



## Original breve

# Inflamación y adecuación de la hemodiálisis: ¿están los niveles de proteína C reactiva influidos por la dosis de diálisis recibida?

Francisco Valga<sup>a,b,\*</sup>, Tania Monzón<sup>c</sup>, Nicanor Vega-Díaz<sup>a,b</sup>,  
José Carlos Rodríguez-Pérez<sup>a,b</sup> y Sergio Ruiz-Santana<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

<sup>b</sup> Programa de Doctorado en Investigación en Biomedicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

<sup>c</sup> Centro de Hemodiálisis Avericum Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 7 de febrero de 2021

Aceptado el 6 de junio de 2021

On-line el 6 de julio de 2021

#### Palabras clave:

Adecuación

Dosis de diálisis

Hemodiálisis

Diálisis

Kt

Inflamación

Proteína C reactiva

Índice neutrófilo-linfocito

Índice plaqueta-linfocito

### RESUMEN

**Introducción:** La inflamación crónica y la subyacente comorbilidad cardiovascular aún son problemas vigentes en los pacientes en hemodiálisis crónica. Existen pocos estudios que comparen la «dosis de diálisis» (Kt/V) con el grado de inflamación del paciente. Nuestro objetivo principal fue determinar si existe una relación entre los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) y el Kt/V utilizando la dialisancia iónica.

**Métodos:** Estudio transversal multicéntrico. Se incluyeron 536 pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica. Se recogieron los niveles de PCR, el índice neutrófilo-linfocito y el índice plaqueta-linfocito. Se obtuvo el Kt por dialisancia iónica y el volumen de distribución de la urea mediante la fórmula de Watson. Se dividió la muestra en 2 grupos tomando como punto de corte la mediana de PCR y se comparó la adecuación de diálisis en cada uno. Finalmente, se realizó un modelo de regresión logística para determinar las variables de mayor influencia.

**Resultados:** La mediana de PCR fue 4,10 mg/L (q25-q75: 1,67-10). El Kt/V medio fue de 1,48 ± 0,308. El Kt/V fue menor en los pacientes incluidos en el grupo de inflamación alta (p = 0,01). En la regresión logística multivariante, los niveles «altos» de PCR tuvieron una correlación directa con el Log índice neutrófilo-linfocito (p < 0,001) e inversamente proporcional con los valores de albúmina sérica (p = 0,014), Kt/V (p = 0,037) y hierro sérico (p < 0,001).

**Conclusión:** La peor adecuación en términos de dosis de diálisis (valores de Kt/V más bajos) puede contribuir a un mayor grado de inflamación en los pacientes en hemodiálisis crónica.

© 2021 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/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fvalga@hotmail.com](mailto:fvalga@hotmail.com) (F. Valga).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.06.001>

0211-6995/© 2021 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/>).

## Inflammation and hemodialysis adequacy: Are C-reactive protein levels influenced by dialysis dose?

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Adequacy  
Dialysis dose  
Hemodialysis  
Dialysis  
Kt  
Inflammation  
C-reactive protein  
Neutrophil-lymphocyte ratio  
Platelet-lymphocyte ratio

**Introduction:** Chronic inflammation and the underlying cardiovascular comorbidity are still current problems in chronic hemodialysis patients. There are few studies comparing the “dialysis dose” (Kt/V) with the degree of inflammation in the patient. Our main objective was to determine whether there is a relationship between serum C-reactive protein (CRP) levels and the Kt/V using ionic dialysance.

**Methods:** Multicenter cross-sectional study. A total of 536 prevalent chronic hemodialysis patients were included. CRP levels, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio were collected. Kt was obtained by ionic dialysance and urea distribution volume was calculated from the Watson’s formula. The sample was divided into 2 groups, taking the median CRP as the cut-off point. Dialysis adequacy obtained in each group was compared. Finally, a logistic regression model was carried out to determine the variables with the greatest influence.

**Results:** Median CRP was 4.10 mg/L (q25-q75: 1.67-10) and mean Kt/V was  $1.48 \pm 0.308$ . Kt/V was lower in the patients included in the high inflammation group ( $P = .01$ ). In the multivariate logistic regression, the “high” levels of CRP were directly correlated with the Log neutrophil-lymphocyte ratio ( $P < .001$ ) and inversely proportional with serum albumin values ( $P = .014$ ), Kt/V ( $P = .037$ ) and serum iron ( $P < .001$ ).

**Conclusion:** The poorer adequacy in terms of dialysis doses (lower Kt/V values) may contribute to a higher degree of inflammation in chronic hemodialysis patients.

© 2021 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/>).

## Introducción

La «dosis de diálisis» es un concepto que está relacionado con la calidad de la hemodiálisis que recibe el paciente, siendo uno de los objetivos de la técnica; clásicamente, se ha medido mediante el Kt/V o el porcentaje de reducción de la urea. Ambos métodos tienen en común el uso de la determinación bioquímica de la urea tanto prehemodiálisis como posthemodiálisis. Se suele realizar mensual o bimestral, dependiendo del centro, y claramente no deja de ser un muestreo de lo que pasa en el resto de las sesiones<sup>1</sup>.

La introducción de monitores con capacidad para obtener el Kt mediante la dialisancia iónica ha permitido conocer la dosis de diálisis en cada sesión de forma continuada. Esto ha significado un salto cuantitativo en cuanto a la vigilancia de la calidad de la hemodiálisis que se brinda<sup>2</sup>. Cuando se normaliza el Kt en función del agua corporal total podemos obtener el Kt/V por dialisancia iónica. Este parámetro tiene una buena correlación con el Kt/V medido por la urea y una variabilidad intraindividual muy baja<sup>3,4</sup>.

En nuestro medio se cuenta con prestaciones de hemodiálisis de alta calidad: dializadores de alto flujo, mayor uso de técnicas de hemodiafiltración en línea y membranas con una mayor capacidad convectiva<sup>2</sup>, un hecho que contrasta con lo encontrado en otras realidades<sup>5</sup>, donde la infradiálisis es todavía un fenómeno frecuente y asociado a efectos indeseados, tales como la inflamación y la desnutrición.

Sin embargo, esta mejoría en la calidad de la hemodiálisis en nuestro medio no ha eliminado de forma definitiva el

problema de la inflamación en estos enfermos. Esto se debe, probablemente, a las comorbilidades cardiovasculares, la persistencia de determinadas toxinas urémicas, infecciones, sobrecarga de volumen, biocompatibilidad de la membrana de diálisis, el catéter como acceso vascular y a la enfermedad renal *per se*<sup>6,7</sup>.

Más aún, los parámetros relacionados con la inflamación, tales como la proteína C reactiva (PCR) y la ferritina, están asociados a un peor pronóstico<sup>8</sup>. Además, en los últimos años han surgido índices celulares que presentan muy buena correlación con los marcadores de inflamación convencionales, tales como el índice neutrófilo-linfocito (INL) y el índice plaqueta-linfocito (IPL), cuya principal ventaja es su fácil obtención desde un simple hemograma de rutina, por lo que resulta bastante útil para el pronóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad renal crónica<sup>9</sup>.

A pesar de lo mencionado, en la actualidad existen muy pocos estudios que relacionen el grado de inflamación de los pacientes en hemodiálisis crónica con la «dosis de diálisis» recibida<sup>2,6</sup>. Por ello nos hemos planteado la realización de este trabajo, cuyo objetivo principal es determinar si existe relación entre el grado de inflamación (medido por PCR) y la «dosis de diálisis» recibida (medida por Kt o Kt/V por dialisancia iónica) en pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica. Además, hemos introducido en el análisis la medición de parámetros emergentes de inflamación, tales como el INL y el IPL. Como objetivos secundarios nos planteamos determinar si existe relación entre el grado de inflamación medido por PCR y otros parámetros tales como el hierro sérico, la ferritina, el

índice de saturación de transferrina, la transferrina, el INL y el IPL.

## Materiales y métodos

### Diseño y población de estudio

Este es un estudio transversal, retrospectivo y multicéntrico. La población de estudio son los pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica ambulatoria extrahospitalaria (Avericum S. L.) en junio de 2020, dependientes del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín y del Hospital Doctor José Molina Orosa, de Lanzarote. Se incluyeron en el estudio 536 pacientes.

### Obtención de datos

Se revisaron los registros informáticos y analíticos de los pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica ambulatoria extrahospitalaria (Nefrosoft®) y la historia clínica electrónica hospitalaria (Selene-Drago) durante el mes de junio de 2020. Los datos demográficos recogidos fueron: edad, sexo, talla, superficie corporal, antecedentes de diabetes mellitus, tiempo de permanencia en hemodiálisis, peso seco, tipo de diálisis y acceso vascular, flujo sanguíneo, duración de la sesión de diálisis y número de sesiones por semana.

### Técnica de hemodiálisis

En las unidades de hemodiálisis extrahospitalaria se utilizaron monitores Flexia® o Fórmula® (Bellco/Medtronic; Mirandola, Italia) equipados con sensores de dialisancia iónica. Los monitores estuvieron sincronizados con el programa informático para enfermos renales Nefrosoft® y los datos de las sesiones se volcaron de forma instantánea. En todos los casos se empleó un líquido de diálisis ultrapuro, definido según las guías de la Sociedad Española de Nefrología<sup>10</sup>. La prescripción más frecuente fue la de 4 h y 3 veces por semana. Las membranas empleadas fueron de polietersulfona de alta permeabilidad y biocompatibilidad con una superficie  $\geq 1,7 \text{ m}^2$  (Elisio® 17H, 19H o 21H; Nipro Medical Corporation, Osaka, Japón). Las técnicas empleadas fueron la hemodiálisis convencional de alto flujo o la hemodiafiltración en línea, y el flujo sanguíneo pautado fue el máximo permitido por el acceso vascular (300-450 ml/min).

### Estado inflamatorio

Tomando en cuenta el valor de la mediana de la PCR de la población objeto de estudio, se consideró grado de inflamación «alto» si estaba por encima y «bajo» si estaba por debajo, configurándose así 2 grupos: «grupo de inflamación alta» y «grupo de inflamación baja». Otras variables que se analizaron fueron el INL y el IPL, que se definieron como el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y el cociente entre el número absoluto de plaquetas y el número absoluto de linfocitos, respectivamente. Dada la asimetría de sus valores, fueron transformados a escala

logarítmica. Así mismo, se analizó el hierro sérico, la ferritina, el índice de saturación de transferrina y la albúmina.

### Adecuación y dosis de hemodiálisis

Se recogió el tipo de técnica empleada (hemodiálisis o hemodiafiltración en línea), el tipo de acceso vascular (catéter venoso central [CVC] o fístula arteriovenosa nativa o protésica), el flujo sanguíneo, el tiempo de diálisis y el número de sesiones por semana. El Kt obtenido mediante dialisancia iónica fue el promedio obtenido de las sesiones de los últimos 45 días previos a la determinación analítica. Para el cálculo del Kt/V se tomó en cuenta, además, la fórmula de Watson para el cálculo del agua corporal total o «V»<sup>11</sup>. El Kt objetivo ajustado a superficie corporal (Ktsc) en litros se calculó según la fórmula de Lowrie:  $1/[0,0069 + (0,0237/\text{área de superficie corporal})]$ . El área de superficie corporal se calculó usando la fórmula de DuBois:  $\text{m}^2 = \text{peso (kilogramos)}^{0,425} \times \text{talla (centímetros)}^{0,725} \times 0,007184$ . El  $\Delta\text{Kt}$  fue la diferencia entre el Ktsc y el Kt obtenido por dialisancia iónica<sup>1,12-14</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas se han resumido en términos de frecuencia y porcentajes. Las cuantitativas, con la media  $\pm$  desviación estándar si cumplieron la condición de normalidad, o con la mediana en el caso contrario. La valoración de la normalidad se realizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se dividieron los pacientes según los niveles séricos de PCR en 2 grupos («grado de inflamación alto» y «grado de inflamación bajo»), tomando como punto de corte la mediana de la muestra, que se corresponde con el percentil 50.

Para evaluar si existían diferencias significativas según el grado de inflamación, se utilizó la prueba de t de Student en el caso de variables cuantitativas normales, y la U de Mann-Whitney en el caso de que no cumplieran esta condición. Para las medidas de asociación en el caso de variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado.

Por último, se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria y se aplicó el método de paso a paso, LR o Wald hacia delante, para seleccionar el conjunto de variables con mejor capacidad predictiva.

Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos si el valor de p fue  $< 0,05$ . El programa estadístico empleado fue el SPSS® 23.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, EE. UU.).

### Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (Las Palmas de Gran Canaria, España), con el código 2020-428-1. El estudio fue realizado siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki. Los datos fueron recogidos en una base de datos anonimizada y al tratarse de un estudio de diseño retrospectivo y no afectar el manejo clínico de los pacientes se concedió la exención del consentimiento informado.

**Tabla 1 – Características basales de los pacientes**

Características	Todos los pacientes (N=536)	Pacientes con un grado de inflamación «alto»	Pacientes con un grado de inflamación «bajo»	p
Edad (años)	68 (57-77)	67 (56-77)	68 (58-76,25)	0,605
Mujeres, n (%)	187 (34,9)	94 (35,9)	89 (33,5)	0,560
Diabetes mellitus, n (%)	281 (52,4)	141 (53,8)	136 (51,1)	0,537
Tiempo de permanencia en diálisis (meses)	28 (12-58)	31,5 (13,75-64)	26,5 (11,75-55)	0,06
Tipo de diálisis (HDst/HDF), n (%)	437 (81,5)/99 (18,5)	215 (82,1)/47 (17,9)	214 (80,5)/52 (19,5)	0,636
Acceso vascular (FAV/CVC), n (%)	298 (55,6)/238 (44,4)	134 (51,1)/128 (48,9)	163 (61,3)/103 (38,7)	0,065
Flujo sanguíneo (mL/min)	359,65 (334,47-391,95)	354,89 (331,11-389,4)	363,7 (340,34-394,37)	0,017
Tiempo de diálisis (min)	240 (225-240)	240 (225-240)	240 (221,25-240)	0,253
Sesiones por semana	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0,098
V hombres (L)	39,43 (36,26-43,52)	39,84 (36,74-44,18)	34,24 (35,62-43,1)	0,232
V mujeres (L)	31,38 (28,63-34,4)	31,96 (28,33-34,64)	31,12 (28,67-33,46)	0,336

CVC: catéter venoso central; FAV: fístula arteriovenosa; HDF: hemodiafiltración en línea; HDst: hemodiálisis estándar; V: volumen de distribución de la urea.

Los valores están expresados como mediana (q25-q75) a menos que se especifique lo contrario.

## Resultados

### Características basales

La edad media fue de  $65,64 \pm 13,64$  años. Con respecto al género, el 65,1% fueron hombres. La proporción de diabéticos fue de un 52,4% y el tiempo medio de permanencia en diálisis fue de  $38,07 \pm 34,93$  meses. No hubo diferencias significativas en cuanto a la técnica, el tiempo en diálisis, el número o la duración de las sesiones. El flujo sanguíneo fue mayor en los pacientes considerados dentro del grupo de inflamación baja (tabla 1).

En cuanto al acceso vascular, se agruparon fístulas (nativas y protésicas) frente a portadores de CVC y se encontró que los pacientes del grupo con mayor inflamación presentaron un mayor porcentaje de CVC (128 [55,4%] vs. 103 [44,6%]) ( $p=0,019$ ). Sin embargo, como veremos a continuación, en la regresión logística multivariante esta variable no influye en los resultados obtenidos.

### Parámetros inflamatorios

La mediana de la PCR de la muestra fue de  $4,10$  mg/L (q25-q75: 1,67-10), punto de corte elegido en este estudio. Este valor

demonstró ser un buen discriminante entre los parámetros de inflamación de ambos grupos. Como se muestra en la tabla 2, todos ellos tuvieron diferencias significativas. No se ha objetivado asociación entre grupos según el grado de inflamación, el género y la etiología de la enfermedad renal crónica, diabéticos vs. no diabéticos.

### Adecuación a la hemodiálisis

El Kt promedio de los 536 pacientes fue de  $54,36 \pm 9,63$  L. El Ktsc fue de  $50,03 \pm 3,92$  L y el Kt/V fue de  $1,48 \pm 0,308$ . Se calculó la media de las diferencias ( $\Delta$ Kt) entre el Ktsc y el Kt, que fue de  $4,37 \pm 9,19$  L.

Cuando se clasificó la muestra en función del grado de inflamación, no hubo diferencias significativas en el Ktsc ni en el Kt, pero sí en el  $\Delta$ Kt (inflamación alta:  $3,28 \pm 8,90$  vs. inflamación baja:  $4,97 \pm 9,39$ ) ( $p=0,041$ ) y en el Kt/V (inflamación alta:  $1,44 \pm 0,30$  vs. inflamación baja:  $1,51 \pm 0,31$ ) ( $p=0,01$ ).

El porcentaje de pacientes que alcanzaron el Kt objetivo fue de 66,9% ( $n=344$ ). El grupo de hombres con alto grado de inflamación fueron los que presentaron un Kt/V más bajo. En las mujeres no hubo diferencias significativas (tabla 3).

No se observaron diferencias en ninguno de estos parámetros: Kt, Ktsc,  $\Delta$ Kt y Kt/V, entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Mientras que el Kt, el Ktsc y el  $\Delta$ Kt fueron

**Tabla 2 – Parámetros inflamatorios en la población**

Características	Todos los pacientes (N=528)	Pacientes con un grado de inflamación «alto»	Pacientes con un grado de inflamación «bajo»	p
Neutrófilos/mm <sup>3</sup>	4,4 (3,4-5,7)	4,8 (3,7-6,29)	4,1 (3,21-5)	0,0001
Linfocitos /mm <sup>3</sup>	1,27 (0,92-1,62)	1,23 (0,9-1,6)	1,3 (1-1,67)	0,145
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	196 (156-243,25)	215 (165-261)	183 (149,5-215)	0,0001
Ferritina (ng/mL)	352,45 (202,7-591,15)	389,4 (223,5-647,5)	321,6 (167,1-544,4)	0,003
Índice de saturación de transferrina (%)	21,03 (15,17-29)	18,53 (13,6-25,7)	24,2 (17,4-32,5)	0,0001
Hierro sérico ( $\mu$ g/dL)	48 (35-67)	43 (30,5-57,06)	56 (42-72)	0,0001
Albumina (g/dL)	3,7 (3,4-3,92)	3,6 (3,3-3,9)	3,7 (3,5-4)	0,0001
INL	3,41 (2,42-5,05)	4 (2,8-5,6)	3,07 (2,27-4,24)	0,0001
LogINL	0,53 (0,38-0,7)	0,602 (0,44-0,74)	0,48 (0,35-0,62)	0,0001
IPL	156,7 (115,6-201,2)	166,87 (124,11-218,67)	146,96 (104,12-183,87)	0,0001

INL: índice neutrófilo-linfocito; IPL: índice plaquetas-linfocito.

Los valores están expresados como mediana (q25-q75).

Tabla 3 – Adecuación a la hemodiálisis

Características	Todos los pacientes (N=528)	Pacientes con un grado de inflamación «alto»	Pacientes con un grado de inflamación «bajo»	p
Kt global	54,36 ± 9,62	54,08 ± 9,6	54,75 ± 9,65	0,259
ΔKt	4,37 ± 9,19	3,29 ± 8,90	4,97 ± 9,39	0,041
Kt/V global	1,48 ± 0,308	1,44 ± 0,30	1,51 ± 0,31	0,01
Kt/V hombres	1,41 ± 0,28	1,37 ± 0,3	1,44 ± 0,26	0,018
Kt/V mujeres	1,62 ± 0,32	1,6 ± 0,3	1,64 ± 0,34	0,350

Kt/V: «dosis de diálisis».  
Los valores están expresados como media ± desviación estándar.

significativamente más bajos en las mujeres, el Kt/V fue significativamente más alto en las mujeres que en los hombres:  $1,62 \pm 0,31$  vs.  $1,41 \pm 0,28$  ( $p < 0,001$ ), respectivamente.

Se observaron unos valores de PCR más altos en los pacientes con CVC (tabla 4). Además, los pacientes pertenecientes al cuartil con valores más bajos de  $\Delta Kt$  tuvieron un mayor porcentaje de catéteres (tabla 5).

### Regresión logística multivariante

En la regresión logística multivariante, teniendo como variable dependiente el grupo de inflamación, se incluyeron las siguientes variables: sexo, diabetes mellitus, número total de neutrófilos, linfocitos y plaquetas, ferritina sérica, índice de saturación de transferrina, hierro sérico, albúmina, parathormona, Kt, LogIPL, LogINL, Kt/V, el catéter como tipo de acceso vascular, el tiempo en hemodiálisis y la duración de la sesión de hemodiálisis.

Se observó que las variables predictoras significativas fueron la albúmina sérica, el LogINL, el Kt/V y el hierro sérico, de modo que la relación (coeficiente  $\beta$ ) fue positiva con el LogINL y negativa con la albúmina, el Kt/V y el hierro (tabla 6).

## Discusión

Actualmente, la infradiálisis es un problema cada vez menos frecuente en nuestro medio. En la mayoría de los centros de hemodiálisis de España se cumplen los parámetros de calidad recomendados por la Sociedad Española de Nefrología y cuentan con excelentes prestaciones de hemodiálisis<sup>2,3,10,15</sup>. Sin embargo, a pesar de ello, no se ha logrado eliminar por completo el problema de la inflamación crónica en este tipo de pacientes. Por ello, nuestro estudio quiere profundizar en la relación que esta podría tener con la adecuación a la técnica.

A pesar de que no hubo una diferencia significativa en la proporción de técnicas (hemodiálisis/hemodiafiltración en línea), sí que hubo diferencia en cuanto al flujo sanguíneo pautado, objetivándose valores mayores en los pacientes con un grado de inflamación bajo. Podría asumirse que a mayor flujo sanguíneo pautado, se puede obtener una mejor adecuación a la diálisis<sup>1,2</sup>. Este hallazgo es coherente con la mayor inflamación encontrada en los pacientes con catéteres, algo ya observado por algunos autores<sup>7</sup>. Sin embargo, el tener catéter como acceso vascular no influyó en la regresión logística.

Según el grado de inflamación los pacientes distribuidos en los 2 grupos obtuvieron diferencias significativas en parámetros relacionados clásicamente con este fenómeno, tales como

la ferritina y la albúmina, y con los marcadores emergentes, tales como el INL y el IPL<sup>9,15</sup>. Cabe destacar que no hubo diferencias significativas en los niveles de linfocitos, con lo que se infiere que los parámetros que más influyeron fueron los neutrófilos y las plaquetas.

Los neutrófilos interaccionan con el endotelio y favorecen el desarrollo de aterosclerosis a través de respuestas inflamatorias e inmunorreguladoras y de la producción de andamiajes de tejido extracelular (*neutrophil extracellular traps*). Por su parte, las plaquetas también poseen un rol importante en el denominado «endotelio inflamado», favoreciendo también el desarrollo de aterosclerosis, actuando de forma sinérgica con los neutrófilos<sup>9,16</sup>.

Es conocido que, en el contexto de inflamación, se produce un aumento de la secreción hepática de hepcidina, la cual induce una retención del hierro en enterocitos y macrófagos. En consecuencia, el hierro sérico disminuye y esto estimula la producción de factor de crecimiento fibroblástico 23 en el hueso, de forma directa y a través del subsecuente aumento de la producción de eritropoyetina a causa de la ferropenia<sup>17</sup>. Cabe destacar que el aumento de factor de crecimiento fibroblástico 23 está relacionado con la progresión de la enfermedad renal, eventos cardiovasculares y mortalidad<sup>18</sup>. En nuestro estudio, acorde con lo descrito en otros trabajos, los niveles más bajos de hierro estuvieron asociados al grupo considerado con un grado de inflamación «alto»<sup>19</sup>.

En relación con la adecuación a la hemodiálisis, tal como ya lo apuntaron en su momento Maduell et al.<sup>2</sup>, las recomendaciones de las guías clínicas todavía están basadas en términos de Kt/V analítico y en el porcentaje de reducción de la urea, que se extraen periódicamente en las analíticas de los pacientes. Esta situación no deja de ser una extrapolación y asume, con todas sus desventajas, que todas las sesiones de hemodiálisis son similares a las sesiones en las que se extrajeron las analíticas. Por lo tanto, es recomendable una monitorización de la dosis de diálisis que recibe el paciente en cada sesión. En nuestra muestra, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el Kt objetivo fue del 66,9%, cifra que se asemeja mucho a las obtenidas por otras series españolas<sup>1</sup>.

Por otro lado, el Kt medido por dialisancia iónica detecta un porcentaje considerable de pacientes que alcanzando un Kt/V adecuado no obtienen el Kt mínimo, por lo que están en riesgo de infradiálisis, especialmente en mujeres y en portadores de catéteres<sup>1</sup>. En las mujeres, probablemente se deba a que tienen un menor volumen corporal. Esta dependencia de la «V» ha sido estudiada con detenimiento por otros autores<sup>3</sup>, llegando a la conclusión de que un «buen» Kt/V quizás sea «un mal aclaramiento de urea sobre un peso corporal bajo o una



Tabla 4 – Características según el tipo de acceso vascular

Características	FAV	CVC	p
Sexo (M), n (%)	83 (27,9)	104 (43,7)	0,0001
Edad (años)	67 (57-76)	68,5 (57-77)	0,460
Peso seco (kg)	72,25 (63,92-84,62)	70 (59,5-82)	0,022
Tiempo en hemodiálisis (meses)	37 (17-64)	20 (8-47)	0,0001
Kt (L), media ± DE	56,72 ± 9,15	51,33 ± 9,38	0,0001
Kt/v, media ± DE	1,51 ± 0,30	1,44 ± 0,31	0,016
ΔKt (L), media ± DE	6,96 ± 8,9	1,91 ± 8,99	0,0001
Tipo de hemodiálisis, n (%)			0,0001
HDst	218 (73,2%)	219 (92%)	
HDF	80 (26,8%)	19 (8%)	
Diabetes mellitus, n (%)	154 (51,7%)	127 (53,4%)	0,698
Flujo sanguíneo (ml/min)	368,97 (347,9-398,25)	346,98 (322,1-380,21)	0,0001
Duración sesión (min)	240 (240-240)	240 (210-240)	0,001
ASC (m <sup>2</sup> )	1,83 (1,69-1,97)	1,78 (1,62-1,91)	0,002
V hombres (L)	39,92 (36,7-43,7)	38,83 (35,5-43,3)	0,108
V mujeres (L)	31,41 (29,05-34,66)	31,23 (27,98-34,1)	0,500
Ferritina (ng/mL)	359,75 (206,8-579,15)	342,4 (188,52-603,75)	0,528
IST (%)	22,21 (16,94-30,51)	18,8 (13,2-27,48)	0,0001
Hierro (μg/dL)	51 (39-68,57)	45 (30-62,6)	0,0001
Albumina (g/dL)	3,7 (3,5-4)	3,6 (3,3-3,88)	0,0001
PCR (mg/L)	3,48 (1,49-8,2)	4,9 (2-12,5)	0,001
PTH biointacta (1-84) (pg/mL)	203 (127-337,7)	212,9 (116-348)	0,915
INL	3,24 (2,31-4,63)	3,64 (2,63-5,34)	0,021
IPL	152,3 (113,9-195,6)	162,6 (115,9-215,2)	0,130

ASC: área de superficie corporal; CVC: catéter venoso central; DE: desviación estándar; FAV: fístula arteriovenosa; HDF: hemodiafiltración en línea; HDst: hemodiálisis estándar; INL: índice neutrófilo-linfocito; IPL: índice plaquetas-linfocito; IST: índice de saturación de transferrina; M: mujer; PCR: proteína C reactiva; PTH: parathormona; V: volumen de distribución de la urea.  
Los valores están expresados como mediana (q25-q75) a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 5 – ΔKt en cuartiles

	Q1 (< -2,46)	Q2 (-2,46-4,24)	Q3 (4,24-10,91)	Q4 (> 10,691)	p
Sexo (M), n/%	49/38	50/38,8	46/35,7	35/27,1	0,184
Edad (años)	70 (61-77)	69 (58-77)	67 (56-76)	65 (54-77)	0,087
Peso seco (kg)	79 (67,2-90,5)	71 (62-82,2)	70,5 (59,75-82,2)	69,5 (62,5-82,2)	0,002
Tiempo de permanencia en hemodiálisis (meses)	20 (9-46)	27 (9-55)	33 (15,5-64)	34 (17-60,5)	0,006
Tipo de acceso vascular, n (%)					0,0001
FAV	54 (41,9)	67 (51,9)	77 (59,7)	94 (72,9)	
CVC	75 (58,1)	62 (48,1)	52 (40,3)	35 (27,1)	
Tipo de hemodiálisis, n (%)					0,0001
HDst	123 (95,3)	110 (85,3)	93 (72,1)	93 (72,1)	
HDF	6 (4,7)	19 (14,7)	36 (27,9)	36 (27,9)	
Diabetes mellitus, n (%)	78 (60,5)	61 (47,3)	68 (52,7)	62 (48,1)	0,129
Flujo sanguíneo (mL/min)	340,4 (311,59-362,14)	354,9 (331,6-386,6)	365,6 (343,3-396,9)	388,7 (358,6-427,3)	0,0001
Duración sesión (min)	240 (210-240)	240 (210-240)	240 (240-240)	240 (240-240)	0,0001
ASC (m <sup>2</sup> )	1,85 (1,71-2,01)	1,8 (1,64-1,93)	1,78 (1,66-1,93)	1,78 (1,68-1,92)	0,016
V Watson hombres (L)	41,69 (37,8-45,7)	39,37 (36,55-43,32)	38,66 (34,75-43)	38,58 (36,18-42,82)	0,012
V Watson mujeres (L)	32,56 (29,34-36,21)	31,93 (27,71-33,76)	30,92 (28,15-34,12)	31,34 (28,73-33,4)	0,211
Ferritina (ng/mL)	370 (163,95-735,82)	350,2 (189-587,35)	313,8 (184,9-484,2)	378,6 (235,4-605,2)	0,476
IST (%)	19 (13,85-26,5)	19,83 (14,22-28,55)	24,48 (17,25-31,62)	22,53 (16,4-30,38)	0,012
Hierro (μg/dL)	48 (32-68)	47 (34-62)	52 (37-68)	49 (35-69)	0,381
Albumina (g/dL)	3,6 (3,3-3,8)	3,7 (3,4-3,8)	3,8 (3,5-4)	3,7 (3,4-4)	0,002
PCR (mg/L)	4,25 (1,9-11,5)	4,7 (1,77-9,71)	3,71 (1,53-10,31)	3,6 (1,07-8,15)	0,2
PTH biointacta (1-84) (pg/mL)	215,8 (127,7-396,5)	220 (123,5-362)	207 (136-316)	173,5 (96,17-286,2)	0,061
INL	3,8 (2,6-5,2)	3,3 (2,4-4,5)	3,2 (2,2-5)	3,3 (2,4-4,8)	0,263
IPL	163,7 (118,7-216)	157,4 (121,4-199,2)	157,7 (112,1-204,7)	148,5 (111,6-194)	0,332

ASC: área de superficie corporal; CVC: catéter venoso central; HDF: hemodiafiltración en línea; HDst: hemodiálisis estándar; INL: índice neutrófilo-linfocito; IPL: índice plaquetas-linfocito; IST: índice de saturación de transferrina; HDst: hemodiálisis estándar; M: mujer; PCR: proteína C reactiva; PTH: parathormona; V: volumen de distribución de la urea.  
Los valores están expresados como mediana (q25-q75) a menos que se especifique lo contrario.

**Tabla 6 – Regresión logística multivariante para los pacientes con un grado de inflamación «alto»**

Variables en la ecuación	Coeficiente $\beta$	Error estándar	Significación	Exp (B)	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Albúmina	-0,644	0,267	0,016	0,525	0,311	0,887
LogINL	1,909	0,454	0,000	6,750	2,773	16,429
Kt/V	-0,742	0,337	0,027	0,476	0,246	0,921
Hierro sérico	-0,019	0,005	0,000	0,981	0,972	0,990
Constante	3,008		0,006			

menor proporción de agua», un hecho que puede explicar que en nuestros pacientes las mujeres tuvieran un Kt/V más alto pero un  $\Delta$ Kt más bajo que los hombres.

En este sentido, Maduell et al. describieron que los pacientes que no alcanzaron el Ktsc tuvieron niveles de PCR más altos<sup>2</sup>. Nuestros hallazgos evidencian que los pacientes con mayor PCR podrían tener una peor adecuación a la hemodiálisis en cuanto al Kt/V obtenido por dialisis iónica y al  $\Delta$ Kt. Cabe destacar que el hecho de no haber diferencias significativas entre los 2 grupos en relación con el Kt obtenido, pero sí con el  $\Delta$ Kt, nos resalta la importancia de que todo parámetro de adecuación de diálisis se debería ajustar a la superficie corporal, algo ya mencionado por otros autores<sup>2,12</sup>.

Un aspecto importante de nuestro trabajo es la consideración de marcadores de inflamación emergentes tales como el INL o el IPL. Estos parámetros, dada su versatilidad, son cada vez más empleados en los pacientes con enfermedad renal crónica<sup>9,15,20,21</sup>.

Otras fortalezas del estudio son su tamaño muestral y su carácter multicéntrico. Sin embargo, señalamos como limitaciones su diseño transversal y la circunscripción de la población a una sola provincia de nuestro país.

Como conclusión, planteamos, con base en los resultados encontrados en este estudio, que la peor adecuación en términos de dosis de diálisis, valores bajos de Kt/V y  $\Delta$ Kt puede contribuir a que el grado de inflamación sea más alto en los pacientes en hemodiálisis crónica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún tipo de conflicto de interés en relación con la publicación de este artículo.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a todo el personal médico, de enfermería y administrativo de Avericum S. L. por su labor diaria en cada uno de los centros donde se ha llevado a cabo este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maduell F, Ramos R, Palomares I, Martín-Malo A, Molina M, Bustamante J, et al. Impact of targeting Kt instead of Kt/V. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2595-603, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft255>.
2. Maduell F, Ramos R, Varas J, Martín-Malo A, Molina M, Pérez-García R, et al. Hemodialysis patients receiving a

## Conceptos clave

- La inflamación crónica sigue siendo un problema vigente en los pacientes en hemodiálisis crónica.
- La mediana de PCR de la muestra (4,10 mg/L) fue el punto de corte elegido para determinar los grupos de inflamación «alta» y «baja».
- El porcentaje de pacientes que alcanzó el Kt objetivo fue del 66,9%.
- El  $\Delta$ Kt y el Kt/V fueron más altos en el grupo de inflamación baja.
- Se observaron unos valores de PCR más altos en los portadores de catéter, sin embargo, esta variable no influyó en la regresión logística.
- En la regresión logística multivariante, las variables predictoras significativas de «inflamación alta» fueron el LogINL (positiva), la albúmina sérica (negativa), el Kt/V (negativa) y el hierro (negativa).
- Valores bajos de Kt/V y  $\Delta$ Kt podrían contribuir a un mayor grado de inflamación en los pacientes en hemodiálisis crónica.

greater Kt dose than recommended have reduced mortality and hospitalization risk. *Kidney Int*. 2016;90:1332-41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.08.022>.

3. Pérez-García R, Jaldo M, Alcázar R, de Sequera P, Albalade M, Puerta M, et al. Unlike Kt, high Kt/V is associated with greater mortality: The importance of low V. *Nefrologia*. 2019;39:58-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.04.006>.
4. Teruel JL, Fernández Lucas M, Marcén R, Rodríguez JR, Rivera M, Liaño F, et al. [Estimate of the dialysis dose using ionic dialysance] Spanish. *Nefrologia*. 2001;21:78-83.
5. Tzamaloukas AH, Vanderjagt DJ, Agaba EI, Ma I, Lopez A, Tzamaloukas RA, et al. Inadequacy of dialysis, chronic inflammation and malnutrition in Nigerian patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 2006;29:1067-73, <http://dx.doi.org/10.1177/039139880602901107>.
6. Rashid H. Comparison of C-reactive protein levels with delivered dose of Kt/V in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26:692-6, <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.160130>.
7. Goldstein SL, Ikizler TA, Zappitelli M, Silverstein DM, Ayus JC. Non-infected hemodialysis catheters are associated with increased inflammation compared to arteriovenous fistulas. *Kidney Int*. 2009;76:1063-9, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.303>.
8. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and

- meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;238:151-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.095>.
9. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Antón-Pérez G. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biological markers of interest in kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39:243-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.11.005>.
10. Pérez-García R, García Maset R, Gonzalez Parra E, Solozábal Campos C, Ramírez Chamond R, Martín-Rabadán P, et al. Guideline for dialysate quality of Spanish Society of Nephrology (second edition, 2015). *Nefrologia.* 2016;36:e1-52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.003>.
11. Noori N, Wald R, Sharma Parpia A, Goldstein MB. Volume estimates in chronic hemodialysis patients by the Watson equation and bioimpedance spectroscopy and the impact on the  $Kt/V_{urea}$  calculation. *Can J Kidney Health Dis.* 2018;5, <http://dx.doi.org/10.1177/2054358117750156>, 2054358117750156.
12. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM. The online measurement of hemodialysis dose (Kt): Clinical outcome as a function of body surface area. *Kidney Int.* 2005;68:1344-54, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00533.x>.
13. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun NJ, Lazarus JM. Evaluating a new method to judge dialysis treatment using online measurements of ionic clearance. *Kidney Int.* 2006;70:211-7, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001507>.
14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5:303-11, discussion 312-3.
15. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Santana-del-Pino A, Antón-Pérez G. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as markers of erythropoietin resistance in chronic haemodialysis patients: A multicentre cross-sectional study. *Nefrologia (Engl Ed).* 2020;40:320-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2019.09.007>.
16. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:3378-84, <http://dx.doi.org/10.1172/jci27196>.
17. David V, Francis C, Babitt JL. Ironing out the cross talk between FGF23 and inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312:F1-8, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00359.2016>.
18. Fukao W, Hasuike Y, Yamakawa T, Toyoda K, Aichi M, Masachika S, et al. Oral versus intravenous iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients on maintenance hemodialysis-effect on fibroblast growth factor-23 metabolism. *J Ren Nutr.* 2018;28:270-7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2017.12.009>.
19. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:500-10, <http://dx.doi.org/10.1038/nri3863>.
20. Ao G, Wang Y, Qi X, Wang F, Wen H. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of cardiovascular or all-cause mortality in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25:157-65, <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-020-01975-9>.
21. Mutinelli-Szymanski P, Hude I, Merle E, Lombardi Y, Seris P, Abtahi M, et al. Neutrophil: Lymphocyte ratio predicts short-term outcome of COVID-19 in haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2020;14:124-31, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfaa194>.