

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado y riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Nélson Giancarlo Lázaro Chira

Jurado evaluador:

Presidente: Geldres Alcántara, Tomas Fernando

Secretario: Ferradas Solar, Jorge José Félix

Vocal: Yucra Lazo, Jorge Luis

Asesor:

Wilmer Guzmán Ventura

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6372-8267>

Trujillo – Perú

2023

Fecha de sustentación: 28/11/2023

Índice de respuesta inflamatoria sistémica y riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con Enfermedad Renal Crónica

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%

INDICE DE SIMILITUD

12%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS



1	hdl.handle.net Fuente de Internet	4%
2	doaj.org Fuente de Internet	1%
3	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1%
5	zagan.unizar.es Fuente de Internet	1%
6	"Predictive pre-treatment value of the Prognostic Nutritional Index on survival in gastric carcinoma", Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 2016 Publicación	1%

7	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1 %
8	1library.co Fuente de Internet	1 %
9	www.foroparkinson.org Fuente de Internet	1 %
10	tesisenred.net Fuente de Internet	1 %
11	www.slideshare.net Fuente de Internet	1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

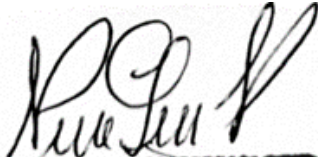
Excluir bibliografía

Activo

Declaración de originalidad

Yo, **Wilmer Guzmán Ventura**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “**Índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado y riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica**”, autor **Nélson Giancarlo Lázaro Chira**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 12%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el viernes 20 de octubre del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.




Dr. Wilmer Guzmán Ventura
CMP 33180 RNE 17821
INTERNISTA - NEFRÓLOGO

ASESOR

Dr. Guzmán Ventura, Wilmer

DNI: 17818052

ORCID: 0000-0001-6372-8267



AUTOR

Lázaro Chira, Néson Giancarlo

DNI: 73374800

ORCID: 0009-0005-8072-8126

Trujillo, 30 de noviembre del 2023

DEDICATORIA

Al único y verdadero Dios, quien estuvo delante de mí para guiar mi camino, Él ha sido mi fortaleza hasta el día de hoy, todo el esfuerzo fue por Él y para Él.

A mi madre Carmen que me acompaña desde el cielo, a mi padre Nelson y mis hermanas Stefani y Estrella, ustedes fueron mi mayor motivación para conseguir este logro.

A mis abuelos Amado, Tarcila, Alfredo y Neri, porque creyeron en mi esfuerzo y dedicación.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, porque siempre estuvieron presentes no solamente en mi etapa universitaria sino en cada área de mi vida motivándome a salir adelante, sin ustedes no podría haber culminado esta etapa.

A mi familia y mis amigos, porque estuvieron dispuestos a brindarme una mano cuando lo necesitaba.

A mis tías Obdulia y Victoria Lázaro, porque me acogieron en su hogar como a uno de sus hijos.

A mi asesor, dr Wilmer Guzmán Ventura, por su tiempo y apoyo constante en la elaboración de este trabajo de investigación.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado (IRIS) es marcador de riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

Material y método: Se realizó un estudio analítico longitudinal de cohorte retrospectiva en un solo centro, que incluyó a 300 pacientes con ERC de los cuales 75 pacientes tuvieron IRIS $\geq 1,13$ (elevado) y 225 pacientes tuvieron IRIS $< 1,13$ (no elevado). El IRIS fue determinado al inicio del estudio y los pacientes fueron seguidos hasta el desarrollo de ECAM, la censura o fin del estudio. Las asociaciones entre estas variables fueron evaluadas mediante curvas de Kaplan-Meier y la prueba Long Rank y se realizó análisis multivariado con el modelo de regresión de Cox considerando significativo si el valor $p < 0,05$.

Resultados: Durante una mediana de tiempo de seguimiento de 43 meses, 15,3% de los pacientes presentaron ECAM (46 eventos). El análisis de Kaplan-Meier muestra menor mediana del tiempo de supervivencia libre de ECAM en pacientes con IRIS elevado comparado con los pacientes con IRIS no elevado (51,20 vs 55,98 meses; $p=0,001$). Después del ajuste de las variables intervinientes, el análisis de regresión de Cox multivariado determinó que los factores asociados de manera independiente con ECAM fueron: IRIS elevado (HR: 2,95; IC 95%: 1,55-5,62; $p=0,001$), diabetes mellitus (HR: 1,90; IC 95%: 1,01-3,58; $p=0,046$), cardiopatía hipertensiva (HR: 3,57; IC 95%: 1,72-7,40; $p=0,001$) y fibrilación auricular (HR: 3,18; IC 95%: 1,03-9,81; $p=0,044$).

Conclusiones: El índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado es un marcador de riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica.

Palabras claves: evento cardiovascular adverso mayor, índice de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedad renal crónica, supervivencia.

ABSTRACT

Objective: To determine whether elevated systemic inflammatory response index (SIRI) is a risk marker for major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with chronic kidney disease (CKD).

Methods: A single-center, retrospective cohort, longitudinal analytical study was performed at a single center, including 300 patients with CKD of whom 75 patients had SIRI ≥ 1.13 (elevated) and 225 patients had SIRI < 1.13 (no elevated). SIRI was determined at baseline and patients were followed until the development of MACE, censoring or end of study. Associations between these variables were evaluated by Kaplan-Meier curves and Log Rank test and multivariate analysis was performed with Cox regression model considering significant if p-value < 0.05 .

Results: During a median follow-up time of 43 months, 46 (15.3%) patients presented MACE. Kaplan-Meier analysis showed shorter MACE-free survival time of patients with elevated SIRI compared to patients with non-elevated SIRI (51.20 vs 55.98 months; $p=0.001$). After adjustment for confounding variables, multivariate Cox regression analysis determined that the factors independently associated with MACE were: elevated SIRI (HR: 2.95; 95% CI: 1.55-5.62; $p=0.001$), diabetes mellitus (HR: 1.90; 95% CI: 1.01-3.58; $p=0.046$), hypertensive heart disease (HR: 3.57; 95% CI: 1.72-7.40; $p=0.001$) and atrial fibrillation (HR: 3.18; 95% CI: 1.03-9.81; $p=0.044$).

Conclusions: Elevated systemic inflammatory response index is a risk marker for major adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease.

Key words: major adverse cardiovascular event, systemic inflammatory response index, chronic kidney disease, survival.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTOS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
ÍNDICE	x
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1.Planteamiento del problema	6
1.2.Objetivos.....	6
1.2.1. Objetivo general	6
1.2.2. Objetivos específicos	6
1.3.Hipótesis.....	6
1.3.1. Hipótesis nula.....	6
1.3.2. Hipótesis alterna	6
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
2.1.Diseño de estudio	7
2.2.Población de estudio	7
2.2.1. Población diana o universo	7
2.2.2. Población accesible	7
2.2.3. Población de estudio.....	7
2.3.Muestra y muestreo	8
2.3.1. Unidad de análisis.....	8
2.3.2. Unidad de muestreo.....	8
2.3.3. Tipo de muestreo	8
2.3.4. Tamaño de muestra	9
2.4.Definición de variables.....	10
2.4.1. Definición conceptual	10
2.4.2. Definición operacional.....	12
2.5.Procedimientos y técnicas	13
2.6.Procesamiento y análisis de datos	14
2.7.Aspectos éticos.....	15
III. RESULTADOS.....	16

IV. DISCUSIÓN	25
V. CONCLUSIONES	28
VI. RECOMENDACIONES	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ANEXOS	37

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de morbilidad en todo el mundo, ocasionando alrededor de 34,4 millones de años vividos con discapacidad en el 2019 y alrededor de 19,05 millones de muertes registradas en el año 2020 ^(1,2). De acuerdo al reconocido estudio multinacional de Global Burden of Disease (GBD) del año 2019, la cardiopatía isquémica es la enfermedad cardiovascular más importante, ya que representa la primera causa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en mayores de 50 años y la segunda causa de AVAD en todas las edades; además produce alrededor de 9,14 millones de muertes al año convirtiéndose en la primera causa de muerte por todas las causas (16,2%) y la primera causa de muerte cardiovascular (49,2%). Por otro lado el accidente cerebrovascular es la segunda enfermedad cardiovascular más importante ya que representa la segunda causa de AVAD en mayores de 50 años y la tercera causa de AVAD en todas las edades, además produce alrededor de 6,55 millones de muertes al año convirtiéndose en la segunda causa de muerte por todas las causas (11,6%) y la segunda causa de muerte cardiovascular (35,2%) ^(3,4).

Según la Organización Panamericana de la Salud, en el año 2019 la cardiopatía isquémica en el Perú representó la tercera causa de AVAD con una tasa de 778,8 por 100 000 habitantes, así como la segunda causa de muerte con una tasa de 40 por 100 000 habitantes; mientras que el accidente cerebrovascular representó la novena causa de AVAD con una tasa de 571,3 por 100 habitantes, así como la tercera causa de muerte con una tasa de 22,6 por 100 000 habitantes ⁽⁵⁾.

Bernabé-Ortiz et al realizaron un análisis secundario de los datos registrados por la institución peruana Superintendencia Nacional de Salud, y encontraron un registro total de 10 570 casos de accidente cerebrovascular en el 2017 con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 38,1 por 100 000 personas-año en todos los grupos de edad y de 93,9 por 100 000 personas-año en mayores de 35 años; mientras que en el 2018 se registraron 12 835 casos de accidente cerebrovascular con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 44,9 por 100 000 personas-año en todos los grupos de edad y 109,8 por 100 000 personas-año en mayores de 35 años ⁽⁶⁾. Respecto a la incidencia de la cardiopatía

isquémica, no se cuenta con estudios de datos secundarios en nuestro país debido a la carencia en el registro de casos de esta enfermedad; sin embargo de acuerdo a los modelos matemáticos de la GBD en el Perú se estimó una incidencia de 24 127 nuevos casos y una tasa de incidencia ajustada por edad de 74,32 por 100 000 mil personas-año en todos los grupos de edad para el año 2019 ⁽⁷⁾.

El impacto de las enfermedades cardiovasculares en la salud pública las han convertido en objeto de estudio en la investigación clínica, agrupándolas en un criterio de valoración compuesto denominado evento cardiovascular adverso mayor (ECAM), el cual agrupa múltiples enfermedades cardíacas y vasculares. Sin embargo las investigaciones realizadas en el estudio del ECAM presentan gran heterogeneidad debido a que no existe una definición estandarizada, por lo cual la revisión sistemática de Bosco et al tras un análisis de todos los estudios observacionales determinaron que los eventos cardiovasculares incluidos con mayor frecuencia debido a su gran importancia fueron el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable y muerte cardiovascular, por lo cual recomiendan su inclusión en las futuras investigaciones de manera que permita comparar con mayor precisión los resultados⁽⁸⁾.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen riesgo pronunciado de complicaciones cardiovasculares fatales, principalmente infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca, las cuales lideran las causas de muerte en esta población ⁽⁹⁾. Según el reporte del United States Renal Data System del 2020, mientras que los pacientes sin ERC tienen una prevalencia de enfermedades cardiovasculares de 37,5%, los pacientes con ERC tienen una prevalencia promedio de 66,3% que varía según el estadio: 63,4% en estadio 1-2, 66,6% en estadio 3 y 75,3% en estadio 4-5 ⁽¹⁰⁾. Tras el análisis de 3 cohortes comunitarias de los Estados Unidos en pacientes con y sin ERC, el estudio de Bansal et al encontró una tasa de incidencia de cardiopatía isquémica de 24,5 por 1000 personas-año en pacientes con ERC vs 8,4 por 1000 personas-año en pacientes sin ERC, y una tasa de incidencia de accidente cerebrovascular de 13,4 personas-año en pacientes con ERC vs 4,8 por 1000 personas-año en pacientes sin ERC ⁽¹¹⁾.

El riesgo cardiovascular aumentado en la ERC se debe a la interacción de las comorbilidades vasculares clásicas que tienen alta prevalencia en esta población

(denominados factores de riesgo cardiovascular tradicionales) y factores específicos de la enfermedad renal (denominados factores de riesgo cardiovascular no tradicionales) ⁽¹²⁾. Los factores tradicionales fueron descritos ampliamente por el reconocido estudio de Framingham desarrollado en una cohorte comunitaria de Estados Unidos y posteriormente validos en países de América Latina por los estudios INTERHEART e INTERSTROKE, los cuales identificaron a la hipertensión arterial, diabetes mellitus, consumo nocivo de alcohol y tabaco, dieta insalubre, obesidad, inactividad física, niveles elevados de colesterol, triglicéridos o lipoproteínas de baja densidad y edad avanzada como factores que explican alrededor del 90% el riesgo cardiovascular ⁽¹³⁻¹⁵⁾. También se ha descrito que la presencia de otras comorbilidades cardiovasculares crónicas como insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica crónica, fibrilación auricular y la multimorbilidad aumentan el riesgo cardiovascular ⁽¹⁶⁾.

Respecto a los factores de riesgo no tradicionales derivados de la ERC, las medidas de función renal que han demostrado relación independiente con el riesgo cardiovascular son la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y la relación albúmina-creatinina en orina (RAC), reconocidas y utilizadas por la fundación internacional Kidney Disease: Improving Global Outcomes para la estratificación de riesgo de eventos adversos en pacientes con ERC ⁽¹⁷⁾. En el 2010 el reconocido grupo de investigación de los Estados Unidos denominado Chronic Kidney Disease – Prognosis Consortium (CKD-PC), mediante un metaanálisis en población general encontró que el riesgo de mortalidad cardiovascular aumenta exponencialmente en pacientes con TFGe menor a 60 ml/min/1,73m² y RAC mayor a 10 mg/g, mientras que en el 2020 el mismo CKD-CP realizó otro metaanálisis en el que demostró que la incorporación de ambas medidas mejoran la predicción de ECAM mediante la Pooled Cohort Equations (PCE) y el riesgo de mortalidad cardiovascular mediante Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) ^(18,19). También contribuyen otros factores como la anemia, retención de toxinas urémicas, sobrecarga de volumen, alteraciones óseas y minerales (niveles elevados de fosfato, calcio, hormona paratiroidea), hiperuricemia, niveles elevados de nitrógeno ureico, hipertrofia ventricular izquierda; y factores asociados a la diálisis como rigidez arterial, inestabilidad hemodinámica intradialítica, tendencia protrombótica y disminución del flujo sanguíneo cerebral ^(20,21).

Tanto factores tradicionales como no tradicionales interactúan para producir un estado inflamatorio sistémico permanente caracterizado por el predominio de mediadores proinflamatorios sobre el efecto antiinflamatorio de las células reguladoras ⁽²²⁾. La inflamación es el mecanismo fisiopatológico que conduce a cambios característicos de la vasculatura como el desarrollo de procesos ateroscleróticos, disfunción endotelial y calcificación vascular, eventos que aceleran envejecimiento del sistema cardiovascular originando importantes complicaciones cardiovasculares ⁽²³⁾. Por lo tanto determinar el grado de inflamación en la ERC permitiría identificar precozmente el riesgo cardiovascular, mejorar las reconocidas herramientas de estimación de riesgo cardiovascular y dar inicio al manejo terapéutico oportunamente.

En Estados Unidos, Amdur et al encontraron que niveles elevados de marcadores inflamatorios como la interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa y fibrinógeno, y niveles bajos de albúmina sérica, se asociaban a un riesgo aumentado de ECAM; además cuando estos marcadores eran conjugados en un sistema de puntuación demostraban que las puntuaciones más altas tenían 3,1 veces más riesgo cardiovascular e incluso mejoraron la capacidad del PCE para estimar el riesgo ⁽²⁴⁾. Sin embargo estos marcadores no siempre se encuentran disponibles en la práctica clínica diaria de nuestros centros hospitalarios.

Los índices inflamatorios derivados del conteo de células sanguíneas son marcadores que pueden ser calculados rutinariamente a partir de un hemograma completo y recuento de plaquetas. Estos marcadores reflejan el estado inflamatorio con mayor efectividad que el conteo absoluto de las células sanguíneas por sí solas; pueden ser simples cuando se obtienen a partir de dos líneas celulares tales como el índice neutrófilo/linfocito (INL), índice monocito/linfocito (IML) o índice plaqueta/linfocito (IPL); o compuestos cuando se obtienen a partir de más de dos líneas celulares tales como el índice de respuesta inflamatoria sistémica (IRIS) o el índice inmunidad-inflamación sistémica (IIS). Frecuentemente son estudiados como marcadores de riesgo y de pronóstico para múltiples enfermedades como neoplasias, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, enfermedades infecciosas, entre otros ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

En el ámbito de enfermedades cardiovasculares, el Índice de respuesta inflamatoria sistémica (IRIS) ha mostrado superioridad sobre los demás índices

mencionados para estimar el riesgo cardiovascular. En China, Li et al estudiaron una cohorte retrospectiva de pacientes con síndrome coronario agudo que fueron intervenidos con angioplastia coronaria comparando la capacidad múltiples índices hematológicos basados en linfocitos para estimar el riesgo de ECAM a largo plazo, demostrando que el IRIS elevado (punto de corte: 1,13) aumenta el riesgo en aproximadamente 3 veces más (HR = 2,56; IC 95% 1,68 – 3,90), superando el riesgo producido por el PLR elevado (HR = 1,77; IC 95% 1,86 – 2,64), el NLR elevado (HR = 1,77; IC 95% 1,16 – 2,69) y el MLR elevado (HR = 1,80; IC 95% 1,19 – 2,72); y mostrando una mejor capacidad de discriminación como modelo de predicción (AUC = 0,79; IC 95% 0,73 – 0,86) ⁽²⁸⁾.

El estudio de Li et al en China analizó pacientes con ERC que recibían diálisis peritoneal e identificaron que los pacientes con niveles elevados de IRIS (punto de corte: 1,28) tenían menor supervivencia libre de mortalidad cardiovascular y cerca de 3 veces más riesgo de mortalidad cardiovascular (HR=2,847; IC 95%: 1,445-5,608) ⁽²⁹⁾. En China, Jin et al analizaron una cohorte prospectiva en población sin ERC encontrando que niveles elevados de IRIS (punto de corte: 1,07) aumentaban el riesgo de ECAM a largo plazo, con un riesgo 15% mayor (HR =1,152; IC 95%: 1,04 – 1,28) de desarrollar accidentes cerebrovasculares y 37% mayor (HR = 1,366; IC 95%: 1,15 – 1,62) de desarrollar infarto de miocardio ⁽³⁰⁾.

Las complicaciones cardiovasculares ocasionan gran impacto en el pronóstico de los pacientes con ERC. En Australia, Jerabuyan et al encontraron que los pacientes con ERC que experimentaron eventos cardiovasculares no fatales tenían un tiempo de supervivencia significativamente más corto; mientras que en Estados Unidos, Wetmore et al encontraron que los pacientes con ERC en estadio 5 que experimentaron accidente cerebrovascular isquémico no fatal murieron 3,6 meses antes que los pacientes sin complicación cardiovascular, y los pacientes que sobrevivieron iniciaron diálisis o recibieron transplante renal 24,3 meses antes ^(31,32). Esto nos lleva a la necesidad de evaluar el estado inflamatorio de los pacientes con ERC mediante marcadores de fácil disponibilidad como el IRIS con el fin de mejorar la estimación de riesgo cardiovascular en esta población. Por lo cual es importante conocer el grado de asociación entre IRIS elevado y riesgo de ECAM en pacientes con ERC que no reciben tratamiento dialítico.

1.1. Planteamiento del problema

¿El índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado es un marcador de riesgo para eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica del hospital Víctor Lazarte Echegaray?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Determinar si el índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado es un marcador de riesgo para eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica.

1.2.2. Objetivos específicos

- Hallar la supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado
- Hallar la supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con índice de respuesta inflamatoria sistémica no elevado
- Comparar la supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores entre pacientes con índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado y no elevado.
- Estimar el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado.

1.3. Hipótesis

1.3.1. Hipótesis nula

El índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado no es un marcador de riesgo para eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica.

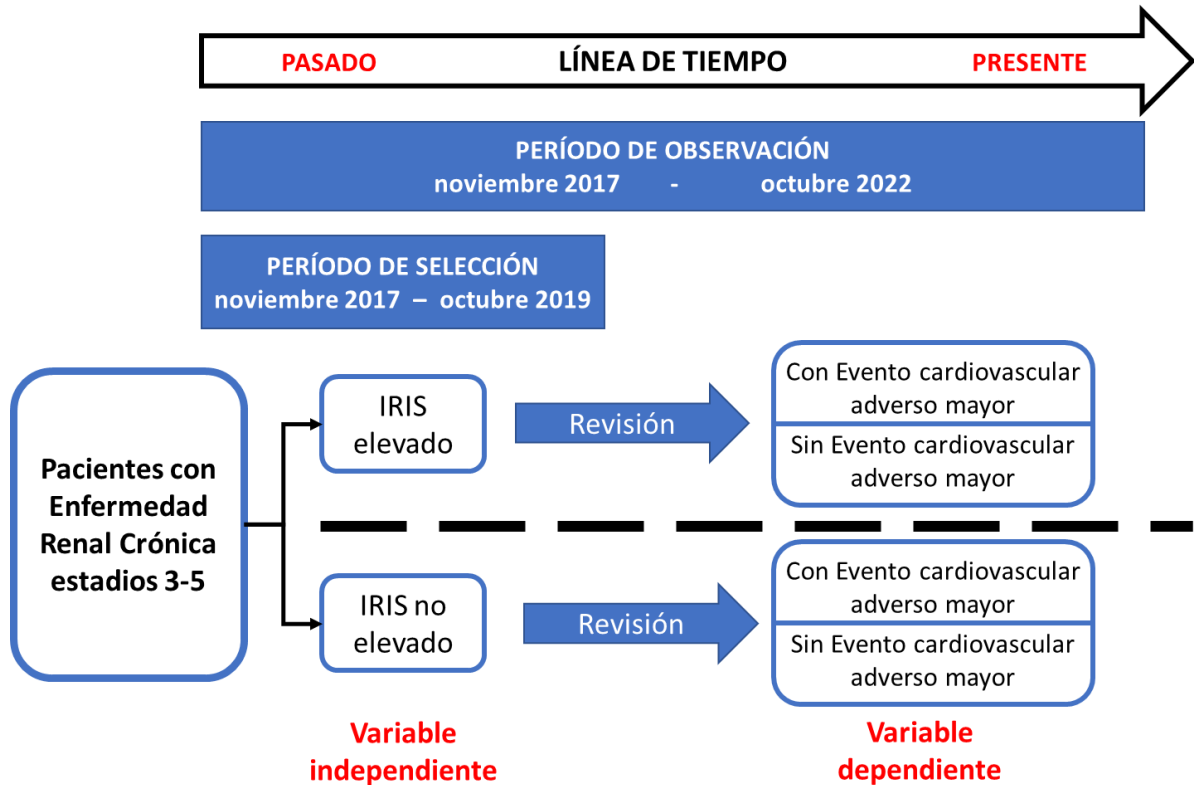
1.3.2. Hipótesis alterna

El índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado sí es un marcador de riesgo para eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio

Estudio analítico, longitudinal, de cohorte retrospectiva.



2.2. Población de estudio

2.2.1. Población diana o universo

Pacientes con enfermedad renal crónica de la región de La Libertad.

2.2.2. Población accesible

Pacientes con enfermedad renal crónica del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo.

2.2.3. Población de estudio

Pacientes con enfermedad renal crónica atendidos en consultorio externo de Nefrología del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo entre noviembre 2017 y octubre 2019.

a. Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de enfermedad renal crónica, estadio renal 3 a 5 (estimada mediante la fórmula

CKD-EPI⁽³³⁾), sin diálisis de mantenimiento, con tiempo de supervivencia libre de ECAM mínimo de 1 año.

b. Criterios de exclusión:

- Gestación en curso
- Antecedente de angina inestable, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
- Antecedente de intervención quirúrgica en los últimos 3 meses previos al inicio del estudio.
- Antecedente de enfermedad infecciosa o inflamatoria en los últimos 3 meses previos al inicio del estudio.
- Antecedente de lesión renal aguda en los últimos 3 meses previos al inicio del estudio.
- Enfermedades crónicas: infección por VIH, enfermedades neoplásicas, enfermedades hematológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas, enfermedades reumáticas.
- Tratamiento con radioterapia, quimioterapia o agentes estimulantes de la producción de linfocitos
- Historias clínicas con registro incompleto de las variables de estudio.

2.3. Muestra y muestreo

2.3.1. Unidad de análisis

Historia clínica del paciente con enfermedad renal crónica en estadio 3-5 atendido en consultorio externo del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray entre noviembre 2017 y octubre 2019, que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión.

2.3.2. Unidad de muestreo

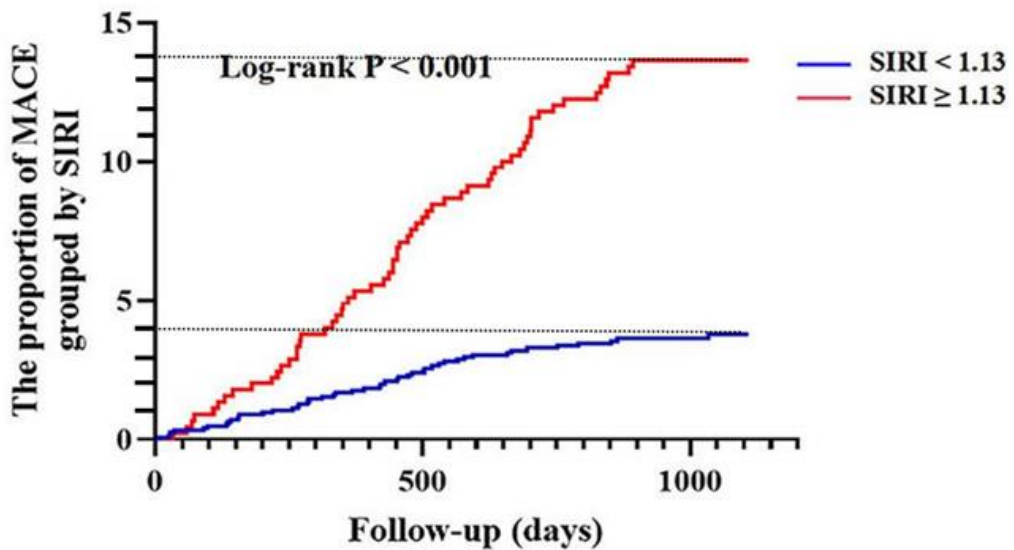
Paciente con enfermedad renal crónica en estadio 3-5 atendidos en consultorio externo del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray entre noviembre 2017 y octubre 2019, que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión.

2.3.3. Tipo de muestreo

Aleatorio simple mediante la técnica de números aleatorios de Excel.

2.3.4. Tamaño de muestra

Las proporciones de expuestos/no expuestos fueron tomadas del estudio de Li et al ⁽²⁸⁾ realizado en pacientes con síndrome coronario agudo para evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores a largo plazo después de una intervención coronario percutánea, donde las curvas de Kaplan-Meier mostraron que las proporciones de incidencia al finalizar el seguimiento fueron:



- Riesgo en expuestos (IRIS elevado) = 14%
- Riesgo en no expuestos (IRIS no elevado) = 4%

Se usó el programa EPIDAT 4.2 para el cálculo del tamaño de muestra para estudios de cohorte con los siguientes valores:

- $z_{1-\alpha/2} = 1,96$ = nivel de confianza del 95 %
- $z_{1-\beta} = 0,8416$ = potencia de la prueba del 80 %
- Razón de no expuestos/expuestos = 3

Datos:

Riesgo en expuestos:	14,000%
Riesgo en no expuestos:	4,000%
Riesgo relativo a detectar:	3,500
Razón no expuestos/expuestos:	3,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	75	225	300

El tamaño de muestra calculado es de 75 expuestos (IRIS elevado) y 225 no expuestos (IRIS no elevado), sumando un total de 300 pacientes con enfermedad renal crónica.

2.4. Definición de variables

2.4.1. Definición conceptual

- **Índice de respuesta inflamatoria sistémica (IRIS):** marcador inflamatorio calculado mediante la fórmula: $\frac{\text{neutrófilos} \times \text{monocitos}}{\text{linfocitos}}$, cuyos valores ($\times 10^3/\text{mL}$) serán tomados del primer hemograma registrado en la historia clínica entre noviembre 2017 y octubre 2019, considerado elevado por encima de 1,13 ⁽²⁸⁾.
- **Evento cardiovascular adverso mayor (ECAM):** es un evento compuesto de complicaciones cardiovasculares agudas constituido por la aparición de cualquiera de los siguientes: angina inestable, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, o muerte cardiovascular; que ocurrieron al menos 1 año después de presentar IRIS elevado ⁽⁸⁾.
- **Edad:** tiempo vivido desde el nacimiento hasta el inicio del estudio.
- **Sexo:** características fenotípicas categorizadas como masculino o femenino.
- **Hipertensión arterial:** PA sistólica ≥ 140 mm Hg y/o PA diastólica ≥ 90 mm Hg o uso de medicamentos antihipertensivos ⁽³⁴⁾.

- **Diabetes mellitus:** glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl, glucosa 2 horas poscarga de glucosa ≥ 200 mg/dl y/o glucosa aleatoria ≥ 200 mg/dl o uso de insulina o medicación antidiabética ⁽³⁵⁾.
- **Dislipidemia:** alteración de los compuestos grasos presentes en sangre que incluyen colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL, según los niveles establecidos por el ATP III ⁽³⁶⁾.
- **Cardiopatía hipertensiva:** alteración cardíaca caracterizada por cambios en el ventrículo izquierdo, aurícula izquierda y arterias coronarias producto de la elevación crónica de la presión arterial ⁽³⁷⁾.
- **Insuficiencia cardíaca:** síndrome clínico caracterizado por niveles elevados de péptido natriurético o congestión pulmonar/sistémica a causa de una alteración estructural o funcional del corazón ⁽³⁸⁾.
- **Fibrilación auricular:** Taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular descoordinada y contracción auricular ineficaz ⁽³⁹⁾.
- **Estadio de la enfermedad renal crónica:** clasificación de la severidad de la enfermedad renal crónica según la estimación de la tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73m²): ≥ 90 (estadio 1), 60-89 (estadio 2), 45-59 (estadio 3a), 30-44 (estadio 3b), 15-29 (estadio 4) y <15 (estadio 5) ⁽¹⁷⁾.
- **Tasa de filtración glomerular:** volumen plasmático filtrado por los glomérulos por unidad de tiempo, estimada por la fórmula CKD-EPI ⁽³³⁾.
- **Glucosa:** monosacárido que sirve como principal fuente de energía del organismo.
- **Ácido úrico:** producto de desecho del catabolismo de las purinas.
- **Colesterol total:** compuesto graso que incluye colesterol LDL, colesterol HDL y otras lipoproteínas.
- **Triglicéridos:** compuesto graso que constituye la mayor reserva de energía del organismo.
- **Hemoglobina:** proteína transportadora de oxígeno presente en los eritrocitos.

2.4.2. Definición operacional

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	REGISTRO
VARIABLE INDEPENDIENTE			
Índice de respuesta inflamatoria sistémica	Cualitativa	Nominal	Elevado: $\geq 1,13$ No elevado: $< 1,13$
VARIABLE DEPENDIENTE			
Evento cardiovascular adverso mayor	Cualitativa	Nominal	Sí No
VARIABLES INTERVINIENTES			
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Sí No
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal	Sí No
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Sí No
Cardiopatía hipertensiva	Cualitativa	Nominal	Sí No
Insuficiencia cardíaca	Cualitativa	Nominal	Sí No
Fibrilación auricular	Cualitativa	Nominal	Sí No
Estadio de enfermedad renal crónica	Cualitativa	Ordinal	3 4 5
Tasa de filtrado glomerular	Cuantitativa	Continua	ml/min/1,73m ²
Hemoglobina	Cuantitativa	Continua	g/dl

Glucosa	Cuantitativa	Continua	mg/dl
Ácido úrico	Cuantitativa	Continua	mg/dl
Triglicéridos	Cuantitativa	Continua	mg/dl
Colesterol total	Cuantitativa	Continua	mg/dl

2.5. Procedimientos y técnicas

El proyecto de investigación fue aprobado por la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego con resolución N° 2835-2022, por el comité de Bioética de la universidad con resolución N°0426-2023-UPAO y por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de EsSalud Víctor Lazarte Echeagaray mediante nota N° 80-CIYE-OCIYD-RALL-ESSALUD-2022.

Con los permisos respectivos se acudió a la Red Científica del hospital para solicitar la lista de pacientes atendidos en el consultorio externo de Nefrología entre noviembre 2017 y octubre 2019 (período de selección) con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 3-5 (códigos CIE 10: N18.3, N18.4 y N18.5), y posteriormente recurrimos al Servicio de Admisión y Archivo de Historias Clínicas del hospital para acceder a los expedientes clínicos.

De un total de 1 256 pacientes con ERC en estadios 3-5 atendidos durante el periodo de observación, se incluyeron 990 pacientes de los cuáles 243 pacientes presentaban IRIS elevado y 747 presentaban niveles no elevados de IRIS. El valor de IRIS se calculó a partir del primer hemograma registrado en la historia clínica dentro del período de selección, cuya fecha de resultado fue designada como la fecha de inicio de seguimiento para cada paciente. Se precedió a realizar la selección de la muestra para cada grupo de riesgo, mediante la técnica de números aleatorios en Excel, de manera que se obtuvo el siguiente tamaño de muestra: 75 pacientes con IRIS elevado y 225 pacientes con IRIS no elevado.

Mediante el uso de la ficha de recolección de datos (anexo 2) se recogió la información sociodemográfica (edad y sexo), clínica (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatía hipertensiva, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, estadio de ERC) y laboratorial (hemograma, hemoglobina, recuento

plaquetario, perfil lipídico, perfil renal) que se encontraba registrada dentro de los 6 meses posteriores a la fecha de inicio de seguimiento. En los pacientes que presentaron más de un registro de las variables laboratoriales, se consideraron los hallazgos del primer examen auxiliar.

Se realizó la búsqueda del desenlace de interés (ECAM) desde Noviembre del 2017 hasta Octubre del 2022 (período de observación), con el registro de cualquiera de los siguientes diagnósticos: angina inestable, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte de causa cardiovascular. En aquellos pacientes que presentaron más de un evento cardiovascular adverso mayor se consideró solamente el primer desenlace. Se consideró como fecha final del seguimiento para cada paciente aquella fecha en la que ocurrió el ECAM, y para los pacientes que no desarrollaron ECAM se consideró como fecha final a la fecha de la última visita hospitalaria (consultorio externo u hospitalización) o la fecha en la que experimentaron un desenlace diferente (inicio de diálisis o muerte por causa no cardiovascular). Si la fecha de última visita hospitalaria sobrepasaba el período de observación, se consideró el 31 de octubre del 2022 como fecha final.

2.6. Procesamiento y análisis de datos

Las variables categóricas fueron reportadas como frecuencia y porcentaje; mientras que las variables numéricas fueron reportadas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuantil según supuesto de normalidad determinado por la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para evaluar las diferencias estadísticas, las variables categóricas fueron analizadas con el test de Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher; mientras que las variables numéricas se analizaron con la prueba T-Student (distribución normal) y U de Mann-Whitney. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para comparar las curvas de supervivencia libre de ECAM entre pacientes expuestos y no expuestos. Mediante la prueba log-rank se evaluó la diferencia estadística entre ambas curvas y mediante modelos de regresión de Cox univariado y multivariado se midió la fuerza de asociación controlando las potenciales variables intervinientes expresados en Hazard Ratios (HR) crudos y ajustados con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se consideró un $p < 0,05$ como diferencia estadísticamente significativa. Los datos recolectados fueron registrados en

Microsoft Excel versión 2016 y el análisis estadístico se procesó en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 26.

2.7. Aspectos éticos

Este trabajo se realizó de acuerdo con los principios éticos de la declaración de Helsinki, respetando la identidad y confidencialidad de los datos personales de cada paciente, manteniendo en el anonimato la información obtenida. Debido al diseño retrospectivo de este estudio no fue necesario el consentimiento informado de los pacientes ⁽⁴⁰⁾. En conformidad con el código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú, se solicitó la aprobación del comité de Ética de la universidad y del hospital ⁽⁴¹⁾.

III. RESULTADOS

Se estudiaron 300 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadio 3, 4 y 5 atendidos en consultorio externo de Nefrología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2017 al 2019 que fueron seguidos por un tiempo mínimo de 12 meses y máximo de 60 meses. Fueron distribuidos en dos grupos: 75 pacientes con niveles elevados de índice de respuesta inflamatoria sistémica (IRIS) (expuestos) y 225 pacientes con niveles no elevados (no expuestos). La mediana de la edad fue 79 años con rango intercuantil (RIC) de 72-86, la mediana del tiempo de seguimiento fue 43 meses (RIC, 28-54) y la mediana del IRIS fue 0,82 (RIC, 0,58-1,14). Del total de pacientes, 161 (53,7%) fueron de sexo masculino, 219 (73%) se encontraban en estadio 3, 62 pacientes (20,7%) en estadio 4 y 19 pacientes (6,3%) en estadio 5. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en 281 (93,7%) pacientes, diabetes mellitus en 117 (39%) y dislipidemia en 108 (36%) pacientes.

La incidencia global de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) durante los 5 años de seguimiento fue de 15,3% (46 eventos) de los cuales corresponden 52,2% (24 eventos) a accidente cerebrovascular no fatal; 21,7% (10 eventos) a infarto agudo de miocardio no fatal; 19,6% (9 eventos) a muerte de causa cardiovascular y 6,5% (3 eventos) a angina inestable. Según el nivel de IRIS, la incidencia acumulada de ECAM fue de 24,0% (18 eventos) en los pacientes con niveles elevados de IRIS y de 12,4% (28 eventos) en los pacientes con niveles no elevados de IRIS (gráfico 1).

En contraste con los pacientes con IRIS no elevado, los pacientes con niveles elevados de IRIS se encontraban en estadios más avanzados de ERC (36% vs 24%; $p=0,021$), tenían mayores concentraciones séricas de urea (68 vs 58 mg/dl; $p=0,000$), creatinina (1,67 vs 1,46 mg/dl; $p=0,006$), hemoglobina (12,2 vs 11,6 g/dl; $p=0,039$), leucocitos (8,11 vs 6,88 $\times 10^3/\text{mm}^3$; $p=0,000$), neutrófilos (5,32 vs 3,89 $\times 10^3/\text{mm}^3$; $p=0,000$) y monocitos (0,54 vs 0,38 $\times 10^3/\text{mm}^3$; $p=0,000$) y los niveles de linfocitos fueron significativamente más bajos (1,81 vs 2,19 $\times 10^3/\text{mm}^3$; $p=0,000$) (tablas 1 y 2).

La probabilidad acumulada de supervivencia libre de ECAM fue de 94% para pacientes con IRIS elevado vs 96% para pacientes con IRIS no elevado a los 24

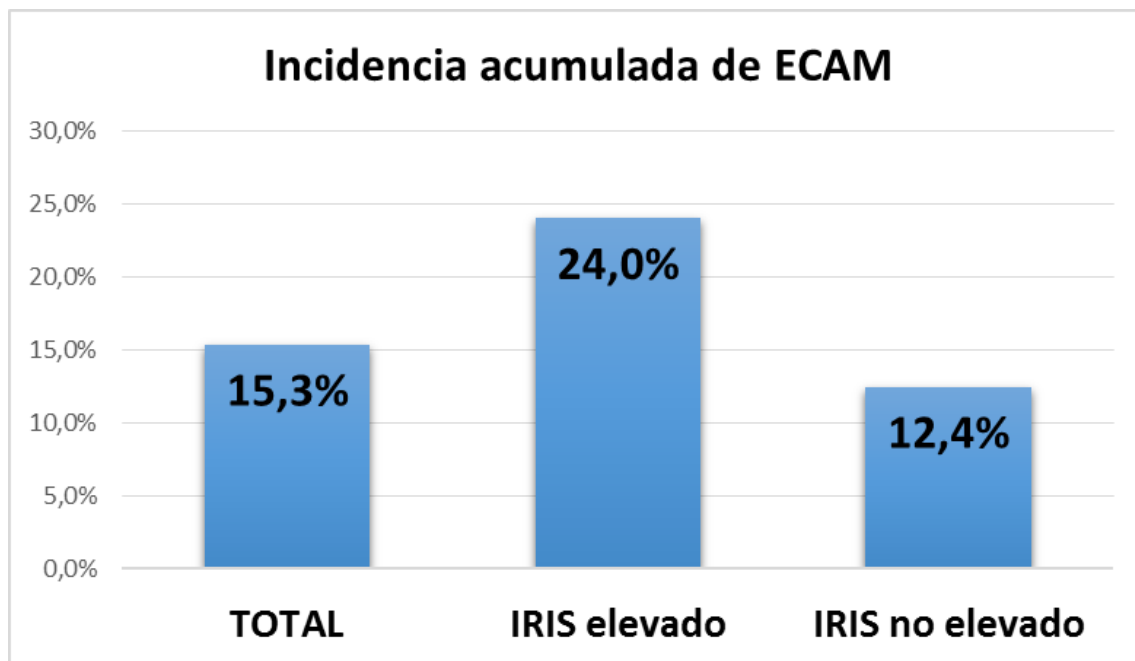
meses, 90% para pacientes con IRIS elevado vs 92% para pacientes con IRIS no elevado a los 36 meses, 67% para pacientes con IRIS elevado vs 91% para pacientes con IRIS no elevado a los 48 meses, y 48% para pacientes con IRIS elevado vs 76% para pacientes con IRIS no elevado a los 60 meses (tabla 3).

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier demuestran que los pacientes con IRIS elevado presentan menor tiempo de supervivencia libre de ECAM, con una mediana de supervivencia de 51,20 meses para los pacientes con IRIS elevado vs 55,98 meses en pacientes con IRIS no elevado (log-rank test: 10,951; $p = 0,001$) (gráfico 2).

El análisis univariado muestra mayor riesgo de ECAM en pacientes con IRIS elevado (HR: 2,64; IC 95%: 1,45-4,80; $p=0,001$), diabetes mellitus (HR: 1,86; IC 95%: 1,04-3,32; $p=0,036$), cardiopatía hipertensiva (HR: 3,66; IC 95%: 1,95-6,87; $p=0,000$) y fibrilación auricular (HR: 2,99; IC 95%: 1,07-8,37; $p=0,037$). Tras el ajuste de las variables intervinientes, el análisis multivariado confirma que IRIS elevado (HR: 2,90; IC 95%: 1,57-5,37; $p=0,001$), diabetes mellitus (HR: 1,86; IC 95%: 1,06-3,45; $p=0,030$), cardiopatía hipertensiva (HR: 3,15; IC 95%: 1,64-6,03; $p=0,001$) y fibrilación auricular (HR: 2,99; IC 95%: 1,02-8,80; $p=0,046$) como factores de riesgo independientes para ECAM (tabla 4).

Al analizar de manera exploratoria la relación entre los diversos tipos de eventos cardiovasculares adversos mayores con el índice de respuesta inflamatoria sistémica se encontró que los pacientes con niveles elevados de IRIS tuvieron mayor riesgo de muerte cardiovascular (HR: 5,08; IC 95%: 1,35-19,09; $p=0,046$), mientras que no hubo significancia estadística para angina inestable, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal (tabla 5).

Gráfico 1. Incidencia acumulada de eventos cardiovasculares adversos mayores en los pacientes con enfermedad renal crónica.



Fuente de datos: Archivo de historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con enfermedad renal crónica según niveles del índice de respuesta inflamatoria sistémica.

Variables		IRIS elevado (n=75)	IRIS no elevado (n=225)	p- valor ^a
Edad (años) *		79 [72-86]	79 [72-86]	0.545 ^b
Sexo, n (%)	Masculino	46 (61,3)	115 (51,1)	0.124
	Femenino	29 (38,7)	110 (48,9)	
Estadio de ERC, n (%)	Estadio 3	48 (64,0)	171 (76,0)	0,021 ^b
	Estadio 4	17 (22,7)	45 (20,0)	
	Estadio 5	10 (13,3)	9 (4,0)	
Hipertensión arterial, n (%)	Sí	68 (90,7)	213 (94,7)	0,271 ^c
	No	7 (9,3)	12 (5,3)	
Diabetes Mellitus, n (%)	Sí	30 (40,0)	87 (38,7)	0,838
	No	45 (60,0)	138 (61,3)	
Dislipidemia, n (%)	Sí	29 (38,7)	79 (35,1)	0,579
	No	46 (61,3)	146 (64,9)	
Cardiopatía hipertensiva, n (%)	Sí	13 (17,3)	26 (11,6)	0,198
	No	62 (82,7)	199 (88,4)	
Insuficiencia cardíaca, n (%)	Sí	3 (4,0)	8 (3,6)	1,000 ^c
	No	72 (96,0)	217 (96,4)	
Fibrilación auricular, n (%)	Sí	1 (1,3)	11 (4,9)	0,306 ^c
	No	74 (98,7)	214 (95,1)	

(a) Chi cuadrado de Pearson, (b) U-Mann Whitney, (c) Test exacto de Fisher. *Mediana y rango intercuantil. IRIS: índice de respuesta inflamatoria sistémica; ERC: enfermedad renal crónica

Fuente de datos: Archivo de historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Tabla 2. Características laboratoriales de pacientes con enfermedad renal crónica según niveles del índice de respuesta inflamatoria sistémica.

Variables	IRIS elevado (n=75)	IRIS no elevado (n=225)	p-valor ^a
Glucosa (mg/dl)*	99 [92-120]	98 [90-120,5]	0,523
Urea (mg/dl)*	68 [47-97]	58 [46-77,5]	0,027
Creatinina (mg/dl)*	1,67 [1,27-2,37]	1,46 [1,16-1,86]	0,006
TFG (ml/min/1.73m ²)**	37,63 ± 17,93	42,05 ± 15,29	0,058 ^b
Ácido úrico (mg/dl)*	5,18 [3,88-6,27]	5,10 [4,34-6,07]	0,577
Colesterol total (mg/dl)**	195,08 ± 50,62	191,26 ± 47,49	0,553 ^b
Triglicéridos (mg/dl)*	142 [99-186]	143 [110,5-201,5]	0,351
Hemoglobina (g/dl)*	12,2 [11,2-13,4]	11,6 [10,7-12,8]	0,039
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)**	236,49 ± 65,52	231,05 ± 59,53	0,505 ^b
Leucocitos (x10 ³ /mm ³)**	8,11 ± 1,31	6,88 ± 1,55	0,000 ^b
Neutrófilos (x10 ³ /mm ³)**	5,32 ± 0,89	3,89 ± 1,01	0,000 ^b
Linfocitos (x10 ³ /mm ³)*	1,81 [1,47-2,18]	2,19 [1,79-2,61]	0,000
Monocitos (x10 ³ /mm ³)*	0,54 [0,46-0,61]	0,38 [0,33-0,46]	0,000
Ancho de distribución eritrocitaria (%)*	13,30 [12,7-14,3]	13,30 [12,7-13,9]	0,652

(a) U-Mann Whitney, (b) T-student para muestras independientes. *Mediana y rango intercuantil, ** Media y desviación estándar. IRIS: índice de respuesta inflamatoria sistémica; ERC: enfermedad renal crónica; TFG: tasa de filtrado glomerular.

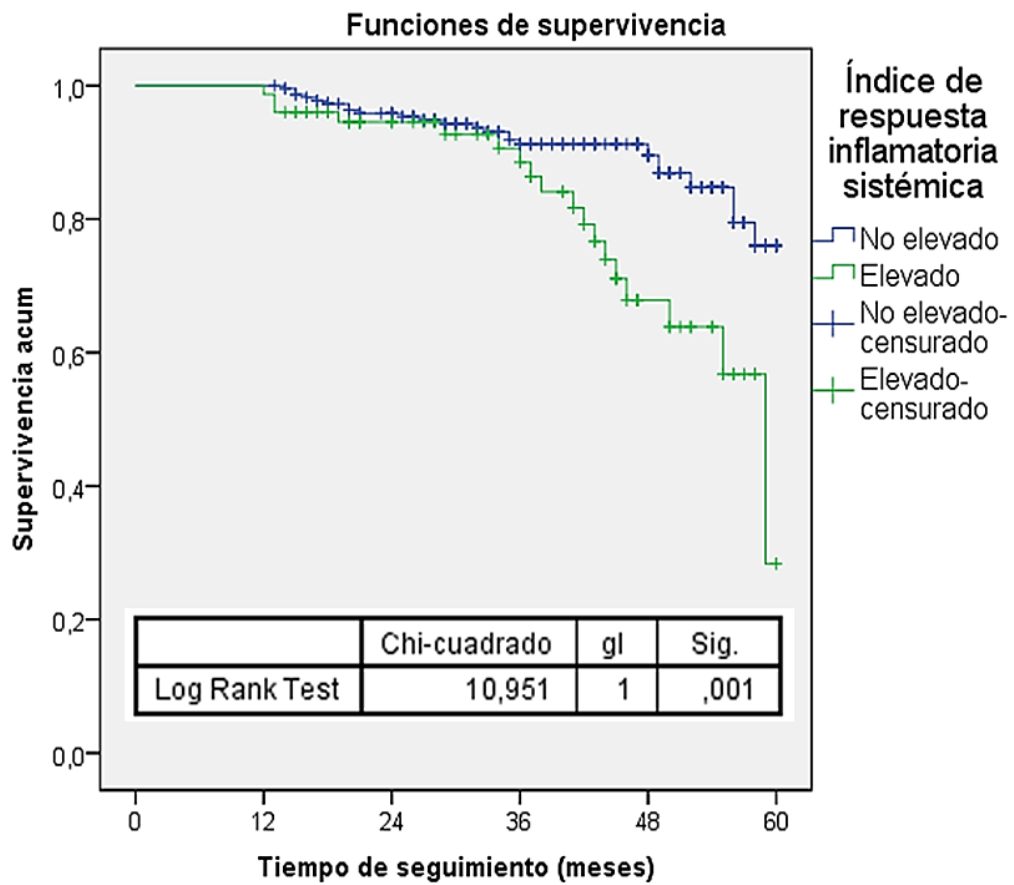
Fuente de datos: Archivo de historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Tabla 3. Tabla de supervivencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica según niveles del índice de respuesta inflamatoria sistémica.

Nivel de IRIS	Meses de seguimiento	Pacientes en seguimiento	Pacientes censurados	Pacientes expuestos	Pacientes con ECAM	Superviv. acumulada
IRIS elevado	0 a 12	75	0	75,0	0 (0%)	100%
	13 a 24	75	14	68,0	4 (6%)	94%
	25 a 36	57	12	51,0	2 (4%)	90%
	37 a 48	43	17	34,5	9 (26%)	67%
	49 a 60	17	13	10,5	3 (29%)	48%
IRIS no elevado	0 a 12	225	0	225,0	0 (0%)	100%
	13 a 24	225	21	214,5	9 (4%)	96%
	25 a 36	195	41	174,5	7 (4%)	92%
	37 a 48	147	37	128,5	1 (1%)	91%
	49 a 60	109	90	64,0	11 (17%)	76%

Fuente de datos: Archivo de historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Gráfico 2. Curvas de supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica según niveles del índice de respuesta inflamatoria sistémica.



N° en riesgo						
IRIS elevado	75	75	57	43	17	1
IRIS no elevado	225	225	195	147	109	8
N° de eventos						
IRIS elevado	0	4	2	9	3	0
IRIS no elevado	0	9	7	1	11	0

Fuente de datos: Archivo de historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Tabla 4. Análisis de regresión de Cox de factores de riesgo para eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica.

Variables	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
IRIS elevado	2,64 (1,45 – 4,80)	0,001	2,90 (1,57 – 5,37)	0,001
Edad (años)	1,01 (0,98 – 1,05)	0,358	----	----
Sexo masculino	1,27 (0,71 – 2,28)	0,429	----	----
Estadio 4 de ERC	1,08 (0,53-2,19)	0,825	----	----
Estadio 5 de ERC	0,54 (0,07-3,98)	0,549	----	----
Hipertensión Arterial	3,08 (0,43 – 22,38)	0,266	----	----
Diabetes Mellitus	1,86 (1,04 – 3,32)	0,036	1,92 (1,06 – 3,45)	0,030
Cardiopatía hipertensiva	3,66 (1,95 – 6,87)	0,000	3,15 (1,64 – 6,03)	0,001
Insuficiencia cardíaca	1,32 (0,32 – 5,47)	0,699	----	----
Fibrilación auricular	2,99 (1,07 – 8,37)	0,037	2,99 (1,02 – 8,80)	0,046
Urea (mg/dl)	1,00 (0,99-1,01)	0,878	----	----
Creatinina (mg/dl)	0,84 (0,55-1,29)	0,431	----	----
Colesterol total (mg/dl)	1,00 (0,99 – 1,01)	0,478	----	----
Hemoglobina (g/dl)	1,08 (0,92 – 1,28)	0,352	----	----

IRIS: índice de respuesta inflamatoria sistémica; ERC: enfermedad renal crónica.

Fuente de datos: Archivo de historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

Tabla 5. Asociación entre tipos de eventos cardiovasculares adversos mayores e índice de respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con enfermedad renal crónica.

Tipos de eventos cardiovasculares		HR (IC 95%)	P-valor
	Angina inestable presente (Nº=3)	Angina inestable ausente (Nº= 297)	
IRIS elevado	0 (0%)	75 (100%)	----
IRIS no elevado	3 (1,3%)	222 (98,7%)	referencia
	IAM presente (Nº= 10)	IAM ausente (Nº= 290)	
IRIS elevado	4 (5,3%)	71 (94,7%)	3,30 (0,91-11,88)
IRIS no elevado	6 (2,7%)	219 (97,3%)	referencia
	ACV presente (Nº= 24)	Sin ACV ausente (Nº= 276)	
IRIS elevado	9 (12%)	66 (88%)	2,24 (0,97-5,15)
IRIS no elevado	15 (6,7%)	210 (93,3%)	referencia
	MCV presente (Nº= 9)	Sin MCV ausente (Nº= 291)	
IRIS elevado	5 (6,7%)	70 (93,3%)	5,08 (1,35-19,09)
IRIS no elevado	4 (1,8%)	221 (98,2%)	referencia

IRIS: índice de respuesta inflamatoria sistémica; ERC: enfermedad renal crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; ACV: accidente cerebrovascular; MCV: muerte cardiovascular.

Fuente de datos: Archivo de historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

IV. DISCUSIÓN

En este estudio observacional se evaluó la asociación entre el IRIS y el riesgo de ECAM en pacientes con ERC estadios 3-5, encontrando que IRIS elevado es un marcador de riesgo para eventos cardiovasculares adversos mayores. Se identificó que los pacientes con niveles elevados de IRIS tuvieron menor tiempo de supervivencia libre de ECAM. Esta asociación persistió aún después del ajuste de las variables intervinientes en el análisis de regresión de Cox, hallando que los pacientes con IRIS elevado presentaban 2,90 veces más riesgo de desarrollar ECAM comparado con los pacientes con niveles normales de IRIS.

Nuestros hallazgos son similares al estudio de Li et realizado en China en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), encontrando que los pacientes con IRIS elevado presentaban mayor incidencia de ECAM con un riesgo 2,56 veces mayor de desarrollar ECAM ⁽²⁸⁾. Similares resultados encontró Li et al en otro estudio realizado en China en pacientes con ERC en manejo permanente con diálisis peritoneal, en el cual se encontró que los pacientes con niveles elevados de IRIS tenían menor tiempo de supervivencia libre de muerte cardiovascular con un riesgo 2,847 veces mayor que los pacientes con niveles normales de IRIS ⁽²⁹⁾. Han et al en China también encontraron mayor incidencia de ECAM en pacientes con SCA que habían sido sometidos a ICP y que presentaron niveles elevados de IRIS previo al evento cardiovascular, con 1,999 veces mayor riesgo para desarrollar ECAM ⁽⁴²⁾. Igualmente en el estudio de Fan et al hallaron menor supervivencia libre de ECAM en pacientes con SCA sometidos a ICP y que presentaron niveles elevados de IRIS previo al evento, con un riesgo de ECAM de 2,135 ⁽⁴³⁾.

El IRIS representa el equilibrio entre activadores proinflamatorios y reguladores antiinflamatorios, y se calcula a partir del recuento sanguíneo de tres líneas celulares: neutrófilos, monocitos y linfocitos. Los neutrófilos y monocitos son células del sistema inmunitario innato encargadas de promover respuestas inflamatorias mediante la liberación de citocinas y otros mediadores proinflamatorios. No obstante, el estado proinflamatorio permanente va a generar daño endotelial mediante múltiples mecanismos como la diferenciación en macrófagos y células espumosas que inician la formación de placas ateroscleróticas, la interaccionan con las plaquetas para la formación de agregados monocitos-plaquetas

desencadenando un estado protrombótico, la generación de estrés oxidativo mediante la liberación excesiva de especies reactivas de oxígeno y calcificación vascular ^(44,45). Por otro lado la función de los linfocitos en la aterogénesis es controversial debido a los distintos roles que cumplen los subconjuntos de linfocitos en la respuesta inflamatoria; sin embargo, numerosos estudios muestran evidencias de una fuerte correlación negativa entre el recuento de linfocitos y la incidencia de eventos cardiovasculares ^(46,47).

Hasta la fecha este marcador no había sido evaluado en pacientes con ERC sin dependencia dialítica, por lo cual este trabajo de investigación es el primer estudio realizado en pacientes con ERC no dependientes de diálisis que evalúa la asociación de niveles elevados de IRIS y el riesgo cardiovascular. Los niveles elevados de IRIS reflejan una fuerte respuesta proinflamatoria que promueve el desarrollo de procesos ateroscleróticos, por lo que la detección temprana de este marcador es de mucha utilidad para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC, incluso desde el primer nivel de atención, ya que se obtiene a partir de un examen auxiliar de bajo costo y de uso rutinario en la práctica clínica diaria.

En nuestro estudio también se encontró mayor riesgo de ECAM en pacientes que presentaban diabetes mellitus (DM) con un riesgo 1,90 veces más. Esto concuerda con la literatura que describe a la DM como un factor de riesgo cardiovascular independiente. En Reino Unido, Currie et al analizaron los factores de riesgo de ECAM en pacientes con ERC no dependientes de diálisis, y encontraron que los pacientes con DM tipo 2 presentaban mayor riesgo comparado con los no diabéticos, con un riesgo 2,82 veces mayor ⁽⁴⁸⁾. En España, el estudio de Cunillera-Puértolas et al encontró que los pacientes con ERC no dependientes de diálisis que tenían DM tipo 2 tenían un riesgo 1,37 mayor de desarrollar ECAM comparado a los no diabéticos ⁽⁴⁹⁾.

La cardiopatía hipertensiva, definida como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) causada por la HTA, también demostró ser un factor de riesgo independiente de ECAM aumentado 3,57 veces el riesgo. Esto concuerda con los hallazgos de Paoletti et al quienes realizaron un análisis de cohorte retrospectivo en Italia en pacientes con ERC estadio 2-5 y encontraron que los pacientes con HVI concéntrica y excéntrica presentaban mayor riesgo de ECAM comparado con

pacientes sin HVI con un riesgo 2,59 veces mayor y 2,79 veces mayor respectivamente ⁽⁵⁰⁾. En nuestro estudio también encontramos que los pacientes con fibrilación auricular (FA) tenían un riesgo 3,18 veces mayor de ECAM. En una revisión sistemática y metaanálisis desarrollada por Odutayo et al en pacientes con FA para determinar el riesgo de diversos eventos cardiovasculares, se encontró que los pacientes con FA presentan un riesgo 1,96 veces mayor de ECAM y 2,03 veces mayor de mortalidad cardiovascular ⁽⁵¹⁾.

Encontramos que las comorbilidades asociadas con mayor frecuencia a la ERC fueron la hipertensión arterial (HTA) con 93,7% y la DM con 39% de prevalencia. La carga de ambas enfermedades en nuestra población de pacientes con ERC es muy superior a lo descrito en investigaciones previas. En el Reino Unido, Little et al hallaron que en pacientes con ERC no dependiente de diálisis, las comorbilidades más asociadas fueron HTA y DM tipo 2 con una prevalencia de 32,1% y 13,1% respectivamente ⁽⁵²⁾. En España, Cunillera-Puértolas et al encontraron que ambas comorbilidades fueron las más asociadas a ERC con una prevalencia de 51,9% para HTA; 3,87% para DM y 31,4% ambas a la vez ⁽⁴⁹⁾. En el Perú, Herrera-Añazco et al describieron una prevalencia de 17,6% de HTA y 17,1% de DM; y Francis et al hallaron una prevalencia de 42,7% de HTA y 19,1% de DM; ambos estudios realizados en pacientes con ERC en cualquier estadio de enfermedad renal ^(53,54). Mientras que Oropesa et al encontraron en una muestra de pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis, una prevalencia de 35,6% de HTA y 33,1% de DM tipo 2, siendo las comorbilidades asociadas con mayor frecuencia ⁽⁵⁵⁾.

Debido a la naturaleza del estudio, este trabajo de investigación presenta las siguientes limitaciones: el estudio se desarrolló en un solo centro hospitalario por lo que el tamaño de muestra relativamente pequeño puede llevarnos a incurrir en sesgo de selección, el registro incorrecto de las variables estudiadas en los expedientes clínicos nos puede llevar a incurrir en sesgo de información, el limitado registro de variables intervinientes nos puede llevar a cometer sesgo de confusión, y el sesgo de supervivencia debido a las pérdidas de seguimiento. Por otro lado, el cálculo de IRIS estuvo basado en la medición de un único recuento hematológico sin tomar en cuenta la variación de este a lo largo del tiempo. A pesar de estas limitaciones, los resultados son consistentes con lo descrito por otros estudios similares lo cual fortalece los resultados.

V. CONCLUSIONES

1. El índice de respuesta inflamatoria sistémica elevado es un marcador de riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.
2. La supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores es menor en pacientes con índice de respuesta inflamatoria sistémica elevada.
3. Otros factores de riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores que se hallaron fueron: diabetes mellitus, cardiopatía hipertensiva y fibrilación auricular.

VI. RECOMENDACIONES

Se sugiere la replicación de este trabajo de investigación en pacientes con ERC no dialíticos debido a los pocos estudios que se han desarrollado en esta población, e incluir las variables intervinientes que no fueron consideradas en este estudio debido a que no se registraron en los expedientes electrónicos, tales como índice de masa corporal, presencia o ausencia de tabaquismo, alcoholismo, dieta, niveles séricos de colesterol LDL y HDL, nivel de proteínas en orina, entre otros. Se sugiere que, luego de la replicación de este estudio, nuevas investigaciones evalúen la capacidad del IRIS para mejorar la precisión de las ecuaciones de estimación de riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con ERC. Por último, se sugiere el uso de este marcador por parte del personal médico para la valoración de los pacientes con enfermedad renal crónica, principalmente en el primer nivel de atención, donde la disponibilidad de exámenes auxiliares de mayor complejidad es limitada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93–621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Lond Engl*. 2020;396(10258):1204–22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
4. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0
5. OPS. La Carga de Enfermedades Cardiovasculares en la Región de las Américas, 2000 - 2019 [Internet]. Portal de Datos de NMH. Organización Panamericana de la Salud. 2021 [citado el 11 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-cardiovasculares>
6. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;38(3):399–405. doi:10.17843/rpmesp.2021.383.7804
7. Guan C, Wu S, Xu W, Zhang J. Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its trends, 1990-2019. *Public Health*. 2023;223:57–66. doi:10.1016/j.puhe.2023.07.010
8. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, Gravenstein S, Saade E. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of

administrative databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):241. doi:10.1186/s12874-021-01440-5

9. Matsushita K, Ballew SH, Wang AY-M, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(11):696–707. doi:10.1038/s41581-022-00616-6
10. United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States [Internet]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2020 [citado el 14 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://adr.usrds.org/>
11. Bansal N, Katz R, Robinson-Cohen C, Odden MC, Dalrymple L, Shlipak MG, et al. Absolute Rates of Heart Failure, Coronary Heart Disease, and Stroke in Chronic Kidney Disease: An Analysis of 3 Community-Based Cohort Studies. *JAMA Cardiol*. 2017;2(3):314–8. doi:10.1001/jamacardio.2016.4652
12. Warrens H, Banerjee D, Herzog CA. Cardiovascular Complications of Chronic Kidney Disease: An Introduction. *Eur Cardiol Rev*. 2022;17:e13. doi:10.15420/ocr.2021.54
13. Hajar R. Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc*. 2016;17(2):78–81. doi:10.4103/1995-705X.185130
14. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937–52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
15. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016;388(10046):761–75. doi:10.1016/S0140-6736(16)30506-2

16. Kelly DM, Rothwell PM. Impact of multimorbidity on risk and outcome of stroke: Lessons from chronic kidney disease. *Int J Stroke*. 2021;16(7):758–70. doi:10.1177/1747493020975250
17. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
18. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. *Lancet*. 2010;375(9731):2073–81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
19. Matsushita K, Jassal SK, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100552. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100552
20. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozeerally I, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2018;13(3):e0192895. doi:10.1371/journal.pone.0192895
21. Kelly D, Rothwell PM. Disentangling the multiple links between renal dysfunction and cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(1):88–97. doi:10.1136/jnnp-2019-320526
22. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu A-M, Albulescu L, Necula LG, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res*. 2018;2018:2180373. doi:10.1155/2018/2180373
23. Sorriento D, Iaccarino G. Inflammation and Cardiovascular Diseases: The Most Recent Findings. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3879. doi:10.3390/ijms20163879

24. Amdur RL, Feldman HI, Dominic EA, Anderson AH, Beddhu S, Rahman M, et al. Use of Measures of Inflammation and Kidney Function for Prediction of Atherosclerotic Vascular Disease Events and Death in Patients With CKD: Findings From the CRIC Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2019;73(3):344–53. doi:10.1053/j.ajkd.2018.09.012
25. Nanava N, Betaneli M, Giorgobiani G, Chikovani T, Janikashvili N. Complete blood count derived inflammatory biomarkers in patients with hematologic malignancies. *Georgian Med News.* 2020;(302):39–44.
26. Zhou D, Yang H, Zeng L, Yang W, Guo F, Cui W, et al. Calculated inflammatory markers derived from complete blood count results, along with routine laboratory and clinical data, predict treatment failure of acute peritonitis in chronic peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2023;45(1):2179856. doi:10.1080/0886022X.2023.2179856
27. Sobrino-Márquez JM, Grande-Trillo A, Cantero-Pérez EM, Rangel-Sousa D, Lage-Galle E, Adsuar-Gómez A. Prognostic Value of Blood Panel Parameters in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Advanced Heart Failure. *Transplant Proc.* 2018;50(2):650–2. doi:10.1016/j.transproceed.2017.11.060
28. Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:811790. doi:10.3389/fcvm.2022.811790
29. Li J, Li Y, Zou Y, Chen Y, He L, Wang Y, et al. Use of the systemic inflammation response index (SIRI) as a novel prognostic marker for patients on peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2022;44(1):1227–35. doi:10.1080/0886022X.2022.2100262
30. Jin Z, Wu Q, Chen S, Gao J, Li X, Zhang X, et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. *J Inflamm Res.* 2021;14:131–40. doi:10.2147/JIR.S283835
31. Jeyaruban A, Hoy W, Cameron A, Healy H, Wang Z, Zhang J, et al. Impact of cardiovascular events on mortality and progression of renal dysfunction in a

- Queensland CKD cohort. *Nephrol Carlton Vic.* 2020;25(11):839–44. doi:10.1111/nep.13745
32. Wetmore JB, Herzog CA, Sexter A, Gilbertson DT, Liu J, Kasner SE. Outcomes Following Ischemic Stroke in Older Patients With CKD Stages 4 and 5: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(6):784–93. doi:10.1053/j.ajkd.2020.03.021
 33. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
 34. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560–72. doi:10.1001/jama.289.19.2560
 35. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29(suppl_1):s43–8. doi:10.2337/diacare.29.s1.06.s43
 36. Expert Panel on Detection E and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486–97. doi:10.1001/jama.285.19.2486
 37. Tackling G, Borhade MB. Hypertensive Heart Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado el 2 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539800/>
 38. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the

Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;27(4):387–413. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022

39. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
40. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Asociación Médica Mundial. 2017 [citado el 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
41. Código de ética y deontología. Colegio Médico del Perú. 2020;18.
42. Han K, Shi D, Yang L, Wang Z, Li Y, Gao F, et al. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Med.* 2022;54(1):1667–77. doi:10.1080/07853890.2022.2083671
43. Fan W, Wei C, Liu Y, Sun Q, Tian Y, Wang X, et al. The Prognostic Value of Hematologic Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Appl Thromb.* 2022;28:10760296221146183. doi:10.1177/10760296221146183
44. Oh ES, You Z, Nowak KL, Jovanovich AJ. Association of Monocyte Count and Monocyte/Lymphocyte Ratio with the Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD. *Kidney360.* 2022;3(4):657–65. doi:10.34067/KID.0007922021
45. Han Z, Liu Q, Li H, Zhang M, You L, Lin Y, et al. The role of monocytes in thrombotic diseases: a review. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1113827. doi:10.3389/fcvm.2023.1113827

46. Si Y, Liu J, Shan W, Zhang Y, Han C, Wang R, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with total coronary plaque burden in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2020;31(7):650–5. doi:10.1097/MCA.0000000000000857
47. Hedrick CC. Lymphocytes in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):253–7. doi:10.1161/ATVBAHA.114.305144
48. Currie CJ, Berni ER, Berni TR, Jenkins-Jones S, Sinsakul M, Jermutus L, et al. Major adverse cardiovascular events in people with chronic kidney disease in relation to disease severity and diabetes status. *PLOS ONE.* 2019;14(8):e0221044. doi:10.1371/journal.pone.0221044
49. Cunillera-Puértolas O, Vizcaya D, Cerain-Herrero MJ, Gil-Terrón N, Cobo-Guerrero S, Salvador-González B. Cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease in primary care patients with previous type 2 diabetes and/or hypertension. A population-based epidemiological study (KIDNEES). *BMC Nephrol.* 2022;23(1):376. doi:10.1186/s12882-022-02966-6
50. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L, et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2016;11(2):271–9. doi:10.2215/CJN.06980615
51. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4482. doi:10.1136/bmj.i4482
52. Little DJ, Arnold M, Hedman K, Sun P, Haque SA, James G. Rates of adverse clinical events in patients with chronic kidney disease: analysis of electronic health records from the UK clinical practice research datalink linked to hospital data. *BMC Nephrol.* 2023;24:91. doi:10.1186/s12882-023-03119-z
53. Herrera-Añazco P, Taype-Rondan A, Lazo-Porras M, Alberto Quintanilla E, Ortiz-Soriano VM, Hernandez AV. Prevalence of chronic kidney disease in

Peruvian primary care setting. *BMC Nephrol.* 2017;18:246.
doi:10.1186/s12882-017-0655-x

54. Francis ER, Kuo C-C, Bernabe-Ortiz A, Nessel L, Gilman RH, Checkley W, et al. Burden of chronic kidney disease in resource-limited settings from Peru: a population-based study. *BMC Nephrol.* 2015;16:114. doi:10.1186/s12882-015-0104-7
55. Oropesa YH, Gil T de A, Pereira LC, Batista RR, Moreno JBC. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis. *Rev Habanera Cienc Médicas.* 2021;20(6):3654.

ANEXOS

ANEXO 1. Ficha de recolección de datos

N°		DNI	
Nombre:			
VARIABLE EXPOSICIÓN			
SIRI	(Alto) (Bajo)	Fecha inicial	
	Valor		
VARIABLE DESENLACE			
MACE	(Sí) (No)	Fecha final	
	Tipo		
VARIABLES INTERVINIENTES			
Sexo	(M) (F)	Edad (años)	
Estadio renal	(G3) (G4) (G5)	Dislipidemia	(Sí) (No)
Hipertensión arterial	(Sí) (No)	Diabetes mellitus	(Sí) (No)
Cardiopatía hipertensiva	(Sí) (No)	Insuficiencia cardíaca	(Sí) (No)
Otras comorbilidades cardiovasculares		Proteinuria	(Sí) (No)
Acido úrico (mg/dl)		Leucocitos($\times 10^3/\text{mm}^3$)	
Triglicéridos (mg/dl)		Hemoglobina (g/dl)	
Colesterol (mg/dl)		Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	
Creatinina (g/dl)		Linfocitos (%)	
TFG (ml/min/1.73m ²)		Monocitos (%)	
Glucosa (mg/dl)		Neutrófilos (%)	
Urea (mg/dl)		ADE (%)	

ANEXO 2. Aprobación del Comité de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego para la ejecución del proyecto de investigación.



Trujillo, 14 de noviembre del 2022

RESOLUCION N° 2835-2022-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **LÁZARO CHIRA NÉLSON GIANCARLO** alumno (a) del Programa de Estudios de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Titulado **"ÍNDICE DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA ELEVADO Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA"**, para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano**, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) **LÁZARO CHIRA NÉLSON GIANCARLO** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación del Programa de Estudios de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° **1137-2022-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del **Proyecto de Tesis**;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

Primero.- AUTORIZAR la inscripción del Proyecto de Tesis Titulado **"ÍNDICE DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA ELEVADO Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA"**, presentado por el (la) alumno (a) **LÁZARO CHIRA NÉLSON GIANCARLO** en el registro de Proyectos con el N° **4364** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.

Segundo.- REGISTRAR el presente Proyecto de Tesis con fecha **14.11.22** manteniendo la vigencia de registro hasta el **14.11.24**.


Tercero.- NOMBRAR como Asesor de la Tesis al profesor (a) **GUZMAN VENTURA WILMER VALDEMAR**

Cuarto.- DERIVAR a la Señora Directora del Programa de Estudios de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.

Quinto.- PONER en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.




Dr. JUAN ALBERTO DIAZ PLASENCIA
Decano




Dra. ZELMIRA BEATRIZ LOZANO SANCHEZ
Secretaria Académica (e)

c.c. Facultad de Medicina Humana
FMEHU
Resor(a)
Interesado(a)
Expediente
Archivo

ANEXO 3. Aprobación del Comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego.



COMITÉ DE BIOÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0426-2023-UPAO

Trujillo, 30 de julio de 2023

VISTO, el correo electrónico de fecha 27 de julio de 2023 presentado por el (la) alumno (a), quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que, por correo electrónico, el (la) alumno (a), LÁZARO CHIRA NÉLSON GIANCARLO, solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N°3333-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que, en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (la) alumno (a), el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: APROBAR el proyecto de investigación: Títulado "ÍNDICE DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA ELEVADO Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA".

SEGUNDO: DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dra. Lissett Jeanette Fernández Rodríguez
Presidente del Comité de Bioética
UPAO



TRUJILLO

Av. América Sur 3145 - Urb. Monserrate - Trujillo
comite_bioetica@upao.edu.pe
Trujillo - Perú

ANEXO 4. Autorización del Comité de Investigación y Ética de la Red Asistencial La Libertad – EsSalud del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo para la ejecución del proyecto de investigación.



PERÚ Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud EsSalud



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"
"Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú"

RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD
OFICINA DE CAPACITACION, INVESTIGACION Y DOCENCIA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA

PI N° 80 CIYE- O.C.I.Y D-RALL-ESSALUD-2022

CONSTANCIA N° 95

El presidente del Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titulado:

“ÍNDICE DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA ELEVADO Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”



NÉLSON GIANCARLO LÁZARO CHIRA

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar del trabajo desarrollado vía virtual al email (capacitacionrall@gmail.com), según Directiva N° 04-IETSI-ESSALUD-2016, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD.

Trujillo, 12 de diciembre del 2022


.....
Dr. Andrés Sánchez Reyna
JEFE DEL SERV. NEONATOLOGÍA
Departamento de Gineco Obstetricia
H. III-1 Víctor Lazarte Echegaray




.....
Dra. Rosa Lozano Ybañez
JEFE OCID-G
RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD


NIT: 9070-2022-3536

www.essalud.gob.pe

Jr. Independencia N° 543-547
Trujillo
La Libertad – Perú

