



UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
Cuna de héroes, crisol de pensadores

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Memoria de tesis:

**"Correlación entre el Volumen Plaquetario Medio y
Triyodotironina Libre con el Síndrome de Malnutrición,
Inflamación y Aterosclerosis en pacientes en
hemodiálisis crónica".**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

Médico Especialista en Medicina Interna y Nefrología
Venice Chávez Valencia

Dirección de tesis:
Doctora en Ciencias Químico Biológicas
Martha Eva Viveros Sandoval

Maestra en Farmacología Clínica y
Especialista en Medicina Familiar
Oliva Mejía Rodríguez

Morelia, Michoacán,
México
Febrero de 2017.



ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Abstract.....	2
3. Antecedentes.....	3
2. Planteamiento del problema.....	12
3. Justificación.....	13
4. Objetivos.....	15
5. Material y métodos.....	16
6. Análisis estadístico.....	22
7. Consideraciones éticas.....	23
8. Recursos financieros	24
8. Resultados.....	25
9. Discusión.....	35
10. Conclusiones.....	41
11. Cronograma de actividades	42
12. Referencias bibliográficas.....	43
13. Anexos.....	53

Anexo 1: Hoja de recolección de datos.

Anexo 2: Escala de Malnutrición-Inflamación (MIS).

Anexo 3: Consentimiento informado.

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"

CORRELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y
TRİYODOTIRONINA LIBRE CON EL SÍNDROME DE MALNUTRICIÓN,
INFLAMACIÓN Y ATEROSCLEROSIS EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS
CRÓNICA.

RESUMEN:

Introducción: La desnutrición es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica; en diálisis, su prevalencia se ha estimado entre 18 a 75%; las causas son multifactoriales e influyen en el estado inflamatorio de los pacientes en hemodiálisis (HD), lo que en conjunto se ha denominado "síndrome complejo de malnutrición e inflamación", también denominado como síndrome MIA: *Malnutrition inflammation, atherosclerosis syndrome*. Dentro de esta inflamación crónica las biomarcadores más estudiadas para su vigilancia son la proteína C reactiva (PCR) e interleucina 6 (IL-6), ferritina, transferrina y albúmina; se propone triyodotironina libre (T3L) y volumen plaquetario medio (VPM) como biomarcadores inflamatorios.

Objetivo: Conocer la prevalencia de Síndrome MIA y la correlación entre el VPM- T3L con el Síndrome MIA.

Material y métodos: Estudio transversal, descriptivo y analítico de pacientes en HD crónica en el Hospital General Regional No. 1 (HGR No.1) del IMSS, previa firma del consentimiento informado se realizó aplicación de encuesta MIS, valoración por nutrición, ultrasonido doppler carotideo para medir grosor de la íntima carotídea (GMIC), y se tomó de sangre para determinación de T3L, biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina, albúmina, parathormona, PCR e IL-6.

Resultados: La prevalencia de MIA es 53.9%; no encontramos asociación del VPM con el Síndrome MIA. Las concentraciones séricas de T3L correlacionan negativamente con MIS ($\rho = -0.2$, $p = 0.0023$) y ferritina ($\rho = -0.206$, $p = 0.037$), y positivamente con albúmina ($\rho = 0.26$, $p = 0.003$). Adicionalmente reportamos asociación entre MIS con colesterol ($\rho = -0.253$, $p = 0.008$), triglicéridos ($\rho = -0.204$, $p = 0.031$) y ferritina ($\rho = 0.457$, $p < 0.01$),

Conclusiones: Bajos niveles de T3L correlacionan con parámetros de inflamación y nutrición. La encuesta MIS es una herramienta accesible en cualquier nivel de atención, siendo confiable para realizar un diagnóstico oportuno de síndrome MIA.

Palabras clave: Síndrome de MIA, hemodiálisis, Triyodotironina libre, volumen plaquetario medio, grosor íntimo carotídeo.

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"

" CORRELATION BETWEEN MEAN PLATELET VOLUME AND FREE TRIIODOTHYRONINE WITH MALNUTRITION, INFLAMMATION AND ATHEROSCLEROSIS SYNDROME IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS."

SUMMARY:

Introduction: Malnutrition is a common complication in chronic kidney disease. In dialysis this prevalence are estimated between 18-75%; multifactorial causes in the inflammatory status of patients on hemodialysis (HD), named "complex syndrome of malnutrition and inflammation," also known as MIA syndrome: Malnutrition, inflammation, atherosclerosis syndrome. In chronic inflammation the most studied biomarkers for monitoring are: C reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), ferritin, transferrin and albumin; free triiodothyronine (FT3) and mean platelet volume (MPV) are proposed as inflammatory biomarkers.

Aim: Determine the correlation between VPM and FT3 with MIA syndrome.

Material and Methods: Cross-sectional, descriptive and analytical study of patients in chronic HD in Hospital General Regional No. 1 (HGR No.1) IMSS, after signing the informed consent, MIS survey, nutrition assessment, doppler ultrasound carotid to measure thickness of the carotid intima was taken blood for determination of FT3, complete blood count, glucose, urea, creatinine, albumin, parathormone, CRP and IL-6.

Results: The prevalence of MIA was 53.9%; We didn't found association of the MPV with the MIA Syndrome. Serum T3L concentrations correlated negatively with MIS ($\rho = -0.2$, $p = 0.0023$) and ferritin ($\rho = -0.206$, $p = 0.037$), and positively with albumin ($\rho = 0.26$, $p = 0.003$). In addition, we reported an association between MIS with cholesterol ($\rho = -0.253$, $p = 0.008$), triglycerides ($\rho = -0.204$, $p = 0.031$) and ferritin ($\rho = 0.457$, $p < 0.01$).

Conclusions: Low levels of T3L correlate with parameters of inflammation and nutrition, but not MPV. The MIS survey is an accessible tool at any level of care, being reliable for a timely diagnosis of MIA syndrome.

Key words: MIA syndrome, Hemodialysis, Free Triiodothyronine, Mean Platelet Volume, Carotid Intima Thickness.

1. ANTECEDENTES

Introducción:

En México, la enfermedad renal crónica (ERC) es una de las principales causas de atención hospitalaria del sector público (1), donde la incidencia y prevalencia de la misma están incrementándose (2), debido a cambios demográficos y a la falta de reconocimiento de la enfermedad en etapas tempranas. Lo que lleva al incremento de pacientes que se incluyen en las terapias de sustitución de la función renal (3).

La ERC se define como una disminución en la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o un aclaramiento de creatinina estimado $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, o como la presencia de daño renal en ambos casos de forma persistente durante al menos 3 meses (2, 4).

El término insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), se ha utilizado fundamentalmente para referirse a la situación subsidiaria de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal y se corresponde en la clasificación actual con ERC estadio 5.

La IRCT, ocupa 56% de las muertes en la población general (5). En el año 2004 la tasa de incidencia de IRCT fue 346 pacientes nuevos por millón de habitantes (ppm) (6). La principal causa de IRCT en México y el mundo es la Diabetes Mellitus (principalmente tipo 2) [DM2] (5,7,8), de la misma manera la hipertensión arterial sistémica (HAS) se informa como la segunda causa a nivel internacional (6).

Algunos estudios han encontrado que casi el 70% de los pacientes con DM2 y el 7% de los pacientes con HAS que son atendidos en el primer nivel de atención, tienen ya algún grado de nefropatía sin previo diagnóstico (9), es por ello que la incidencia y prevalencia de la IRCT en México no parece disminuir en los próximos años (10).

Obrador GT y colaboradores en el estudio KEEP (11), reportaron que la prevalencia de IRC fue del 22% en la ciudad de México y 33% en Jalisco, comentando una alta prevalencia de IRC, un sub-diagnóstico y un sub-reconocimiento de esta patología.

Cuando un paciente presenta ERC evolutiva y su FG desciende a estadio 5 con un filtrado glomerular $< 15\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, se denomina también fallo renal (*kidney*

failure), y ha llegado el momento del tratamiento sustitutivo renal (TSR), especialmente cuando se presentan síntomas o signos urémicos (4), puede ser hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) o trasplante renal, donde globalmente entre HD y DP no hay diferencia en lo referente a sobrevida (12).

1. Patología cardiovascular, inflamación y alteraciones nutricionales en diálisis.

La patología cardiovascular (CV) representa la principal causa de muerte en los pacientes en HD (~ 50%) y ~30% de las causas de hospitalización, siendo la tasa de mortalidad CV entre 10 y 20 veces superior a la de la población general (13).

Como marcadores bioquímicos del estado nutricional en los pacientes en diálisis se utilizan los mismos parámetros que en la población general, pero teniendo en cuenta que los valores de algunos varían. De forma general, y exceptuando aquellos pacientes con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, se estima que el enfermo en hemodiálisis requiere una dieta hipercalórica (35 kcal/kg/día) e hiperproteica de 1.5 g/Kg/día, para inducir ganancia de peso (14).

Los niveles de prealbúmina menores de 25-30 mg/dl sugieren malnutrición en diálisis (15), siendo bidireccionales los mecanismos desencadenantes del complejo malnutrición-inflamación.

Son múltiples los trastornos metabólicos y nutricionales en este grupo de pacientes, lo cual se ha denominado malnutrición calórico-proteica (MCP) (*del inglés PEW, protein-energy wasting*), y se ha denominado "Síndrome Complejo de Malnutrición e Inflamación" (SCMI) (14,16,17), (*del inglés Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome, MICS*), siendo equivalente de MICS el MIA (*Malnutrition, inflammation and atherosclerosis syndrome*) (14,18).

La malnutrición es un problema frecuente y grave en diálisis, con prevalencia que oscilan entre 18 y 75% (14,19,20), contribuyendo a la mortalidad por causa CV a través del síndrome MIA (21) y a la gravedad de las infecciones.

La causa de la malnutrición en diálisis es, con frecuencia, multifactorial, algunos presentes ya en la fase tempranas de la IRC como la anorexia, trastornos digestivos, comorbilidades asociadas, acidosis metabólica, el entorno urémico, dietas

insuficientes de nutrientes, el hipercatabolismo propio de la diálisis, la inflamación crónica y las alteraciones hormonales (22).

En pacientes en diálisis generalmente se utiliza el término malnutrición para referirse a la desnutrición, es decir, a los trastornos derivados del déficit de macro y micronutrientes (23).

Varios estudios han demostrado que la HD activa la cascada inflamatoria, que se pone de manifiesto por el aumento de la proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) y de la síntesis de fibrinógeno (24), esta activación estaría atribuida a la exposición de la sangre a la membrana de diálisis, al uso membranas de baja biocompatibilidad, al agua de diálisis mal tratada, al catéter intravenoso, entre otros (14, 25).

Pese a las mejoras logradas en el tratamiento dialítico tales como Kt/V elevado [fórmula que mide el aclaramiento efectivo de urea en función de las características de membrana del filtro (K), el tiempo (t) y el volumen de distribución de la urea (V)] (26), membranas más biocompatibles, mejor calidad del líquido y agua de diálisis, mejor tratamiento de la anemia, persisten elevadas las tasas de malnutrición calórico-proteica y de mortalidad en los pacientes en HD.

La inflamación crónica se caracteriza por un incremento plasmático en los niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y descenso de citoquinas antiinflamatorias como interleucina-10 (22).

Los niveles séricos de algunos *reactantes de fase aguda positivos*, como la PCR, FNT- α o la ferritina, están elevados durante un proceso agudo de inflamación; mientras que los niveles séricos de los *reactantes de fase aguda negativos*, como la albúmina o la transferrina, decrecen en los procesos inflamatorios. Muchos reactantes de fase aguda negativos son también marcadores nutricionales, pues sus niveles séricos disminuyen cuando declina el estado nutricional (14,25).

El grado de inflamación bioquímicamente expresado como un aumento moderado de la PCR, es un determinante del desarrollo de eventos CV (14). Donde la PCR detecta infección o inflamación con una sensibilidad del 83%, siendo la infección el mayor determinante de elevación de la PCR en pacientes en HD crónica (16).

Las causas de inflamación en la ERC son múltiples: disminución de la depuración de citoquinas inflamatorias, disminución de los niveles de sustancias antioxidantes,

mayor número de infecciones, periodontitis, aumento en el número de endotoxinas circulantes, calcificaciones vasculares, estrés oxidativo, enfermedades inflamatorias coexistentes, exposición a residuos plásticos, retro-difusión del líquido de diálisis en diálisis de alto flujo contaminado con endotoxinas, presencia de prótesis vasculares funcionantes o no, sobrecarga crónica de volumen, permanencia de injertos en vuelta a la diálisis y edad avanzada (14,21).

Las citoquinas proinflamatorias, sobre todo IL-6, interfieren en el centro de la saciedad, induciendo pérdida del apetito, retardo en el vaciado gástrico, contribuyen en el catabolismo de las proteínas musculares; esta asociación entre niveles elevados de marcadores inflamatorios como IL-6 y TNF-alfa con pérdida del apetito fue reportada por Kalantar-Zadeh y cols (26), siendo el riesgo de mortalidad en pacientes anoréxicos en HD 4-5 veces mayor que en aquellos pacientes con apetito conservado (27). Además datos obtenidos de los estudios DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) en 40,950 pacientes reportan que la hipoalbuminemia se asocia con mayor riesgo de mortalidad, incrementando el riesgo un índice de masa corporal bajo o una creatinina baja (28).

Acorde a lo reportado por Kalantar-Zadeh las moléculas inflamatorias estudiadas en IRC con evidencia fuerte son PCR, IL-6, albúmina (efecto negativo) y ferritina sérica. Otras biomoléculas son adiponectina, molécula de adhesión intercelular 1, (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), moléculas de adhesión celular vascular 1, (Vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1), transferrina, hierro y conteo de leucocitos totales (29,30).

Tripepi G y cols (31), reportan que la mortalidad CV en ERC esta asociado a citoquinas proinflamatorias que inducen a nivel hepático la síntesis de PCR como son IL-1 β , IL-6 y FNT- α . Además la IL-6 es considerada como factor clave en la fase de respuesta aguda, y desempeña un papel principal en la patogénesis de desnutrición y aterosclerosis de pacientes en diálisis.

En los pacientes con ERC, se ha encontrado un aumento de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) que correlaciona con el incremento de marcadores inflamatorios (IL-6) y el grado de anemia renal (30).

El estudio DOPPS demostró que los niveles de PCR tienen relación directa con la mortalidad a un año, cuyo valor pronóstico es comparable con la albúmina, e incrementa su predicción cuando se mide con otros marcadores (albúmina, ferritina) (32).

Las citoquinas inflamatorias son potentes factores trombopoyéticos, donde se ha reportado que las interleucinas 6 y 11 mejoran la maduración de megacariocitos. La caquexia, que es una condición proinflamatoria por sí misma, podría conducir a trombocitosis y predispone a eventos tromboembólicos y muerte, especialmente en el contexto de enfermedad CV preexistente (33).

Pecoits-Filho y cols, demostraron fuerte correlación entre las proteínas de fase aguda (PCR, albúmina) e IL-6 y el estado nutricional, reportando que niveles más altos de IL-6 en el grupo de pacientes desnutridos correlacionan negativamente con el colesterol total y colesterol HDL, apuntando a un nexo causal entre la inflamación y el estado nutricional en IRC (34).

Tratando de realizar un diagnóstico temprano que permita implementar un tratamiento precoz de los estados de desnutrición-inflamación se desarrolló la encuesta MIS (Malnutrition Inflammation Score) (35), propuesta por Kalantar-Zadeh con 10 componentes evaluables, cuya suma da una puntuación entre 0 y 30, donde a mayor puntuación implica mayor gravedad. Esta encuesta fue validada en México en el año 2015 con su versión en español (36).

2. Volumen plaquetario medio, inflamación y riesgo cardiovascular

En la Biometría Hemática completa automatizada (BHC) se reporta además de otros parámetros el conteo total de plaquetas y el volumen plaquetario medio (VPM), este último puede modificarse por el anticoagulante ácido etilenaminotetracético (EDTA), la temperatura y el tiempo de almacenamiento de la muestra; por lo que se recomienda el análisis de la muestra y su lectura en la primera hora después de la sangría y preferentemente en los primeros 30 minutos (37).

Estudios recientes mostraron una correlación inversa entre el número de plaquetas y el VPM, este último se eleva de manera significativa en enfermedades que tienen un sustrato inflamatorio, siendo reconocido en los últimos años como un marcador de la

actividad inflamatoria, evolución y respuesta al tratamiento (37), asociando el VPM con las concentraciones de trombopoyetina e IL-6, citocinas que regulan la ploidia de los megacariocitos y del número de plaquetas (38).

El VPM es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia, con valores de referencia normales entre 7.2 y 11.7fL. (38), en población española el VPM fue de 8.8 fL (6.7 a 14.3 fL), en términos generales su valor normal es de 7.5 a 10fL (38), sin embargo un VPM >10.5fL se asocia a mayor gravedad del síndrome coronario agudo y al incremento en las complicaciones y mortalidad asociadas a infarto agudo de miocardio (37).

3. Alteraciones tiroideas en diálisis

La ERC afecta la función tiroidea en muchas maneras, incluyendo bajos niveles de hormona tiroidea circulante, metabolismo periférico alterado, escasa unión a proteínas transportadoras, reducción del contenido tisular de hormona tiroidea y una alteración en el almacenaje de yodo en la glándula tiroides.

En la ERC frecuentemente se encuentran alteraciones en las hormonas tiroideas sin trastorno subyacente intrínseco. Una variedad de alteraciones en el metabolismo y los niveles de hormonas tiroideas se han descrito: niveles de triyodotironina (T3) son frecuentemente bajos en pacientes en diálisis, que reflejan una disminución en la conversión de tiroxina (T4) en T3 periférica. Esta anomalía no está asociada con una mayor conversión de T4 a la T3 reversa (rT3) metabólicamente inactiva, puesto que niveles de rT3 son típicamente normales. Este hallazgo distingue a pacientes urémicos de aquellos con enfermedades crónicas, que se caracterizan por mayor rT3 (39).

La T3 baja se produce en la ERC debido a varias razones: el ayuno, la acidosis metabólica crónica y la desnutrición proteica crónica que afectan la desyodación de yodotironina, así como las proteínas de unión de T3, reduciendo la conversión periférica de T4 a T3 y su unión a proteínas (40,41). Además, las citoquinas inflamatorias tales como FNT- α , IL-1 e IL-6 inhiben la expresión de la enzima tipo 5'-desyodasa, que es responsable de la conversión periférica de T4 a T3 (40,42,43).

La importancia de T3t y T3L en mortalidad es controversial, por un lado algunos estudios han correlacionado los bajos niveles de T3 (especialmente T3t total), en pacientes con nefropatía crónica con niveles más altos de marcadores de inflamación [PCR altamente sensible (hsCRP), IL-6, etc.], desnutrición (menor prealbúmina), aumento en la disfunción endotelial, función cardíaca deteriorada, pobre sobrevida y mayor mortalidad por todas las causas (40,44-48); sin embargo también se ha descrito que niveles bajos de T3L están asociada con mayor mortalidad, explicado en parte por su asociación subyacente con el estado nutricional y la inflamación (49).

Los aumentos menores en los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) (5–20mU/l), observados en alrededor del 20% de los pacientes urémicos (50), generalmente no se considera reflejen "hipotiroidismo" en este grupo selecto de pacientes y es más indicativo de enfermedad no tiroidea que de hipotiroidismo (51).

La insuficiencia renal crónica es un síndrome complejo con sinergismo intenso de cofactores como la disfunción endotelial, hipertensión, elevación de las citoquinas y alteración de la función plaquetaria en circulación asociada a una alteración de la vía L-arginina – óxido nítrico (52), que puede conducir a la aterotrombosis; esto aunado a la desnutrición, inflamación y el estrés oxidativo (53,54), exacerba la mortalidad CV.

4. Grosor mediointimal carotídeo, aterosclerosis e inflamación.

El incremento en el Grosor Mediointimal Carotídeo (GMlc) es considerado como el primer paso para el proceso aterosclerótico. En la ERC, la aterosclerosis subclínica es un evento precoz, asociándose factores de riesgo tradicionales y no tradicionales (55-58), siendo este, particularmente en la arteria carótida común, un fuerte predictor de eventos CV en población general y en pacientes con ERC (59,60), por lo que la mortalidad por causa CV es aproximadamente 15 veces mayor en pacientes en diálisis que en la población general.

El GMlc es altamente reproducible, relativamente barato y eficiente y no expone a los pacientes a medio de contraste y radiación, siendo un fenotipo intermedio de aterosclerosis temprana y se asocia con factores de riesgo vascular incluyendo enfermedad coronaria. Lorenz MW y cols (61), reportan un riesgo relativo de 1.15 para infarto de miocardio y 1.18 para evento vascular cerebral por cada

aumento en 0.1mm en GMlc normal. Aunque estudios recientes demuestran que los valores normales pueden variar acorde a genero y grupo etario (62), algunos autores consideran como normal valores menores a 0.8mm (63,64), sin embargo las guías Europeas para el manejo de la hipertensión arterial (65), y la NOM-030-SSA2-2009 (66), consideran un GMlc >0.9mm como anormal.

Existen varias razones para estudiar inflamación en ERC: (a) estudios recientes, han sugerido que en la población general, la inflamación crónica puede tener un papel importante para generar enfermedad CV aterosclerótica mayor que hipercolesterolemia por LDL; esto conduce a un cambio importante lejos del paradigma tradicional de Framingham; b) La inflamación parece ser por lo menos una de las razones para la alta carga de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y muerte en individuos con ERC; (c) los pacientes con ERC y mayores niveles séricos de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) e IL-6 tienen una mayor tasa de progresión de la IRC y pobres resultados clínicos, incluyendo altas tasas de mortalidad; y (d) la inflamación puede ser el eslabón entre el síndrome malnutrición, hipoalbuminemia y la pobre sobrevida de pacientes en diálisis (29).

5. Mortalidad general y cardiovascular en diálisis.

El hipotiroidismo subclínico o el síndrome de T3 baja se asocian a inflamación y malnutrición y pueden contribuir a la enfermedad CV (23), con tasas de mortalidad CV en diálisis del 43%. En Estados Unidos el 62% de las muertes de origen cardiaco son atribuidas a arritmias, con un 7% de riesgo de muerte súbita por año en pacientes en diálisis (67), atribuyendo este riesgo a enfermedad coronaria, junto a una disminución a la tolerancia a la isquemia miocárdica (en el marco de la hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica), cambios bruscos en el electrolitos durante la HD y alteraciones del sistema autonómico.

Parekh RS y cols (68), reportan una mortalidad del 22% como causa de muerte súbita a 2.5 años de seguimiento; encontrando que la disminución de la albumina sérica se asocia a un incremento en 1.5 veces el riesgo; Mutsert y cols (69), reportan una mortalidad a 2 años del 21%, encontrando que una disminución de 1g/dL de

albumina sérica incrementa el riesgo de mortalidad en 47% a los pacientes en HD y 38% a pacientes DP.

Stenvinkel y cols (70), reportan que la aterosclerosis acelerada es frecuente en ERC y es secundaria al sinergismo de diferentes mecanismos como son malnutrición, inflamación, estrés oxidativo y componentes genéticos, además reporta que niveles bajos de vitamina E y niveles elevados de P CR (≥ 10 mg/litro) se asocian a incremento en el GMlc.

6. Tratamiento de la inflamación

Dentro del arsenal terapéutico con el que el nefrólogo cuenta para el manejo de la inflamación en pacientes en hemodiálisis están: antioxidantes [ejemplo vitamina C y suplementos de vitamina E (800 UI/d)], estatinas, Inhibidores de la Enzima de Conversión de Angiotensina (IECAs), Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA II), calcioantagonistas, L-arginina y reducción de los niveles de homocisteína (71).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El subdiagnóstico del síndrome MIA y de alteraciones tiroideas en HD está asociado a causas multifactoriales, entre ellos, es importante destacar la no accesibilidad para demostrar el proceso inflamatorio subyacente (por dificultad técnica o institucional para realizar IL-6, transferrina, etc.), por ello el contar con biomarcadores más accesibles dentro de la misma Biometría hemática (VPM) podrá facilitar y generalizar este diagnóstico dándole al clínico una herramienta más de diagnóstico para lograr un tratamiento oportuno, así mismo el diagnóstico y tratamiento oportuno de alteraciones tiroideas disminuiría la morbimortalidad.

La malnutrición implica un aumento de la morbimortalidad de los pacientes que se plasma en un incremento de los ingresos hospitalarios al año, con aumento de la estancia intrahospitalaria media y del número de infecciones; fundamentalmente por causas cardiovasculares en hasta 8 veces respecto a la población normal, condicionando elevación de los gastos hospitalarios.

El diagnóstico y tratamiento oportuno de esta patología disminuirá a largo plazo la morbimortalidad en este grupo de pacientes y por lo tanto en el número de ingresos hospitalarios.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existe correlación entre el incremento del volumen plaquetario medio y la disminución de la triyodotironina libre con el síndrome de Malnutrición, Inflamación y Aterosclerosis en pacientes en Hemodiálisis crónica del HGR No.1 del IMSS?

3. JUSTIFICACIÓN

La desnutrición es una complicación frecuente en la ERC. Su incidencia en esta población de pacientes es variable dependiendo del parámetro utilizado para el diagnóstico y oscila entre 18 al 75%. La prevalencia de desnutrición en HD está asociada a factores relacionados con la diálisis, tal como uremia, diálisis inadecuada, pérdida de aminoácidos y proteínas, acidosis metabólica, depresión, anorexia e ingesta elevada de fármacos.

La malnutrición implica un aumento en la morbimortalidad de los pacientes que conlleva mayores ingresos hospitalarios al año y de forma secundaria elevación de los gastos hospitalarios.

Esta elevada mortalidad cardiovascular, tiene su origen en la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que inciden en estos pacientes (Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertrofia ventricular izquierda, etc.), a los que se suma el efecto nocivo de la reacción inflamatoria subyacente sobre el endotelio, que conlleva una aterosclerosis acelerada y que se ha denominado Síndrome *MIA* (Malnutrición, Inflamación y Aterosclerosis).

El Síndrome *MIA*, con alta prevalencia en pacientes en HD crónica, predice una mala evolución por su interrelación metabólica en la génesis de la enfermedad cardiovascular en el medio urémico e inflamatorio.

La búsqueda intencionada del Síndrome *MIA*, así como el control minucioso de estos factores, en la medida de lo posible, y la corrección de las causas inflamatorias, constituyen la estrategia más adecuada para prevenir el avance de este complejo síndrome, abatir el índice de hospitalizaciones y mortalidad global.

Por todo ello, la valoración del estado nutricional de los pacientes en diálisis, debe ser incluida dentro de la rutina habitual de seguimiento de estos pacientes por el nefrólogo. Su detección precoz se puede lograr con el examen clínico, el bioquímico y con la encuesta MIS.

Los biomarcadores más estudiadas para vigilancia del estado inflamatorio son PCR e IL-6, albúmina, ferritina y a fechas más recientes triyodotironina libre y el volumen plaquetario medio; este último sobre todo fácil de obtener en nuestro medio y sin costo adicional para el paciente o la institución.

Es importante destacar que la tríada fisiopatológica inflamatoria-nutricional-cardiovascular en los pacientes en HD crónica es imposible de superar si no se aborda su tratamiento en forma combinada. Hasta la fecha no se ha encontrado ninguna bibliografía que estudie a la población mexicana por lo que esta investigación sería la primera en reportar resultados al respecto, contrastándola con el estándar de oro (PCR estándar) e IL-6. Adicionalmente se valoró el GMlc el cual permitió evaluar inflamación y aterosclerosis temprana.

El VPM ofrecería junto a la PCR y a la determinación de la T3 libre un parámetro al médico clínico asistencial para el diagnóstico oportuno de inflamación, sobre todo el VPM sería costo efectiva y al alcance de cualquier nivel de atención, para la detección de inflamación y por lo tanto riesgo protrombótico, permitiendo incidir en tratamiento en vías de mejorar calidad y sobrevida a nuestros pacientes.

Recordar que el diagnóstico y tratamiento oportuno de este complejo síndrome será un valioso instrumento para poder proporcionar mejoría en la calidad de vida a los pacientes y lograr contención de costos (menos ingresos hospitalarios, días cama, consumo de fármacos, etcétera) a nuestra institución.

4. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Conocer la correlación entre el VPM y T3L con el Síndrome MIA.

Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de Síndrome MIA en este grupo de estudio.
- Conocer la correlación entre el VPM y PCR con el diagnóstico de Síndrome MIA.
- Conocer la correlación entre el VPM e IL-6 con el diagnóstico de Síndrome MIA.
- Conocer la correlación entre T3 libre y PCR con el diagnóstico de Síndrome MIA.
- Conocer la correlación entre T3 libre e IL-6 con el diagnóstico de Síndrome MIA.
- Conocer la correlación entre GMlc con el Síndrome MIA.

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se estudió a la población total de pacientes en HD crónica del Hospital General Regional No. 1 (HGR No.1) del IMSS que era de 474 pacientes en HD tres veces por semana, 177 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y 133 firmaron consentimiento informado, aplicándose la encuesta MIS para el diagnóstico de Síndrome MIA.

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y analítico de pacientes pertenecientes al programa de HD, se les realizó además toma de sangre para determinación de T3L, BHC, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico), transferrina e IL-6, y se realizó ultrasonido doppler carotídeo para medir el GMlc. Finalmente recibieron valoración por el servicio de nutrición, donde se realizó índice de B ilbrey e impedanciometría entre el 01 de Septiembre de 2015 al 31 de Agosto de 2016 (12 meses).

El índice de B ilbrey se usa en pacientes en diálisis y es un sistema de puntuación para calcular el grado de desnutrición y consta de 8 parámetros: 4 antropométricos, 3 indicadores bioquímicos y la evaluación global subjetiva. A cada parámetro se le asigna una puntuación de 3 si es normal, 4 si es leve, 5 si es moderado y 6 si esta gravemente reducido (36), se aplicó por una nutrióloga clínica experta en diálisis.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier género, entre 18 años y 79 años de edad.
- Pacientes que firmen consentimiento informado.
- Pacientes en hemodiálisis por más de 3 meses.
- Pacientes con un $spKt/V \geq 1.2$ como dosis de diálisis establecida recomendada por las guías KDOQI (72).

Criterios de exclusión:

- Pacientes con hipotirodismo previo o que se diagnostique durante los exámenes.
- Pacientes con enfermedades reumatológicas (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, etc.).
- Pacientes portadores de virus de hepa titis C y B, o virus de i nmunodeficiencia humana (VIH).
- Pacientes que tomen medicamentos que interfieren en el metabolismo tiroideo.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con infección activa o en las 6 semanas previas al estudio.
- Pacientes que revocaran el consentimiento informado.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Se realizó muestreo simple consecutivo, utilizando la fórmula:

$$n = Z^2 p \cdot q / B^2$$

El objetivo fue determinar el tamaño de la muestra considerando una $z=1.96$ para el 95% de control, una frecuencia esperada de 0.18 y una q de 0.82 con una precisión o error admitido de 0.1; se d eterminó el tamaño de la muestra en: 56 pacientes para cada grupo de estudio, con un total de 112 pacientes a estudiar.

Técnicas y procedimientos:

A los pacientes que cumplieron criterios de inclusión se les realizó:

1. Historia clínica con enfoque en las variables demográficas, pérdida de peso, comorbilidades, peso post HD, índice de masa corporal (IMC).
2. Toma de muestra de laboratorio en ayuno mínimo de 8 horas, pre HD y un mínimo de 48 horas post HD, todas las muestras se tomaron entre las 8:00 y 10:00 horas y se realizó: BHC, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, PCR, pruebas de función tiroidea (TSH, T3, T4, T3 libre), IL-6, albúmina, cinética de hierro (transferrina). Para la determinación de las concentraciones de IL-6 se permitió la retracción del coágulo a 37° C, los sueros se separarán por doble centrifugación a 3000 rpm por 10 min, se fraccionaron y se conservaron a -70° C hasta su procesamiento.
3. Aplicación de encuesta MIS (**anexo 2**).
4. Evaluación nutricional con realización de impedanciometría o bioimpedancia eléctrica, que es una alternativa para obtener peso seco (es económica, no invasiva y relativamente sencilla), permitiendo conocer el porcentaje de la composición corporal: grasa total, masa corporal magra, agua total; lo cual se ha asociado con la supervivencia de pacientes en HD (73,74).
5. Ultrasonido doppler carotídeo para medir el GMIC.

Se definió como inflamación PCR > 10 mg/L, sin infección evidente. Un estudio en donadores sanos realizado en la ciudad de Morelia, Michoacán México (datos en editorial), reportó un VPM de 7.83 ± 0.55 fL (límites 6.1 - 9.6 fL), por lo que para este estudio definimos inflamación cuando el VPM fue mayor de dos desviaciones estándar (>8.93 fL). Consideramos desnutrición cuando la albúmina sérica fue <3.5 g/dL por recomendación de las guías K/DOQI (75) complementándose con la impedanciometría y con la encuesta MIS, que acorde a la suma de sus

puntajes se sub clasificó en leve, moderada y severa cuando fueron 3-5, 6-8 y ≥ 9 respectivamente.

El análisis de la química sanguínea de 6 elementos se realizó con el equipo semiautomático Vitros 5.1® y la PCR se midió cuantitativamente en suero por inmunocinética a punto final (Vitros products, USA) con rango dinámico de 7.0 a 110.0 mg/L.

La Biometría hemática fue realizada con el sistema semiautomático Sysmex XE 2100®.

Las hormonas tiroideas (TSH, T3t, T3L y T4L) fueron medidas con un kit comercial disponible por quimioluminiscencia prolongada (Vitros 3,600 Immunodiagnosics Products de Johnson & Johnson, Ortho Clinical Diagnostics, United Kingdom). Los valores normales de referencia sugeridos por el laboratorio para las hormonas fueron: TSH: 0.465-4.68 mUI/ml; T3t: 0.97-1.69 ng/mL; T3L: 4.26-8.1 pmol/L; T4L: 0.78-2.19 ng/dl).

La IL-6 se midió en suero a través de técnica de ELISA (laboratorio novex®, by life technologies, made in Belgium) acorde a la guía del proveedor. La impedanciometría se realizó con el equipo Quantum X BIAR RJL system®, y finalmente el ultrasonido doppler carotídeo fue realizado con el equipo Prosound Aloka 4000 con transductor lineal 7.5 acorde a las guías internacionales.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICION	UNIDAD DE MEDICION
Edad	Cuantitativa, continua.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Se reportó en años cumplidos
Genero	Nominal, cualitativa	Condición que distingue de ser hombre o mujer	Se reportó en Masculino, Femenino
Peso	Cuantitativa, continua.	Es el valor de fuerza de gravitación universal con que la tierra atrae a un cuerpo. Medido en Kg mediante una báscula mecánica. Se tomará descalzo, colocando al individuo en el centro del plato horizontal de la balanza, en posición de pie.	Se reportó en Kilogramos (Kg).
Talla	Cuantitativa continua	Estatura o altura de las personas, se realizara con el paciente descalzo, en posición erecta, con la espalda en contacto con el estadímetro, brazos extendidos paralelos al lado del cuerpo, talones juntos y cabeza colocada siguiendo el plano de Frankfurt. En el momento de la lectura el paciente mirará al frente y hace una inspiración profunda, a fin de compensar el acortamiento de los discos intervertebrales.	Se reportó en centímetros (cm).
Índice de Masa Corporal (IMC)	Categoría numérica de razón.	Se utilizará la fórmula Peso/Talla^2 , según la fórmula del Índice de Quetelet. El resultado será reportado en kg/m^2 . Con base en dicho resultado,	El paciente se catalogó como normal ($18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$) u obeso ($>30 \text{ kg/m}^2$). Desnutrición sin el IMC es menor de 18.5 kg/m^2). Se ajustara de ser necesario a talla baja
Diabetes Mellitus	Dicotómica, cualitativa.	Con diagnóstico previo de acuerdo a criterios de la Sociedad Americana de Diabetes y en tratamiento.	Se reportó como presente o ausente.
Síndrome MIA (Malnutrición, inflamación y aterosclerosis)	Cualitativa, ordinal.	Acorde a encuesta MIS	Se determinó como presente o ausente. Además se clasificó el estado nutricional en normal o desnutrición leve, moderada o grave acorde al puntaje.

Hipertensión Arterial Sistémica	Dicotómica, cualitativa	Con diagnóstico previo de acuerdo a criterios de la JNC VII y en tratamiento.	Se reportó como presente o ausente
Tiempo en hemodiálisis	Cuantitativa	Periodo de tiempo de inicio de diálisis a la fecha de realización del estudio.	Se reportó en meses.
Superficie corporal total (SCT)	Cuantitativa, continua	Es el resultado de la fórmula de Dubois.	Se reportó en m ² SCT.
Uresis residual	Cuantitativa, continua	Cantidad de orina colectada en 24 horas.	Se reportó en mililitros (ml).
PCR (proteína C reactiva)	Cuantitativa	Reactante de fase aguda relacionado a actividad de la enfermedad.	Se reportó positiva si fue mayor de 10 mg/L
IL-6	Cuantitativa	Citoquina inflamatoria.	Se determinó inflamación si la IL-6 es mayor de 10pg/mL ⁻¹ .
Volumen Plaquetario Medio (VPM)	Cuantitativa	Es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia.	Se definió inflamación si el VPM es >8.93 fL.
Triyodotironina libre (T3L)	Cuantitativa	Principal forma activa de la hormona tiroidea	Se expresó en ng/dl.
Albúmina sérica	Cuantitativa	Proteína síntesis hepática, traduce estado nutricional e inmunológico.	Se determinó desnutrición con aalbúmina sérica <3.5 g/dL)
Transferrina	Cuantitativa	Reactante de fase aguda relacionado a actividad.	Inflamación si la transferrina fue <200mg/dL
Hemoglobina (Hb)	Cuantitativa continua	Proteína con peso molecular de 64,450 trasportadora de Oxígeno.	Se expresó en g/dL
Impedanciometría	Dicotómica, cualitativa	Determinación porcentual de grasa corporal, agua y masa magra	Se reportó como óptima o no en cada rubro.
Grosor media intima carotideo (GMic)	Cuantitativa	Distancia entre la interfaz íntima luminal y la interfaz intermedio adventicial en las arterias carótidas comunes	Se reportó su valor total en mm; siendo anormal si midió >0.9mm

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas se muestran como promedios con desviaciones estándar (\pm DE), las variables nominales se mostraron como números y porcentajes. Se realizó estadística descriptiva con frecuencias absolutas.

Se identificó la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, aquellas variables que tuvieron una distribución normal se analizaron con una prueba paramétrica y correlación de Pearson; por el contrario aquellas variables que no tuvieron una distribución normal de los datos se utilizó un test no paramétrico y las correlaciones entre las distintas variables fueron evaluadas con el test no paramétrico de Spearman.

Se utilizó el programa SPSS® v 15.0, considerando significativa toda $p < 0.05$.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto se realizó acorde a los principios de Helsinki (Finlandia , 1964) y de las modificaciones hechas en la 59ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Seúl, Corea, donde analiza la investigación médica en seres humanos.

Acorde con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de México (artículo 17, Título Segundo, capítulo I) y el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social el presente estudio es de riesgo mínimo (solo se tomaron muestras sanguíneas para exámenes de laboratorio y una entrevista).

Así mismo acorde a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se respetaron los lineamientos del título segundo capítulo I artículo 16 al 27; con estricto apego al título tercero de la investigación de nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnósticos, Terapéuticos y de Rehabilitación. No se realizó en población vulnerable, mujeres embarazadas, niños o población subordinada.

Los resultados conservaron la confidencialidad de los datos y se entregó carta de consentimiento informado del paciente en el formato propuesto por la CIS (Clave 2810-009-014) sin omitir información relevante del estudio. En el documento se especificaron los beneficios que recibió el paciente con firma además de dos testigos (**Anexo N°3**).

Este protocolo fue autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética de Investigación en Salud No. 1603 con número de registro: **R-2015-1603-15**.

8. RECURSOS FINANCIEROS

El proyecto se llevó a cabo con recursos propios de la institución, ya que fueron exámenes de laboratorio necesarios para el seguimiento clínico de los pacientes y se cuenta con el equipo para impedanciometría. Solo se solicitó financiamiento para la compra de kits para determinación de IL-6, así como electrodos para la impedanciometría.

Recursos humanos: Investigador titular (tesista), nutrióloga clínica, radiólogo y químico farmacobiólogo adjunto al servicio de laboratorio del HGR No. 1.

Económico: Los recursos económicos que necesitaron aporte extra para la realización de la presente investigación se estimaron en \$ 28,732.32 MN, mismos que fueron otorgados por el FIS con número **FIS/IMSS/PROT/MD16/1559** y que se detallan a continuación:

	Materiales, reactivos y procedimientos	Costo unitario (pesos mexicanos)	Costo global: Multiplique costo unitario por número de producto utilizado	Total
	T3L*	(\$72.61)	\$8,132.32	\$8,132.32
	IL-6* **	\$18,800.00	---	\$18,800.00
	Electrodos impedanciometro**	\$1,800.00		\$1,800.00
Global:				\$ 28,732.32

* Considerando 112 pruebas durante el periodo de estudio

**Considerando precio de dólar \$18.82 pesos y el equivalente a 112 pruebas y el material necesario para llevarlo a cabo (pipetas, tubos eppendorf, tubos de ensaye, etc.)

8. RESULTADOS

Se estudiaron un total 133 pacientes, 5 de ellos se excluyeron (4 pacientes por realizarse durante los estudios el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y 1 por artritis reumatoide). Finalmente se incluyeron 128 pacientes, el 50.8% fueron del género femenino, el promedio de edad del grupo fue 45.05 ± 17.01 años, con un tiempo en HD de 45.4 ± 38.8 meses, 29.7% portadores de DM2 y el 79.7% con HAS.

El promedio de IMC fue de $23.96 \pm 4.98 \text{kg/m}^2$, con un Kt/V de 1.37 ± 0.16 , el porcentaje de reducción de urea (PRU) de 65.9 ± 5.7 , presión arterial sistólica (PAS) $138.48 \pm 22.87 \text{mmHg}$ y presión arterial diastólica (PAD) de $75.09 \pm 13.27 \text{mmHg}$.

Las principales causas de ERCT fueron: idiopática (39.8%), DM2 (28.9%) y nefroangioesclerosis (14.8%), el resto se muestra en la **figura 1**.

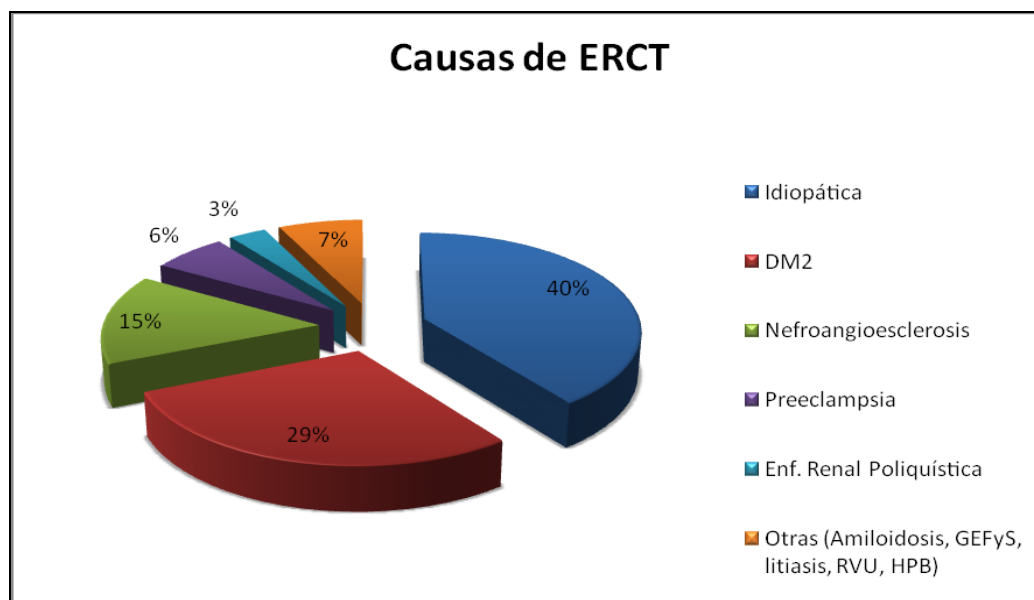


Fig. 1 Causas de enfermedad renal terminal en el grupo de estudio

El promedio de las variables bioquímicas fueron: PCR $26.4 \pm 16.6 \text{mg/L}$, IL-6 8.60 pg/mL (0-126.6 pg/mL), transferrina $233 \pm 59 \text{mg/dL}$ (108.4-425.3 mg/dL), colesterol $137.85 \pm 35.2 \text{mg/dL}$, triglicéridos $125.4 \pm 72.7 \text{mg/dL}$. La concentraciones séricas de las hormonas tiroideas fueron: TSH $2.48 \pm 1.8 \text{mUI/mL}$ (rango 0.015-9.5mUI/mL), T3 $1.18 \pm 0.39 \text{ng/mL}$ (rango 0.67-2.64ng/mL), T3L $5.21 \pm 0.96 \text{pmol/L}$ (rango 3.47-9.75 pmol/L), T4L $1.35 \pm 0.4 \text{ng/dL}$ (rango 0.52-2.57 ng/dL).

Al realizar el análisis comparando aquellos pacientes con (n=69) y sin Síndrome MIA (n=59) se encontró diferencias en el número de pacientes con antecedente de trasplante renal (**Cuadro 1**) y en los rubros de hemoglobina (Hb), marcadores inflamatorios y nutricionales, los cuales se muestran en la **cuadro 2**.

Correlación entre el volumen plaquetario medio y T3 libre con el Síndrome MIA.

El promedio de VPM en el grupo fue de 10.41 ± 1.11 , no se encontraron diferencias entre el VPM de los pacientes con y sin Síndrome MIA (**Tabla 2**), además la asociación entre el VPM con Síndrome MIA mostrando una $\rho = 0.015$ con una $p = 0.86$, sin embargo la asociación entre T3L con Síndrome MIA fue significativa con una $\rho = -0.2$ y $p = 0.023$, la cual se muestra en la **figura 2**.

Adicionalmente se buscó la correlación entre el VPM con otros bio marcadores sin encontrar significancia estadística: transferrina ($\rho = 0.012$ y $p = 0.896$), albúmina ($\rho = 0.1$ y $p = 0.261$), T3L ($\rho = -0.36$ y $p = 0.69$), PCR ($\rho = -0.197$ y $p = 0.082$) e IL-6 ($\rho = -0.062$ y $p = 0.484$)

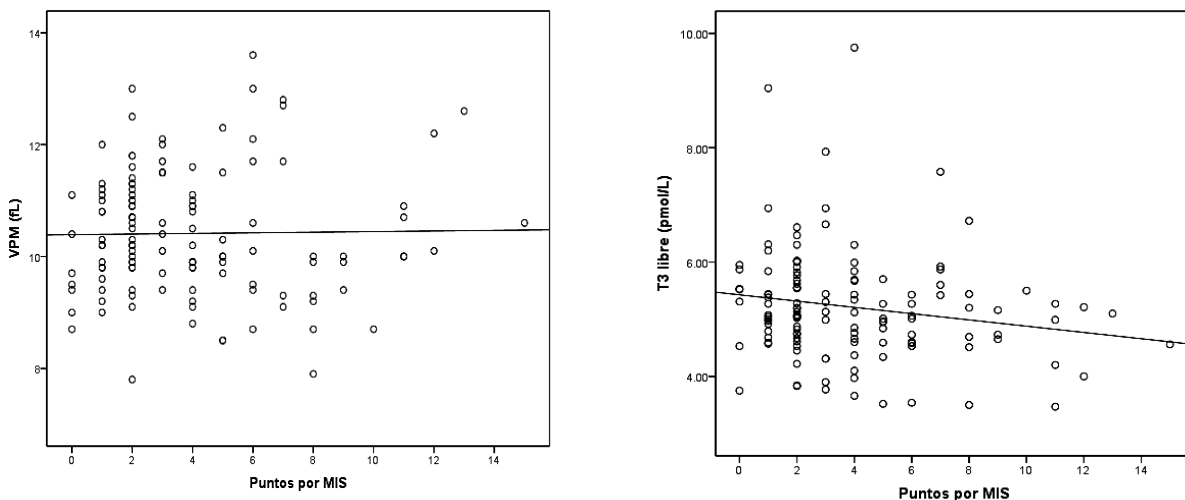


Fig. 2. Correlación entre el Síndrome MIA (mostrados por los puntos de la encuesta MIS) con VPM y la concentración sérica de T3L.

Además se analizó la medida de VPM en relación al tiempo en terapia sustitutiva clasificando a los pacientes en tres grupos: menores de 1 año, de 1 a 5 años y más de 5 años en HD, resultando valores de VPM de 10.33 ± 1.26 , 10.46 ± 1.06 y 10.36 ± 1.14 respectivamente, sin diferencias estadísticas.

Al comparar el valor del VPM entre pacientes con (10.6 ± 1.3) y sin DM2 (10.3 ± 0.98) no se encontró diferencia ($p=0.5$).

Prevalencia de Síndrome MIA en este grupo de estudio.

Los pacientes incluidos en el análisis fueron 128 pacientes, de los cuales 69 presentaron puntajes ≥ 3 en la encuesta MIS, con prevalencia de 53.9%. El análisis comparativo entre los grupos se muestra en la **cuadro 1 y 2**.

Importante destacar que acorde a la encuesta MIS, de los pacientes con Síndrome MIA el 28.9% presentaron desnutrición leve ($n= 37$), 15.6% desnutrición moderada ($n= 20$), y el 9.4% desnutrición severa ($n=12$).

Cuadro 1. Características demográficas por grupo.

Variable	Con Síndrome MIA (N=69)	Sin Síndrome MIA (N=59)
Edad (años)	47.59 ± 17.9	42 ± 15.5
No. Pacientes por género:		
Masculino	29	25
Femenino	40	34
Tiempo en HD (meses)	58.36 ± 56.2 (4-240 meses)	32.85 ± 21.7 (3-87 meses)
Peso seco (Kg)	58.1 ± 12.6	60.5 ± 10.6
No. pacientes Hipertensión Arterial	55	47
No. pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2	25	13
Índice de Masa Corporal (IMC) Kg/m^2	23.8 ± 5.55	24 ± 4.2
Presión Arterial Sistólica (TAS) mmHg	140.1 ± 24.6	136.5 ± 20.6
Presión Arterial Diastólica (TAD) mmHg	73.2 ± 13.5	77.2 ± 12.7
No. de pacientes con antecedente de trasplante renal	6	2**

Se reporta media \pm DE (desviaciones estándar), (entre paréntesis el rango); ** $p < 0.01$

Sin embargo al clasificar a los pacientes con el índice de Bilbrey encontramos 64 normonutridos, 21 con desnutrición leve, 15 con desnutrición moderada, 15 con desnutrición severa y 13 con sobrepeso- obesidad. Se realizó un análisis adicional comparando los marcadores nutricionales e inflamatorios con el estado nutricional, encontrando diferencias significativas, las cuales se muestran en la **cuadro 3**. Al realizar una correlación entre los puntos de la encuesta MIS con el índice Bilbrey resultó significativa ($\rho = 0.262$ $p = 0.018$), lo cual se muestra en la **figura 3**.

Cuadro 2. Características bioquímicas por grupo.

Variable	Con Síndrome MIA (N=69)	Sin Síndrome MIA (N=59)
Kt/V	1.38±0.18	1.37±0.16
URR (%)	66.1±5.2	65.6±5.1
Proteína C Reactiva (PCR) (mg/L)	32.33±20.2	12.8±6.31**
IL-6 (pg/mL)	11.7 (0.-126.6)	4.8 (0-16.4)**
Hemoglobina (Hb) (g/dL)	9.4±2.17	10.7±2**
Ancho de distribución eritrocitaria (RDW)	15.9±2.26	14.7±1.7**
Volumen Plaquetario Medio (VPM) en fL	10.4±1.23	10.4±0.95
Glucosa (mg/dL)	120.75±75	101.37±42
Urea (mg/dL)	114.2±38.4	122.1±41.7
Creatinina (mg/dL)	9.2±2.7	11.4±3.1**
Tasa de filtración glomerular (TFG) ml/Kg/1.73m ² SC estimada por MDRD	6.77±2	5.93±1.7*
Parathormona (PTH) (pg/mL)	1184.14±802.9	968±778.7
Ferritina (ng/mL)	204.8 ±320 (8-1610)	42.2±65.3 (8-385)**
Transferrina (mg/dL)	210.6±59.6	259.7±46.1**
Albúmina (g/dL)	3.72±0.37	4.1±0.34**
Colesterol (mg/dL)	130.9±33.3	145.8±36.
Triglicéridos (mg/dL)	118±67.5	133.9±78.1
Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) (mUI/mL)	2.8±2.2	2.36±1.76*
T3 total (ng/mL)	1.13±0.25	1.24±0.35*
T3 libre (pmol/L)	5.1±1	5.3±0.84
T4 libre (ng/mL)	1.48±0.47	1.19±0.29**
Eritropoyetina (UI/Kg/semana)	211.24±77.96	154.8±78.04**
Índice de resistencia a la eritropoyetina	1345.13±570.91	968.58±462.65**

Se reporta media ± DE (desviaciones estándar), (entre paréntesis el rango); * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Cuadro 3. Diferencias intragrupos en marcadores nutricionales e inflamatorios.

Variable / grupo	Normonutrido (grupo 1) n= 64	Desnutrición leve (grupo 2) n= 21	Desnutrición moderada (grupo 3) n= 15	Desnutrición severa (grupo 4) n= 15	Sobrepeso y Obesidad (Grupo 5) n= 13
IMC (Kgm ²)	23.5±3.7	22.6±4	21.5±4.2	24.2±7.4	30.3±4.9 ^{#,*}
Albúmina (g/dL)	3.98±0.37 ^{¥,*}	4±0.35 ^{&,**}	3.79±0.43	3.56±0.41 ^{%,*}	3.89±0.42
Triglicéridos (mg/dL)	138.4±81.4 ^{'**}	115.2±44	113.47±85.7	76±34	138.8±60.7 ^{‡,**}
Transferrina (mg/dL)	239.1±57 ^{§,**}	233.6±45.5	228.9±77.7	201.4±64.9 ^{‡,**}	243.5±51.5
Ferritina (ng/mL)	95.9±199.7 ^{§,*}	94.8±116.3 ^{%,**}	109.4±163.4 ^{¶,**}	335.12±502	125.3±242.1 ^{‡,**}
Linfocitos totales (x10 ³ /mL)	1.6±0.64 ^{§,*}	1.55±0.54 ^{%,**}	1.3±0.22	0.91±0.5 ^{%,**}	1.42±0.44 ^{‡,**}
PCR (mg/L)	24.6±16.9 ^{§,**}	24±12.2	26.5±17.8	35.5±21.9	25.2±15.6
IL-6 (pmol/L)	7.87±8.2	7.58±5.71	14.1±31.6	10.88±14.5	8±5

*p<0.05, **p<0.01;

¥: Grupo 1 vs 3; §: Grupo 1 vs 4; &: Grupo 2 vs 3; %: Grupo 2 vs 4; ¶: Grupo 3 vs 4, €: Grupo 4 vs 2; ‡: Grupo 4 vs 5; #: Grupo 5 vs el resto.

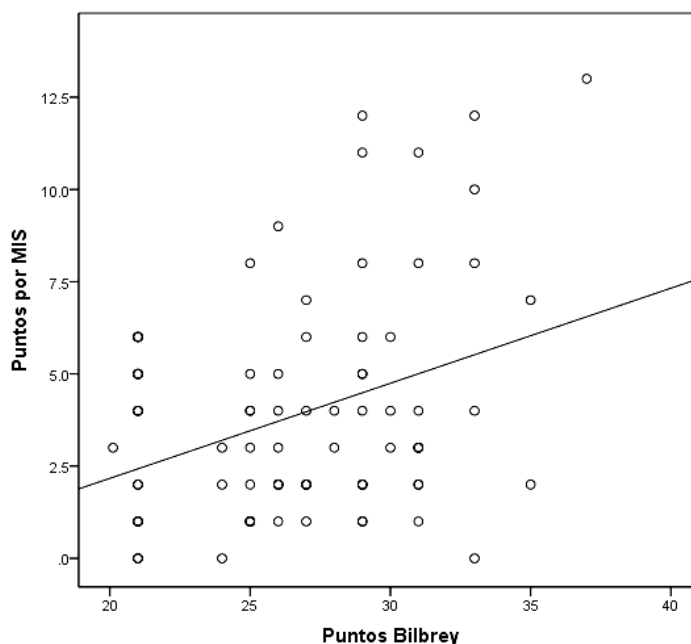


Fig. 3. Correlación entre los puntos de la encuesta MIS con el índice de Bilbreys.

Correlación entre PCR e IL-6 con el Síndrome MIA.

Al realizar la correlación del VPM con Síndrome MIA mostró una $\rho=0.015$ con $p=0.86$; la correlación entre la PCR con el Síndrome MIA fue significativa con una $\rho=0.316$ y $p=0.004$; al igual que IL-6 con Síndrome MIA mostró $\rho=0.327$ con $p=0.0001$, lo cual se muestra en la **figura 4**; adicionalmente al buscar la asociación entre VPM con IL-6 encontramos una $\rho=-0.062$, con $p=0.484$.

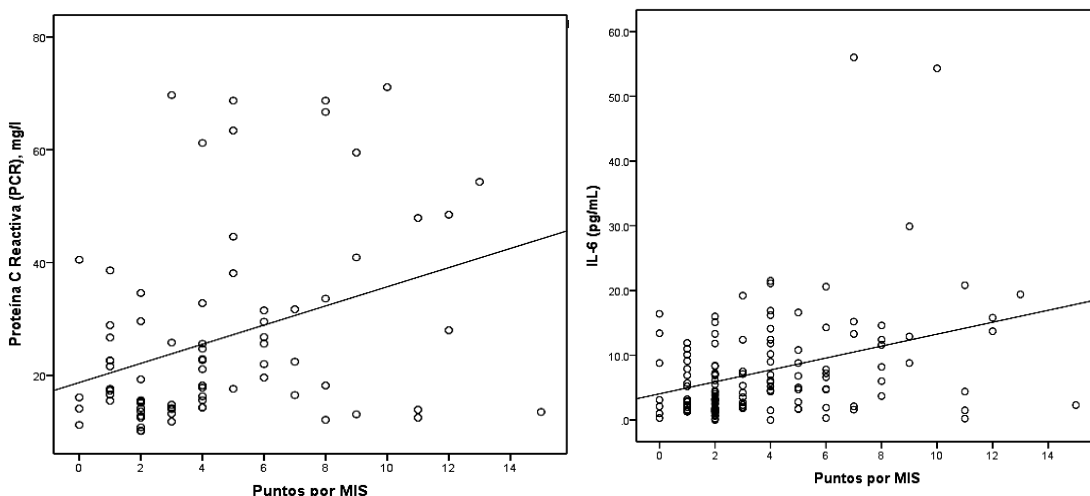


Fig. 4. Correlación entre Síndrome MIA (mostrado por los puntos de la encuesta MIS) con la concentración sérica de PCR e IL-6.

Adicionalmente realizamos una asociación entre la presencia de Síndrome MIA (con los puntos de la encuesta MIS) con reactantes de fase aguda y lípidos, siendo significativa para ferritina ($\rho=0.457$, $p<0.01$), colesterol ($\rho=-0.253$, $p=0.008$) y triglicéridos ($\rho=-0.204$, $p=0.031$).

Correlación entre T3 libre y PCR con el diagnóstico de Síndrome MIA.

Como lo muestra la **figura 2** la asociación fue negativa entre T3L con Síndrome MIA con una $\rho=-0.2$ y $p=0.023$, no encontramos correlación entre PCR y T3L mostrando una $\rho= -0.142$ con $p=0.20$.

En estudio adicional encontramos una correlación significativa entre las concentraciones de T3L con las concentraciones séricas de albúmina ($\rho= 0.26$, $p=0.003$), y ferritina ($\rho= -0.206$, $p=0.037$), las cuales se muestran en la **figura 5**.

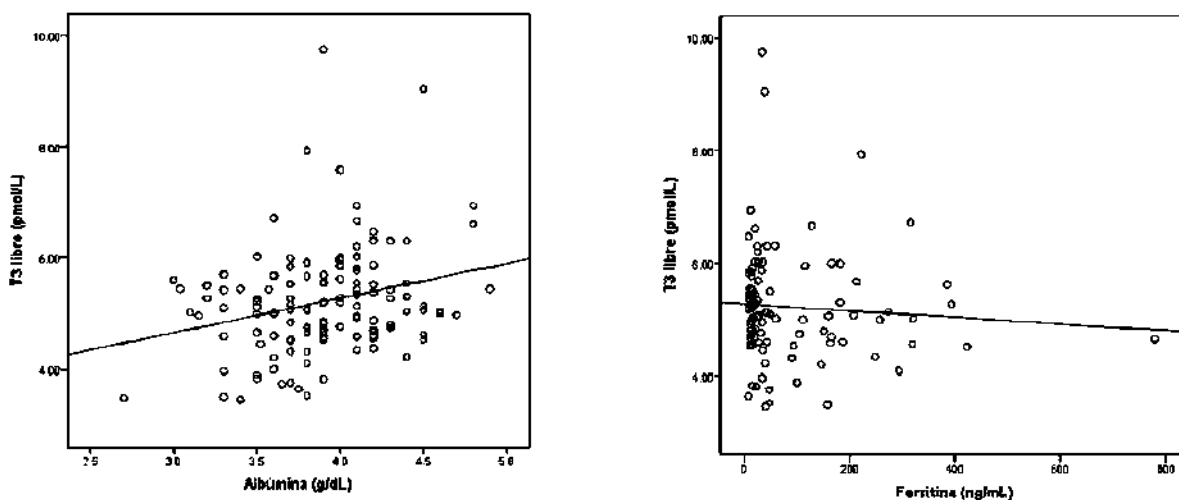


Fig. 5. Correlación entre las concentraciones séricas de T3L con albúmina y ferritina.

Al realizar la búsqueda intencionada de síndrome de T3L baja, se diagnosticó en 15 pacientes (11.7%), de los cuales 11 están en el grupo de Síndrome MIA y 4 en el grupo no MIA, sin diferencia estadística ($p=0.167$).

Además al realizar el análisis de regresión lineal de T3L baja con biomarcadores de inflamación se encontró significativa con IL-6 ($\beta=0.361$ $p=0.01$), PCR ($\beta= -0.374$ $p=0.01$) y albúmina ($\beta=0.323$ $p=0.027$).

Correlación entre T3 libre e IL-6 con el diagnóstico de Síndrome MIA.

Como lo muestra la **figura 3** la asociación fue positiva y significativa entre IL-6 con Síndrome MIA; adicionalmente encontramos una asociación negativa entre las concentraciones séricas de IL-6 con albúmina ($\rho = -0.255$ y $p = 0.004$) lo cual se muestra en la **figura 6**, además describimos una asociación negativa entre albúmina y PCR ($\rho = -0.373$ y $p = 0.001$).

Se buscó intencionadamente la asociación entre Hb con dos biomarcadores de inflamación resultando negativa: IL-6 ($r = -0.285$, $p = 0.001$) y PCR ($\rho = -0.314$, $p = 0.005$).

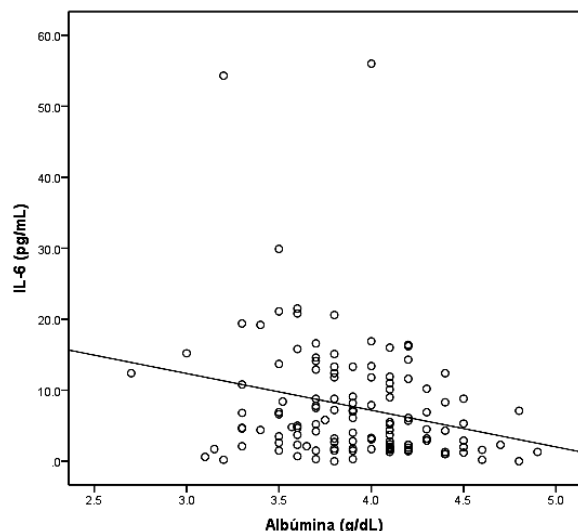


Fig. 6. Correlación entre las concentraciones séricas de IL-6 con albúmina

Correlación entre GMlc con el Síndrome MIA.

De los pacientes estudiados solo 12 (9.3%) mostraron un GMlc >0.9 mm, 7 de ellos en el grupo con Síndrome MIA, sin diferencia estadística (**cuadro 4**). Así mismo se presentaron placas carotídeas en 16 (12.5%), 12 de ellos en el grupo de Síndrome MIA y 4 en el grupo sin MIA sin diferencia estadística, sin embargo es importante destacar que de los 16 pacientes con placa carotídea 9 de ellos son geriátricos (7 del grupo de Síndrome MIA).

La correlación entre el GMlc con el Síndrome MIA mostró tendencia [GMlc Derecho con MIS ($\rho=0.17$, $p=0.062$) y GMlc Izquierdo con Síndrome MIA ($\rho=0.17$, $p=0.068$)], con una excelente correlación entre ambos GMlc ($\rho=0.97$, $p<0.01$). Al buscar la correlación entre GMlc >0.9 mm con presencia de placas carotideas se mostró significativa con $\rho=0.520$ y $p=0.0001$, al igual que la edad con el GMlc ($\rho=0.375$, $p=0.003$).

Cuadro 4. Hallazgos del Ultrasonido Doppler carotídeo por grupo.

Variable	Con Síndrome MIA (N=69)	Sin Síndrome MIA (N=59)
GMlc Derecho (D) (mm)*	0.711±0.34	0.608±0.19
GMlc Izquierdo (I) (mm)*	0.689±0.25	0.616±0.23
No. pacientes con GMlc >0.9 mm	7	5
No. pacientes con Placas Carotideas	12	4

Se reporta media ± desviaciones estándar; * $p<0.05$, ** $p<0.01$

De los 16 pacientes con placas carotídeas 14 son portadores de DM2 y 2 no ($p<0.01$), resultando 8 pacientes con DM2 y GMlc >0.9 mm contra 4 no portadores de DM2 pero con GMlc >0.9 mm ($p=0.006$). Además los pacientes con DM2 mostraron una media superior tanto en el GMlc Derecho e Izquierdo (0.85 ± 0.37 , 0.83 ± 0.34) al compararlos con los pacientes no diabéticos (0.58 ± 0.16 , 0.59 ± 0.19), con una $p<0.01$.

Al buscar intencionadamente la asociación entre el incremento del GMlc con albúmina no se encontró correlación ($\rho=0.058$, $p=0.54$), y de los 12 pacientes con GMlc >0.9 mm solo 2 mostraron albúmina menor de 3.5 g/dL, sin mostrar diferencia estadística ($p=0.322$).

En el **cuadro 5** se muestran los principales resultados derivados de este estudio de investigación.

Cuadro 5. Resumen de principales resultados.

Síndrome MIA

y su asociación con:

VPM: $r=0.015$

T3L: $r=-0.2^*$

IL-6: $r=0.327^{**}$

PCR: $r=0.316^{**}$

GMIc: $r=0.17$

Presencia de placas carotídeas: $r=0.52^{**}$

T3 Libre y su asociación con:

Albúmina: $r=0.26^{**}$

Ferritina: $r=0.19^*$

GMIc y su asociación con:

Edad: $r=0.375^{**}$

Diabetes Mellitus: $r=0.358^{**}$

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

9. DISCUSIÓN

En nuestros pacientes la frecuencia de presentación de Síndrome MIA es de 53.9%, lo cual está dentro de lo reportado en la literatura (17,20) y varía del 18 al 75% dependiendo de la herramienta diagnóstica utilizada; esta asociación en nuestros pacientes es alta, lo cual traduce a corto plazo un incremento en la morbi mortalidad global y por causas cardiovasculares.

El grupo de pacientes con Síndrome MIA presentan mayor número de pacientes con injerto renal no funcionando (los cuales tuvieron vuelta a la diálisis), siendo este un factor conocido de inflamación crónica. Por otro lado, es importante destacar las bajas concentraciones séricas de albúmina, urea, creatinina, colesterol y triglicéridos en el grupo con Síndrome MIA lo cual está directamente relacionado con malnutrición y con la sobrevida.

Por otro lado, encontramos diferencia significativa en la TFG en el grupo con Síndrome MIA esto puede estar condicionado en primer lugar por el cálculo, el cual se estimó a partir de la fórmula MDRD (la cual incluye urea y creatinina), pero a su vez puede estar influenciado por la mayor cantidad de pacientes con DM2 en este grupo (36.2% vs 22%) aunque estadísticamente no fue significativo debemos recordar que los pacientes con DM2 ingresan a diálisis con TFG $<15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2\text{SC}$.

Al comparar las diferencias entre la encuesta MIS y Bilbrey se identifica que MIS no evalúa sobrepeso y obesidad, con Bilbrey se identificó mayor prevalencia de alteraciones nutricionales, pero con un coeficiente de correlación aceptable (0.262 con $p=0.018$), inferior a lo descrito por González Ortiz y cols (36).

Como esperaríamos encontramos diferencias intragrupos en albúmina, conteo de linfocitos y transferrina ya que forman parte del índice Bilbrey, sin embargo llama la atención que el IMC no muestra diferencia al igual que la IL-6, encontrando que la PCR es diferente solo en el grupo normonutrido contra el grupo de desnutrición severa. Así mismo se muestra concentraciones séricas bajas de triglicéridos y aumento de la ferritina en el grupo desnutrición severa contra los normonutridos y con sobrepeso y obesidad, lo cual se asocia al estado de inflamación crónica.

Por otro lado es importante destacar que son pocos los estudios que asocian la encuesta MIS con las alteraciones tiroideas en pacientes estables en HD, nosotros demostramos que la encuesta MIS es una excelente herramienta de cribado para el diagnóstico de Síndrome MIA, que además encontramos asociación positiva de la encuesta MIS con la presencia de otros bio marcadores de inflamación (PCR, IL-6, ferritina) y una asociación negativa con colesterol y triglicéridos, lo cual traduce una compleja asociación de este binomio nutrición-inflamación, siendo la encuesta MIS fácil de aplicar en cualquier nivel de atención médica, lo cual brinda al médico clínico un accesible abordaje a esta patología.

El valor promedio del VPM en este grupo de estudio fue de 10.41 ± 1.11 , lo cual es mayor a los reportado por otros autores en pacientes en HD (76,77), siendo menor en estos reportes el tiempo en HD y las concentraciones de PCR, y solo uno de ellos reporta un PRU de 59 ± 9 lo cual es menor a lo obtenido en nuestros pacientes.

No encontramos asociación entre el VPM con la presencia de Síndrome MIA, ni tiempo en HD, presencia de DM2, ni con otros biomarcadores de inflamación (PCR, IL-6 y transferrina). Sin embargo en un estudio previo realizado por nuestro grupo de investigadores en sujetos sanos encontramos un valor medio de VPM de 7.83 ± 0.55 , si consideráramos como anormal todo valor que sea igual o mayor de dos desviaciones estándar (el punto de corte sería ≥ 8.93) encontraríamos que el 91.4% de nuestros pacientes presentan este valor; sin embargo otros autores consideran que un VPM $> 10.5 \text{ fL}$ se asocia a mayor gravedad del síndrome coronario agudo y al incremento en las complicaciones y mortalidad asociadas a infarto agudo de miocardio (37), lo cual se presentaría en un 42.9% de nuestros pacientes, cifras que siguen siendo alarmantes, si tenemos presente que estos pacientes tienen un riesgo de 7% de muerte súbita por año (67).

En este estudio no encontramos asociación entre el VPM con marcadores inflamatorios similar a lo reportado por Bilen Y (78), en una cohorte de 200 pacientes (50 trasplantados, 50 en HD, 50 en DP y 50 con ERC estadio 3-4); por lo que considero necesario ampliar el estudio en pacientes nefrópatas de este probable

biomarcador el cual ha demostrado ser de utilidad en enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y eventos cardiovasculares.

En nuestros pacientes se presentó 3% con hipotiroidismo subclínico siendo similar al 4.6% reportado por Paudel K (79), pero inferior a lo reportado por otras series quienes reportan 8% (44,45), contrastando con el 35.5% reportado por Pámanes González y cols (80), en pacientes mexicanos en diálisis peritoneal.

Se encontró asociación negativa de T3L con la presencia de MIA, esto se encuentra relacionado directamente con la presencia de inflamación y malnutrición, siendo nuestro resultado menor a lo reportado por Yavuz D y cols (81), quienes comentan una $\rho = -0.671$ con $p < 0.001$; sin embargo con resultados similares con este mismo autor respecto a la asociación de T3L con las concentraciones séricas de albúmina. Contrario a lo reportado por otros autores (44,45,82), no encontramos asociación entre T3L con biomarcadores de inflamación (IL-6 y PCR), considerando que estos hallazgos se reportan en pacientes con hipotiroidismo subclínico (82), o con bajos niveles de T3L (44), recordando que para este estudio los primeros se excluyeron y solo el 11.7% presentaban la segunda patología.

En nuestro estudio encontramos un 11.7% el síndrome de T3L baja, lo cual contrasta contra el 53.1% reportado por Fernández-Reyes y cols (83), haciendo énfasis que la T3L baja es más frecuente en pacientes con MIA, y esto puede ser secundario a múltiples factores entre ellos: el ayuno, la acidosis metabólica crónica, la desnutrición proteica crónica que afectan la desyodación de yodotironina, afecta las proteínas de unión de T3, reduce la conversión periférica de T4 a T3 y su unión a proteínas (40,42), asociándose además la T3L baja a inflamación con un alto riesgo de mortalidad (42,81,84).

Algunos autores afirman que las citocinas inflamatorias como IL-1 e IL-6 inhiben la expresión de la enzima tipo 5'- desyodasa, la cual es responsable de la

conversión periférica de T4 a T3 favoreciendo una T3 baja (40,42), lo cual refleja un mecanismo de adaptación ante la severidad de la enfermedad (85).

El hecho de encontrar en la regresión lineal asociación entre los niveles de T3L baja con dos fuertes marcadores de inflamación (IL-6 y PCR), sobre todo con IL-6, siendo anorexigénica, nos orienta, como otros autores lo han propuesto, a un nexo causal del complejo inflamación-nutrición- distiroidemia (40,42).

Reportamos adicionalmente correlación de las concentraciones séricas de albúmina con PCR e IL-6, similar a lo reportado por Pecoits-Filho y cols (34), pareciendo un nexo causal entre la inflamación y el estado nutricional, sin embargo no encontramos correlación entre la PCR e IL-6 con las concentraciones séricas de el colesterol total y/o los triglicéridos.

Al considerar una concentración sérica de albúmina sérica menor de 3.5 g/dL como diagnóstico de desnutrición, como lo sugieren las guías K/DOQI (75), se presentaría en 15 pacientes (11.7%) y al buscar la asociación entre la hipoalbuminemia y el GMlc no fue significativa siendo contrario a lo reportado por Papagianni A y cols (54), además es importante recordar que la hipoalbuminemia *per se*, se asocia a un incremento en 1.5 veces el riesgo de mortalidad (68), y que una disminución de 1g/dL de albumina sérica en pacientes en HD incrementa el riesgo de mortalidad en un 47% (69), lo cual hace aún más vulnerable a estos 15 pacientes.

En este aspecto merece importancia mencionar la correlación entre los niveles de albúmina con la IL-6, pues esta última es considerada como factor clave en la fase de respuesta aguda, y desempeña un papel principal en la patogénesis de desnutrición y aterosclerosis de pacientes en diálisis; la IL-6 interfiere en el centro de la saciedad, induciendo pérdida del apetito, retardo en el vaciado gástrico y contribuyendo en el catabolismo de las proteínas musculares (26).

Para el diagnóstico de la anemia en HD incluye tanto una evaluación clínica y de laboratorio, cuyo objetivo es detectar comorbilidades como pérdida sanguínea (sobre todo gastrointestinal), hipotiroidismo, malnutrición y carencias vitamínicas, infección, hemólisis, etcétera, siendo fundamental mantener adecuados depósitos férricos para su disponibilidad durante la eritropoyesis.

En este rubro las guías KDOQI (86), recomiendan como meta Hb entre 11g/dL y 12g/dL en pacientes en HD, manteniendo un índice de saturación de transferrina (IST) $\geq 20\%$ para descartar déficit de hierro, al seguir estas recomendaciones encontramos que solo 36.5% de pacientes con Síndrome MIA cumplen la meta de Hb y esto puede ser atribuido a que solo el 59.5% de ellos tienen IST $\geq 20\%$, contrastando con 49.1% de los pacientes sin Síndrome MIA que cumple la meta de Hb y de ellos solo un 55.9% tienen IST $\geq 20\%$, esto es parte de la oportunidad en la mejora de atención de nuestros pacientes, ya que esta bien documentado que bajos niveles de Hb ocasionan alteraciones cardiovasculares que incrementan la mortalidad.

Sin embargo a pesar de estos hallazgos previamente comentado consideramos importante resaltar que el grupo con Síndrome MIA muestran niveles más bajo de hemoglobina (Hb), así como elevación del RDW, lo cual puede atribuirse a la inflamación, asociándose además en este estudio con elevación de PCR, IL-6, ferritina, aumento en la dosis de eritropoyetina (EPO) y de el índice de resistencia a eritropoyetina (IRE), siendo similar a lo reportado por otros autores (27,86,88), además encontramos asociación negativa de Hb con IL-6 y con PCR, en este aspecto se ha demostrado que la inflamación puede condicionar no solo menor producción de EPO, sino también menor respuesta de las células progenitoras de eritropoyesis a dicho tratamiento (89).

Con respecto al índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE) este se obtiene de la división de la dosis en unidades de EPO/semana/peso en (kg) entre las concentraciones séricas de Hb (expresada en g/dL) y este índice incrementado sobre todo en relación a inflamación se ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardiaca y ERC estadios 3-4, lo cual conduce a un aumento en la producción de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF, interferón, etc.), que inducen apoptosis de los

progenitores eritroides y, al estimular la producción de hepcidina, disminuyen la disponibilidad del hierro (90).

El GMlc solo mostró tendencia en su correlación con Síndrome MIA, siendo importante destacar que el 9.37% de los pacientes mostraron GMlc $>0.9\text{mm}$, y 12.5% presentaron placas carotídeas siendo mayor en el grupo con Síndrome MIA, y se ha demostrado que la presencia de placa ateromatosa es un fuerte predictor de evento cardiovascular, además este incremento en el GMlc se correlacionó con la edad, y diabetes, lo cual debe enfocar los esfuerzos del médico tratante en realizar medicina preventiva, diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que en pacientes de riesgo se tiene un riesgo relativo de 1.15 para infarto de miocardio y 1.18 para evento vascular cerebral por cada aumento en 0.1mm en GMlc normal (61).

Referente al tratamiento del complejo malnutrición-inflamación y aterosclerosis, como se mencionó en párrafos previos son múltiples los factores causales por lo que algunos autores proponen enfocarse en dos aspectos 1) la administración de suplementos nutricionales, y 2) intervenciones antiinflamatorias.

En la práctica clínica se utilizan los antioxidantes [ejemplo vitamina C y suplementos de vitamina E (800 UI/d)], estatinas, pentoxifilina, Inhibidores de la Enzima de Conversión de Angiotensina (IECAs), Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA II), calcioantagonistas, L-arginina y reducción de los niveles de homocisteína (71,91).

Ozen K y cols (49), mostraron que los niveles bajos de T3L están asociada con mayor mortalidad, explicado en parte por su asociación subyacente con el estado nutricional y la inflamación, siendo el tratamiento individualizado, siempre valorando riesgo beneficio, ya que en nefrópatas incrementa 2-3 veces el riesgo de mortalidad ante la presencia de alteraciones tiroideas en pacientes sometidos a HD o DP (92).

En terminos generales las guías de la American Association of Clinical Endocrinologists y la American Thyroid Association (ATA/AACE) recomiendan que pacientes con hipotiroidismo primario con niveles de TSH superior a 10 mUI/L deben recibir tratamiento, en contraste, aquellos pacientes con niveles de TSH de 4.5-10 mUI/L el beneficio de dar tratamiento es incierto (93).

10. CONCLUSIONES

La encuesta MIS es una excelente herramienta, accesible en cualquier nivel de atención médica, permitiendo un diagnóstico certero de Síndrome MIA, siendo del 53.9% en nuestro grupo de estudio, asociándose además el Síndrome MIA con alteraciones tiroideas (con disminución en la T3L) e inflamación (incremento de reactantes de fase aguda positivos y negativos), lo cual condiciona mayor morbi mortalidad por todas las causas, pero sobre todo de origen cardiovascular.

El VPM no mostró significancia ni correlación con inflamación o Síndrome MIA, sin embargo en más del 40% de los pacientes se mostró elevado conllevando a un incremento en el riesgo de muerte cardiovascular. Adicionalmente encontramos correlación significativa entre el GMlc con edad, diabetes y la presencia de placas carotídeas, lo cual abre oportunidad a estudios posteriores.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Procedimientos del estudio	Al momento de la Selección 3er trimestre 2015	1 er Trimestre 2016	2° Trimestre 2016	3 er Trimestre 2016	4° Trimestre 2016	1er Trimestre 2017	2° Trimestre de 2017
Realización del protocolo	X	X					
Consentimiento Informado ¹	X	X					
Historia Clínica y encuesta MIS ²	X	X					
BH ³	X	X					
Química Sanguínea, PFH, PCR ³	X	X					
IL-6, PFT (T3L) ⁴			X	X			
Valoración Nutrición ⁵		X	X				
Captación de datos de los expedientes clínicos		X	X				
Análisis de información				X	X	X	
Entrega de resultados y Tesis terminada						X	
Publicación del manuscrito							X

¹ Se tomará como día 0 del estudio el momento de firma del consentimiento informado para ingreso al estudio.

² Realizado por el mismo medico durante la duración del estudio.

³ Incluye hemograma completo (recuento de glóbulos rojos, recuento total de glóbulos blancos con recuento diferencial, recuento de plaquetas, VPM, hemoglobina y hematocrito). Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, albúmina y pruebas de función tiroidea (PFT), PCR, IL-6.

⁴ Al obtener financiamiento.

⁵ De acuerdo al cronograma del servicio de nutrición.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Egresos hospitalarios del sector público del Sistema Nacional de Salud 2000. Salud Pública Méx 2002; 44(2): 158-187.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (1): S1-S266.
3. McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: Important differences between practice and published guidelines. Am J Kidney Dis 1997; 29:368.
4. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Nefrología 2004; 24 (6): 27-34.
5. Garcia Garcia-G, Briceño Renteria-G, Luquin-Arellano VH, Gao Z, Gill J, Tonelli M. Survival Among patients with kidney failure in Jalisco México; J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1922-7.
6. US Renal Data System: 2006 Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. International Comparisons. [en línea] <http://www.usrds.org/atlas.htm> [visitado el 16 de Octubre de 2006].
7. Cueto-Manzano A, Quintana-Piña E, Correa-Rotter R; Long Term CAPD Survival and Analysis of Mortality Risk Factors: 12-year Experience of a Single Mexican Center; Perit Dial Int 2001; 21:148-53.
8. Cueto Manzano A, Rojas-Campos E. PD in the Developing World. Status of Renal Replacement Therapy and Peritoneal Dialysis in Mexico. Perit Dial Int 2007; 27: 142-148.
9. Cueto Manzano AM, Cortes-Sanabria L, Martinez-Ramirez HR, Rojas-Campos E, Barragan G, Alfaro G, Flores J, Anaya M, Canales-Muñoz JL; Detection of Early Nephropathy in Mexican Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; Kidney Int 2005; 68 (Suppl 97): S40-S45.
10. Aguilar-Salinas CA, Velazquez-Monroy O, Gomez-Perez FJ, et al; Characteristics of Patients with Type 2 Diabetes in Mexico. Diabetes Care 2003; 26: 2021–2026.

11. Obrador GT, Garcia Garcia G, Villa AR, Rubilar X, Olvera N, Ferreira E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US. *Kidney Int* 2010; 77 (16): S2-S8.
12. Antolín A, Miguel A, Pérez J, Gómez C, Zurriaga O, Blasco MJ, et al. Análisis de la supervivencia en diálisis: hemodiálisis vs diálisis peritoneal y la importancia de la comorbilidad. *Nefrologia*. 2002;22(3):253-61.
13. Collado S, Coll E, Deulofeu R, Guerrero L, Pons M, Cruzado JM, de la Torre B, Vera M, Azqueta M, Nicolau C, Cases A. Prevalence of cardiovascular disease in uraemia and relevance of cardiovascular risk factors. *Nefrologia*. 2010;30(3):342-8.
14. Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in dialysis patients: Causes and consequences (Review). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864-81.
15. Ortíz A, Riobo P. Nutritional support in haemodialysis. *Nutr Hosp*.2004;19(4):248-51.
16. Ikizler TA. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease (Review). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 162-167.
17. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 391-8.
18. O'keefe A, Daigle NW. A new approach to classifying malnutrition in the hemodialysis patient. *J Renal Nut* 2002; 12: 248-55.
19. Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 2000, 35(6 Suppl. 2):S1-140.
20. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int*. 2002; 62:2238-45.
21. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) syndrome --the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 11):28-31.
22. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: New insights into an old problem. *Semin Dial*. 2003; 16:224-32.

23. Gracia-Iguacel C, González Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egidio J, Ortíz-Ardúan A, et al. Definiendo el síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas. *Nefrología* 2014;34(4):507-19
24. Caglar K, Peng Y, Pupim LB, et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1408-16.
25. Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, Kopple JD. Inflammation and Nutrition in Renal Insufficiency. *Advances in Renal Replacement Therapy* 2003;10(3):155-169.
26. Daugirdas JT, Tattersall J. Effect of treatment spacing and frequency on three measures of equivalent clearance, including standard Kt/V. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 558-61.
27. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 299-307.
28. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, Ginsberg N, Goodkin DA, Pifer T, et al. Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *J Ren Nutr* 2010; 20: 224-34.
29. Kalantar-Zadeh K. Inflammatory Marker Mania in Chronic Kidney Disease: Pentraxins at the Crossroad of Universal Soldiers of Inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2 (5): 872-875.
30. Costa E, Pereira BJ, Rocha-Pereira P, Rocha S, Reis F, Castro E, et al. Role of prohepcidin, inflammatory markers and iron status in resistance to rhEPO therapy in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008;28(4):677-683.
31. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16 Suppl 1:S83-8.
32. Bazeley J, Bienber B, Li Y, Morgenstern H, de Sequera P, Combe C, Yamamoto H, Gallagher M, Port FK, Robinson BM. C-reactive protein and prediction of 1-year

mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2452-61

33. Molnar MZ, Streja, Kovesdy CP, Budoff MJ, Nissenson AR, Krishnan M, Anker SD, Norris KC, Fonarow GC, Kalantar-Zadeh K. High platelet count as a link between renal cachexia and cardiovascular mortality in end-stage renal disease patients¹⁻⁵. *Am J Clin Nutr* 2011;94:945-54.

34. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 1684-1688

35. Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Humphreys M, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1507-19.

36. González Ortiz AJ, Arce Santander CV, Vega Vega O, Correa Rotter R, Espinoza Cuevas MA. Assessment of the reliability and consistency of the "Malnutrition Inflammation Score" (MIS) in Mexican adults with chronic kidney disease for diagnosis of protein-energy wasting syndrome (PEW). *Nutr Hosp* 2015; 31:1352-1358.

37. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova DM, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova LD. Volumen plaquetario medio. Su significado en la práctica clínica. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2013;20(1):17-20.

38. Gutierrez-Romero A, Gutiérrez-Grobe Y, Carrillo-Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Med Int Mex* 2013;29:307-310.

39. Kang EW, Nam JY, Yoo TH, Shin SK, Kang SW, Han DS, et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 2008;28(6):908-13.

40. Basu G, Mohapatra A. Kidney disease and thyroid disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):204-13.

41. Ros S, Carrero JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: Is there a link. *Nefrologia*. 2013;33(2):181-87.

42. Kulkarni DP, Holley JL. Thyroid Function Test in End-Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2014;27 (6):552-555.

43. Gungor O, Kircelli F, Voroneanu L, Covic A, Ok E. Hormones and Arterial Stiffness in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Atheroscler Thromb* 2013;20(9):698-707.
44. Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F. Low triiodothyronine: A new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2789-95.
45. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Yilmaz MI, Rehnmark S, Witt MR, et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2007;262:690-701.
46. Horácék J, Sulková SD, Kubisová M, Safránek R, Malířova E, Kalousová M, et al. Thyroid Hormone Abnormalities in Hemodialyzed Patients: Low triiodothyronine As well As High Reverse Triiodothyronine Are Associated With Increased Mortality. *Physiol Res* 2012;61(5):495-501.
47. Sun W, Liu D, Gong P, Shi X, Wang Y, Wang P, et al. Predicting cardiovascular mortality in chronic kidney disease (CKD) patients. *Ann Transplant*. 2014;19:513-518.
48. Meuwese CL, Dekker FW, Lindholm B, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, et al. Baseline levels and trimestral variation of triiodothyronine and thyroxine and their association with mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(1):131-138
49. Ozen K, P, Asci G, Gungor O, Carrero JJ, Kircelli F, Tatar E, et al. Nutritional State Alters the Association between Free Triiodothyronine Levels and Mortality in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2011;33:305-312.
50. Mohamedali M, Reddy Maddika S, Vyas A, Iyer V, Cheriya P. Thyroid Disorders and Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol*. 2014:2014 ID520281.
51. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):503-515.
52. da Silva CD, Brunini TM, Reis PF, Moss MB, Santos SF, Roberts NB, Ellory JC, Mann GE, Mendes-Ribeiro AC. Effects of nutritional status on the L-arginine–nitric oxide pathway in platelets from hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;68(5): 2173-2179.

53. Brunini TM, Mendes-Ribeiro AC, Ellory JC, Mann GE. Platelet nitric oxide synthesis in uremia and malnutrition: A role for L-arginine supplementation in vascular protection?. *Cardiovasc Res* 2007; 73(2): 359–67.
54. Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:1258-63.
55. Campean V, Neureiter D, Varga I, et al. Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res*. 2005; 28: 280-9
56. Lash J, Go A, Appel L, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort. Study: Baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1302-11.
57. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245–1249.
58. Álvarez-Aguilar C, Lara-Romero D, Piñón-Escobedo J, Gómez-García A, Álvarez-Paredes AR. Intima-Media Thickness is Associated With Non-Traditional Risk Factors and Ischemic Heart Disease in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial*. 2012;16(1):104-106.
59. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340: 14–22, 1999
60. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R et al. Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490–496
61. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459-67.
62. Randrianarisoa E, Rietig R, Jacob S, Blumenstock G, Haering HU, Rittig K, Balletshofer B. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery--an update following a novel risk factor profiling. *Vasa*. 2015 Nov;44(6):444-5.

63. Ghadirpour A, Tarzamni MK, Naghavi-Behzad M, Abedi-Azar S, Koushavar H, Nezami N. Renal vascular Doppler ultrasonographic indices and carotid artery intima-media thickness in diabetic nephropathy. *Med Ultrason*. 2014 Jun;16(2):95-9.
64. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smith AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III33–8.
65. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1105-87.
67. Bilen Y, Cankaya E, Keles M, Gulcan E, Uyanik A, Turkeli M, et al. Does decreased mean platelet volume predict inflammation in chronic renal failure, dialysis, and transplanted patients?. *Ren Fail* 2014;36(1):69-72.
66. Resumen integrado Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. *Rev Mex Cardiol* 2012; 23 (1): 4A-38A.
67. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial*. 2008;21(4):300-7
68. Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, Meoni LA, Jaar BG, Fink NE, Powe NR, Coresh J, Klag MJ. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int*. 2008 Nov;74(10):1335-42.
69. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-II Study Group. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr*. 2009;19(2):127-35.
70. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Wang T, Berglund L, Jorgestränd T. Strong association between malnutrition inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55:1899-911.
71. Cases A, Bragulat E, Serradell M, Vera M, de la Sierra A, Escolar G. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Nefrologia*. 2003; 23 Suppl 4:42-51.

72. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.
73. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P, Stenvinkel P, Lindholm B. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007;86:633–8.
74. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, Gatti E, Grassmann A, Wang Y, Marelli C, Scatizzi L, Stopper A, van der Sande FM, Kooman J. MONitoring Dialysis Outcomes (MONDO) Consortium. Body Composition and Survival in Dialysis Patients: Results from an International Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:
75. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Nutrition Guidelines, Indicators, and Practices. Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(S2):S39-S46
76. Bilen Y, Cankaya E, Keles M, Gulcan E, Uyanik A, Turkeli M, Albayrak B, Yildirim R. Does decreased mean platelet volume predict inflammation in chronic renal failure, dialysis, and transplanted patients? *Ren Fail.* 2014 Feb;36(1):69-72.
77. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(2):103-8.
78. Paudel K. Prevalence and clinical characteristics of hypothyroidism in a population undergoing maintenance hemodialysis. *J Clin and Diagn Res.* 2014;8(4):MC01-04
79. Pámanes González J, Gamboa Ortiz FA, Torres Cenicerros LF. Frequency of altered levels of thyroid hormones in patients undergoing peritoneal dialysis. *Gac Med Mex.* 2014;150 Suppl 2:222-7.
80. Yavuz D, Sezer S, Yavuz R, Canoz MB, Altinoglu A, Elsürer R, Arat Z, Ozdemir FN. Free triiodothyronine in hemodialysis patients: link with malnutrition and inflammation. *Iran J Kidney Dis.* 2014 May;8(3):212-7.

81. Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepei G, Mallamaci F, et al. Subclinical Hypotiroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):538-44.
82. Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Heras M, Tajada P, Iglesias P, García L, García Arévalo MC, Molina A, Rodríguez A, Alvarez-Ude F. Can FT3 levels facilitate the detection of inflammation or catabolism and malnutrition in dialysis patients? *Nefrologia*. 2009;29(4):304-10.
83. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2006;70(3):523-8.
84. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)*. 2011 Apr-Jun;10(2):117-24.
85. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic kidney Disease. *Am J Dis*. 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
86. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J, Norris KC, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jul;28(7):1936-45.
87. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Pérez-Gómez MV, Mahillo I, Egido J, Ortíz A, et al. Prevalencia del síndrome de desgaste proteico-energético y su asociación con mortalidad en pacientes en hemodiálisis en un centro en España. *Nefrología* 2013;33(4):495-505.
88. Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, Macdougall IC. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN-gamma and TNF-alpha. *J Investig Med* 1999;47:204-11.
89. Guerrero-Riscos MÁ, Montes-Delgado R, Seda-Guzmán M, Praena-Fernández JM. Erythropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney disease and heart disease. *Nefrologia*. 2012 May 14;32(3):343-52.
90. Young P, Lombi F, Finn BC, Forrester M, Campolo-Girard V, Pomeranz V, et al. Síndrome Complejo de Malnutrición e inflamación en hemodiálisis crónica. *Medicina (B Aires)* 2011;71(1):66-72.

91. Meuwese CL, Carrero JJ, Cabezas-Rodríguez I, Heimbürger O, Barany P, Lindholm B, et al. Nonthyroidal illness: a risk factor for coronary calcification and arterial stiffness in patients undergoing peritoneal dialysis? *J Intern Med* 2013; 274(6): 584–593.
92. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028.

13. ANEXOS

ANEXO 1:

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HGR No.1		
HISTORIA CLÍNICA		
PROTOCOLO SÍNDROME DE MALNUTRICIÓN, INFLAMACION Y ATROSCLEROSIS.		
Nombre: _____ NSS: _____		
Edad: _____ Fecha Nac: _____ Genero: M () F ().		
DM2: Si: _____ No: _____ Año Dx: _____ Tx: _____		
HAS: Si: _____ No: _____ Año DX: _____ Tx: _____		
Uresis residual: _____ ml		
Frecuencia Cardíaca _____ por min. Respiraciones _____ por min. Temp. _____ °C TA: _____/_____ mmHg,		
Peso: _____ kg, Talla metros: _____ IMC: _____		SC: _____
Fecha colocación Angioacceso: _____ Número de catéteres previos: _____		
Fecha inicio HD: _____ Kt/V calculado: _____		
Estudios de laboratorio: Anotar fecha y resultado:		
BH completa: Hb: _____ Plaquetas: _____ VPM: _____ Leucos totales: _____ Linfos totales: _____		
Glucosa: _____ urea: _____ creatinina: _____ sodio: _____ potasio: _____ cloro: _____		
Albúmina: _____		
PCR _____		
T3 _____		
IL-6 _____		
Transferrina: _____		
Impedanciometría: _____		
US doppler carotídeo: GMIC _____		
Elaboró: _____		Fecha de elaboración HCx: ____/____/____/.
Fecha ingreso Protocolo: ____/____/____/.		
<i>Venice ChV.</i>		
" El instante es la continuidad del tiempo, pues une el tiempo pasado con el tiempo futuro". Aristóteles. Gracias		

ANEXO 2:

ESCALA MALNUTRICIÓN-INFLAMACIÓN (MIS)

NOMBRE: _____ FECHA: _____

A.- HISTORIA CLINICA:

1.- Cambio de peso seco final HD (cambio total últimos 3-6 meses)

0	1	2	3
No cambio o < 0.5 Kg	Pérdida >0.5Kg y <1 Kg	Pérdida >1Kg y <5%	Pérdida >>5%

2.- Ingesta alimentaria

0	1	2	3
Buen apetito, no cambio patrón dieta	Sólida subóptima	Líquida completa o moderadamente descendida	Líquida hipocalórica o ayuno

3.- Síntomas gastrointestinales

0	1	2	3
No síntomas con buen apetito	Síntomas leves, náuseas ocasionales, pobre apetito	Vómitos ocasionales o síntomas GI moderados	Diarreas o vómitos frecuentes o anorexia severa

4.- Capacidad funcional (nutricionalmente relacionada)

0	1	2	3
Normal- mejoría, mínima sensación	Dificultad ocasional para ambulación basal o cansancio frecuente	Dificultad con actividad normal independiente	Cama-sillón, no actividad física

5.- Co-morbilidad incluido años en Diálisis

0	1	2	3
HD < 1 año, Sano	HD 1-4 a o comorbilidad leve (no CCM*)	HD > 4 a o Comorbilidad moderada (incluido 1 CCM*)	Cualquier comorbilidad severa (2 o mas CCM*)

B.- EXAMEN FÍSICO (de acuerdo a criterios de VGS):

6.- Disminución depósitos grasa o pérdida grasa subcutánea (bajo ojos, tríceps, bíceps, tórax)

0	1	2	3
No cambio	Leve	Moderada	Severa

7.- Signos de pérdida de músculo (sien, clavícula, escápula, costillas, cuádriceps, rodillas, ínter óseos)

0	1	2	3
No cambio	Leve	Moderada	Severa

C.- INDICE MASA CORPORAL (IMC)

8.- Índice Masa Corporal

0	1	2	3
IMC > 20 Kg/m ²	IMC: 18-19.9 Kg/m ²	IMC: 16-17.99 Kg/m ²	IMC: < 16 Kg/m ²

D.- PARAMETROS LABORATORIO

9.- Albúmina sérica

0	1	2	3
Albúmina ≥ g/dl	Albúmina 3.5-3.9 g/dl	Albúmina 3.0-3.4 g/dl	Albúmina < 3.0 g/dl

10.- Capacidad total de transportar hierro ♣

0	1	2	3
CTTH ≥ 250 mg/dl	CTTH 200-249 mg/dl	CTTH 150-199 mg/dl	CTTH < 150 mg/dl

Escala total = suma de las 10 variables (0 – 30)

* CCM (Condiciones Comórbidas Mayores) incluye Insuficiencia cardiaca congestiva III-IV, enfermedad coronaria severa, SIDA, EPOC moderado-severo, secuelas neurológicas importantes neoplasias con metástasis o quimioterapia reciente

♣ Niveles equivalentes de transferrina son > 200 (0), 170-199 (1), 140-169 (2) y < 140 (3) en mg/dl

Elaboró: _____ Fecha: _____

ANEXO 3: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
DELEGACION ESTATAL MICHOACAN
HOSPITAL GENERAL No. 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

Nombre del estudio: "Correlación entre volumen plaquetario medio y triyodotironina libre con malnutrición, inflamación y aterosclerosis en pacientes en hemodiálisis crónica."

Lugar y Fecha: Morelia Michoacán a ____ del mes ____ del 20 ____.

Número de registro: _____

Yo, Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad. Con domicilio en: _____

_____ y N° SS: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____

_____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

<input type="checkbox"/>	No acepto participar en este estudio
<input type="checkbox"/>	Si acepto participar en este estudio

.....en forma **VOLUNTARIA** y sin tener presiones de ningún tipo por parte de persona alguna o Institución, para participar en el proyecto de investigación titulado:

"Correlación entre volumen plaquetario medio y triyodotironina libre con malnutrición, inflamación y aterosclerosis en pacientes en hemodiálisis crónica."

Justificación: La desnutrición es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica, es de un 18 al 75% de los pacientes en hemodiálisis (como es su caso o el de su familiar) y se puede ser dado por las "toxinas en sangre altas" (urea, creatinina), falta de apetito e la cantidad de medicamentos que toma, entre otras causas.

esta desnutrición "inflama" a los pacientes hemodiálisis y se ha llamado síndrome **MIA**: (del inglés: *Malnutrition inflammation syndrome*). El estar desnutrido e inflamado implica un aumento en el riesgo de infecciones y muerte de los pacientes por lo que al diagnosticarse y recibir tratamiento más específico mejorara el estado de salud y la calidad de vida.

Objetivo: Conocer la correlación entre el volumen plaquetario medio y la T3 libre con el Síndrome MIA en pacientes en hemodiálisis crónica del HGR No. 1 IMSS.

Procedimientos: a los pacientes en hemodiálisis se les invitara a participar en el estudio. Al no existir un único parámetro para diagnóstico de síndrome MIA se utilizarán los siguientes parámetros:

1. Realizar preguntas relacionadas con el padecimiento, con aplicación de la encuesta MIS (preguntas sobre su apetito, pérdida de peso) y su registro en la historia clínica breve con enfoque en las variables demográficas, pérdida de peso, comorbilidades, peso post Hemodiálisis, toma de la presión arterial, toma de peso y talla.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

2. Toma de muestra de laboratorio (por el personal de enfermería), que por rutina se toman en la vigilancia de los pacientes para realizar: Biometría hemática completa, albúmina, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, PFT (T3L), hierro y transferrina. En caso de aceptar participar en el estudio se tomará extra una muestra de sangre de aproximadamente 10ml para realizar perfil de hormonas tiroideas (que se encargan de una gran variedad de funciones en el cuerpo) y para realizar la determinación de IL-6 (una substancia que se eleva cuando la gente esta inflamada). Se cumplirá estrictamente todas las medidas de higiene que se requiere para tomar la muestra.

3. Finalmente para conocer el estado nutricional del paciente se realizará impedanciometría (estudio en el cual se subirá a una báscula, donde lo pesarán y medirán cuánta agua tiene en su cuerpo, cuanta grasa y cuanto músculo) con un seguimiento particular en cada caso por el nutriólogo.

Posible riesgo y molestias: Se me ha informado que en general los riesgos son mínimos como por ejemplo que puedo tener alguna molestia en el sitio donde me picarán para tomar la muestra de sangre o se me puede hacer un moretón en el sitio de la punción.

Posibles beneficios: El beneficio que tendré al participar en este estudio es que podré saber si de acuerdo a características clínicas y estudios tiene usted síndrome MIA, con lo cual se ofrecerán alternativas de tratamiento para mejorar su estado de de salud. No recibirá un pago por su participación en el estudio, ni este estudio implicará gasto alguno para usted.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se le informará de forma oportuna, clara y precisa cualquier procedimiento y los resultados obtenidos en este estudio, y posiblemente yo u otros pacientes con la enfermedad como la mía podríamos recibir alguna alternativa de tratamiento para mi problema en caso de que se requiera con el fin de mejorar la calidad de la atención médica.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): En el IMSS contamos el cuadro básico con medicamentos que pueden ayudarle en esta enfermedad como por ejemplo vitmanina C, atorvastatina, captopril, enalapril, losatán, telmisartán y su disponibilidad es amplia.

Participación o retiro: He sido informado que puedo retirarme del estudio si así lo decido, sin que ello afecte los servicios que recibo del IMSS y sin afectar en caso concreto sus derechos como trabajador.

Privacidad y confidencialidad: Se me ha informado y asegurado que la información que yo aporte es confidencial, se usara solamente para reportes científicos en los cuales no se me identificara de ninguna manera.

Por todo lo anterior declaro que acepto participar en el estudio y puedo retirarme del estudio si así lo decido, sin que ello afecte los servicios que recibo del IMSS.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podré dirigirme a:

Investigador principal: Dr. Venice Chávez Valencia, celular 3310552733.

Investigador: Dra. Oliva Mejía Rodríguez, celular 443 3222607

Investigador: Dr. Sergio Gutierrez Castellanos, celular 443 1802719

Comité Local de Investigación y Ética de Investigación en Salud No. 1603

Secretario del Comité: Dr. Jerónimo Camacho Pérez. Tel: 4525243731

En caso de dudas o aclaraciones sobre mis derechos como participante podré dirigirme con el Secretario Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud N° 1603 al teléfono 452 52 437 31.

O bien a:

Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Al firmar este consentimiento informado, usted autoriza la recolección y procesamiento de información. He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento. Y en tales condiciones:

CONSIENTO PARTICIPAR

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En Morelia Michoacán, México, a los _____ del mes de _____ de 20____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____ y N° SS: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución.

En Morelia Michoacán, México, a los _____ del mes de _____ de 20____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Clave: 2810-009-013