 32. Bowe B, Xie Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Association between monocyte count and risk of incident CKD and progression to ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):603–13.
 33. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Wu F, Ping J, Ming L. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with in-hospital and long-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(34):1–7.
 34. Efe TH, Gayretli Yayla K, Yayla C, Ertem AG, Cimen T, Erken Pamukcu H, et al. Estenose aórtica calcificada e a sua correlação com um novo marcador inflamatório: a relação linfócito/monócito. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2016;35(11):573–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.06.008>
 35. Demirdal T, Sen P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;114(118–125).
 36. Pan YC, Jia ZF, Cao DH, Wu YH, Jiang J, Wen SM, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) could independently predict overall survival of resectable gastric cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):1–7.
 37. Sun Y, Zhang L. The clinical use of pretreatment NLR, PLR, and LMR in patients with esophageal squamous cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:6167–79.
 38. Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, Takada K, Takahashi K, Hatano T, et

- al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–9.
39. Hu R jin, Ma J ying, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;481(January):142–6.
 40. Catabay C, Obi Y, Streja E, Soohoo M, Park C, Rhee CM, et al. Lymphocyte Cell Ratios and Mortality among Incident Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2017;46(5):408–16.
 41. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Antón-Pérez G. Índices Neutrófilo-Linfocito Y Plaqueta-Linfocito Como Marcadores Biológicos De Interés En La Enfermedad Renal. *Nefrología*. 2019;39(3):243–9.
 42. Xiang F, Chen R, Cao X, Shen B, Liu Z, Tan X, et al. Monocyte/lymphocyte ratio as a better predictor of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Hemodial Int*. 2018;22(1):82–92.
 43. Alsayyad M, Abd H. The prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in nephropathy of type 2 diabetes mellitus. *Sci J Al-Azhar Med Fac Girls*. 2019;3(1):181.
 44. Benck U, Stach K, Jung S, Krämer BK, Kälsch T, Kälsch AI. Short-and long-term effects of hemodialysis on platelet and monocyte activity markers of atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Cardiol J*. 2018;25(5):595–600.
 45. Msaad R, Essadik R, Mohtadi K, Meftah H, Lebrazi H, Taki H, et al. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *Pan Afr Med J*. 2019;33:1–14.
 46. Beltran BE, Ramos Muñoz WC, De La Cruz Vargas JA. Índice Linfocito/Monocito Como Factor Pronóstico En Linfoma Celulas Grandes B Difuso, Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2010-2017. *Rev la Fac Med Humana*. 2019;19(2).
 47. Alvarez-Angeles M, Torres-Palomino D, Guadalupe-Gomez H, Delgado-Bocanegra I, Arrunategui-Correa V. Características hematológicas y bioquímicas en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sometidos a hemodiálisis durante un año de seguimiento. *Horiz Med*

- (Barcelona). 2018;18(3):6–11.
48. Liakopoulos V, Jeron A, Shah A, Bruder D, Mertens PR, Gorny X. Hemodialysis-related changes in phenotypical features of monocytes. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-31889-2>
 49. Zhou X, Liu XL, Ji WJ, Liu JX, Guo ZZ, Ren D, et al. The kinetics of circulating monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in the acute phase of st-elevation myocardial infarction associations with 2-year cardiovascular events. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3466.
 50. Kuroda M, Shinke T, Sakaguchi K, Otake H, Takaya T, Hirota Y, et al. Effect of daily glucose fluctuation on coronary plaque vulnerability in patients pre-treated with lipid-lowering therapy: A prospective observational study. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2015;8(6):800–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2014.11.025>
 51. Rodríguez OB. Enfermedad renal crónica: Prevenirla, mejor que tratarla. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2015;31(3):353–62.
 52. Jojoa JA, Bravoc C, Vallejo C. Clasificación práctica de la enfermedad renal crónica 2016: una propuesta. *Repert Med y Cir* [Internet]. 2016;25(3):192–6. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-repatorio-medicina-cirugia-263-pdf-S0121737216300826>
 53. Aguilar-Olano J. Bases de la Inmunología Clínica. Primera ed. Sociedad Peruana de Inmunología, editor. Lima, Perú: Sociedad Peruana de Inmunología; 2013.
 54. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects. *Nefrología* [Internet]. 2016;36(4):397–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>
 55. Zavala-Garcia A, Navarro-Torres-Arpi P, Padilla-Amigo C, Lara-Barragan-Bernal IA. Utilidad diagnóstica del biomarcador relación plaquetas-linfocitos en rotura prematura de membranas de término y pretérmino. *Perinatol y Reprod Humana* [Internet]. 2018;32(4):151–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.08.007>
 56. Kobayashi S, Suzuki K, Ueda M, Tanaka Y, Nitta K. A simple protein-energy wasting score for survival prediction of maintenance

- hemodialysis patients. *Ren Replace Ther* [Internet]. 2015;1(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s41100-015-0012-0>
57. Xia C, Rao X, Zhong J. Role of T Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation. *J Diabetes Res*. 2017;2017.
 58. Yang X, Mou S. Role of Immune Cells in Diabetic Kidney Disease. *Curr Gene Ther*. 2017;17(6):424–33.
 59. Karakaya S, Altay M, Kaplan Efe F, Karadağ İ, Ünsal O, Bulur O, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and its relationship with insulin resistance in obes. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(1):245–8.
 60. Gómez de la Torre-del Carpio A, Bocanegra-Jesús A, Guinetti-Ortiz K, Mayta-Tristán P, Valdivia-Vega R. Early mortality in patients with chronic kidney disease who started emergency haemodialysis in a Peruvian population: Incidence and risk factors. *Nefrologia* [Internet]. 2018;38(4):419–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.06.005>
 61. Lepe-Zúñiga JL, Morales-Molina P, García-Nandayapa GA. Caracterización y correlación clínica de la linfopenia en la enfermedad renal en estadio terminal. *Rev Med Inst Mex* [Internet]. 2016;54(4):446–53. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=116392007&lang=es&site=ehost-live>
 62. Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;112:15–28.
 63. Wang Z, Zhang J, Chan S, Cameron A, Healy HG, Venuthurupalli SK, et al. BMI and its association with death and the initiation of renal replacement therapy (RRT) in a cohort of patients with chronic kidney disease (CKD). *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–10.
 64. Sevensan NO, Ozkan AE. Associations between neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, albuminuria and uric acid and the estimated glomerular filtration rate in hypertensive patients with chronic kidney disease stages 1–3. *Arch Med Sci*. 2019;15(5):1232–9.
 65. Ueda N, Takasawa K. Impact of inflammation on ferritin, hepcidin and the management of iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Nutrients*. 2018;10(9):1173.

66. Bal Z, Demirci BG, Karakose S, Tatal E, Uyar ME, Acar NO, et al. Factors influencing hemoglobin variability and its association with mortality in hemodialysis patients. *Sci World J.* 2018;2018.
67. Pérez-García R, Jaldo M, Alcázar R, de Sequera P, Albalade M, Puerta M, et al. El Kt/V alto, a diferencia del Kt, se asocia a mayor mortalidad: importancia de la V baja. *Nefrología.* 2019;39(1):58–66.

Anexo 1. ...continuación

Nro. de paciente

Código

Parámetros hematológicos:

Parámetro hematológico / mes Año:		Ene	Feb	Mar	Abr	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic
Leucocitos	10 ³ /mm ³														
Neutrófilo	10 ³ /mm ³														
Eosinófilo	10 ³ /mm ³														
Basófilo	10 ³ /mm ³														
Monocito	10 ³ /mm ³														
Linfocito	10 ³ /mm ³														
Hematocrito	%														
Hemoglobina	mg /dL														
Plaquetas séricas	Und														
RNL	relación														
RPL	relación														
RLM	relación														

N.º. De paciente

Código

--

Parámetros bioquímicos y otros:

Parámetros bioquímicos y otros /mes Año:		Ene	Feb	Mar	Abr	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic
Triglicéridos	mg/dL														
Colesterol	mg/dL														
Colesterol HDL	mg/dL														
Colesterol LDL	mg/dL														
Urea pre	mg/dL														
Urea post	mg/dL														
Creatinina pre	mg/dL														
Creatinina post	mg/dL														
Ácido úrico	mg/dL														
Fosfatasa alcalina	U/L														
TGP	U/L														
TGO	U/L														
Proteínas totales	g/dL														
Albumina	g/dL														
Proteína C reactiva (PCR)	g/dL														
Calcio (Ca)	g/dL														
Fósforo (P)	g/dL														
Hierro (Fe)	g/dL														
Transferrina	mg/dL														
Ferritina	ng/dL														
Paratohormona (PTH)	mg/dL														

Anexo 2. Matriz de codificación de variables

Variables (epidemiológicas y etiopatogénicas)	Categoría/indicador	Códigos para base de datos
Edad	años	1 al 100
Género	- Masculino - Femenino	- 0 - 1
IMC	Kg/m ²	1 al 50
Acceso vascular	- Catéter venoso central de larga permanencia. - Fístula arteriovenosa	- 0 - 1
Etiología de ERC-t	- Nefropatía diabética - Nefropatía hipertensiva - Glomerulonefritis - Enfermedad renal poliquística - Otras	- 1 - 2 - 3 - 4 - 5
Tiempo de HD	años	0.5 al 50
Tiempo de HD categorizada	- 1 -3 años - 4-6 años - > 7 años	- 1 - 2 - 3
Variables (parámetros hematológicos)	Categoría/indicador	Códigos para la base de datos
Leucocitos	n.º de Leucocitos x µL	Dato continuo (10 ³ /mm ³)
Neutrófilo	n.º de Neutrófilos x µL	Dato continuo (10 ³ /mm ³)
Eosinófilo	n.º de Eosinófilos x µL	Dato continuo (10 ³ /mm ³)
Basófilo	n.º de Basófilos x µL	Dato continuo (10 ³ /mm ³)
Monocito	n.º de Monocitos x µL	Dato continuo (10 ³ /mm ³)
Linfocito	n.º de Linfocitos x µL	Dato continuo (10 ³ /mm ³)
Hematocrito	Porcentaje de glóbulos rojos en sangre.	1 al 100%
Hemoglobina	Gramos de Hemoglobina x dL	Dato continuo (mg /dL)
Plaquetas séricas	n.º de Plaquetas x µL	Dato continuo (10 ³ /mm ³)
RNL	n.º de Neutrófilos / Nº de Linfocitos	Dato continuo (unidades)
RPL	n.º de Plaquetas /Nº de Linfocitos	Dato continuo (unidades)
RLM	n.º de Linfocitos / Nº de Monocitos	Dato continuo (unidades)

Anexo 2. Matriz de codificación de variables (continuación)

Variables (parámetros bioquímicos)	Categoría/indicador	Códigos para la base de datos
Triglicéridos	Nivel de triglicéridos en sangre.	Dato continuo (mg /dL)
Colesterol	Nivel de Colesterol en sangre.	Dato continuo (mg /dL)
Colesterol HDL	Nivel de HDL en sangre.	Dato continuo (mg /dL)
Colesterol LDL	Nivel de LDL en sangre.	Dato continuo (mg /dL)
Urea pre	Nivel de Urea en sangre previo a HD.	Dato continuo (mg /dL)
Urea post	Nivel de Urea en sangre posterior a HD.	Dato continuo (mg /dL)
Creatinina pre	Nivel de Creatinina en sangre previo a HD.	Dato continuo (mg /dL)
Creatinina post	Nivel de Creatinina en sangre posterior a HD.	Dato continuo (mg /dL)
Ácido úrico	Nivel de ácido úrico en sangre.	Dato continuo (mg /dL)
Fosfatasa alcalina	Nivel de fosfatasa alcalina en sangre.	Dato continuo (U/L)
TGP	Número de TGP en suero	Dato continuo (U/L)
TGO	Número de TGO en suero	Dato continuo (U/L)
Proteínas totales	Número de Proteínas totales en sangre.	Dato continuo (g/dL)
Albúmina	Nivel de Albumina en sangre.	Dato continuo (g/dL)
Proteína C reactiva (PCR)	Nivel de PCR, en sangre.	Dato continuo (g/dL)
Calcio (Ca)	Nivel de Ca, en sangre.	Dato continuo (g/dL)
Fósforo (P)	Nivel de P, en sangre.	Dato continuo (g/dL)
Hierro (Fe)	Nivel de Fe, en sangre.	Dato continuo (mg/dL)
Transferrina	Nivel Transferrina circulante en el suero.	Dato continuo (mg/dL)
Ferritina	Nivel Ferritina circulante en el suero.	Dato continuo (mg/dL)
Paratohormona (PTH)	Nivel Ferritina circulante en el suero.	Dato continuo (mg/dL)

