UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Razón plaqueta linfocito y mortalidad en diálisis peritoneal.

Henry Fabián Cárdenas Sánchez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2018

Razón plaqueta linfocito y mortalidad en diálisis peritoneal.

Henry Fabián Cárdenas Sánchez

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Director:
Eduardo A. Zúñiga Rodríguez - Nefrólogo
Codirector (a):
Nairo Cano Arenas - Internista

Línea de Investigación:
Nefrología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2018

A mi familia que siempre ha estado para brindarme una voz de aliento.

A Elena que tomó la decisión de acompañarme en este camino.

A los profesores de la Universidad Nacional y los hospitales de Engativá, Suba, Tunal, Samaritana, Kennedy, Simón Bolívar, Universitario Nacional, Clínica Shaio, Clínica Fray Bartolomé e Instituto Nacional de Cancerología que contribuyen en la formación de las nuevas generaciones de especialistas en medicina.

Al grupo de investigación de RTS por acogerme y brindarme un apoyo fundamental en la culminación de este trabajo.

A los amigos que gané durante estos tres años…

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia y los docentes del departamento de medicina interna encabezados por los profesores Nairo Cano Arenas y Hugo Alberto Fajardo.

Al profesor Eduardo Zúñiga Rodríguez, nefrólogo del Hospital Universitario Nacional de Colombia por su apoyo constante durante el proceso de realización de este proyecto.

Al profesor Rafael Mauricio Sanabria, nefrólogo de Renal Therapy Service por ofrecer su experiencia y conocimientos en el campo de la investigación.

A Jasmín Irene Vesga, enfermera especialista en nefrología-urología y epidemiología, quien permitió establecer la viabilidad del proyecto, el diseñó del mismo y adicionalmente brindó sus conocimientos para el análisis de datos.

A la doctora Ingrid Viviana Raoch, nefróloga que participó como par evaluador del trabajo.

A Javier Enrique Cely y Oscar Rocha, nefrólogos del Hospital Universitario Nacional de Colombia que colaboraron con sus opiniones, búsqueda de la literatura y el ajuste del protocolo de investigación.

Resumen

Introducción: La inflamación en los pacientes en diálisis se relaciona con mayor morbimortalidad, el índice hematológico razón plaqueta/linfocito ≥140 se asoció en un estudio en población en diálisis con marcadores inflamatorios elevados como PCR ultrasensible, IL-6 y TNF-α, no hay estudios a la fecha que hayan explorado si esta variable se relaciona con mortalidad en los pacientes en diálisis peritoneal. **Metodología:** estudio de tipo cohorte retrospectiva, se extrajeron de la base de datos de Renal Therapy Service (RTS) pacientes mayores de 18 años incidentes en diálisis peritoneal en Colombia entre enero de 2011 y junio de 2015 con seguimiento hasta junio de 2017, se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes, terapia con esteroides, cáncer, enfermedades hematológicas e infección activa, se tomó el primer hemograma después de 90 días de haber iniciado la terapia de reemplazo renal para el cálculo de la razón plaqueta/linfocito y se estableció como desenlace la mortalidad global. **Resultados:** 1798 pacientes incluidos en el análisis final, 512 fallecidos durante el seguimiento, la media de supervivencia de la población fue de 4,35 años (IC 95% 3,94 a 4,56), la incidencia de mortalidad fue 13,9 por 100 pacientes año (IC 95% 12,76 a 15,18), una razón plaqueta/linfocito ≥140 no se asoció a mortalidad, pero cuando se toma como punto de corte la mediana de razón plaqueta/linfocito (≥166) de la población en el análisis multivariado el HR fue 1,18 (IC 95% 1,03-1,4, p=0,021). **Conclusiones:** la razón plaqueta/linfocito ≥166 se asocia a mortalidad global, no hubo correlación con el punto de corte ≥140, se requiere mayor anormalidad en esta variable para observar una relación con mortalidad.

Palabras clave DeCS: diálisis peritoneal, plaquetas, linfocitos, inflamación.

Abstract

Introduction: Inflammation in patients in dialysis is associated with greater morbidity and mortality, the platelet/lymphocyte ratio ≥140 was associated in a study in dialysis population with high inflammatory markers such as ultrasensitive CRP, IL-6 and TNF-α, there are not studies that have explored whether this variable is related to mortality in patients on peritoneal dialysis. **Methods:** a retrospective cohort study, patients over 18 years incidents in peritoneal dialysis in Colombia between January 2011 and June 2015 with follow-up until June 2017 were extracted from the Renal Therapy Service (RTS) database, those patients with autoimmune diseases, steroid therapy, cancer, hematological diseases and active infection were excluded, platelet/lymphocyte ratio was calculated of first hemogram after 90 days of began peritoneal dialysis, the outcome of interest was mortality**. Results:** 1798 patients included in the final analysis, 512 deaths during the follow-up, the average survival of the population was 4.35 years (95% CI 3.94 to 4.56), the incidence of mortality was 13.9 per 100 patients year (95% CI 12.76 to 15.18), a platelet/lymphocyte ratio ≥140 was not associated with mortality, a cutoff point of ≥166 in the multivariate analysis was a risk factor for mortality HR 1.18 (95% CI 1.03-1.4, p = 0.021). **Conclusions:** platelet/lymphocyte ratio ≥166 is associated with overall mortality, there was no correlation with the cut-off point ≥140, a greater abnormality is required in this variable to observe a relationship with mortality.

Keywords: peritoneal dialysis, platelets, lymphocytes, inflammation

Contenido

1. Justificación 8
2. Planteamiento del problema 9
2.1 Pregunta de investigación 10
3. Marco teórico 10
3.1.1 Fisiopatología de los índices hematológicos 10
3.1.2 Cálculo de la razón plaqueta/linfocito 10
3.1.3 Evidencia de los índices hematológicos en enfermedad renal crónica 10
3.1.4 Razón plaqueta linfocito en otras poblaciones 11
3.1.5 Valores normales en población general 12
4. Objetivos 13
4.1 Objetivo general 13
4.2 Objetivos específicos 13
5. Metodología 13
5.1 Diseño de investigación 13
5.2 Población y tamaño de la muestra: 13
5.3 Criterios de inclusión 14
5.4 Criterios de exclusión: 14
5.5 Control de sesgos 15
5.6 Procedimiento de recolección de la información 15
5.6.1 Definición de variables 16
5.7 Análisis estadístico 20
6. Consideraciones éticas 20
7. Resultados 21
7.1 Selección de pacientes 21
7.2 Caracterización de la población 21
7.3 Análisis de supervivencia y mortalidad 24
7.3.1 Análisis de riesgos proporcionales (regresión de Cox) 25
7.3.2 Análisis subgrupo de causa de muerte cardiovascular 26
8. Discusión 27
9. Conclusiones 28
Bibliografía 28

Lista de Figuras

Figura 1. Selección de pacientes. 21

Figura 2. Kaplan Meier punto de corte PLR 140 24

Figura 3. Kaplan Meier punto de corte PLR mediana 25

Figura 4.Kaplan Meier mortalidad cardiovascular 26

Lista de tablas.

Tabla 1. Tamaño de muestra. 14
Tabla 2. Variables seleccionadas y definición. 16
Tabla 3. Características de la población. 22
Tabla 4. Causas de enfermedad renal crónica. 22
Tabla 5. Antecedentes de la población. 23
Tabla 6. Mortalidad registrada durante el seguimiento. 23
Tabla 7. Causas de muerte agrupadas. 23
Tabla 8. Resultados de análisis multivariado 25

1. Justificación

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes en terapia de reemplazo renal tanto en modalidad de hemodiálisis como en diálisis peritoneal, se han definido factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, entre los últimos se incluyen la anemia, anormalidades en el metabolismo mineral-óseo y la inflamación. Las consecuencias de la inflamación crónica en pacientes en diálisis se manifiestan como desnutrición, resistencia a la eritropoyetina y aterosclerosis acelerada, existen múltiples estudios que confirman el valor pronóstico de la inflamación en la diálisis peritoneal medida a través de la proteína C reactiva e interleucina 6, lamentablemente estos marcadores no siempre están disponibles para el seguimiento de los pacientes principalmente por los costos adicionales que conllevan para el sistema de salud, es por eso que en los últimos años han surgido nuevas formas de establecer si el paciente se encuentra en un estado inflamatorio siendo los índices hematológicos razón neutrófilo/linfocito y razón plaqueta/linfocito fácilmente extraídos de un hemograma y de bajo costo.

Los índices hematológicos fueron concebidos inicialmente en población oncológica como predictores de mortalidad en diversos tumores y posteriormente se validaron en diversas enfermedades cardiovasculares. La plausibilidad biológica parte de la alteración en las líneas celulares que sucede en estados inflamatorios, donde se observa un aumento de los neutrófilos y las plaquetas, así como una disminución del número de linfocitos mediada por el cortisol, se usan índices en vez de los valores absolutos por separado del conteo de estas células dado que los primeros son menos susceptibles a alterarse por el estado de hidratación del paciente. La literatura disponible a la fecha indica que la razón neutrófilo/linfocito aumentada se relaciona con mayor mortalidad global y cardiovascular en pacientes tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal, pero a la fecha no hay un estudio que indique que la razón plaqueta/linfocito sea un factor asociado a mortalidad global y cardiovascular en diálisis peritoneal, es por eso que el objetivo del presente estudio es determinar si este índice hematológico es un predictor de mortalidad global y cardiovascular en la esta población.

Por último, establecer si un paciente en diálisis peritoneal cursa con inflamación sistémica permite establecer medidas que conduzcan a controlar dicho proceso, como mantener la

simbiosis intestinal, optimizar el estado hídrico, maximizar las medidas para preservar la función residual y medidas farmacológicas como el uso de estatinas.

2. Planteamiento del problema

La inflamación ha cobrado importancia como factor de riesgo cardiovascular en población con enfermedad renal crónica, agrupándose en el denominado síndrome de desnutrición-inflamación-aterosclerosis (1), la prevalencia de inflamación sistémica en diálisis peritoneal varía entre 12 a 65% (2), los marcadores tradicionales utilizados para determinar la presencia de inflamación son la PCR, TNF-α y la IL-6, que en varios estudios han demostrado asociarse con mortalidad global y cardiovascular en diálisis peritoneal (3, 4, 5, 6).

Existen múltiples causas que generan inflamación en los pacientes en diálisis peritoneal, en primer lugar la disminución de la capacidad de excreción de moléculas proinflamatorias por el riñón, junto con la alteración en la respuesta inmune que genera un ambiente urémico con un aumento en la generación de citocinas secundario (7), adicionalmente la sobrecarga hídrica (8), el efecto de cuerpo extraño del catéter peritoneal junto con el biofilm que se puede generar en el mismo (1), los episodios de peritonitis y el aumento en la exposición a lipopolisacárido bacteriano (9, 10), así como la solución a la que se expone el peritoneo que suele ser de pH ácido y concentraciones elevadas de glucosa (11) en conjunto contribuyen a generar un estado de inflamación sistémica.

Conocer el estado de inflamación de los pacientes en diálisis peritoneal no es sencillo dado que los marcadores utilizados son costosos además algunos no están disponibles, es por eso que desde hace algunos años aparecen índices derivados del hemograma como potenciales marcadores, estos tienen la ventaja que su cálculo es sencillo y derivan de un examen que rutinariamente se realiza a la población durante el seguimiento en la consulta externa. Entre estos se resaltan la razón neutrófilo/linfocito y la razón plaqueta/linfocito, a la fecha no hay literatura que describa si esta última se asocia a mayor mortalidad global y cardiovascular en diálisis peritoneal.

2.1 Pregunta de investigación

¿Se asocia la razón plaqueta/linfocito medida en un hemograma después de los 90 días de iniciar la terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal con mortalidad global?

3. Marco teórico

3.1.1 Fisiopatología de los índices hematológicos

La activación del sistema inmune causada por la inflamación altera el hemograma generando un aumento en los glóbulos blancos en su componente de neutrófilos y en el número de plaquetas (12), adicionalmente estas últimas liberan mediadores proinflamatorios como citocinas y al ser activadas estimulan la formación de trombos (13) perpetuando el estado inflamatorio. Por otro lado la liberación de cortisol en respuesta al estrés genera una disminución en el conteo de linfocitos (14), los valores absolutos de estas células medidas en el hemograma han demostrado ser útiles como factores pronósticos pero tienen la limitante que pueden verse afectados por el estado de hidratación del paciente al momento de tomar la muestra (13), para sortear dicho inconveniente se utilizan los ratios o razones que son más confiables que tomar valores individuales del hemograma. Por lo anterior se deduce que en estados inflamatorios se encontraran conteos de linfocitos bajos con conteos plaquetarios y de neutrófilos elevados.

3.1.2 Cálculo de la razón plaqueta/linfocito

Para el cálculo de la razón plaqueta/linfocito se toman los valores absolutos de plaquetas y linfocitos arrojados por el hemograma y se dividen, la interpretación es que entre más elevado sea el índice mayor probabilidad de encontrarse en un estado inflamatorio (13).

3.1.3 Evidencia de los índices hematológicos en enfermedad renal crónica

La razón plaqueta/linfocito y neutrófilo/linfocito se describe inicialmente en pacientes oncológicos como predictores de mortalidad (15), posteriormente se publican trabajos en otras áreas incluyendo enfermedad renal crónica.

En cuanto a la razón neutrófilo/linfocito (NLR) ha demostrado ser un predictor de mortalidad global y cardiovascular en diálisis peritoneal en un estudio en 138 pacientes en Guangzhou-China con 60 controles sanos, se observó que la media de NLR en el grupo de pacientes fue de 3,5 contra 1,5 en los controles, tomando la mediana de NLR como punto de corte encontraron que en la curva de Kaplan-Meier aquellos por arriba de la mediana tenían una supervivencia global de 65% a los 3 años versus una supervivencia de 85% respecto a los pacientes bajo la mediana (16). También se ha publicado un estudio en pacientes en hemodiálisis que incluyo 268 pacientes en Beijing-China que fueron seguidos por 36 meses e incluyo mediciones adicionales como variables ecocardiográficas, la presencia de placas en las carótidas, PCR, albúmina entre otros y encontró que los pacientes con muerte cardiovascular tenían NLR mayores 4,67 contra 2,96 de los supervivientes, comportamiento que también se encontró para mortalidad global NLR 4 vs 3 (17). En otro estudio la NLR ≥1,94 se relacionó con proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 y 4 ambulatorios (18).

La razón plaqueta/linfocito (PLR) por su parte se ha estudiado en resistencia a la eritropoyetina encontrándose que predice mejor la resistencia que la NLR (19). Así mismo hay estudios que han utilizado ambas razones, en especial uno que incluyó 62 pacientes en enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo tanto en diálisis peritoneal como en hemodiálisis que llevaban más de seis meses en sus programas, a estos sujetos se les realizó una medición de niveles de PCR ultrasensible, IL-6 y TNF-α y encontraron que la PLR ≥140 se relacionaba con mayores niveles de estos marcadores inflamatorios respecto al grupo con PLR <140 (20).

3.1.4 Razón plaqueta linfocito en otras poblaciones

En enfermedad cardiovascular se han publicado hallazgos en pacientes con infarto con y sin elevación del ST. Azab y cols en 2012 tomaron el hemograma realizado en la primera hora de admisión de pacientes con infarto sin elevación del ST para calcular la PLR, la dividieron en tertiles (PLR <118, 118 a 176 y >176) e incluyeron variables adicionales como falla cardiaca, enfermedad coronaria previa, diabetes mellitus, puntaje GRACE, enfermedad renal crónica, historia de enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular e

índice de masa corporal para ajustarlas en el análisis tras lo cual concluyeron que la PLR permanecía como un predictor de mortalidad a 4 años con HR 1,65 (IC 1,08 a 2,51 p=0,02) entre el tercer y primer tertil, igualmente en el grupo de PLR >176 encontraron que los tratados con antiagregación dual presentaron menor mortalidad que aquellos en monoterapia (21). En infarto con elevación del ST Ugur y cols describen 639 pacientes llevados a angiografía coronaria, dividieron la población en dos grupos uno con PLR elevada >174,9 (tercer tertil) y PLR baja ≤174,9 (primer y segundo tertiles) encontrando que a seis meses la mortalidad global era de 7% vs 3% en los grupos de PLR alto y bajo respectivamente con un OR de 2,51 (IC 95% 1,058 a 5,95 p=0,03), además los eventos cardiovasculares como reinfarto, falla cardiaca, requerimiento de vasopresor, arritmias ventriculares serias y uso dispositivos de asistencia ventricular fueron más frecuentes en el grupo PLR alto (22). También en infarto con elevación del ST un estudio adicional con 634 pacientes encontró que la PLR >144 fue un factor independiente de mortalidad cardiovascular intrahospitalaria con HR de 2,16 (IC 95% 1,16 – 4 p=0,014) (23).

Por otro lado, Durmus y cols desarrollaron un estudio con 56 casos de falla cardiaca y 40 controles sanos a quienes realizaron un seguimiento telefónicamente por un promedio de 12 meses concluyendo que la PLR era más elevada en los casos que los controles 197 vs 140 aunque con la limitante de un tamaño de muestra reducido (24).

Finalmente, en el tromboembolismo pulmonar agudo se describe un estudio de cohorte de 248 adultos que no demostró que la PLR sea un predictor de mortalidad a 30 días, aunque en el mismo estudio la NLR superior a 5,99 logro significancia estadística tras el análisis multivariado (25). También se ha utilizado la PLR como prueba diagnóstica comparándolo contra PESI (pulmonary embolism severity index) con una curva ROC que encontró ≥149 como el mejor punto de corte para predecir PESI elevado con un ABC de 0,86 (26).

3.1.5 Valores normales en población general

Por ahora no es sencillo hablar de valores normales en población general pero el mejor estudio que puede responder dicha pregunta hasta el momento es el realizado en China donde se tomó una cohorte retrospectiva de 24029 sujetos definidos como sanos tras el

análisis. La conclusión de los autores es que la PLR varia por edad, determinando un IC 95% entre los 18 a 65 años de 61 a 179 y en mayores de 65 un IC 95% de 55 a 179, como dato adicional se determinó que la NLR varia por edad y sexo adicionalmente (27). Para efectos del presente estudio conviene considerar en la población renal en terapia de reemplazo un valor de PLR≥140 como punto de corte basado en el estudio de Turkmen (20).

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

- Determinar la asociación entre el índice hematológico plaqueta/linfocito y mortalidad global en pacientes incidentes en diálisis peritoneal.

4.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población a estudio.
- Determinar la frecuencia del evento del desenlace mortalidad global.
- Evaluar la asociación entre la razón plaqueta linfocito con el desenlace mortalidad global ajustado por las variables edad, sexo, niveles de albúmina, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, falla cardíaca, obesidad.

5. Metodología

5.1 Diseño de investigación

Estudio observacional analítico sobre una cohorte con orientación temporal retrospectiva.

5.2 Población y tamaño de la muestra:

La población a estudio son pacientes mayores de 18 años, incidentes en un programa de diálisis peritoneal crónica, con al menos 90 días de tratamiento, atendidos en la red de clínicas renales en Renal Therapy Services Colombia.

Para el cálculo del tamaño de muestra se asume un HR de 1.5 para mortalidad y una prevalencia del evento de 12.7% basado en el estudio de Sanabria y Cols (28), con un poder del 80%, confianza del 95% y nivel de significancia alfa de 0.05 el número de eventos de mortalidad requeridos 164, adicionando un 10% por probables pérdidas N=180, el cálculo fue el siguiente:

Cox Regression

Numeric Results

Power	Sample Size (N)	Reg. Coef. (B)	S.D. of X1 (SD)	Event Rate (P)	R-Squared X1 vs Other X's (R2)	Two-Sided Alpha	Beta
0,80193	164	0,4055	1,5000	0,1300	0,0000	0,05000	0,19807

References

Hsieh, F.Y. and Lavori, P.W. 2000. 'Sample-Size Calculations for the Cox Proportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates', Controlled Clinical Trials, Volume 21, pages 552-560.

Schoenfeld, David A. 1983. 'Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model', Biometrics, Volume 39, pages 499-503.

Tabla 1 Tamaño de muestra.

Teniendo en cuenta el planteamiento de un modelo predictivo, se considerarán 8 variables independientes, se requiere un mínimo de 80 eventos de muerte en la población en mención por lo anterior se considera incluir todos los pacientes incidentes entre enero 1 de 2011 al 30 de junio de 2016 que cumplan con los criterios de elegibilidad alrededor de 2300 pacientes.

5.3 Criterios de inclusión

- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años.
- Pacientes en diálisis peritoneal con un hemograma disponible en los primeros seis meses de ingresar al programa de diálisis para el cálculo de la PLR.
- Pacientes en diálisis peritoneal incidentes entre enero 1 de 2011 a junio 30 de 2015.

5.4 Criterios de exclusión:

- Peritonitis u otro estado infeccioso al momento de toma de muestras o en los 3 meses previos.

- Enfermedad hematológica o malignidad hematológica de base que altere la PLR.
- No disponibilidad de hemograma después de los 90 días de ingreso a la terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal de Renal Therapy Service.
- Cáncer activo o quimioterapia reciente.
- Enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica.
- Uso de esteroides al momento de toma de hemograma.
- Antecedente de transfusión en los 15 días previos a la toma de hemograma.
- Cirrosis o enfermedad hepática avanzada.
- Indicaciones no urémicas de diálisis peritoneal.

5.5 Control de sesgos

De información: no se incluyeron aquellos pacientes de los cuales no se tenía información sobre la causa de muerte.

De selección: se incluyeron pacientes incidentes en diálisis peritoneal en el intervalo de tiempo determinado, se tomarán los valores del primer hemograma después de los primeros 90 días de encontrarse en diálisis peritoneal, tiempo que se considera ya el paciente está consolidado en su terapia peritoneal dado se espera que un número no despreciable de pacientes habrá recibido previamente hemodiálisis.

5.6 Procedimiento de recolección de la información

El formato de Recolección se realizó en Microsoft Excel. El periodo de inicio definido para la cohorte es 1 enero de 2011, ingresaron todos los pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad, la información fue obtenida de lectura de la historia clínica electrónica Renir® y Versia® para cada sujeto de investigación. El último paciente podía ingresar el 30 junio de 2015 con el fin de garantizar un potencial de seguimiento de 2 años. El seguimiento de la cohorte finalizó el 30 junio de 2017. La identificación y datos de los pacientes se encriptaron para salvaguardar la seguridad de la información.

5.6.1 Definición de variables

Tabla 2. Variables seleccionadas y definición.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	CÓDIGO Y NIVEL OPERATIVO	NATURALEZA Y NIVEL DE MEDICIÓN	TIPO
Identificación	Código asignado para proteger identidad del paciente para el análisis de datos	Números naturales	Cualitativa	Nominal
Edad	Tiempo de vida del paciente en años cumplidos al momento del ingreso al estudio	Años cumplidos	Cuantitativa	Continua
Sexo	Clasificación de género registrado de la historia clínica	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa	Nominal
Peso	Registrado al inicio de la terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal	Kilogramos	Cuantitativa	Continua
Índice de masa corporal	Número derivado de la división del peso en kg sobre la estatura en metros cuadrados	kg/m2	Cuantitativa	Continua
Causa de enfermedad renal crónica	Diagnóstico registrado en historia clínica como causa principal de falla renal crónica	Nombre del diagnóstico	Cualitativa	Nominal
Tipo de diálisis peritoneal	Definida en historia clínica	1. DPCA 2. DPA	Cualitativa	Nominal

Fecha_inicioDP	Fecha de ingreso al programa de DP	dd/mm/yyyy	Cualitativa	Ninguna
Función renal residual	Producción de orina mayor a 100L/día reportada en historia clínica	1. Si 0. No	Cualitativa	Dicotómica
Kt/V	Registrado en historia clínica	Numero decimal	Cuantitativa	Continua
Mortalidad	Estado del paciente al final del periodo de seguimiento	1. Si 0. No	Cualitativa	Dicotómica
Fecha_muerte	Fecha de muerte	dd/mm/yyyy	Cualitativa	Ninguna
Mortalidad cardiovascular	Mortalidad atribuible a falla cardíaca, infarto agudo de miocardio, muerte súbita o ataque cerebrovascular	1. Si 0. No	Cualitativa	Dicotómica
Fin_seguimiento	Motivo por el cual se finaliza el seguimiento en la cohorte	1= Muerte 2=Perdida de seguimiento 3= Cambio asegurador/prestador 4= Trasplante 5= Recupera Función 6= Cambio a HD	Cualitativa	Politómica
Antecedente de Hipertensión Arterial	Registro de Hipertensión arterial anotado en los antecedentes o diagnósticos de la historia clínica	1. Si 0. No	Cualitativa	Dicotómica

	antes del ingreso a diálisis peritoneal			
Antecedente de Diabetes Mellitus	Registro de DM anotado en los antecedentes o diagnósticos de la historia clínica antes del ingreso a diálisis peritoneal	1. Si 0. No	Cualitativa	Dicotómica
Antecedente de síndrome de Falla Cardíaca y/o fracción de eyección deprimida	Registro de falla cardiaca en los antecedentes o diagnósticos de la historia clínica antes del ingreso a diálisis peritoneal	1. Si 0. No	Cualitativa	Dicotómica
Antecedente de enfermedad coronaria y/o Infarto agudo de miocardio	Registro de Infarto de miocardio y/o enfermedad coronaria anotado en los antecedentes o diagnósticos de la historia clínica antes del ingreso a diálisis peritoneal	1. Si 0. No	Cualitativa	Dicotómica
Antecedente de enfermedad cerebrovascular	Registro de evento cerebrovascular anotado en los antecedentes o diagnósticos de la historia clínica antes del ingreso a diálisis peritoneal	1. Si 0. No	Cualitativa	Dicotómica

Albúmina	Nivel de albúmina al ingreso al programa de diálisis peritoneal	gr/dL	Cuantitativa	Continua
Hemoglobina	Valor de hemoglobina registrado en primer hemograma después de los 90 días de inicio de terapia de diálisis peritoneal	gr/dL	Cuantitativa	Continua
Hematocrito	Valor de hematocrito registrado en primer hemograma después de los 90 días de inicio de terapia de diálisis peritoneal	%	Cuantitativa	Continua
Conteo de plaquetas	Valor de plaquetas absoluto registrado en primer hemograma después de los 90 días de inicio de terapia de diálisis peritoneal	Miles por microlitro	Cuantitativa	Continua
Conteo de linfocitos	Valor tomado de neutrófilos registrado en primer hemograma después de los 90 días de inicio de terapia de diálisis peritoneal	Numero por microlitro	Cuantitativa	Continua

Relación plaqueta linfocito alterada	Valor resultante de dividir el número absoluto de plaquetas sobre linfocitos en el primer hemograma obtenido después de 90 días en diálisis peritoneal con valor ≥140	1. Si 0. No	Cualitativa	Dicotómica

5.7 Análisis estadístico

Estadística descriptiva: la base de datos en Excel se importó a STATA 14 para el análisis, para las variables categóricas se describieron las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y de dispersión teniendo en cuenta su distribución.

Se estimó la incidencia para la mortalidad global con su respectivo intervalo de confianza del 95%.

Estadística analítica: Para evaluar los factores asociados al desenlace clínico de mortalidad en esta población realizó un análisis de riesgo proporcionales de Cox dado que cumplió con los supuestos. El modelo realizado fue el siguiente:
Variable dependiente: Mortalidad
Variable independiente: Razón plaqueta/linfocito
Covariadas: edad, sexo, niveles de albúmina, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, falla cardíaca, obesidad.
Se realizó un análisis adicional con el subgrupo de mortalidad cardiovascular que por no cumplir supuestos de Cox se analizó mediante un modelo paramétrico de Gompetz.

6. Consideraciones éticas

La realización de este trabajo de investigación tuvo como lineamientos éticos las consideraciones internacionales de la Declaración de Helsinki, y el informe Belmont. Este

estudio no presentó ningún tipo de riesgo físico ni psicológico para los pacientes. Se utilizaron datos de la historia clínica y no se realizó ningún tipo de intervención sobre el paciente, los datos de identificación del paciente fueron protegidos mediante la asignación de un código para el análisis de resultados. Por lo tanto, según reglamentación colombiana, dada por el Ministerio de Salud a través de la resolución 8430 de 1993 se consideró una investigación SIN RIESGO, que no requiere consentimiento informado. El protocolo de investigación contó con el aval del comité de ética del RTS.

7. Resultados

7.1 Selección de pacientes

Entre enero de 2011 y junio de 2015 se registraron 3094 pacientes incidentes en diálisis peritoneal, se excluyeron 658 por no contar con las variables hematológicas de interés, 105 por diagnóstico previo de cáncer o enfermedades hematológicas malignas, 234 por diagnóstico de enfermedad autoinmune o uso de esteroides, 22 por ser menores de 18 años y 277 por egresar del programa antes de 90 días de ingreso al mismo, se incluyeron para el análisis final 1798 pacientes.

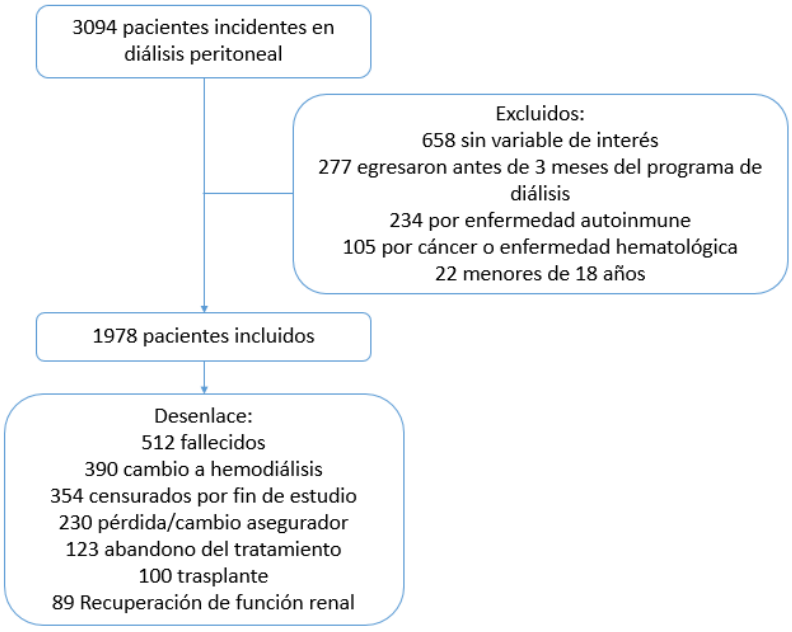

Figura 1. Selección de pacientes. 1

7.2 Caracterización de la población

Se incluyeron 1798 pacientes en el análisis final, 1013 (56,3%) hombres y 785 (43,7%) mujeres, con una mediana de edad 62 años, mediana de 3,5 gr/dL para albúmina, mediana de 956mL/día para el volumen urinario, media de 11,9 gr/dL para hemoglobina, ver tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 23 meses, con un mínimo de 2 meses y máximo de 66 meses.

Tabla 3. Características de la población.

Característica	**Media**	**Mediana**
Edad (años)	60,5	62,2
Plaquetas	287536	275000
Linfocitos	1753	1640
Razón plaqueta/linfocito	189,3	166,5
Hemoglobina gr/dL	11,87	11,9
Hematocrito %	36,4	36,6
Albúmina gr/dL	3,54	3,59
Volumen urinario 24/horas mL	956	830

Las principales causas de enfermedad renal fueron diabetes con 53,3%, hipertensión arterial con 21,1%, causa desconocida 18,5%, obstructiva 1,8%, enfermedad poliquística renal 1,6% y menor a 1% causas congénitas, pielonefritis crónica, nefritis tubulointersticial y traumáticas. Respecto a la modalidad de diálisis 1178 pacientes correspondían a CAPD (65,5%) mientras 620 (34,5%) a APD. Los antecedentes de hipertensión estuvieron en 73,4%, diabetes mellitus en 58,6%, enfermedad coronaria en 5,6%, enfermedad cerebrovascular en 1,1% y falla cardiaca en 4,5%.

Tabla 4. Causas de enfermedad renal crónica.

Causa	**Frecuencia**	**Porcentaje**
Diabetes mellitus	962	53,5
Hipertensión Arterial	379	21,1
Desconocida	333	18,5
Obstructiva	68	3,8
Enfermedad Renal Poliquística	29	1,6
Nefritis Tubulointerstical Crónica	15	0,8
Congénita	10	0,6

Causa	Frecuencia	Porcentaje
Pielonefritis Crónica	1	0,1
Traumática	1	0,1
Total	**1798**	**100,0**

Tabla 5. Antecedentes de la población.

Antecedentes	Total	Porcentaje
Hipertensión arterial	1320	73,4
Diabetes mellitus	1053	58,6
Falla cardiaca	81	4,5
Ataque cerebrovascular	19	1,1
Enfermedad coronaria	100	5,6

Las causas de agrupadas de muerte registradas fueron en orden de frecuencia cardiocerebrovasculares (306), infecciosas (126), otras (52), respiratorias (15), metabólicas (11) y trauma (3). Adicionalmente durante el seguimiento hubo 230 (12,8%) pacientes perdidos o con cambio de asegurador, 123 (6,8%) con abandono o suspensión del tratamiento, 89 (4,5%) con recuperación de la función renal, 100 (5,6%) llevados a trasplante, 390 (21,7%) que se llevaron a hemodiálisis y 354 (19,7%) fueron censurados por finalización del periodo propuesto de seguimiento.

Tabla 6. Mortalidad registrada durante el seguimiento.

	Frecuencia	Porcentaje
Vivos	1286	71,5
Fallecidos	512	28,5
Total	1798	100,0

Tabla 7. Causas de muerte agrupadas.

Causa	Frecuencia	Porcentaje
Cardiocerebrovascular	306	59,8
Infecciosas	126	24,6
Otros	51	10,0
Respiratoria	15	2,9
Metabólica	11	2,1
Trauma	3	0,6
Total	**512**	**100,0**

7.3 Análisis de supervivencia y mortalidad

El tiempo aportado para este desenlace por la cohorte fue de 3677,79 años. Hubo 512 eventos de muerte entre los 1798 pacientes ingresados para una tasa de mortalidad de 13,9 por 100 pacientes/año (IC 95%: 12,7 - 15,1). El tiempo medio a el evento fue 4,35 años (IC 95% 3,94-4,56). Para el análisis de mortalidad se tomó como punto de corte la relación plaqueta linfocito ≥ 140, el análisis bivariado no evidenció asociación de este punto de corte con mortalidad (Chi cuadrado 0,417, p=0,547), al igual que la curva de Kaplan-Meier como se puede evidenciar en la figura 2.

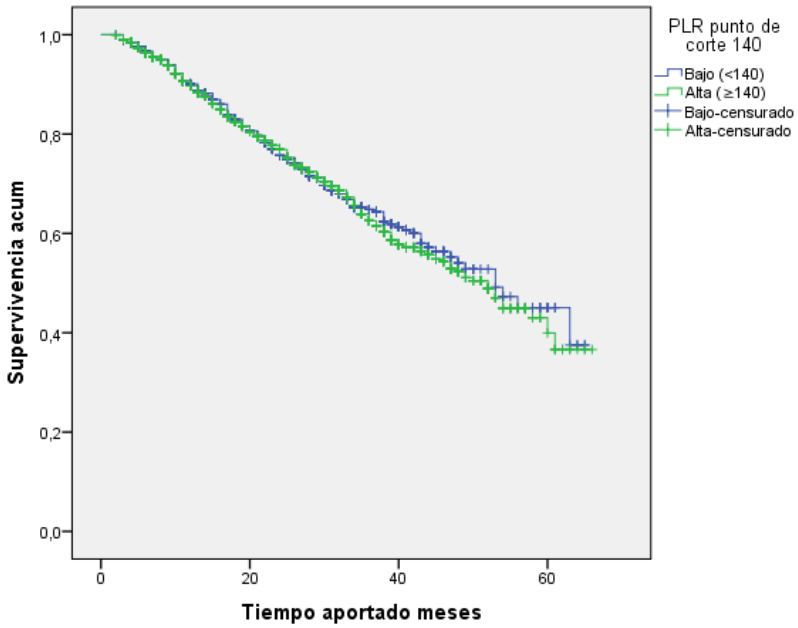

Figura 2. Kaplan Meier punto de corte PLR 140

Se consideró entonces realizar un segundo análisis donde se tomó como punto de corte la mediana de la población que fue una razón plaqueta/linfocito de 166, con dicho punto de corte en el análisis bivariado se observó relación estadísticamente significativa con mortalidad y estar en el grupo mayor o igual a la media (Chi cuadrado 7,38, P=0,007), se construyó una curva Kaplan Meier en la que el 50% de la población con razón plaqueta/linfocito ≥ 166 tuvo una supervivencia de 47 meses aproximadamente respecto a una supervivencia de 55 meses para aquellos con razón plaqueta/linfocito <166 (p=0,02).

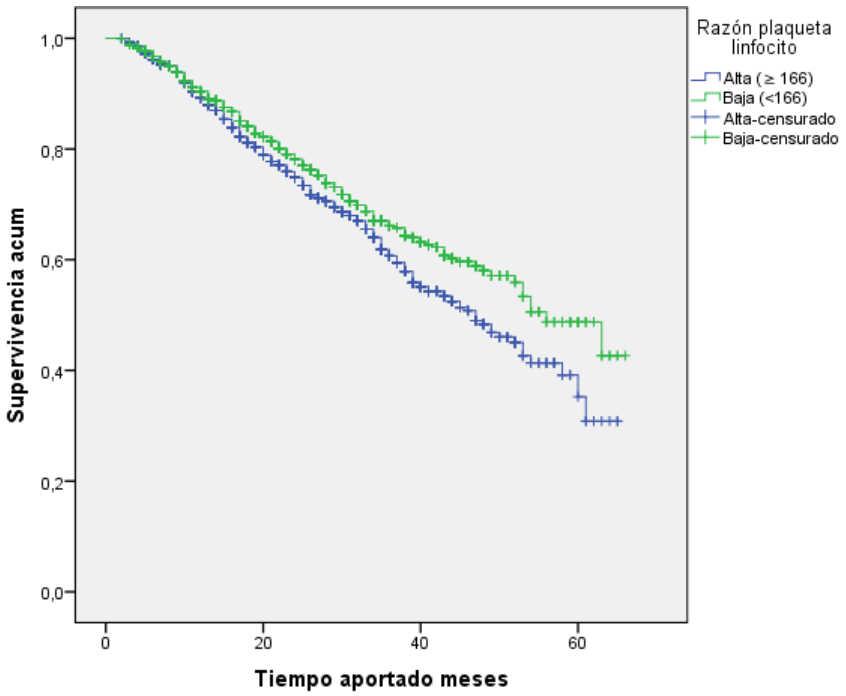

Figura 3. Kaplan Meier punto de corte mediana (PLR ≥|160)

7.3.1 Análisis de riesgos proporcionales (regresión de Cox)

Para el análisis multivariable se consideraron como variables independientes la razón plaqueta/linfocito mayor o igual a la mediana (≥166), edad, sexo, IMC, hipertensión arterial, diabetes mellitus, falla cardiaca, enfermedad coronaria enfermedad cerebrovascular y la albúmina, se realizó un análisis multivariado con el método de regresión de Cox dado cumplió el modelo los supuestos, donde se encontró que tener una razón plaqueta/linfocito por arriba de la mediana es decir ≥166 se asociaba con mortalidad con HR 1,2 (IC 95% 1,03-1,46, p=0,021) ver tabla 6. Las variables que mejor predecían el modelo fueron diabetes mellitus, falla cardiaca y albúmina.

Tabla 8. Resultados de análisis multivariado

Variable	HR	IC 95%	Significancia
Mediana de razón plaqueta/linfocito (≥166)	1,22	1,03-1,46	0,021
Antecedente de enfermedad coronaria	1,3	0,92-1,83	0,132
Antecedente de falla cardiaca	1,8	1,2-2,64	0,001
Antecedente de enfermedad cerebrovascular	1,5	0,72-3,25	0,257
Antecedente de hipertensión arterial	0,85	0,70-1,03	0,11
Antecedente de diabetes mellitus	1,9	1,57-2,31	<0,000
Obesidad	1,01	0,79-1,29	0,903
Albúmina	0,38	0,33-0,45	<0,000

7.3.2 Análisis subgrupo de causa de muerte cardiovascular

Dado que la literatura asocia la razón plaqueta/linfocito con mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular se realizó un análisis de este subgrupo de pacientes teniendo como evento mortalidad de causa cardiovascular (306 pacientes en la cohorte), no se encontraron diferencias en las curvas de supervivencia, el análisis multivariado se realizó por el método de Gompetz porque no se cumplieron los supuestos para aplicar Cox. En el multivariado la relación plaqueta/linfocito mayor o igual a la mediana no se asoció a mortalidad HR 1,04 con intervalo de confianza no significativo (IC 95% 0,83-1,3, p=0,7), con mortalidad cardiovascular se encontraron como variables asociadas antecedente de diabetes mellitus HR 1,66 (IC 95% 1,29-2,15, p<0,000), edad HR 1,03 (IC 95% 1,02-1,04, p=0,000) y antecedente de falla cardiaca HR 1,88 (IC 95% 1,22-2,91, p=0,004), y como variable protectora la albúmina con HR 0,44 (IC 95% 0,35-0,54, p=0,000).

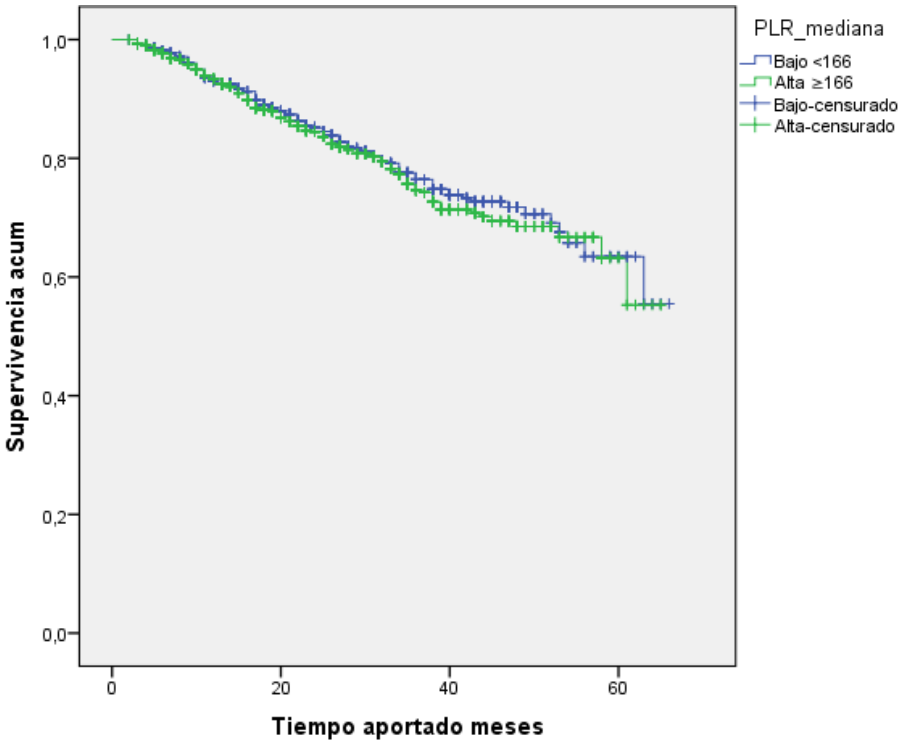

Figura 4.Kaplan Meier mortalidad cardiovascular

8. Discusión

En este estudio se encontró que la razón plaqueta/linfocito mayor o igual a la mediana (≥166) de la población se asocia con mortalidad HR 1,2 (IC 95% 1,03-1,46, p=0,021), el punto de corte seleccionado de la literatura de 140 con base a la asociación con marcadores inflamatorios no fue estadísticamente significativo, otros estudios han evidenciado que alteraciones más severas con valores superiores a 300 se relacionan con mortalidad (29) pero en población en hemodiálisis, los datos en mortalidad en población en terapia de reemplazo renal son pues escasos, hasta el momento no hemos encontrado un estudio que se haya realizado selectivamente en población en diálisis peritoneal. La plausibilidad biológica radica en que las plaquetas no solo tienen un papel en la hemostasia sino en la respuesta inflamatoria sistémica y local, si a esto se suma el número de linfocitos se obtiene un marcador de inflamación barato y potencialmente útil.

Actualmente no hay valor definido como normal para los índices hematológicos plaqueta/linfocito o neutrófilo/linfocito, por un estudio en China en población sana la mediana de plaqueta/linfocito encontrada fue 108 con un 50% de los datos entre 89 y 132 (27), por lo que se podría decir que la mediana de la población en diálisis peritoneal de este estudio tiene un valor significativamente más elevado que la población sana.

Se encontraron como principales causas de enfermedad renal crónica la nefropatía diabética e hipertensión arterial, seguida por causa desconocida (no asociada a factores de riesgo tradicionales) epidemiología que es similar a la de otras descripciones a nivel mundial donde la enfermedad renal de causa desconocida puede llegar a ser hasta del 50% (30, 31).

Otros estudios no solo han encontrado relación de PLR elevada con mortalidad sino con comorbilidades y complicaciones como diabetes mellitus, enfermedad aterosclerótica, resistencia a la eritropoyetina y proteinuria (12, 13, 18, 19), si bien este estudio no evaluó relación con estos desenlaces es importante para estudios futuros al igual que determinar si el cambio de esta variable durante el seguimiento afecta el pronóstico a largo plazo.

Las limitaciones de este estudio son su carácter retrospectivo con una población muy seleccionada, que adicionalmente tuvo solo 354 pacientes que se censuraron por fin del

seguimiento contra un número de pérdidas de seguimiento significativas de 230, abandono de la terapia de 130 y cambio a modalidad de hemodiálisis en 390 pacientes, adicionalmente la base de datos dependió del registro de causa de muerte que el médico tratante considerara.

9. Conclusiones

En esta cohorte de pacientes se encontró que la razón plaqueta/linfocito por el punto de corte sugerido en la literatura de ≥140 que se asoció a marcadores inflamatorios elevados en población en hemodiálisis y diálisis peritoneal en Turquía, no se asoció a mortalidad global, se requirió una mayor anormalidad en el hemograma después de estar consolidados en la terapia de diálisis peritoneal para observar algún grado de asociación con la mortalidad global es decir se requirió aumentar el punto de corte a la mediana de población que fue de 166. El análisis de subgrupo de muerte cardiovascular no logró establecer relación con la razón plaqueta linfocito. La razón plaqueta/linfocito mayor o igual a 166 puede asociarse a mortalidad global en pacientes en diálisis peritoneal en Colombia.

Bibliografía

1. Kam-Tao P, Kit-Chung J, Mcintyre C. Inflammation and peritoneal dialysis. Semin Nephrol 2017;37:54-65.
2. ChoY, HawleyCM, JohnsonDW. Clinical causes of inflammation in peritoneal dialysis patients. Int J Nephrol 2014;2014:909373.
3. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui SF, et al. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? J Am Soc Nephrol. 2003;14:1871-9.
4. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin JM. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. Kidney Int. 2002;62:1417-22.
5. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1684-8.

6. Lambie M, Chess J, Donovan KL, Kim YL, Do JY, Lee HB, et al. Independent effects of systemic and peritoneal inflammation on peritoneal dialysis survival. J Am Soc Nephrol. 2013;24:2071-80.
7. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A, et al. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volumen status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:1708-16.
8. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet. 1999;353:1838-42.
9. Wong J, Vilar E, Farrington K. Endotoxemia in end-stage kidney disease. Semin Dial. 2015;28:59-67.
10. Lai KN, Lai KB, Chan TM, Lam CW, Li FK, Leung JC. Changes of cytokine profile during peritonitis inpatients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis. 2000;35:644-52.
11. Baroni G, Schuinski A, de Moraes TP, Meyer F, Pecoits-Filho R. Inflammation and the peritoneal membrane: causes and impact on structure and function during peritoneal dialysis. Mediators Inflamm. 2012;2012:912595.
12. 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.
13. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. Platelets. 2015;26:680-1.
14. Domanski L. Cortisol levels in blood of persons with acute myocardial ischemia and myocardial infarction. Ann Acad Med Stetin 1999;45:137-155.
15. Nakamura K, Nagasaka T, Nishida T. Neutrophil to lymphocyte ratio in pre-treatment phase of final line chemotherapy predicts the outcome of patients with recurrent ovarian cancer. Oncology Letters 2016;11:3975-3981.
16. An X, Mao HP, Wei X, Chen JH, Yang X, Li ZB, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts overall and cardiovascular mortality in maintenance peritoneal dialysis patients. Int Urol Nephrol. 2012;44:1521-8.

17. Han L, Xiangxue L, Ruifang X, Shixiang W. High Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Predicts Cardiovascular Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. Mediators Inflamm 2017;9327136.
18. 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;71:221-6.
19. Taymez DG, Ucar E, Turkmen K, Ucar R, Afsar B, Gaipov A, et al. The Predictive Value of Platelet/Lymphocyte Ratio in Hemodialysis Patients With Erythropoietin Resistance. Ther Apher Dial 2016;20:118-21.
20. Turkmen K1, 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.
21. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2012;34:326-34.
22. Çiçek G, Açıkgoz SK, Bozbay M, Altay S, Uğur M, Uluganyan M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio combination can predict prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Angiology 2015;66:441-7.
23. Temiz A, Gazi E, Güngör Ö, Barutçu A, Altun B, Bekler A1 et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. Med Sci Monit 2014;20:660-5.
24. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. Arq Bras Cardiol 2015;105:606–613.
25. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. BMC Cardiovascular Disorders 2016;16:123.

26. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Cetin M, Kiziltunc E, Cetin ZG, et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. Heart Lung 2015;44:340-3.
27. Meng X, Chang Q, Liu Y, Chen L, Wei G, Yang J et al. Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: A posteriori and big-data-based. J Clin Lab Anal 2017;e22228.
28. Sanabria M, Moreno J, Vesga J, Astudillo K, Bunch A, et al. Mortalidad observada versus esperada en una red de unidades de diálisis en Colombia. Acta Médica Colombiana 2017;42:106-111.
29. Kato A, Tsuji T, Sakao Y, et al. A comparison of systemic inflammation-based prognostic scores in patients on regular hemodialysis. Nephron Extra 2013;3:91-100.
30. Garcia-Garcia G, Jha V. Chronic kidney disease in disadvantaged populations Indian J Nephrol. 2015;25:65–69.
31. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives Lancet 2013;382:260-72.