

Ma. Ludivina Robles-Osorio^a, Pablo García-Solís^a, Juan Carlos Solís-Sainz^a, Diana Montero-Perea^b, Itzel Avilés-Romo^b, Elizabeth Sabath-Silva^c, Angeles Ochoa-Martínez^d, Iván Pérez-Maldonado^d, Ernesto Sabath^{a,e,*}

^a Endocrinology and Metabolism Laboratory, Universidad Autónoma de Querétaro, Mexico

^b Medical School, Universidad Autónoma de Querétaro, Mexico

^c Cellular Biology and Physiology Department, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico

^d Department of Environmental Toxicology Laboratory, Medical School, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Mexico
^e Renal Department, Hospital General de Querétaro, Mexico

* Corresponding author.

E-mail address: esabath@yahoo.com (E. Sabath).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.008>

Inflamación en hemodiálisis y su correlación con los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos

Inflammation in hemodialysis and their correlation with neutrophil-lymphocyte ratio and platelet- lymphocyte ratio

Sr. Director:

La enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de muerte en los pacientes en hemodiálisis (HD)¹, jugando un papel crucial la inflamación. La proteína C reactiva (PCR) y la interleucina 6 (IL-6) se han relacionado con inflamación, malnutrición y aterosclerosis².

Las plaquetas tienen acción en la hemostasia y tienen efecto en inflamación e inmunidad³, ya que interactúan con el endotelio y células de la inmunidad innata y adquirida.

En el último lustro se han descrito como potenciales marcadores de inflamación el índice plaquetas/linfocitos (IPL) y el índice neutrófilos/linfocitos (INL)⁴, este último relacionado además con disfunción endotelial sistémica⁵, ambos accesibles en nuestro medio, aunque poco estudiado en el contexto de inflamación en HD.

Los objetivos del estudio fueron: 1) Comparar entre 81 pacientes en HD con inflamación (determinada por PCR > 10 mg/l) y 52 pacientes sin inflamación (determinada por PCR < 10 mg/l): hemoglobina (Hb), ancho de distribución eritrocitaria (*red cell distribution width* (RDW)), conteo total de linfocitos, conteo plaquetario total (CPT), volumen plaquetario medio (VPM), IPL e INL; 2) Analizar estos parámetros en pacientes con/sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e inflamación; y 3) Determinar la correlación entre IPL e INL con biomarcadores conocidos de inflamación y nutrición (PCR, IL-6, transferrina, ferritina y albúmina).

Posterior a la autorización del comité de ética e investigación, entre el 4 de enero al 30 de julio de 2016 se realizó en el Instituto Mexicano del Seguro Social un estudio prospectivo, transversal y analítico de pacientes en HD mínimo de 3

meses, con edad de 18 a 79 años se realizó historia clínica y toma de laboratorios. Se excluyeron pacientes infectados y/o trombocitopénicos.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS[®] v. 20 en español. Dependiendo de la distribución de los datos se utilizó la t de Student o la U de Mann-Whitney, ANOVA o Kruskal-Wallis, Pearson o Spearman. Se realizó análisis de regresión lineal para analizar los factores independientes incluidas con la presencia o no de inflamación. Consideramos una diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de $p < 0,05$.

Se incluyeron en total 133 pacientes en HD, el 51,1% del género masculino. El promedio de edad fue 45,86 ± 17,3 años, con 45,4 ± 38,4 meses en HD, índice de masa corporal (IMC) 23,9 ± 5, Kt/V de 1,3 ± 0,09. El 32% con DM2 y el 78,9% con hipertensión arterial. Las principales causas de enfermedad renal terminal fueron: idiopática (38,3%) y DM2 (32,3%).

El promedio de INL fue de 3,5 (rango: 0,28-61,8) y de IPL 173,35 ± 98,5 (rango: 40,2-778,9).

Los pacientes con PCR > 10 mg/l presentaron IL-6 incrementada (10,38 [rango: 6,8-13,8 pg/ml] vs. 5,73 [rango: 3,3-8,1 pg/ml]), RDW (15,9 ± 2,2 vs. 14,7 ± 1,7%), leucocitos totales (6,31 ± 1,75 vs. 5,38 ± 1,56 miles/μl), IPL (189,8 ± 114,4 vs. 149 ± 61; $p < 0,05$), INL 3,53 (rango: 0,3-28) vs. 2,41 (rango: 0,28-7,58) con $p = 0,005$, neutrófilos totales (4 ± 1,4 vs. 3,1 ± 1,36 miles/μl; $p = 0,001$).

Los linfocitos totales y la Hb resultaron comparativamente menores en el grupo con inflamación 1,48 ± 0,77 vs. 1,62 ± 0,93 miles/μl ($p = 0,52$) y 9,7 ± 2,2 vs. 10,3 ± 2 ($p = 0,17$), respectivamente, el VPM y las plaquetas de igual forma sin diferencias significativas.

Tabla 1 – Comparación entre pacientes con/sin DM2 y con/sin inflamación

Variable	Pacientes con DM2 y PCR > 10 mg/l (n=24)	Pacientes con DM2 y PCR < 10 mg/l (n=19)	Pacientes con PCR > 10 mg/l sin diabetes (n=57)	Pacientes con PCR < 10 mg/l sin diabetes (n=33)
IMC (kg/m ²)	26,4 ± 6 ^a	25 ± 6,5	23 ± 4	23,9 ± 4,9
Hb (g/dl)	9,9 ± 2,3	11,1 ± 1,8	9,7 ± 2,2	9,9 ± 1,9
RDW (%)	16,56 ± 2,63 ^b	14,9 ± 1,7	15,7 ± 2	14,5 ± 1,6
Plaquetas (miles/μl)	260,6 ± 77,1 ^b	217,1 ± 62,1	223,7 ± 71,5	205,8 ± 72,8
Linfocitos totales (mil/μl)	1,46 ± 1,1	1,83 ± 1,4	1,48 ± 0,59	1,59 ± 0,5
Neutrófilos totales (miles/μl)	4,3 (1,8-8,4)	4 (1,1-6,2)	3,9 (1,3-6,7)	2,7 (0,9-6,75) ^c
INL	5,06 (0,3-28) ^a	2,99 (0,32-6,9)	2,94 (0,75-7,4)	2,12 (0,28-7,5)
IPL	284,7 ± 175,6 ^d	148,1 ± 68,9	167,1 ± 70	149,5 ± 57,9
IL-6 (pg/ml)	14,5 (2,3-54,3)	5,75 (0,6-15,1)	8,76 (0,0-126,6)	5,7 (0,0-56)
Transferrina (mg/dl)	229,4 ± 65,5 ^e	264 ± 53	227,8 ± 62,1	229,4 ± 48,5
Ferritina (ng/ml)	233,87 (13-1610) ^d	34,95 (8-163)	82,19 (10-385)	109,7 (8-393)
Albúmina (g/dl)	3,65 ± 0,35 ^d	3,9 ± 0,36	3,9 ± 0,42	3,8 ± 0,4
Urea (mg/dl)	108,3 ± 43,1	129,9 ± 36,4	111,4 ± 33,8	129,2 ± 46,5
Creatinina (mg/dl)	7,68 ± 2,4 ^a	9,2 ± 2,3	10,66 ± 2,8	11,2 ± 2,9

Se reportan medias ± DE (desviaciones estándar), entre paréntesis los rangos.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; Hb: hemoglobina; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de masa corporal; INL: índice neutrófilos/linfocitos; IPL: índice plaquetas/linfocitos; PCR: proteína C reactiva; RDW: red cell distribution with (ancho de distribución eritrocitaria).

^a La diferencia es <0,05 entre el grupo 1 con 3 y 4.

^b La diferencia es <0,05 entre el grupo 1 y 4.

^c La diferencia entre el grupo 4 con 1, 2 y 3 es <0,0001, 0,014 y 0,001, respectivamente.

^d La diferencia es <0,05, entre el grupo 1 con los otros 3.

^e La diferencia es <0,05, entre el grupo 2 y 3.

Tabla 2 – Correlaciones IPL e INL con biomarcadores

	PCR	IL-6	Ferritina	Albúmina	RDW	Transferrina	
IPL	Correlación	0,236 ^a	0,229 ^b	0,243 ^a	-0,198 ^a	0,287 ^b	NS
INL	Correlación	NS	0,237 ^b	0,239 ^b	NS	0,299 ^b	NS

IL-6: interleucina 6; INL: índice neutrófilos/linfocitos; IPL: índice plaquetas/linfocitos; NS: no significativa; PCR: proteína C reactiva; RDW: red cell distribution with (ancho de distribución eritrocitaria).

^a La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

^b La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Al comparar pacientes con y sin DM2 se encontró diferencia en IL-6 ($p=0,001$), INL ($p=0,02$) e IPL (0,017), no así en PCR ($p=0,16$); mostrando mayor grado de inflamación este subgrupo de pacientes por lo que se integraron 4 grupos acorde a la presencia o no de DM2 y/o inflamación (tabla 1).

La correlación Rho de Spearman entre IPL con INL fue de 0,654 con $p=0,0001$, no se encontró relación de estos índices con Hb ni con dosis de eritropoyetina; el resto se muestra en la tabla 2.

El análisis de regresión lineal con los factores asociados al IPL resultó significativo IL-6 ($\beta=3,26$; $p=0,002$) y ferritina ($\beta=3,15$; $p=0,003$) y para el INL ferritina ($\beta=4,0$; $p=0,0001$) e IPL ($\beta=7,9$; $p=0,0001$).

En HD el conteo de linfocitos bajos y neutrófilos altos son predictores independientes relacionados con incremento en el riesgo de mortalidad⁶, siendo importante destacar que el conteo de linfocitos en los pacientes inflamados están por debajo de 1,5 miles/μl, lo cual se ha asociado a un aumento del riesgo de mortalidad⁷, al igual que la hipoalbuminemia, la cual es mayor en pacientes diabéticos e inflamados.

En nuestro estudio la media del IPL e INL fue mayor a la reportado por otros autores, principalmente en pacientes

con DM2 y PCR > 10 mg/l, similar a lo reportado por Lou M et al.⁸.

Nosotros encontramos que el IPL tiene correlación significativa con parámetros inflamatorios y nutricionales mejor que el INL similar a lo reportado por Turkmen K et al.⁹.

En conclusión, el IPL y e INL están elevados en pacientes con inflamación en HD, ambos son accesibles y sin costo adicional a la institución y pueden utilizarse para identificar pacientes con inflamación.

BIBLIOGRAFÍA

- Collado S, Coll E, Deulofeu R, Guerrero L, Pons M, Cruzado JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease in uraemia and relevance of cardiovascular risk factors. *Nefrologia*. 2010;30:342-8.
- Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences (Review). *Am J Kidney Dis*. 2003;42:864-81.
- Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: Bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol*. 2013;35:254-61.

4. Okyay GU, Inal S, Oneç K, Er RE, Paşaoğlu O, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;35:29-36.
5. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects. *Nefrologia.* 2016;36:397-403.
6. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen WF Jr, et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1167-73.
7. Huarte-Loza E, Barril-Cuadrado G, Cebollada-Muro J, Cerezo-Morales S, Coronel-Díaz F, Doñate-Cubells T, et al. Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante Nutrición en pacientes en diálisis. *Consenso SEDYT. Dial Traspl.* 2006;27:138-61.
8. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:9.
9. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2013;17:391-6.

Venice Chávez Valencia ^{a,c,*}, Citlalli Orizaga de la Cruz ^a, Oliva Mejía Rodríguez ^b, Sergio Gutiérrez Castellanos ^a, Francisco Alejandro Lagunas Rangel ^c y Martha Eva Viveros Sandoval ^c

^a Hospital General Regional No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Morelia, Michoacán, México

^b Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, Morelia, Michoacán, México

^c Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas, Maestría en Ciencias de la Salud, Morelia, Michoacán, México

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drvenicechv@yahoo.com.mx (V. Chávez Valencia).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.12.006>

Embolismo paradójico como causa de trombosis precoz de fístula arteriovenosa para hemodiálisis

Embolism as a cause of early thrombosis of arteriovenous fistula for hemodialysis

Sr. Director:

Las trombosis del acceso vascular (AV) suele deberse a problemas técnicos y/o tamaño arterial o venoso pequeño, obesidad, edad avanzada, diabetes mellitus, sexo femenino y FAV en muñeca.

Presentamos un caso, no descrito previamente, de trombosis precoz de FAV, secundario a embolismo paradójico por un foramen oval permeable (FOP). Se trata de un varón de 80 años, que tras 7 años en DP pasa a HD por infradiálisis. Se realiza FAV húmero-perforante izquierda que se trombosa a las 24 h. Reintervenido se detectan vasos permeables y un trombo en el tercio medio de la arteria humeral que sugiere un embolismo arterial. Se realiza tromboembolectomía con éxito y se anticoagula. En el ECG presentaba ritmo sinusal y la ecocardiografía no mostró alteraciones. Se realiza ecocardiografía transesofágica (ETE) que muestra FOP con paso de burbujas precoces tras la inyección de suero salino agitado. En la aorta torácica descendente se observó una placa aterosclerosa fibrocalcificada gigante con irregularidades y contenido trombótico que ocupaba el 40% de la luz.

Posteriormente presentó AIT y pérdida de facultades intelectuales con isquemia crónica de pequeño vaso y lesiones

sugestivas de ateroembolia por cristales de colesterol en miembros inferiores con dolor severo, *livedo reticularis*, lesiones cianóticas digitales puntiformes y cianosis del primer dedo del pie izquierdo con pulsos conservados. Desde entonces se suspende Sintrom[®] y pasa a HBPM 60 mg/24 h SC, se añade aspirina y clopidogrel y se aumentan las estatinas a 80 mg diarios por indicación de cirugía vascular. Pérdida de 15 kg en 8 meses, albúmina 2,1 g/día y PCR 57 y anemia severa con aumento de los requerimientos de EPO. El paciente decide abandonar de forma voluntaria la HD.

El embolismo paradójico como causa de trombosis del AV no ha sido descrito previamente en la literatura. El embolismo arterial es una causa poco frecuente de trombosis de fístula¹, y aún lo es más el embolismo paradójico², que es el paso a la circulación arterial de un trombo venoso o localizado en las cavidades cardiacas derechas a través de un defecto cardiaco. El más frecuente es el FOP, con una prevalencia del 25% por autopsia y del 35% mediante ETE³.

El diagnóstico definitivo se realiza si se objetiva en la ecografía un trombo atravesando un defecto septal, pero se admite como diagnóstico: a) embolismo arterial sistémico, en ausencia de fibrilación auricular, de una fuente embolígena situada en las cavidades cardiacas izquierdas o en un lecho