UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

**Asociación del índice neutrófilos/linfocitos como factor de riesgo para mortalidad en
pacientes con enfermedad renal crónica en un hospital de la seguridad social en el
periodo 2016-2018.**

TESIS

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTORES

Rojas Fernández, María Valentina (0000-0002-1923-7759)

Umeres Francia, Gianfranco Eddú (0000-0002-8214-4512)

ASESORES

Benites Zapata, Vicente (0000-0002-9158-1108)

Valdivia Vega, Renzo (0000-0002-8718-4361)

Lima, 26 de Noviembre de 2019

DEDICATORIA

*A nuestros maestros y nuestro asesor metodológico, por habernos incentivado a investigar
y hacer de lo desconocido una oportunidad.*

RESUMEN

Objetivo: Valorar la asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos (NLR) y sobrevida en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

Métodos: Realizamos un estudio tipo cohorte retrospectiva en los pacientes con ERC de todos los estadios de la Unidad de Manejo de Enfermedad Renal Crónica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre Enero del 2016 y Junio del 2018. La variable de exposición fue el índice neutrófilos/linfocitos elevado ($NLR > 3.5$) y la variable de resultado fue la sobrevida durante el periodo de seguimiento. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para la descripción de la función de sobrevida. y regresión de Cox cruda y ajustada para el cálculo del Hazard Ratio (HR) con un IC de 95%.

Resultados: Se analizó en total 343 participantes, teniendo una media de edad de 78.3 (± 11.9) y una proporción de varones de 62.9%. La prevalencia de NLR incrementado en la población fue de 14,85% y la mortalidad general fue de 17.6%. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 2,45 años. La función de sobrevida al final del seguimiento para los pacientes con NLR normal fue de 76.6% (IC95% 0.68-0.83) y para el grupo NLR incrementado fue de 63.5% (IC95% 0.40-0.79). Hubo diferencia significativa entre las curvas de supervivencias de ambos grupos. En el análisis multivariado, la variable NLR elevado obtuvo un HR ajustado de 2,11 (IC95%:1,10-4,06).

Conclusiones: En nuestro estudio, el NLR elevado se comportó como un factor de riesgo independiente de mortalidad por todas las causas en pacientes con ERC.

Palabras clave: Neutrófilos; Linfocitos; Enfermedad Renal Crónica; Mortalidad.

Association of the neutrophil / lymphocyte index as a risk factor for mortality in patients with chronic kidney disease in a social security hospital in the 2016-2018 period.

ABSTRACT

Objective: To assess the association between the neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) and survival in patients with chronic kidney disease (CKD).

Methods: We conducted a retrospective cohort study in patients with CKD of all stages of the Chronic Kidney Disease Management Unit of Edgardo Rebagliati Martins Hospital between January 2016 and June 2018. The exposure variable was an increased neutrophil / lymphocyte ratio ($\text{NLR} > 3.5$) and the outcome variable was survival during the following period. The Kaplan-Meier method was used for the description of the survival function and the crude and adjusted Cox regression for the estimation of the Hazard Ratio (HR) with a 95% CI.

Results: A data of 343 patients was analyzed. The mean age was $78.3 (\pm 11.9)$ and the male prevalence was 62.9%. The proportion of increased NLR in the population was 14.85% and the overall mortality was 17.6%. The survival function at the end of the follow-up for patients with normal NLR was 76.6% (95% CI 0.68-0.83) and, for the increased NLR group, it was 63.5% (95% CI 0.40-0.79). The median follow-up time was 2.45 years. There was a significant difference between the survival curves of both groups. In the multivariate analysis, the increased NLR variable obtained an adjusted HR of 2.11 (95% CI: 1.10-4.06).

Conclusions: In our study, the NLR behaved as an independent risk factor for all-cause mortality in patients with CKD.

Keywords: Neutrophils; Lymphocytes; Chronic Kidney Disease; Mortality.

TABLA DE CONTENIDOS

1	INTRODUCCIÓN	7
2	MATERIALES Y MÉTODOS	8
2.1	POBLACIÓN Y DISEÑO DE ESTUDIO:.....	8
2.2	MUESTREO	9
2.3	VARIABLES PRINCIPALES:	9
2.4	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:	10
2.5	PLAN DE ANÁLISIS	10
2.6	CONSIDERACIONES ÉTICAS	11
3	RESULTADOS	11
4	DISCUSIÓN	12
5	REFERENCIAS	15
6	ANEXOS	19

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y SEGÚN NLR DE LA POBLACIÓN CON ERC DE LA RED ASISTENCIAL REBAGLIATI DURANTE LOS AÑOS 2016-2018	19
TABLA 2: ASOCIACIÓN ENTRE EL ESTADO VITAL Y CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON ERC DE LA RED ASISTENCIAL REBAGLIATI DURANTE LOS AÑOS 2016-2018.....	20
TABLA 3: ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX CRUDO Y AJUSTADO PARA LA ASOCIACIÓN ENTRE NLR ELEVADO Y MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS EN PACIENTES CON ERC DE LA RED ASISTENCIAL REBAGLIATI DURANTE LOS AÑOS 2016-2018.....	21

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: FLUJOGRAMA.....	22
FIGURA 2: CURVA DE KAPLAN-MEIER QUE COMPARA LA SOBREVIVENCIA EN PACIENTES CON NLR NORMAL VS. NLR ELEVADO	23

1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de anormalidades en la estructura o función del riñón, por más de tres meses, con implicancias en la salud (1). Actualmente, se reconoce que la ERC es un severo problema de salud pública, pues se asocia a deterioro de la calidad de vida y a altos costos para el sistema de salud(2). Los pacientes con ERC tienen menor esperanza de vida y mayor tasa de complicaciones cardiovasculares, así como anemia, enfermedad ósea, infecciones y cáncer(3). Por ello, es importante conocer la mortalidad de esta enfermedad y los factores que la predisponen.

En nuestro país, la mortalidad por ERC ha sido evaluada sólo en poblaciones en terapia de reemplazo renal (TRR); es decir, aquellas que se encuentran en hemodiálisis, diálisis peritoneal o han recibido trasplante de riñón. Meneses Liendo et al (2011) evaluó a 359 pacientes de un centro de hemodiálisis privado que brindaba servicios a EsSalud. La cohorte se dividió en dos grupos: el primero incluía a los pacientes que ingresaron a hemodiálisis desde 1982 hasta 1994 y el segundo a pacientes entre los años 1995 al 2007. La mortalidad aproximada al primer y quinto año fue de 13 y 46 % en el grupo 1 y de 14 y 38% en el grupo 2(4). De manera análoga, Herrera-Añazco et al (2015) realiza un análisis en un hospital del ministerio de salud (MINSA), en donde menos del 50% de pacientes que requieren hemodiálisis la reciben y de los que sí lo hacen, la mitad fallece a los siete meses (5). Estos estudios encuentran una alta mortalidad por ERC en sus poblaciones, lo cual pone de manifiesto la necesidad de contar con indicadores tempranos de mortalidad para así poder estratificar a los pacientes con mayor riesgo y brindar una atención más especializada.

El índice neutrófilos/linfocitos (NLR, en inglés) es un marcador de inflamación crónica, que se obtiene fácilmente a partir del cociente entre el conteo de neutrófilos y linfocitos en sangre (6). Los neutrófilos son células efectoras del sistema inmune, que se elevan en la inflamación y generan un aumento del estrés oxidativo (7). Por otro lado, ciertos subtipos de linfocitos, como el Th2 y el T regulador, disminuyen la inflamación por diferentes vías, como GATA3 y FOXP3 (8). Por tanto, la elevación del NLR refleja un desequilibrio proinflamatorio, pues las células efectoras se encuentran aumentadas y las reguladoras, disminuidas. En esta línea, se ha visto que el estrés oxidativo, el aumento de citocinas proinflamatorias (PCR, IL-6, TNF- α) y el mal estado nutricional producidos por dicho desequilibrio, contribuyen a la progresión de la ERC (9).

Actualmente, el NLR ha demostrado ser un eficiente marcador de mortalidad y complicaciones en patologías como insuficiencia cardiaca, enfermedades reumáticas y neoplasias (10-12). Así, Benites-Zapata et al (2015) encontró asociación entre $\text{NLR} > 3.5$ y mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardiaca severa (13); Wasilewski J et al (2016) demostró que un valor de $\text{NLR} > 3.1$ está relacionado a mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca de tipo isquémica (14). Del mismo modo, Sun X et al (2017) asoció un $\text{NLR} > 3$ con mayor incidencia de muerte en pacientes geriátricos hipertensos (15). El estudio de Mercan et al (2015) encontró una correlación positiva entre el aumento del NLR y el incremento de la actividad de la artritis reumatoide (16).

Respecto a NLR y cáncer, Panje et al (2017) asocia un $\text{NLR} > 4.68$ con menor supervivencia libre de recurrencia de cáncer a 3 años en pacientes con cáncer orofaríngeo sometidos a radioterapia (17). Otro estudio, por Haddas et al (2015), concluyó que un $\text{NLR} \geq 5$ es un factor pronóstico en la supervivencia global y supervivencia libre de metástasis en cáncer de cabeza y cuello tratados con quimioterapia (18). Pocos son los estudios de NLR en ERC, los cuales han demostrado una asociación entre NLR y requerimiento de TRR y mortalidad (19-22).

El presente estudio pretende establecer si existe una relación entre NLR y la mortalidad por todas las causas en pacientes con ERC de todos los estadios, sin requerimiento de terapia de reemplazo renal. La novedad del estudio radica en que, al tener un marcador económico que aporte en identificar a pacientes con mayor riesgo de mortalidad, podremos monitorizar y ejecutar un plan que evite el uso de servicios que son limitados en la atención de pacientes renales, como la hemodiálisis o el trasplante renal y posteriormente su muerte.

2 MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Población y diseño de estudio:

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva. La población objetivo estuvo conformada por pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) de todos los estadios sin requerimiento de terapia de reemplazo renal de la Red Asistencial Rebagliati-EsSalud.

Los criterios de inclusión fueron: (1) Paciente con ERC que ingresa al sistema de vigilancia de la Unidad de manejo de enfermedad renal crónica (UMERC) entre el 2016 y 2018 y (2) Paciente con hemograma completo con un mes como máximo de separación entre el inicio de seguimiento y la realización del examen. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron: (1) Paciente que recibe terapia de reemplazo renal con hemodiálisis o diálisis peritoneal y (2) Paciente con antecedente de trasplante renal.

2.2 Muestreo

Debido a que llevamos a cabo un censo para la recolección de participantes en el periodo de estudio establecido (2016-2018), se realizó un cálculo de poder estadístico. La muestra total de nuestro estudio fue de 343 participantes.

Para el cálculo de poder estadístico, se utilizó el estudio de Tatar et al, en donde se evalúa la asociación del NLR elevado y mortalidad en pacientes adultos mayores con ERC de los estadios 3-5. En dicho estudio, la supervivencia reportada en las Curvas de Kaplan-Meier a sesenta meses en el grupo con NLR incrementado fue 50.5%, mientras que en el grupo con NLR normal, esta fue de 85.6%. Considerando un nivel de confianza de 95% se procedió a calcular el poder estadístico utilizando el paquete estadístico STATA versión 14-0. Con dichos parámetros, se obtuvo un poder estadístico de 99%.

2.3 Variables principales:

La variable de exposición fue el índice neutrófilos/linfocitos (NLR), definido como el cociente entre el conteo de neutrófilos y el de linfocitos en sangre. Se calculó utilizando el hemograma de ingreso de los pacientes y se consideró un punto de corte de 3,5 para determinar si este se encontraba elevado. El principal desenlace fue la sobrevida, la cual es una variable dependiente compuesta por la probabilidad de morir y por el tiempo hasta el desarrollo del evento. Otras variables de interés incluyeron la edad (años), sexo, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (ml/min/1,73m^2) la cual se calculó mediante la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), estadio de ERC (estratificado en tres grupos: estadios iniciales (1 y 2), estadios intermedios (3a y 3b) y estadios avanzados (4 y 5), plaquetas. (K/ul), albúmina (g/dl), hemoglobina (g/dl) y comorbilidades como diabetes e hipertensión arterial.

2.4 Procedimiento de recolección de datos:

Para recolectar los datos, se obtuvo un listado de los pacientes que ingresaron al sistema de vigilancia de la unidad de manejo de enfermedad renal crónica (UMERC) durante el periodo 2016-2018. La base de datos UMEREC fue creada a partir de pacientes derivados de centros asistenciales de la Red Rebagliati. En cada centro asistencial se realizó el tamizaje de ERC calculando la TFG mediante la fórmula Modification Dialysis Renal Disease 4 (MDRD4) y la relación albumina/creatinina en orina al azar. Aquellos pacientes con TFG calculada <60 (mL/min/1,73m²) fueron derivados para atención de especialidad. En la primera consulta con el especialista se repitió la creatinina y se solicitaron otros datos de laboratorio.

Posteriormente, se revisaron los resultados de laboratorio solicitados por el nefrólogo para el ingreso del paciente a la base de datos, usando el programa RESULAB. Se determinó el estado vital a través de la consulta del portal de la RENIEC

(<https://portaladminusuarios.reniec.gob.pe/validacionweb/index.html#no-back-button>).

Para los pacientes fallecidos, se recolectó la fecha de muerte para establecer el tiempo hasta evento. Por otro lado, para aquellos pacientes que no murieron durante el periodo establecido, el cierre del seguimiento fue el 31 de Octubre de 2019. El inicio del seguimiento estuvo marcado por el ingreso del paciente al sistema de vigilancia de la UMEREC.

2.5 Plan de análisis

En cuanto al análisis estadístico, se halló medidas de resumen para las variables numéricas y categóricas.

Si la distribución de los datos era simétrica, se calculaba las variables como medias con desviación estándar o, en su defecto, como medianas con rango intercuartílico. Si se comparaba las variables numéricas y las distribuciones eran simétricas, se usaba la prueba T de Student o en su defecto la prueba U de Mann-Whitney. Para comparar las funciones de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank. Para contrastar la hipótesis de estudio se utilizó el modelo crudo y ajustado de regresión de Cox o de riesgos proporcionales. Asimismo se calculó el Hazard Ratio crudo y ajustado, con un intervalo de confianza al 95%. El ingreso de los confusores en el modelo ajustado fue utilizando un enfoque epidemiológico. El nivel de significancia se fijó con un valor $p < 0.05$. Se verificó el cumplimiento del supuesto de proporcionalidad del hazard en el modelo de Cox. Todos los análisis fueron realizados con el paquete estadístico STATA versión 14-0.

2.6 Consideraciones éticas

El estudio fue exonerado de revisión por el comité de ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) (Expediente PI207-17) y aceptado por el comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), quien autorizó su realización (Expediente 944-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2018).

3 RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se revisaron 356 resultados de laboratorio de pacientes con ERC que ingresaron a UMERG entre los años 2016 y 2018, de los cuales se excluyeron 12 por no tener exámenes de laboratorio completos y 1 por no presentar fecha de muerte. Finalmente, se incluyeron 343 pacientes para el análisis (Figura 1). La media de edad fue de 78.3 ($\pm 11,9$) años y el tiempo de seguimiento promedio fue de 2.45 (2.08-3.08) años. En la población estudiada, el género predominante fue el masculino, con 216 (62,9%) participantes. En cuanto a las comorbilidades, se encontró que 222 (64,7%) presentaban hipertensión arterial, mientras que 103 (30%), sufrían de Diabetes Mellitus. Por otro lado, la media de TFGe fue de 47,4 ($\pm 10,5$) ml/min/1.73 m² y el estadio de ERC incluyó 22 (6,4%) pacientes en los estadios 1-2, 311 (90,7%) pacientes en los estadios 3a-3b y 10 (2,9%) pacientes en los estadios 4-5. Respecto a las variables de exposición y resultado, 50 (14,6%) tenía NLR elevado y 60 (17,6%) había muerto al final del seguimiento. La mortalidad de los pacientes con NLR elevado fue 14(28%) en comparación con 46(15,7%) del grupo con NLR normal ($p=0,03$). Las características demográficas y de laboratorio se muestran en la Tabla 1.

Se pudo observar diferencia estadísticamente significativa en el valor de edad, el cual era mayor en el grupo de los que murieron respecto a los sobrevivientes (**81,9 $\pm 10,1$ vs. 77,5 $\pm 12,2$; $p=0,009$**). Un escenario similar ocurrió con la creatinina que fue mayor en el grupo de los que murieron respecto a los vivos (1,6 $\pm 0,9$ vs 1,4 $\pm 0,3$; $p=0,002$). Asimismo el valor de urea fue significativamente mayor en el grupo que fallecieron (65,7 $\pm 30,1$ vs. 56,3 $\pm 17,5$; $p=0,002$). Por otro lado, tanto la hemoglobina (11,7 $\pm 1,9$ vs. 12,3 $\pm 1,6$; $p=0,029$) como la albúmina (4,0 $\pm 0,4$ vs 4,2 $\pm 0,4$; $p=0,002$) tuvieron valores menores en el grupo de muertos respecto a los vivos con un p significativo. También se encontró diferencia estadísticamente

significativa según estadio de ERC, la prevalencia de muertos en estadios 4-5(70%) fue mayor respecto a los estadios 1-2(9,1%) y 3a-3b(16,4%) ($p < 0,001$). Finalmente, la prevalencia de NLR elevado fue mayor en el grupo de pacientes vivos 36(72%) respecto al grupo de fallecidos 14(28%), con un valor p significativo ($p=0.034$). Los valores de laboratorio de los pacientes vivos y muertos se muestran en la Tabla 2.

La función de sobrevida al final del seguimiento para la población total fue de 74.7% (IC 95% 0,67-0,80). Para los pacientes con NLR elevado, la sobrevida fue de 63.5 % (IC 95% 0,40-0,79) y para el grupo con NLR normal, de 76,6% (IC 95% 0,68-0,83). Se observó diferencia significativa entre las curvas de supervivencias de NLR elevada vs. NLR normal, $p=0.01$ (Figura 2)

En el análisis crudo, el NLR elevado estuvo significativamente asociado a la mortalidad por todas las causas (HR=2,01 [IC95%:1,11-3,65]). Asimismo, el sexo masculino tuvo el doble de riesgo de muerte que el femenino (HR=1,99 [IC95%:1,1-3,63]), mientras que la creatinina sérica elevada se asoció con 37% más probabilidad de muerte (HR=1,37 [IC95%:1,06-1,75]). Se observó también que el riesgo de muerte fue 8 veces mayor en estadios de ERC avanzados (4 y 5) en comparación con los iniciales (1 y 2) (HR=7,96 [IC95%:1,65-38,33]). Por otro lado, el incremento en una unidad en los valores séricos de hemoglobina y albúmina se comportaron como factores protectores para mortalidad (HR=0,84 [IC95%:0,72-0,97] y HR=0,33 [IC95%:0,18-0,61] respectivamente).

En el modelo multivariado, después de ajustar por aquellas variables asociadas en el análisis crudo, el NLR se comportó como un factor de riesgo independiente de mortalidad por todas las causas, ajustado a edad, sexo, creatinina sérica, estadio de ERC, urea, albúmina y hemoglobina (HR=2,11 [IC95%:1,10-4,06]). Por último, el sexo masculino se mantuvo asociado a muerte por todas las causas (HR=2,1 [IC95%:1,06-4,13]) (Tabla 3).

4 DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra la relación existente entre NLR elevado y mortalidad por todas las causas en pacientes con ERC. Así, aquellos pacientes que tuvieron un NLR elevado, mostraron el doble de riesgo de morir en comparación con los que tuvieron este índice dentro de límites normales. Un escenario similar se encontró en el estudio realizado por Tatar et al, que halló un 23% más probabilidad de morir en el grupo de NLR elevado en pacientes adultos mayores con ERC estadios 3-5 (21). En este mismo estudio, la sobrevida de los

pacientes con NLR elevado fue significativamente menor que en aquellos con NLR normal (50,5% expuestos vs. 85,6% no expuestos); mientras que en nuestro estudio, la brecha en la sobrevida de los grupos fue menor, pero igualmente significativa (63,5% expuestos vs. 76,6% no expuestos). Esta diferencia probablemente obedezca a que la población en el estudio de Tatar et al. incluyó a pacientes mayores de 65 años y en estadíos iguales o mayores al 3, que tienen más probabilidad de muerte en el corto plazo. Por otro lado, en el artículo de Sato H et al (2017), se evaluó la sobrevivencia a 3 y 5 años en 302 pacientes con enfermedad renal en estadío 5 que reciben hemodiálisis. En dicho estudio, el NLR se comportó como un predictor de mortalidad más preciso que otros marcadores de inflamación como albúmina, hemoglobina, proteína C reactiva (20). Catabay C et al (2017) investigaron 108,548 pacientes en hemodiálisis por una media de 1,4 años; de los cuales murieron 28.618 pacientes al final del seguimiento. Se estratificó en 6 grupos a los participantes según el nivel de NLR. Aquellos que tenían mayor NLR experimentaron una mortalidad significativamente más alta (HR 1.94 IC 95%, 1.87 a 2.02)(23). Por otro lado, Xiangxue Lu et al (2018) siguieron a 86 pacientes en diálisis peritoneal (DP) por 36 meses y demostraron que un $NLR \geq 4.5$ era un predictor independiente significativo de mortalidad por todas las causas (rango logarítmico = 25.162; $P < 0.01$)(24).

La asociación del NLR y sobrevida se justifica en que este es un marcador de inflamación que predice complicaciones y mortalidad en pacientes con enfermedades crónicas. Este biomarcador indica un desbalance entre las células efectoras (neutrófilos), que reflejan el estrés oxidativo y las células reguladoras (linfocitos), que disminuyen el estado proinflamatorio (25). Esta relación del recuento de neutrófilos con el recuento de linfocitos ha demostrado ser una nueva medida de inflamación en distintas enfermedades con inflamación sistémica tal como la ERC (26) La inflamación no controlada produce daño glomerular, tubular e intersticial que conlleva al desequilibrio hemodinámico renal y falla de control de la presión arterial.

Por otro lado, en nuestro estudio, el sexo masculino se comportó como predictor independiente de mortalidad, ajustado a variables confusoras, lo cual podría deberse a que los varones tienen un mayor riesgo cardiovascular, que es la primera causa de muerte en pacientes con ERC (3,27). Ello se evidencia en el estudio de Alfredsson et al, quien encontró que la variable compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por angina inestable fue significativamente mayor en varones que en mujeres

(4,38 vs. 3,48 eventos/100 participantes-año, $p<0.001$) (28) En contraste, en la cohorte de Sato et al, el sexo masculino no mostró diferencias estadísticamente significativas como factor de riesgo para mortalidad. (20).

En cuanto al estadio de ERC, se pudo observar que aquellos con estadios avanzados (4 y 5) tenían mayor probabilidad de morir en el periodo de seguimiento que aquellos con estadios iniciales (1 y 2). Al respecto, se conoce que la disminución de la TFG acelera la progresión de la ERC y aumenta la mortalidad. (29,30). Dentro de los mecanismos que influyen en el deterioro de la función renal se encuentran factores de riesgo, como diabetes, hipertensión, dislipidemia e hiperuricemia (31,32). Ello denota la importancia de la prevención de la ERC y el manejo oportuno para retrasar la progresión de la misma; especialmente en pacientes que tengan los factores de riesgo mencionados anteriormente. (29)

En el presente trabajo, mayores niveles de hemoglobina y albúmina sérica resultaron en menor mortalidad durante el seguimiento en nuestra población de estudio. Thorp et al. estudiaron el comportamiento de 5885 pacientes con ERC y anemia. El grupo con anemia severa ($<10,5$ g/dL) tuvo cinco veces más riesgo de morir que aquellos con anemia no severa ($10,5$ - $12,5$ g/dL)(33) Dicha asociación se podría fundamentar en que la anemia crónica es una causa conocida de falla cardíaca de gasto alto, patología que aumenta significativamente la morbimortalidad en pacientes con ERC(34,35) Respecto a la albúmina, en el estudio de Sun et al, una albúmina $>3,3$ g/dL estuvo asociada significativamente a enfermedad cardiovascular (incluyendo infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, stroke, entre otros) en pacientes con ERC avanzada; pero no hubo diferencias significativas en cuanto a albúmina y mortalidad por todas las causas (36) Asimismo, en el estudio de Catabay, se observó que niveles bajos de albúmina era el predictor más fuerte de mortalidad por todas las causas en ERC para Mortalidad a 1 año (23).

Recomendamos el uso del NLR en la práctica clínica. Su introducción en el manejo de pacientes con ERC no implicaría gastos adicionales, pues este dato es de fácil obtención a partir de un hemograma completo, el cual siempre es requerido como examen básico en un paciente con ERC. Dentro de los beneficios del uso del NLR está la posibilidad de estratificar a los pacientes con ERC en grupos de riesgo y así distribuir los recursos de manera equitativa, orientándose a aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de mortalidad.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Primero, al ser un estudio retrospectivo, los datos obtenidos podrían tener deficiencias en su registro. Segundo, existe la posible inclusión de pacientes con enfermedades inflamatorias e infecciosas subclínicas, las cuales no se registran en la base UMERL o RESULAB. Tercero, no se ha evaluado otros posibles factores que potencialmente influenciarían en mortalidad tales como estado nutricional e injuria renal aguda. Por último, solo se ha realizado la medición del NLR al inicio del seguimiento; por ende, no se evaluó sus variaciones en el tiempo ni cómo influyen en los resultados.

El presente estudio no podría extrapolarse a poblaciones de otras latitudes debido a su carácter unicéntrico. En este sentido, nuestro estudio no representa a toda la población renal del Perú, pues los pacientes del MINSA, al tener características sociodemográficas distintas, podrían comportarse de diferente manera. No obstante, creemos que no hay mayor variación respecto a la población restante de la seguridad social (EsSalud).

5 REFERENCIAS

1. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
2. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017.
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
4. Meneses Liendo V, León Rabanal C, Huapaya Carrera J, Cieza Zevallos J. Sobrevida en hemodiálisis según el periodo de ingreso de pacientes entre 1982 y 2007 en Lima, Perú. *Revista Medica Herediana*. 2011;22:157-8.
5. Herrera-Anazco P, Benites-Zapata V, Hernandez AV, Mezones-Holguin E, Silveira-Chau M. Mortality in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis in a public hospital of Peru. *J Bras Nefrol*. 2015;37(2):192-7.
6. Balta S, Ozturk C, Balta I, Demirkol S, Demir M, Celik T, et al. The Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Inflammation. *Angiology*. 2016 Mar;67(3):298-9.

7. Kotani K, Sakane N. White blood cells, neutrophils, and reactive oxygen metabolites among asymptomatic subjects. *Int J Prev Med*. 2012;3:428–431.
8. 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):243–249
9. Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, Fukui A, Katafuchi E, Seki M, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. *Renal Failure*. 2019;41(1):238–243.
10. Yan W, Liu C, Li R, Mu Y, Jia Q, He K. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Adverse Events in Elderly Patients With Chronic Heart Failure. *Int Heart J*. 2016;57(5):615-21.
11. Abe T, Kato S, Tsuruta Y, Sugiura S, Katsuno T, Kosugi T, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(4):718-24.
12. Viers BR, Thompson RH, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, Boorjian SA, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts tumor pathology in newly diagnosed renal tumors. *World J Urol*. 2016;34(12):1693-9.
13. Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V, Cauthen CA, Starling RC, Tang WH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(1):57-61.
14. Wasilewski J, Pyka L, Hawranek M, Osadnik T, Kurek A, Skrzypek M, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in patients with ischemic and nonischemic heart failure. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(3):166-73
15. Sun X, Luo L, Zhao X, Ye P, Du R. The neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is a good predictor for all-cause mortality in hypertensive patients over 80 years of age. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):167.

16. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(5):597-601.
17. Panje C, Riesterer O, Glanzmann C, Studer G. Neutrophil-lymphocyte ratio complements volumetric staging as prognostic factor in patients treated with definitive radiotherapy for oropharyngeal cancer. *BMC Cancer.* 2017;17(1):643.
18. Haddad CR, Guo L, Clarke S, Guminski A., Back M, Eade T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2015 Aug;59(4):514-9
19. Neuen BL, Leather N, Greenwood AM, Gunnarsson R, Cho Y, Mantha ML. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2016;38(1):70-6.
20. Sato H, Takeuchi Y, Matsuda K, Kagaya S, Saito A, Fukami H, et al. Pre-Dialysis Neutrophil-Lymphocyte Ratio, a Novel and Strong Short-Term Predictor of All-Cause Mortality in Patients With Diabetic Nephropathy: Results From a Single-Center Study. *Ther Apher Dial.* 2017;21(4):370-7.
21. Tatar E, Mirili C, Isikyakar T, Yaprak M, Guvercin G, Ozay E, et al. The association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with clinical outcomes in geriatric patients with stage 3-5 chronic kidney disease. *Acta Clin Belg.* 2016;71(4):221-6.
22. Martinez Romero LA, Alfaro Lopez JF, Lopez Hernandez MA. Asociación del índice neutrofilo-linfocito y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis del hospital general de Ecatepec. <http://hdl.handle.net/20.500.11799/65492>: Universidad Autónoma del Estado de México; 2017.
23. 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):408-416.
24. Lu X, Wang S, Zhang G, Xiong R, Li H. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a Significant Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(2):490-499.

25. Imig, JD, Ryan MJ. Immune and Inflammatory Role in Renal Disease. *Compr Physiol*. 2013 Apr;3(2):957-76.
26. Okyay GU, İnal S, Öneç K., Er RE, Paşaoğlu Ö, Paşaoğlu H., et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Evaluation of Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Ren Fail*. 2013;35(1):29-36
27. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease .*Kidney International Supplements*.2013;3, 5–14
28. Alfredsson, J, Green, JB, Stevens, SR, et al. Sex differences in management and outcomes of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: A report from TECOS. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 2379– 2388.
29. Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan, *Lancet* 371.2008;2173–2182.
30. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu, C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
31. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0170393.
32. Imig JD, Ryan MJ. Immune and inflammatory role in renal disease, *Compr. Physiol*. 3.2013;957–76.
33. Thorp ML, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology*.2009 Apr;14(2):240-46.
34. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney*. 1996 Jul;28(1):53–61.
35. Lin FJ, Zhang X, Huang LS, Ji G, Huang HD, Xie Y, et al. Impact of hemoglobin variability on cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*.2018;0(0):1–10

36. Sun J, Axelsson J, Machowska A, Heimbürger O, Barany P, Lindholm B, et al. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jul 7;11(7):1163-72.

6 ANEXOS

Tabla 1: Características clínico-epidemiológicas y según NLR de la población con ERC de la Red Asistencial Rebagliati durante los años 2016-2018

	NLR			
Características	General (n=343)	Normal(n=293) (85,4%)	Elevado(n=50) (14,58%)	Valor p
Edad(años)	78,3 (11,9)*	78,5(12,1) *	76,8(10,8) *	0,330
Sexo				0,266
Masculino	216 (62,9%)**	181(61,8%)**	35(63%)**	
Estado de ingreso				
Creatinina sérica (mg/dl)	1,4 (0,5)*	1,4(0,5) *	1,4(0,3) *	0,918
TFG (ml/min/1,73m2)	47,4 (10,5)*	47,4(10,6) *	47,6(10,3) *	0,884
Estadío de ERC				0,818
1,2	22 (6,4%)**	18 (6,1%)**	4 (8,0%)**	
3a – 3b	311 (90,7%)**	266 (90,8%)**	45 (90,0%)**	
4-5	10 (2,9%)**	9 (3,1%)**	1 (2,0%)**	
Perfil bioquímico				
Glucosa (mg/dl)	90 (83/104)***	90(83/103) ***	88,5(82/109) ***	0,985
Urea (mg/dl)	57,9 (20,5)*	58(20,9) *	58(18,2) *	0,998
Perfil Hepático				
Proteínas totales (g/dl)	7,2 (0,6)*	7,3(0,6) *	7,1(0,6) *	0,083
Albumina (g/dl)	4,1 (0,4)*	4,2(0,4) *	4,1(0,4) *	0,124
TGO (U/L)	23 (19/28)***	23(19/28) ***	23(16/27) ***	0,119
TGP (U/L)	18(13/24)***	18(13/24) ***	19(14/24) ***	0,560
Bilirrubina total (mg/dl)	0,6 (0,4/0,8)***	0,6(0,4/0,8) ***	0,6(0,5/0,8) ***	0,293
Fosfatasa alcalina (U/L)	101 (82/128)***	100(82/124) ***	114(85,5/148,5) ***	0,034
Globulina (g/dl)	3,1 (0,7)*	3,1(0,8) *	3,1(0,6) *	0,569
Hemograma				
Hemoglobina (g/dl)	12,2 (1,7)*	12,2(1,7) *	12,1(1,7) *	0,697
Hematocrito (%)	37,1 (4,7)*	37,1(4,7) *	37(4,8) *	0,825
Plaquetas (K/ul)	237,9 (82,4)*	234,1(78,1) *	260,7(102,6)	0,003

Comorbilidades				
Hipertensión arterial				0,600
SI	222 (64,7%)**	188(64,2%)**	34(68%)**	
Diabetes mellitus				0,501
SI	103 (30%)**	90(30,7%)**	13(26%)**	
Estado vital				
Muerto	60 (17,6%)**	46(15,7%)**	14(28%)**	0,034
*Media (desviación estándar) **Frecuencia absoluta (porcentaje)*** Mediana (p25/p75), TFG: tasa de filtración glomerular, ERC: enfermedad renal crónica ,TGO: transaminasa glutámico-oxalacética, TGP: transaminasa glutámico-pirúvica, NLR: índice neutrófilos linfocitos.				

Tabla 2: Asociación entre el estado vital y características de la población con ERC de la Red Asistencial Rebagliati durante los años 2016-2018			
	Estado vital		
Características	Vivo(n=283) (82,4%)	Muerto(n=60) (17,6%)	Valor p
Edad(años)	77,5(12,2) *	81,9(10,1) *	0,009
Sexo			0,016
Femenino	113(89%)**	14(11%)	
Masculino	170(78,7%)**	46(21,3%)**	
Estado de ingreso			
Creatinina sérica (mg/dl)	1,4(0,3) *	1,6(0,9) *	0,002
TFG (ml/min/1,73m2)	47,9(10,2) *	45,0(11,5) *	0,048
Estadío de ERC			<0,001
1-2	20(90,9) **	2(9,1) **	
3a-3b	260(83,6) **	51(16,4) **	
4-5	3(30) **	7(70) **	
Perfil bioquímico			
Glucosa (mg/dl)	90(82/103) ***	91,5(84/104) ***	0,554
Urea (mg/dl)	56,3(17,5) *	65,7(30,1) *	0,002
Perfil Hepático			
Proteínas totales (g/dl)	7,3(0,6) *	7,2(1,0) *	0,269
Albumina (g/dl)	4,2(0,4) *	4,0(0,4) *	0,002
TGO (U/L)	23(19/28) ***	23(19/27) ***	0,698
TGP (U/L)	18(13/24) ***	17,5(14/23) ***	0,958
Bilirrubina total (mg/dl)	0,6(0,5/0,8) ***	0,6(0,4/0,8) ***	0,625
Fosfatasa alcalina (U/L)	101(82/127,5) ***	101(80/132) ***	0,707
Globulina (g/dl)	3,1(0,8) *	3,2(0,6) *	0,663
Hemograma			
Hemoglobina (g/dl)	12,3(1,6) *	11,7(1,9) *	0,029
Hematocrito (%)	37,4(4,4) *	35,8(5,6) *	0,020

Plaquetas (K/ul)	240,5(76,1) *	225,2(107,8)	0,197
NLR			0,034
Elevado	36(72%)**	14(28%)**	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial			0,519
SI	181(81,5%)**	41(18,5%)**	
Diabetes mellitus			0,064
SI	79(76,7%)**	24(23,3%)**	
<p>*Media (desviación estándar) **Frecuencia absoluta (porcentaje)*** Mediana (p25/p75), TFG: tasa de filtración glomerular, TGO: transaminasa glutámico-oxalacética, TGP: transaminasa glutámico-pirúvica, NLR: índice neutrófilos linfocitos.</p>			

Tabla 3: Análisis de regresión de Cox crudo y ajustado para la asociación entre NLR elevado y mortalidad por todas las causas en pacientes con ERC de la Red Asistencial Rebagliati durante los años 2016-2018.

	Análisis crudo			Análisis ajustado*		
Característica	HR	IC 95%	Valor p	HR	IC95%	Valor p
NLR						
Elevado	2,01	[1,107-3,664]	0,022	2,11	[1,102-4,056]	0,024
Edad(años)	1,03	[1,007-1,063]	0,013	1,02	[0,991-1,052]	0,177
Sexo						
Masculino	1,99	[1,095-3,625]	0,024	2,09	[1,057-4,127]	0,034
Estado de ingreso						
Creatinina sérica (mg/dl)	1,37	[1,064-1,752]	0,014	0,81	[0,510-1,277]	0,446
TFG (ml/min/1,73m2)	0,98	[0,954-1,004]	0,097			
Estadío de ERC						
3a-3b	1,75	[0,426-7,197]	0,437	2,09	[0,485-8,976]	0,323
4-5	7,96	[1,653-38,329]	0,010	4,81	[0,626-37,006]	0,131
Perfil bioquímico						
Glucosa (mg/dl)	1,00	[0,995-1,009]	0,637			
Urea (mg/dl)	1,01	[1,003-1,023]	0,006	1,00	[0,991-1,052]	0,606
Perfil Hepático						
Proteínas totales (g/dl)	0,766	[0,498-1,176]	0,223			
Albumina (g/dl)	0,33	[0,180-0,611]	<0,001	0,57	[0,266-1,230]	0,153
TGO (U/L)	0,99	[0,968-1,017]	0,541			
TGP (U/L)	0,99	[0,969-1,011]	0,363			
Bilirrubina total (mg/dl)	0,96	[0,437-2,103]	0,915			
Fosfatasa alcalina (U/L)	1,00	[0,999-1,008]	0,123			
Globulina (g/dl)	1,06	[0,820-1,368]	0,658			
Hemograma						
Hemoglobina (g/dl)	0,84	[0,721-0,972]	0,002	0,85	[0,704-1,024]	0,088
Hematocrito (%)	0,93	[0,883-0,984]	0,012			

Plaquetas (K/ul)	0,99	[0,993-1,001]	0,152			
Hipertensión arterial						
SI	1,21	[0,704-2,091]	0,486			
Diabetes mellitus						
SI	1,58	[0,940-2,642]	0,084			
<p>* Ajustado por edad, sexo, creatinina sérica, estadio de ERC, urea, albúmina y hemoglobina.</p> <p>HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; NLR: índice neutrófilos linfocitos.</p>						

Figura 1: Flujograma

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier que compara la supervivencia en pacientes con NLR normal vs. NLR elevado