

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DEL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS DE LOS
PACIENTES CON INFECCIÓN VS SIN INFECCIÓN DEL ACCESO VASCULAR EN
HEMODIÁLISIS CRÓNICA”**

CENTRO MÉDICO ISSEMYM ECATEPEC

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA**

**PRESENTA:
M.C. ESMERALDA MANCIA CABALLERO**

**DIRECTOR DE TESIS
E. EN M.G. JAIME TORAL LÓPEZ**

Una firma manuscrita en tinta que parece decir "Jaime" y "Vo Do" debajo.

REVISORES:

**E. EN M.I. LIDIA GONZÁLEZ VALDESPINO
E. EN M.E.C GERARDO MOSQUEDA MARTÍNEZ
E. EN M.I. JOSE MENÉSES CALDERÓN
E. EN M.I. JESUS DUARTE MOTE**

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES
ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS
DE
LOS PACIENTES CON INFECCIÓN
VS SIN INFECCIÓN DEL ACCESO
VASCULAR EN HEMODIÁLISIS
CRÓNICA”

ÍNDICE

1	Resumen	4
2	Antecedentes	5
3	Planteamiento del problema	19
4	Justificación	19
5	Pregunta de investigación	20
6	Hipótesis	21
7	Objetivos	
	General	22
	Específico	22
8	Material y métodos	
	Universo de estudio	23
	Diseño de estudio	23
	Criterios de estudio	23
	Definición de las variables	25
	Tamaño de la muestra	25
9	Análisis estadístico	26
10	Procedimiento del estudio	27
11	Consideraciones éticas	28
12	Determinación de los recursos	29
13	Cronograma de actividades	30
14	Resultados	31
15	Discusión	36
16	Conclusión	38
17	Referencias	39

RESUMEN

“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN VS SIN INFECCIÓN DEL ACCESO VASCULAR EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA”

Introducción. El índice neutrófilos/linfocitos es un biomarcador que se ha propuesto como un marcador de inflamación sistémica.

Objetivo. Asociar los niveles del índice neutrófilos/linfocitos de los pacientes con infección vs sin infección del acceso vascular en hemodiálisis crónica.

Material y métodos. Estudio observacional, transversal, casos y controles, ambispectivo. Se incluyeron 75 pacientes en enfermedad renal crónica en hemodiálisis crónica, en un período de 18 meses. Se calculó índice neutrófilos/linfocitos y se obtuvo el reporte de hemocultivo. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, prueba T de Student.

Resultados. La muestra fue de 75 pacientes; 33 pacientes con infección de acceso vascular (hemocultivo positivo) y 42 pacientes sin infección (hemocultivo negativo), con una media de edad de 47 años. El número de hombres fue de 62%. La relación neutrófilos/linfocitos en el grupo con infección fue significativamente más alto que el grupo sin infección (17.5 ± 20.38 vs 2.94 ± 2.19 ; $p < 0.001$). Los agentes etiológicos más frecuentes fueron los gram positivos en un 75% y en un 21% se encuentran los gram negativos. El índice neutrófilos/linfocitos al finalizar el tratamiento antibiótico reportando un NLR de 3.5 ± 1.28 ($p 0.009$)

Conclusiones. Existe una asociación positiva (>5) del índice neutrófilos/linfocitos en los pacientes con infección del acceso vascular, corroborada por hemocultivo.

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las consecuencias de diversas enfermedades crónico – degenerativas, entre las que destacan principalmente diabetes tipo 2 e hipertensión arterial; según lo reportando por ENSANUT¹.

EPIDEMIOLOGÍA

En México es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias. Es considerada una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución¹.

Se carece de un registro preciso y de las características epidemiológicas de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en nuestro país; según un estudio realizado en 2010; se estima una incidencia de pacientes con insuficiencia renal crónica de 377 casos por millón de habitantes y la prevalencia de 1,142¹.

En este estudio se incluyó a 31,172 pacientes de 127 hospitales generales de 21 estados de la República Mexicana de los cuales 11, 010 pacientes que representaron el 34% se encuentran en hemodiálisis; de estos el 51% son varones y 49% son mujeres; el grupo de edad más prevalente fue el de 60 a 69 años.¹

Destacan como las principales causas de enfermedad renal crónica: diabetes tipo 2 en un 54% hipertensión arterial 21%, glomerulopatías crónicas 11%, causas no determinadas 5.6%, riñones poliquísticos 4.3%, nefropatía lúpica 1.2% nefropatía tubulointersticial 0.4, litiasis urinaria 0.3%.¹

Las principales causas de morbilidad fueron el síndrome anémico (45%), infección del acceso vascular (34%) descontrol hipertensivo (28%).¹

Los accesos vasculares temporales ocuparon el mayor porcentaje de empleo (77%), fístulas (15%) y semipermanentes (8%).¹

HEMODIÁLISIS. CATETER VENOSO CENTRAL.

En cuanto a la terapia de sustitución renal, existen varios tipos, de la que se enfocará este trabajo: hemodiálisis (HD) que para su uso se pueden emplear dos tipos de catéteres: catéter venoso central (CVC) no tunelizado idealmente para usos inferiores a tres a cuatro semanas y CVC tunelizados, para ser utilizados para periodos de tiempo más prolongados. Los CVC tunelizados llevan un manguito de dacrón que generan una barrera mecánica que impide la migración extraluminal de los microorganismos desde el punto de inserción. La inserción de un CVC puede realizarse en la vena yugular interna derecha, ya que es el acceso con mejores resultados en cuanto al flujo y a la frecuencia de estenosis y trombosis venosa.²

Las complicaciones que más frecuentemente limitan la vida útil de un CVC son las mecánicas e infecciosas. La infección como ya se mencionó previamente es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad después de la enfermedad cardiovascular en este tipo de población.²

La incidencia de bacteriemia relacionada con catéter en pacientes en HD depende del tipo y localización del CVC, de las características de la población y de las medidas de inserción y manipulación en cada unidad. Las tasas de bacteriemia en CVC no tunelizado oscila entre 3.8 a 6.6 episodios/1000 días de uso y entre 1.6 a 5.5 episodios/1000 días de uso de CVC tunelizado².

ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN RELACIONADA CON CATÉTER EN HEMODIÁLISIS.

Los microorganismos responsables de un tercio de la bacteriemia relacionada con catéter son grampositivos; los estafilococos coagulasa negativos, en especial *S. epidermidis* son los microorganismos más frecuentemente aislados, debido a que

forman parte de la flora cutánea, tienen pocos requerimientos nutritivos y gran capacidad de adherencia y colonización de las superficies plásticas. Sin embargo, debido a la elevada tasa de portadores de *Staphylococcus aureus* en pacientes hemodializados (prevalencia: 30-60%), se observa una proporción más elevada de infecciones por este microorganismo que en otros grupos de pacientes. Este microorganismo, a su vez, causa con mayor frecuencia bacteriemia y complicaciones metastásicas como osteomielitis y endocarditis. Otros microorganismos de la piel como *Streptococcus*, *Bacillus* y *Corynebacterium* también se han implicado en BRC en pacientes en hemodiálisis. El aislamiento de bacilos gramnegativos (BGN) (*Pseudomonas aeruginosa*) o por hongos (*Candida*) es menos frecuente y suele estar relacionado con la contaminación, extrínseca. En la tabla 1 se muestran los microorganismos aislados en distintas series de pacientes en hemodiálisis³.

Tabla 1. Microorganismos aislados en distintas series de pacientes en hemodiálisis.

Autor	Fecha	Núm.	Tasa*	Grams (+)	SA (%)	ECN (%)	Enteroc (%)	Gram- (%)	Mixtas/ otros (%)	Desconocido (%)
Capdevila	1990-1991	13	NM	62	15	38	0	31	7	0
Swartz	1990-1993	29	2,9/1.000	69	45	24	0	28	14	0
Shaffer	1992-1994	13	NM	62	0	54	8	15	15	8
Uldall	1993		1,6/1.000							
Marr	1995-1996	62	3,9/1.000	65	44	15	5	24	11	0
Robinson	1996-1997	40	NM	78	35	22	13	19	3	0
Beathard	1996-1997	67	3,4/1.000	85	36	44	20	33	18	0
Tanriover	1997-1998	69	NM	64				36		
Develter	1991-2002	59	1,7/1.000	58				41	1	0
Saad	Nov 1996-oct 1997	86	5,5/1.000	52	22	40	20	27	21	0
Tokars	Dic 1997-jul 1998	39	1,5/1.000	72	28	25	11	22	6	0
Dopirak	Abr 1999-mar 2000	134	41,5/100 paciente/año	62	20	29	13	30	8	0
Taylor	Dic 1998-may 1999	94	3,1/1.000	82	32	40	8	10	8	0
Tokars	Oct 1999-may 2001	917	1,8/1.000	44	32	32	10	18	1	0
Ibrak	Mar 1996-jul 2005	25	2,8/1.000	84				12	4	
Colville	Jul 2002-jun 2003	32	NM		22	22	20	33		3

*La tasa es por 1.000 días de catéter venoso central.

ECN: estafilococos coagulasa negativos; Enteroc.: enterococos; Gram-: microorganismos gramnegativos; Gram+: microorganismos grampositivos; NM: no mostrado; Núm: número de infectados; SA: *Staphylococcus aureus*.

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN RELACIONADA CON CATÉTER EN HEMODIÁLISIS.

La patogenia de la infección relacionada con catéter es multifactorial y compleja. La vía de acceso principalmente involucrada en la infección relacionada con catéteres de HD de larga duración es la colonización endoluminal. El procedimiento diario de HD requiere una gran manipulación de las conexiones, lo que facilita la colonización

de las mismas con la microbiota epitelial del paciente o del propio personal sanitario. Los microorganismos también pueden acceder por vía endoluminal al interior del CVC tras la infusión de un líquido contaminado o tras una diseminación hematológica desde un punto distante de infección⁴.

Tras la inserción de un catéter, el segmento intravascular se recubre inmediatamente de proteínas del huésped, que modifican la superficie biomaterial y actúan como adhesinas específicas para diferentes microorganismos. A su vez, estas proteínas favorecen también la adherencia de plaquetas, y promueven la trombogénesis y la formación de coágulos de fibrina. De tal manera que los coágulos formados proporcionan una fuente de nutrientes para la proliferación bacteriana y la formación de biocapas. Los microorganismos, una vez adheridos, colonizan la superficie del catéter constituyendo una biocapa bacteriana⁴.

También se debe tener en cuenta que los pacientes con insuficiencia renal terminal presentan alteración de los mecanismos de defensa, debido, en parte, a las enfermedades subyacentes propias de estos pacientes (diabetes, neoplasias) asociadas a la malnutrición secundaria a la uremia y al tratamiento con hemodiálisis. Además, la uremia y la inflamación inducida por los filtros de hemodiálisis pueden causar estrés oxidativo y activación de la apoptosis, con disminución del número de linfocitos T, lo que ocasiona un déficit de inmunidad celular que favorece la aparición de infecciones⁴.

DIAGNÓSTICO DE LA BACTERIEMIA RELACIONADA CON CATÉTER EN HEMODIÁLISIS

La sospecha y el diagnóstico de la infección relacionada con catéter se basa en la presencia de síntomas clínicos, locales y/o sistémicos de infección que pueden variar desde mínimos hasta graves. Los casos más leves pueden presentar fiebre o escalofríos, mientras que los casos más graves muestran inestabilidad hemodinámica. Los pacientes pueden desarrollar síntomas sépticos después del

inicio de la diálisis, lo cual sugiere la liberación sistémica de bacterias o endotoxinas del catéter⁵.

La infección local puede manifestarse por la presencia de pus en el punto de inserción del catéter en la piel, inflamación cutánea o subcutánea, celulitis, trombosis venosa o tromboflebitis infecciosa. La salida de pus por el orificio de entrada orienta a infección en dicho lugar, mientras que cuando el trayecto subcutáneo está infectado la pus puede salir por otros puntos adyacentes y distintos del origen de la inserción del catéter⁵.

En caso de infección grave puede haber signos de infección metastásica, incluyendo endocarditis, osteomielitis, absceso epidural y artritis séptica⁵.

Los hallazgos clínicos frecuentes como la fiebre, presentan una sensibilidad elevada pero una especificidad muy baja, mientras que la inflamación o la presencia de exudados purulentos alrededor del punto de inserción muestran mayor especificidad, aunque poca sensibilidad⁵.

En el estudio diagnóstico de una presunta infección del torrente sanguíneo relacionada con catéter, se pueden obtener cultivos del conector o puerto del catéter, de una vena periférica, o de las líneas sanguíneas durante el tratamiento de diálisis. Cuando se retira un catéter porque se sospecha de infección, la IDSA recomienda tomar hemocultivos del conector o puerto del catéter y de una vena periférica, así como tomar un cultivo de los últimos 5 cm del catéter. Para confirmar el diagnóstico, es necesario verificar que ambos hemocultivos o que el hemocultivo y el cultivo de la punta de catéter sean positivos hacia el mismo organismo⁶.

El fundamento de los hemocultivos cuantitativos se basa en que, en episodios de bacteriemia, el número de unidades formadoras de colonias (UFC)/ml obtenido de la sangre extraída a través de un CV colonizado es mayor que el número de UFC/ml obtenido de la sangre extraída a través de una vena periférica⁶.

TRATAMIENTO DE LA BACTERIEMIA RELACIONADA CON CATÉTER EN HEMODIÁLISIS

Los principios del manejo de la infección del torrente sanguíneo relacionada con catéter en los pacientes con diálisis son diferentes de los de las guías de tratamiento para enfermedades infecciosas en los catéteres venosos centrales de corto plazo. En la hemodiálisis, el catéter venoso representa una línea de vida, que en ocasiones se puede reemplazar, pero ello implica grandes dificultades. Por lo tanto, las guías incluyen una variedad de maniobras de salvamento de catéter, las cuales involucran el uso de cierres de catéter con antibióticos o el reemplazo del catéter infectado con uno nuevo en la misma localización sobre una guía metálica. Sin embargo si la condición del paciente empeora después de un curso relativamente corto de salvamento de catéter, éste debe ser retirado para minimizar el riesgo de diseminación de la infección a los órganos corporales⁶.

El tratamiento empírico sistémico instaurado dependerá de la sintomatología clínica del paciente, de los factores de riesgo para la infección y de la localización del acceso vascular y se debe iniciar inmediatamente después de haber solicitado hemocultivos⁷.

Dependiendo de la microbiología local, y la resistencia bacteriana, se inicia tratamiento antibiótico con vancomicina; además es posible proporcionar cobertura empírica adecuada para los gramnegativos con el empleo de un aminoglucósido o de una cefalosporina de tercera generación. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que los aminoglucósidos son capaces de causar ototoxicidad hasta en el 20% de los pacientes en hemodiálisis⁷.

En el caso de que el microorganismo aislado sea *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp. o micobacterias, el CVC debe retirarse y

continuar con el tratamiento antibiótico sistémico adecuado para el microorganismo aislado⁷.

Se suspenden los antibióticos de manera oportuna si los hemocultivos originales no tienen crecimiento y los síntomas del paciente son consistentes con la ausencia de la infección. Si los cultivos son positivos, el regimen antibiótico inicialmente elegido debe ajustarse una vez que estén disponibles las sensibilidades bacterianas. Un curso sistémico de 2-3 semanas de un antibiótico resulta adecuado en casos no complicados de bacteriemia relacionada con el catéter. Se indica un curso más prolongado (4-8 semanas) si hay una infección metastásica, como endocarditis u osteomielitis⁷.

En el caso de episodios de bacteriemia relacionada con catéter no complicada en pacientes estables, sin signos de tunelitis o infección en el sitio de inserción, y causados por estafilococos coagulasa negativos, puede realizarse un tratamiento conservador asociado con tratamiento sistémico⁷.

INDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS O DE ZAHOREC

Historia. Zahorec demostró en un estudio observacional longitudinal prospectivo la correlación entre la gravedad del curso clínico y la linfocitopenia en pacientes tratados por sepsis grave y choque séptico en una unidad de cuidados intensivos oncológicos. Zahorec propuso utilizar la relación de ambos como un marcador de infección adicional en la práctica clínica. Se ha encontrado que este llamado factor de estrés de linfocitos neutrófilos se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad y el resultado, según los puntajes de APACHE II, SOFA. En este contexto, el índice neutrófilos/linfocitos (NLR) está ganando interés como predictor independiente de supervivencia en diversas circunstancias clínicas que van desde pacientes oncológicos a pacientes con enfermedades cardiovasculares^{8,9}.

Otro estudio a gran escala encontró además la presencia de linfopenia y neutrofilia persistentes en pacientes con traumatismos y aquellos que cumplían los criterios para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica¹⁰.

Menges et al investigaron los cambios en serie de la población de linfocitos en pacientes después de un trauma severo, describieron una marcada disminución en los linfocitos, la inmunosupresión celular innata se caracterizó por la disminución persistente de LCT CD4 y elevación de LcT CD8; la proporción de LCTCD4/CD8 inferior a 1 es un buen predictor de inmunosupresión y alto riesgo de desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción multiorgánica. Los mecanismos responsables de la linfopenia implican marginación y redistribución de linfocitos dentro del sistema linfático y apoptosis acelerada. La neutrofilia es el fenómeno opuesto durante la inflamación sistémica y es causada por el reclutamiento de neutrófilos, apoptosis retrasada de neutrófilos y estimulación de células madre¹⁰.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS

Los neutrófilos interactúan con el endotelio, liberando varias proteínas de sus gránulos que generan instrucciones moleculares para reclutar y activar otras células inflamatorias. Recientemente también implicados en lesiones de aterosclerosis temprana y avanzada, en ubicaciones subendoteliales e íntimas e incluso dentro de trombos⁹. Otra propiedad de los neutrófilos es su capacidad para producir estructuras de tejido extracelular, que están diseñadas para atrapar patógenos¹¹.

Los linfocitos desempeñan un papel clave en la regulación de la respuesta inflamatoria, y su pérdida debido a la apoptosis inducida por sepsis continua puede conducir a la supresión del sistema inmune y la falta de resolución de la inflamación. En conjunto, la persistencia de la infección y la erradicación incompleta del foco de infección son responsables del aumento de la producción de neutrófilos por la médula y disminuyen los recuentos de linfocitos por apoptosis y otros mecanismos. El cortisol endógeno y las catecolaminas pueden ser los principales impulsores de

la relación neutrófilos linfocitos. Se sabe que los niveles elevados de cortisol aumentan el recuento de neutrófilos y al mismo tiempo disminuyen el recuento de linfocitos. Asimismo, las catecolaminas endógenas (p.e. epinefrina) pueden causar leucocitosis y linfopenia, de manera característica, se reconocen dos fases después de la administración de catecolaminas: una movilización rápida de linfocitos, seguida de un aumento en el número de granulocitos con un número de linfocitos decreciente. Los cambios en la circulación de linfocitos parecen estar mediados principalmente por la activación de los receptores adrenérgicos beta2, mientras que los aumentos de los granulocitos implican la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa. Los resultados indican además que la reserva marginal y el bazo son las principales fuentes de linfocitos recién reclutados, mientras que los granulocitos se liberan predominantemente de la reserva marginal y el pulmón. También es probable que estén involucradas citocinas y otras hormonas ¹².

En el momento de realizarse las mediciones del índice de neutrófilos/linfocitos se debe tener en cuenta que algunas condiciones pueden causar falsos positivos como es: uso de esteroide exógeno, que puede aumentar directamente el NLR. Un trastorno hematológico activo como leucemia, quimioterapia citotóxica o el factor estimulante de colonias de granulocitos puede afectar el recuento celular. Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana, ya que algunos pacientes pueden tener linfopenia crónica y por lo tanto tengan un NLR basal más alto¹³.

En resumen el índice neutrófilos/linfocitos es una relación del número de neutrófilos dividido por el número de linfocitos. Bajo estrés fisiológico, el número de neutrófilos aumenta, mientras que el número de linfocitos disminuye. El NLR combina estos dos cambios, lo que hace más sensible que cualquiera de los dos por separado. Por lo tanto, el aumento resultante en NLR puede identificar a los pacientes que se encuentran en un estado de no resolución de la inflamación, junto con una disminución concomitante de las tasas de supervivencia¹³.

RELACIÓN DE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO MARCADORES EN LA ENFERMEDAD RENAL.

Se ha propuesto este índice para diversas patologías del espectro de la enfermedad renal, en las que se describen brevemente algunas:

Lesión renal aguda (LRA), un estudio de 590 pacientes mostró que un NLR alto en el postoperatorio después de la cirugía cardíaca podría ser un predictor de LRA. Los autores sugieren que la isquemia intraoperatoria y el uso de un circuito extracorpóreo pueden activar las células endoteliales renales y crear un estado inflamatorio renal que podría conducir al desarrollo de LRA¹⁴.

Progresión de la enfermedad renal, en donde se han encontrado una correlación negativa entre NLR y la tasa de filtrado glomerular (TFG). Tonyali y col. encontró que un NLR >3.18 en pacientes sometidos a nefrectomía radical o parcial se asoció con un mayor riesgo (casi 3 veces) de desarrollar ERC¹⁵.

En estenosis de las fístulas nativas o protésicas, la cual se produce por hiperplasia venosa intimal causada por lo que inicialmente es daño al endotelio, pero que luego desencadena una serie de efectos perjudiciales (estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial y migración de células neointimales). Por lo tanto, los mecanismos relacionados con la estenosis podrían ser explicados con un desequilibrio inflamatorio y marcadores como NLR están elevados, se informa un punto de corte ≥ 2.7 para la determinación de estenosis¹⁶.

En riesgo de mortalidad, encontrado una relación entre los valores altos del índice neutrófilo/linfocito y las altas tasas más altas de mortalidad total y cardiovascular en pacientes renales. El punto de corte propuesto a partir del cual el riesgo se elevaría significativamente es alrededor de un NLR ≥ 3.5 ¹⁷⁻¹⁸.

EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN LA PREDICCIÓN DE LA INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO

La bacteremia se asocia con una tasa de mortalidad tan alta como del 30%; es por esto que el reconocimiento temprano y preciso de las infecciones bacterianas es esencial para el tratamiento y el pronóstico de los pacientes¹⁹.

Los pacientes que presentan infección del torrente sanguíneo, presentan síntomas característicos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y se toman hemocultivos, los cuales son considerados como el “estandar de oro” para la detección de los microorganismos causantes de la infección, sin embargo requieren tiempo para el reporte del resultado, además la sensibilidad puede verse afectada cuando se inicia la terapia antimicrobiana antes de tomar los hemocultivos¹⁹.

Por esta razón se han realizado diversos estudios en donde se analizan diversos biomarcadores, para aumentar el rendimiento diagnóstico, entre ellos los que analizan el índice neutrófilos/linfocitos, comparados con hemocultivos; otros donde se comparan procalcitonina, PCR, NLR, entre otros¹⁹.

En uno de ellos, se midió el NLR de 2160 pacientes con infección del torrente sanguíneo (BSI) y se comparó contra un grupo control de 2523 pacientes sanos obteniendo un valor de NLR de 11.36 vs 2.53 con una sensibilidad del 75.3% y una especificidad de 93.6%¹⁹.

En otro estudio se evaluaron a dos grupos de pacientes: uno con bacteremia y hemocultivos positivos y el grupo control con hemocultivo negativo, en el cual se detectaron diferencias significativas entre los pacientes en cuanto al NLR (20.9 vs 13), además se compararon sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de otros biomarcadores, los cuales fueron los más altos para el NLR²⁰.

También se ha realizado comparación entre biomarcadores incluidos el NLR y análisis molecular para el diagnóstico de infecciones del torrente sanguíneo con hemocultivos positivos; se encontró que los niveles de procalcitonina, NLR y uno de los biomarcadores empleados (receptor soluble del activador del plasminógeno uroquinasa suPAR) fueron significativamente más altos en pacientes con hemocultivos positivos en comparación con los pacientes con hemocultivos negativos (NLR 23.0. vs 12).²¹

Se han analizado combinaciones de biomarcadores, para mejorar el diagnóstico oportuno en los pacientes con infecciones graves, y se ha investigado el rendimiento diagnóstico de los principales biomarcadores solos y en combinación obteniendo como conclusión que las combinaciones de biomarcadores pueden mejorar el diagnóstico de sepsis bacteriana, pero en condiciones sépticas menos graves tanto el NLR como la procalcitonina por sí solos presentan un rendimiento equivalente²².

Dentro de esta misma línea de investigación, se han realizado estudios donde se compara la utilidad diagnóstica de procalcitonina y otros marcadores hematológicos, entre ellos el NLR, niveles de proteína C reactiva, porcentaje de neutrófilos, recuento de plaquetas, para poder predecir la infección de torrente sanguíneo, que se confirmó mediante hemocultivo, concluyendo que la procalcitonina es el predictor más confiable en infecciones de torrente sanguíneo, seguido del índice neutrófilos/linfocitos²³.

INFLAMACIÓN EN HEMODIALISIS

La mortalidad excesiva en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERT) se ha atribuido, en parte, a su estado proinflamatorio elevado, caracterizado por niveles aumentados de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, interleucina (IL)-6 y proteína C reactiva. Se ha demostrado que la inflamación es importante en el inicio y la progresión de la aterosclerosis, que es la principal causa de muerte en pacientes con ERT, a través de la adhesión de

leucocitos y la infiltración del endotelio vascular. La etiología de la inflamación sistémica en pacientes con ERC es multifactorial y se debe tanto a la diálisis (p.e. bioincompatibilidad de la membrana, endotoxemia y pérdida de la función renal residual) como a factores no relacionados con la diálisis (p.e. infecciones)²⁴.

Se realizó un estudio en 2013, en el que se comparó el NLR en pacientes sanos, en prediálisis, diálisis peritoneal y hemodiálisis; encontrando que los pacientes con enfermedad renal crónica tenían una NLR más alta en comparación con los sujetos sanos (2.54 vs 1.75) y tuvo correlación con los biomarcadores inflamatorios²⁴.

Específicamente en los pacientes con hemodiálisis se realizó un seguimiento con determinaciones de albúmina, hemoglobina, relación neutrófilos linfocitos y proteína C reactiva, encontrando una asociación significativa entre el aumento de NLR y mortalidad por todas las causas (cardiovascular, infección). Un NLR mayor de 3.3 se asoció con mortalidad cardiovascular en comparación con NLR <3.3²⁵.

En un estudio realizado por Valencia y col. realizado en el IMSS en Morelia, se compararon a 81 pacientes en hemodiálisis con inflamación, definido como (PCR \geq 10 mg/l) y 52 pacientes sin inflamación (PCR <10 mg/l) y su correlación con el NLR y otros índices de inflamación. Donde observaron que los pacientes con una PCR menor de 10 tenían un NLR promedio de 2.99 (rango 0.32 -6.9) y en los que tenían una PCR mayor de 10 tenían un NLR 5.06 (rango de 0.3- 28)²⁶.

Estos resultados se asemejan a los encontrados en un análisis realizados de 2 cohortes internacionales, en los que se encontró asociación entre un nivel de NLR mayor de 5 con una PCR mayor de 10mg/l. Se observó un aumento gradual para PCR mayor de 10 mg/L con la combinación de niveles alto de NLR y bajos de albúmina²⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El índice neutrófilos linfocitos (NLR) se obtiene al dividir el número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos; se usa en la práctica clínica como un indicador de inflamación sistémica; además se ha aprobado como guía para el pronóstico de diversas enfermedades como cáncer, sepsis o choque séptico.

El índice neutrófilos/linfocitos se encuentra elevado en los pacientes con hemodiálisis, lo cual demuestra un estado proinflamatorio preexistente; sin embargo, en los pacientes con procesos infecciosos se encuentra por encima de 3.5 a 5. Actualmente no hay registro en la literatura de los niveles del índice neutrófilos/linfocitos en los pacientes en hemodiálisis con infección del acceso vascular corroborada por hemocultivo.

Por esto, el conocer el comportamiento del índice neutrófilos/linfocitos de los pacientes con infección y sin infección del acceso vascular en hemodiálisis crónica, proporcionará un parámetro adicional para poder discriminar aquellos que se encuentran con un proceso infeccioso, con el beneficio de ser más accesible; lo que evitará retraso en el inicio de la antibioticoterapia. Además, puede sentar las bases de estudios que permitan utilizar este parámetro como pronóstico y/o seguimiento en infecciones del acceso vascular.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación de los niveles del índice neutrófilos/linfocitos de los pacientes con infección y sin infección del acceso vascular en hemodiálisis crónica del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec?

HIPÓTESIS

Hi: El índice neutrófilos/linfocitos en los pacientes con infección del acceso vascular en hemodiálisis crónica está asociado a un valor mayor a 5 comparado con los pacientes sin infección.

H0: El índice neutrófilos/linfocitos en los pacientes con infección del acceso vascular en hemodiálisis crónica no mostrará diferencias comparado con los pacientes sin infección.

OBJETIVOS

GENERAL:

Asociar los niveles del índice neutrófilos/linfocitos de los pacientes con infección vs sin infección del acceso vascular en hemodiálisis crónica.

ESPECÍFICOS:

- i. Relacionar el índice neutrófilos/linfocitos en los pacientes en hemodiálisis con infección del acceso vascular.

- ii. Relacionar el índice neutrófilos/linfocitos en los pacientes en hemodiálisis sin infección del acceso vascular.

METODOLOGÍA

Universo de estudio

Pacientes afiliados que se encontraban en el programa de hemodiálisis crónica del servicio de Nefrología del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec durante los meses de enero de 2019 a Junio de 2020.

Diseño del estudio

Observacional, transversal, casos y controles, ambispectivo de pacientes con infección vs sin infección del acceso vascular en hemodiálisis crónica de **Enero del 2019 a Junio del 2020.**

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años y de cualquier sexo.
2. Diagnóstico de infección de acceso vascular tipo Mahurkar.
3. Toma de muestras de sangre dentro de las primeras 24 horas de sospecha de infección de acceso vascular.
4. Toma de hemocultivo dentro de las primeras 48 horas de sospecha de infección de acceso vascular.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con enfermedades oncológicas, hepatopatías crónicas, autoinmunes.
2. Pacientes que están recibiendo terapia inmunosupresora (quimioterapia, uso de glucocorticoides).
3. Pacientes con infecciones en otros sitios diferentes (por ejemplo:neumonía, infección de vías urinarias, pancreatitis)
4. Pacientes con embarazo confirmado.
5. Datos de neutrófilos y/o linfocitos faltantes al ingreso.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que durante sus hospitalización se diagnostique enfermedad autoinmune.
2. Pacientes que durante su hospitalización reciban terapia inmunosupresora (p.e. glucocorticoides)

Definición de las variables de interés en el estudio

Variable	Definición operacional	Unidad de medida	Tipo de variable
Índice neutrófilos y linfocitos	Relación entre neutrófilos y linfocitos	microlitro	Cuantitativa discreta
Infección	Bacteremia relacionada con hemodiálisis	Hemocultivo positivo	Cualitativa dicotómica
Sexo	Género del paciente	Masculino o femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Edad en años del paciente	<40 años >40 años	Cualitativa nominal discreta
Comorbilidades	Otras enfermedades que presenta el paciente	Tipo de enfermedad (Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, Hipo o hipertiroidismo, etc.)	Cualitativa nominal

Muestra

La muestra se realizará a conveniencia, en la que se incluirá a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión ya antes mencionados en el periodo comprendido de enero de 2019 a junio de 2020.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central (promedio, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar) para describir las características generales de la población estudiada.

Para las comparaciones se usaron prueba de t de Student de 2 muestras para variables paramétricas y pruebas de Wilcoxon o U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que no tuvieron las características de los criterios de exclusión; en un primer momento se recopilarán los datos sociodemográficos como: edad, sexo y comorbilidades.

Posteriormente se recabarán los siguientes datos de los pacientes sin infección de la biometría hemática: leucocitos totales/microlitro (μL), neutrófilos totales/microlitro (μL), linfocitos totales/ microlitro (μL), se dividirá el número de neutrófilos entre el número de linfocitos para obtener el índice neutrófilos/linfocitos; y se obtendrá registro de hemocultivo.

De los pacientes que ingresaron por diagnóstico de infección de acceso vascular, se registrarán los siguientes datos: leucocitos totales/microlitro (μL), neutrófilos totales/ microlitro (μL), linfocitos totales/ microlitro (μL), se dividirá el número de neutrófilos entre el número de linfocitos para obtener el índice neutrófilos/linfocitos. Además del resultado del hemocultivo central (positivo o negativo); así como el microorganismo aislado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El consentimiento informado se otorga cuando el paciente ingresa a hospitalización, en el que se documenta que se realizará la toma de muestras (biometría hemática y toma de hemocultivos); el estudio implica riesgo mínimo puesto que únicamente se tomarán muestras de sangre (procedimiento que se realiza rutinaria a los pacientes que ingresan con diagnóstico de infección de acceso vascular y de seguimiento en los pacientes sin infección). El manejo de los datos será confidencial. Se tomaron en cuenta las normas nacionales e internacionales para investigación en seres humanos. (NOM 012 Secretaria de Salud, Declaración de Helsinki, OMS). Para este estudio, no existe conflicto de intereses por parte de los investigadores.

DETERMINACIÓN DE RECURSOS

Los recursos humanos es el propio investigador, así como personal de enfermería, médicos internos o residentes para la toma de muestras. Dentro los de recursos materiales necesarios se encuentran tubos con EDTA para biometría hemática y frascos de para toma de hemocultivos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO	2019	2020										
Actividad	Ene a Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Planeación del protocolo de estudio												
Presentación de protocolo al comité de ética												
Aprobación del protocolo por el comité de ética												
Recopilación de datos												
Captura de pacientes en base de datos electrónica												
Análisis de resultados												
Revisión de tesis												
Registro de tesis final ante el comité con resultados y envió a la facultad de medicina de la UAEMEX.												

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 86 pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran con terapia de sustitución renal con hemodiálisis que acudieron al servicio de Nefrología del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec durante los meses de enero de 2019 a Junio de 2020, de los cuales se excluyeron 11, por tener datos incompletos.

De los 75 pacientes incluidos en el estudio, 33 presentaron hemocultivo (+) y 42 con hemocultivo (-); de acuerdo a estos resultados fueron divididos en dos: **1) pacientes con infección**, en este grupo 17 (51%) fueron masculinos, con una media de edad de 46.1 años \pm 16 DE, las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial y diabetes tipo 2 con un 90 y 80% respectivamente. **2) Pacientes sin infección**, en los que 30 (71%) fueron masculinos, con una media de edad de 47.9 años \pm 15.9 DE, las principales comorbilidades fueron diabetes e hipertensión arterial en un 88 y 83% respectivamente. (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los pacientes N=75

Características	Infección	Sin infección
Edad, años X (ds)	46.1 (16.0)	47.9 (15.9)
Masculino, n(%)	17 (51)	30 (71)
Femenino	16 (49)	12 (29)
Comorbilidades, n(%)		
Diabetes tipo 2	26 (80)	35 (83)
Hipertensión arterial	29 (90)	37 (88)
Otras*	6 (18)	5 (11.9)
N (%)	33 (44)	42 (56)

*Cardiopatía isquémica crónica, Insuficiencia cardíaca, Hipotiroidismo.

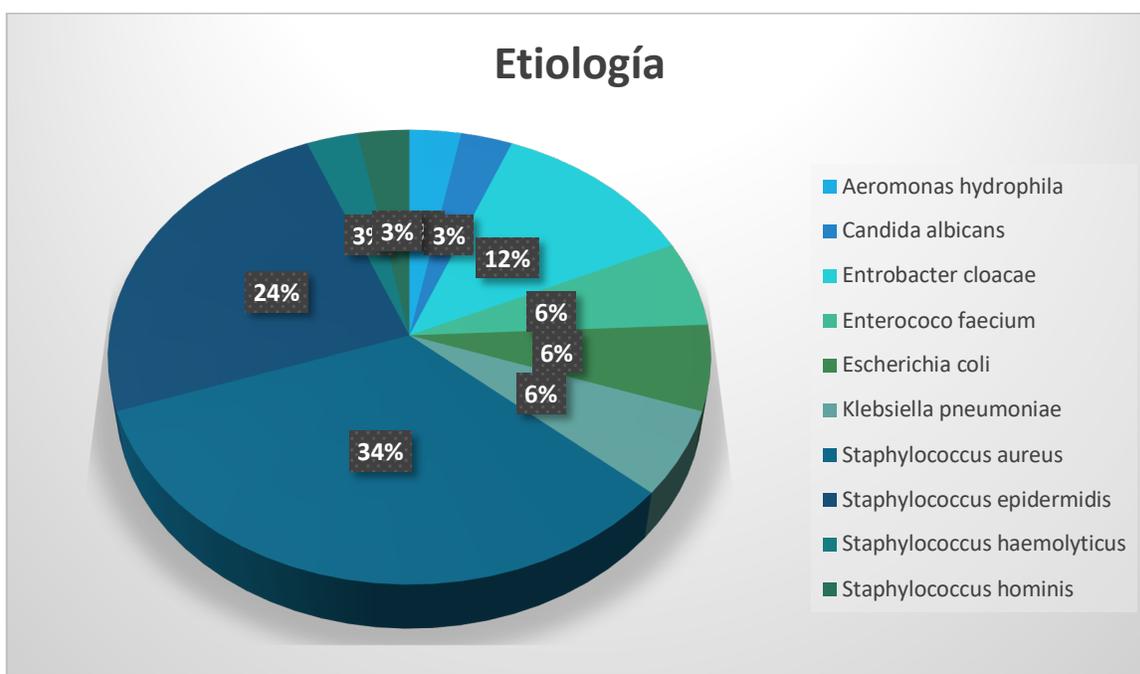
De los 33 (44%) pacientes del grupo con infección, es decir, con hemocultivo positivo; la relación neutrófilos/linfocitos al momento del diagnóstico de infección fue de 17.5 \pm 20.38 DE, con un valor de p <0.001.

Tabla 2. Relación neutrófilos/linfocitos en los pacientes con infección, realizada por medio de T de Student, valor de significancia con $p < 0.05$.

Relación N/L	Media	Desviación estándar	Valor de p
	17.5	20.38	$P < 0.001$

De los agentes infecciosos que se reportaron en los hemocultivos, se encontró que el principal agente infeccioso fue *S. aureus* con un 33% seguido de *S. epidermidis* con un 24%, el tercer agente infeccioso encontrado con más frecuencia fue *E. cloacae*. Los gram positivos son los microorganismos encontrados con mayor frecuencia en los hemocultivos (75%), en particular las especies de estafilocos y principalmente *S. aureus*. Dentro de los gramnegativos (21%) los principales agentes infecciosos fueron: *E. cloacae*, *E. faecium*, y *E. coli*. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Agentes etiológicos y frecuencia (%).



Se realizó la comparación de los biomarcadores agrupados por sexo de los pacientes con infección de acceso vascular, en los que los niveles del NLR, se encuentran discretamente elevados en mujeres en comparación con hombres (9.07 vs 8.82), se observa esta misma variación para los demás biomarcadores. (Tabla 3)

Tabla 3. Comparación de los biomarcadores acorde al sexo de los pacientes. Se aplicó prueba de T de Student , considerando significancia estadística con valor de $p < 0.05$.

Biomarcadores	Sexo	Media	Desviación estándar	Valor de p
Relación N/L	Hombre	8.82	16.85	0.9
	Mujer	9.07	11.10	
Procalcitonina	Hombre	33.05	37.07	0.5
	Mujer	42.03	42.30	
Niveles de PCR	Hombre	13.48	15.21	0.8
	Mujer	15.13	16.9	

En la siguiente tabla se comparan las variables de NLR, Procalcitonina y PCR de acuerdo a edad de los pacientes con infección del acceso vascular, en los que los pacientes mayores de 40 años tienen un NLR mayor que los pacientes menor a este rango de edad (11.34 vs 9.73), se observa esta misma variación para procalcitonina (45.83 vs 26.59). (Tabla 4)

Tabla 4. Comparación de los biomarcadores acorde a la edad de los pacientes. Se aplicó prueba de T de Student , considerando significancia estadística con valor de $p < 0.05$.

Biomarcadores	Edad	Media	Desviación estándar	Valor de p
Relación N/L Inicial	40 años o menos	9.73	9.68	0.1
	mayor de 40 años	11.34	18.73	

Procalcitonina	40 años o menos	26.59	31.55	0.1
	mayor de 40 años	45.83	43.37	
Niveles de PCR	40 años o menos	12.61	8.87	0.4
	mayor de 40 años	9.32	5.50	

En los pacientes con infección de acceso vascular, se comparó la relación neutrófilos/linfocitos al momento del diagnóstico obteniendo una relación neutrófilos/linfocitos inicial media de 17.5 ± 20.3 DE, y al finalizar el tratamiento se obtuvo una relación neutrófilos/linfocitos media de 3.5 ± 1.28 (DE). (Tabla 5)

Tabla 5. Descripción de la relación neutrófilos/linfocitos en los pacientes con infección al momento del diagnóstico y al finalizar el tratamiento. Se aplicó prueba de Wilcoxon, considerando significancia estadística con valor de $p < 0.05$.

NLR / tiempo	Media	Desviación estándar	Valor de p
Inicial	17.5028	20.38296	0.009
Final	3.559	1.28	

De los 42 (56%) pacientes del grupo sin infección, cuyo hemocultivo fue negativo; la relación neutrófilos/linfocitos fue de 2.94 ± 2.19 DE, con un valor de $p < 0.001$.

Tabla 6. Relación neutrófilos/linfocitos en los pacientes sin infección, realizada por medio de T de Student, valor de significancia con $p < 0.05$.

Relación N/L	Media	Desviación estándar	Valor de p
	2.94	2.19	$P < 0.001$

En los pacientes sin infección de acceso vascular, se realizó una comparación de acuerdo al sexo, encontrando en los que los niveles del NLR, están elevados en hombres (3.21 vs 2.62). (Tabla 7)

Tabla 7. Comparación de los biomarcadores acorde al sexo de los pacientes. Se aplicó prueba de T de Student , considerando significancia estadística con valor de $p < 0.05$.

Biomarcadores	Sexo	Media	Desviación estándar	Valor de p
Relación Inicial	Hombre	3.21	2.78	0.3
	Mujer	2.62	1.15	

Se realizó también una comparación del índice neutrófilos/linfocitos de acuerdo a la edad; para los pacientes de 40 años o menos el NLR fue menor que el grupo mayor de 40 años (2.67 vs 3.29). (Tabla 8)

Tabla 7. Comparación de los biomarcadores acorde a la edad de los pacientes. Se aplicó prueba de T de Student , considerando significancia estadística con valor de $p < 0.05$.

Biomarcadores	Edad	Media	Desviación estándar	Valor de p
Relación Inicial	40 años o menos	2.67	1.51	0.3
	mayor de 40 años	3.29	2.85	

DISCUSIÓN

A partir de los resultados obtenidos en la investigación, se obtiene que la infección del catéter de hemodiálisis es una de las complicaciones que se observa con frecuencia en los pacientes con esta modalidad de terapia de sustitución renal, teniendo desenlaces fatales como es la mortalidad por choque séptico, endocarditis, pérdida de acceso vascular o reingresos hospitalarios, los cuales representan una carga económica para la institución.

Es por este motivo que el reconocimiento temprano de la infección del catéter de hemodiálisis puede cambiar el pronóstico del paciente; el estándar de oro para detectar infección es el "hemocultivo" tomado en las primeras horas, por lo que la base del estudio fue corroborar la infección del acceso vascular mediante hemocultivos.

Se obtuvo una muestra de 33 pacientes con infección y un grupo control (sin infección) de 42 pacientes, que compartían características semejantes: enfermedad renal en etapa terminal, modalidad de sustitución renal y comorbilidades; para determinar el papel del índice neutrófilos/linfocitos y si se podía establecer una asociación positiva en los pacientes con infección. Se encontró que los pacientes que estaban infectados el NLR fue de 17.5 ± 20.3 (DE), en comparación con el grupo control fue de 2.94 ± 2.19 (DE) con valores estadísticamente significativos.

En el estudio mexicano realizado en el IMSS, se reportó que los pacientes que tenían inflamación definido por una PCR ≥ 10 tenían un NLR de 5.06, al encontrar en la investigación realizada un NLR de 17.05 se puede inferir que los pacientes más que presentar inflamación presentan infección. Ya que se sabe que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un estado proinflamatorio preexistente.

En el estudio anteriormente citado en el que se comparó el NLR en los pacientes con una PCR <10 se obtuvo un valor de 2.99, y en otro estudio realizado para determinar el NLR en pacientes con enfermedad renal crónica y hemodiálisis su valor medio fue de 2.54, lo cual se relaciona con el valor obtenido en el estudio realizado que fue de 2.94.

Los agentes etiológicos más frecuentes de acuerdo al reporte de hemocultivo fueron los gram positivos en un 75%, entre ellos *S. aureus* y *S. epidermidis* fueron los principales; y en un 21% se encuentran los gram negativos; lo cual coincide con las distintas series de estudios, en la que los microorganismos aislados con mayor frecuencia son los grampositivos reportándose entre un 60 a 80% y los gramnegativos entre un 20-40%.

Al detectarse infección de acceso vascular, también se solicitan otros biomarcadores como son procalcitonina y proteína C reactiva, los cuales se encontraban elevados, procalcitonina >40 y PCR > 10; sin embargo no se pudo establecer una correlación entre estas variables y el NLR; aunque en la literatura existen estudios comparativos concluyendo que la procalcitonina es el predictor más confiable en infecciones de torrente sanguíneo, seguido del índice neutrófilos/linfocitos.

También se hizo un análisis sobre el índice neutrófilos/linfocitos al finalizar el tratamiento antibiótico reportando un NLR de 3.5 ± 1.28 , estos resultados pueden extrapolarse a la efectividad del tratamiento antibiótico sistémico y las medidas empleadas para controlar la infección, como retiro de catéter o medidas más conservadoras.

CONCLUSIÓN

El principal hallazgo del estudio es la asociación positiva (>5) del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con infección del acceso vascular corroborado mediante hemocultivo, además de tener un grupo de características semejantes sin evidencia de infección activa a los cuales se pudo calcular un índice neutrófilos/linfocitos <3 .

Por lo que puede ser considerado un parámetro adicional en la detección de infección de acceso vascular, teniendo en cuenta que es más accesible, y su resultado se obtiene en minutos.

Este estudio podría considerarse como uno de los primeros en su tipo, ya que en los estudios consultados en relación a infección del torrente sanguíneo, se excluyeron a los pacientes con enfermedad renal crónica y en los que se estudió el NLR en hemodiálisis únicamente se consideró como “inflamación” por PCR mayor de 10 sin encontrarse reportes de cultivos.

Serán necesarios más estudios con un mayor número de pacientes para valorar su utilidad, al compararlo con otros biomarcadores, determinar sensibilidad y especificidad.

REFERENCIAS

1. Méndez-Durán, Antonio & Méndez-Bueno, J. & Tapia-Yáñez, Teresa & Montes, Angélica & Aguilar-Sánchez, Leticia. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Trasplante*. 2010; 31.
2. Aitziber Aguinaga & Del Pozo José Luis. Infección asociada a catéter en hemodiálisis: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Diálisis y Trasplante* 2011.
3. Fariñas María Carmen, García- Palomo José Daniel, Gutiérrez Cuadra Manuel. Infecciones asociadas a los catéteres utilizados para la hemodiálisis y diálisis peritoneal. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(8):518-26.
4. Katneni R, Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(5):256-66.
5. Sullivan R, Samuel V, Le C, Khan M, Alexandraki I, Cuhaci B, Nahman NS Jr. Hemodialysis vascular catheter-related bacteremia. *Am J Med Sci*. 2007 Dec;334(6):458-65.
6. Mokrzycki MH, Zhang M, Cohen H, Golestaneh L, Laut JM, Rosenberg SO. Tunnelled haemodialysis catheter bacteremia: risk factors for bacteremia recurrence, infectious complications and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):1024-31.
7. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):1-45.
8. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
9. Gonul Gurol, Ihsan Hakkı Ciftci, Huseyin Agah Terzi, Ali Rıza Atasoy, Ahmet Ozbek, Mehmet Koroglu. Are There Standardized Cutoff Values for Neutrophil

il-Lymphocyte Ratios in Bacteremia or Sepsis? *J. Microbiol. Biotechnol.* (2015), 25(4), 521–52.

10. D. S. Heffernan, S. F. Monaghan, R. K. Thakkar, J. T. Machan, W. G. Cioffi, “Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern,” *Critical Care*, 2012. vol. 16, no. 1,
11. V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann, B. Fauler, Y. Uhlemann, D.S. Weiss, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 303 (2004), pp. 1532-1535.
12. Benschop R, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behav Immun.* 1996;10(2):77-91.
13. Karakonstantis S, Kalemaki D, Tzagkarakis E, Lydakis C. Pitfalls in studies of eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(3):163
14. W.H. Kim, J.Y. Park, S.H. Ok, I.W. Shin, J.T. Sohn. Association between the neutrophil/lymphocyte ratio and acute kidney injury after cardiovascular surgery: a retrospective observational study. *Medicine* 2015; pp. e1867.
15. S. Tonyali, C. Ceylan, S. Yahsi, M.S. Karakan. Does neutrophil to lymphocyte ratio demonstrate deterioration in renal function? *Ren Fail.* 2018; pp. 209-212.
16. M.B. Cildag, S. Cildag, O.F. Koseoglu. The relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and primary patency of percutaneous transluminal angioplasty in hemodialysis arteriovenous fistula stenosis when using conventional and drug-eluting balloons. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 39 (2016), pp. 1702-1707.
17. H. Li, X. Lu, R. Xiong, S. Wang. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Mediators Inflamm*, (2017), pp. 9327-10136.

18. B.L. Neuen, N. Leather, A.M. Greenwood, R. Gunnarsson, Y. Cho, M.L. Mantha. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients. *Ren Fail*, 38 (2016), pp. 70-76.
19. Qu, J., Yuan, H.-Y., Huang, Y., Qu, Q., Ou-Yang, Z.-B., Li, G.-H., Lu, Q. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting bloodstream infection. *Biomarkers in Medicine*. 2019 13(5).
20. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192.
21. Loonen AJ, De Jager CP, Tosserams J et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS ONE* 2014; e87315.
22. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017 Jul 20;12(7):e0181704.
23. Pan YP, Fang YP, Xu YH, Wang ZX, Shen JL. The Diagnostic Value of Procalcitonin Versus Other Biomarkers in Prediction of Bloodstream Infection. *Clin Lab*. 2017 Feb 1;63(2):277-285.
24. Okyay GU, Inal S, Oneç K, Er RE, Paşaoğlu O, Paşaoğlu H, Derici U, Erten Y. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2013;35(1):29-36.
25. Brendon L. Neuen, Nicole Leather, Alice M. Greenwood, Ronny Gunnarsson, Yeoungjee Cho & Murty L. Mantha. Neutrophil–lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients, *Renal Failure*. 2016; 38:1, 70-76,
26. Chávez Valencia V, Orizaga de la Cruz C, Mejía Rodríguez O, Gutiérrez Castellanos S, Lagunas Rangel FA, Viveros Sandoval ME. Inflamación en hemodiálisis y su correlación con los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos. *Nefrología*. 2017;37:554–556.

27. Malhotra R, Marcelli D, von Gersdorff G, et al. Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio and serum albumin levels with C-reactive protein in hemodialysis patients: Results from 2 international cohort studies. *Nephron*. 2015;130:35–42