



**GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL**  
**México • La Ciudad de la Esperanza**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

“USO PROFILÁCTICO DE HEPARINA NO FRACCIONADA PARA EVITAR EL  
TAPONAMIENTO DEL CATÉTER DE DIÁLISIS PERITONEAL”.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR  
DRA. CHÁVEZ RIVERA ANA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS  
DR: JOSE JUAN LOZANO NUEVO.

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
MARCO TEÓRICO	6
OBJETIVOS	18
HIPÓTESIS	18
JUSTIFICACIÓN	18
MÉTODOS Y TÉCNICAS	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de no inclusión	20
Criterios de eliminación	20
Definición de variables	20
Tipo de estudio	23
Cálculo de tamaño de muestra	23
Procedimiento	24
Tipo de financiamiento	25
Aspectos éticos	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	32
ANEXOS	33
BIBLIOGRAFÍA	43

## RESUMEN

### **Uso profiláctico de la heparina no fraccionada para evitar el taponamiento del catéter de diálisis peritoneal.**

**Introducción:** Una de las complicaciones más comunes de la diálisis peritoneal es la disfuncionalidad del catéter, secundario a la agregación de fibrina. Pocos estudios han evaluado la heparina no fraccionada usada para evitar la disfunción del catéter.

**Objetivo:** Determinar si el uso profiláctico de la heparina no fraccionada (HNF) evitará el taponamiento del catéter de diálisis peritoneal.

**Material y métodos :** Estudio clínico controlado aleatorizado en el que se incluyeron pacientes de la Secretaría de Salud de Distrito Federal con Insuficiencia renal crónica (IRC) de distintas etiologías, la más frecuente diabetes mellitus, seguida de poliquistosis renal e hipertensión arterial sistémica, todos en diálisis peritoneal al inicio con catéter funcional; se aplicó heparina no fraccionada 2000U a cada bolsa de solución dializante al un grupo y al grupo control se agregó placebo (sol.Fisiológica 2cc). Se evaluaron datos de sangrado, cuenta plaquetaria y tiempo parcial de tromboplastina (TTP) al inicio y al final de la diálisis en ambos grupos, así como la funcionalidad del catéter de acuerdo al tiempo de salida de solución dializante.

**Resultados:** Se evaluaron 86 pacientes, 43 en el grupo 1 (heparina) y 43 en el grupo 2 (placebo). En ninguno de los dos grupos se observó sangrado. En el grupo 1 la cuenta plaquetaria media fue de 213,941 cels/mm<sup>3</sup> al inicio y 185,318 cels/mm<sup>3</sup> al final, el TTP de 25.9 y 30.5seg. respectivamente, disfunción del

catéter en 9 pacientes (21%). En el grupo 2 cuenta plaquetaria basal media de 237 248 cel/mm<sup>3</sup> y de 255823 cel/mm<sup>3</sup> al final el TTP promedio basal de 25.67seg y el control de 26.25 segundos en este grupo se observó disfunción del catéter en 15 pacientes (34.8%). Se utilizó T de Student para comparar TTP al inicio y al final en ambos grupos, obteniéndose una  $P > 0.164$  y cuenta plaquetaria al inicio y al final en los 2 grupos con una  $P < 0.016$ . Para comparar la heparina no fraccionada contra placebo de acuerdo a la funcionalidad del catéter se aplicó la prueba de Chi<sup>2</sup>. Obteniéndose una P significativa de 0.047.

**Conclusiones.** La heparina no fraccionada en la solución dializante es útil en forma profiláctica para evitar el taponamiento del catéter de diálisis peritoneal presentando únicamente discreta disminución de la cuenta plaquetaria al final de la sesión dialítica, sin eventos de sangrado, ni alteración en los tiempos de coagulación.

## **SUMMARY**

**Prophylaxis use of the non fractional heparin to avoid the taponamiento of the catheter of peritoneal dialysis.**

**Introduction:** One of the complications more common of the peritoneal dialysis the disfuncionalidad of the catheter, secondary to the fibrin aggregation. Few studies they have evaluated the non fractional heparin to avoid the disfunción of the catheter.

**Objective:** To determine if the use prophylactic of the non fractional heparin (HNF) it will avoid the taponamiento of the catheter of peritoneal dialysis.

**Material and methods:** Controlled Clinical Study randomized in the one that you/they were included patient of the Secretary of Health of Federal District with Chronic renal failure (IRC) of different etiologies, the most frequent diabetes jags, followed by renal poliquistosis and systemic arterial hypertension all in peritoneal dialysis to the one beginning with functional catheter; non fractional heparin was applied 2000U to each bag of solution dializante to the a group and to the group control placebo was added (solution Physiologic 2cc). data were evaluated of having bled, they were determined bill platelets and partial time of tromboplastin (TTP) to the beginning and the end of the dialysis in both groups, as well as the functionality of the catheter according to the time of exit of solution dializante.

**Results:** 86 patients were evaluated, 43 in the group 1 (heparin) and 43 in the group 2 (placebo). In none of the two groups it was observed bled. In the group 1 the it counts half platelets from 213,941 cels/mm<sup>3</sup> to the beginning and

185,318 cels/mm<sup>3</sup> at the end, the TTP of 25.9 and 30.5seg. respectively, disfunción of the catheter in 9 patients (21%). in the group 2 count platelets basal stocking of 237248 ce1s/mm<sup>3</sup> and of 255823 at the end the TTP average basal dc 25.67seconds and the control of 26.25 seconds in this group disfunción of the catheter was observed in 15 patients (34.8%). T was used of Student to compare TTP to the beginning and the end in both groups, being obtained a  $P > 0.164$  and it has platelets to the beginning and the end in the 2 groups one  $P < 0.016$ . to compare the non fractional heparin against placebo according to the functionality of the catheter was applied the test of Chi<sup>2</sup>. being obtained a P significant of 0.047.

**Conclusions:** The heparin not fractional in the solution dializante it is useful in from prophylaxis to avoid the taponamiento of the catheter of peritoneal dialysis, only presenting discreet decrease from the bill platelets to the end of the session of dialysis, without being presented bled neither alteration in the times of coagulation.

## INTRODUCCION

### *Historia De La Dialisis Peritoneal*

Probablemente, la idea del lavado peritoneal aparece con Hales para mejorar en 1744 el tratamiento de la ascitis recurrente. La siguiente publicación sobre el tema aparece 130 años después, con Wegner, dedicada a experimentos con animales. En ellos se comprueba el efecto atrayente de agua de soluciones hipertónicas de glucosa y la absorción de sustancias administradas por esta vía. En los primeros 30 años del siglo XX aparecen diversas publicaciones sobre fisiología y transporte peritoneales, siendo definida por primera vez por Putnam en 1923, con membrana viva capacitada para diálisis. Las primeras experiencias de diálisis peritoneal (DP) en la uremia se producen entre 1923 y 1945, para el tratamiento del fracaso renal agudo (llamada diálisis interna, en contraste con la hemodiálisis o diálisis externa). Sus primeros fracasos en pacientes crónicos pueden hoy día ser atribuidos al sistema empleado, ya que la dosis de diálisis podría considerarse totalmente insuficiente. En 1948, una revisión de la literatura mostraba que la recuperación del paciente urémico fue posible en muchos casos en los que se aplicó, siempre que las causas del fracaso renal no fueran determinantes de la muerte. Al principio de los años cincuenta, la DP continuaba siendo considerada como técnica experimental.<sup>20</sup> Durante esa década se introdujeron suficientes cambios en todo el sistema de DP, incluida la composición de los líquidos y su modo de suministro, como para permitir un uso seguro y eficaz a largo plazo. Durante los años sesenta se mantuvo el uso de catéteres temporales y se inició el desarrollo de un catéter permanente que culminó en 1973 con la publicación por Tenckhoff del diseño



que permitía tolerancia, estabilidad. En esa época se desarrollaron las primeras cicladoras semiautomáticas para realizar el movimiento del líquido de diálisis y se establecieron programas<sup>20</sup> aislados de DP crónica, generalmente, para suplir deficiencias circunstanciales de la hemodiálisis.

No se produjo la ampliación de la DP como oferta regular para el tratamiento dialítico crónico hasta que Popovich y Moncrief diseñaron y demostraron las posibilidades que ofrecía una técnica de uso continuo y portátil (domiciliaria) que renueva cuatro a cinco veces al día el líquido de diálisis contenido en el peritoneo: la DPAC (DP ambulatoria continua). Sin función renal, y aceptando un BUN de 80 mg / dl, una aclaramiento peritoneal de urea de 10.200 ml / día es suficiente; estos 10 litros se obtienen de infundir ocho y ultrafiltrar dos más.<sup>3</sup> Han pasado 25 años de su aplicación y ha quedado demostrada la verdad de este concepto. Las mejoras en su portabilidad (bolsas flexibles) y en los sistemas de conexión (desconexión, lavar antes de llenar) introducidas por Oreopoulos y por diversos autores italianos, pocos años después permitieron la consecución del objetivo completo: dializar con razonable baja tasa de inconvenientes.<sup>13</sup>

El mejor conocimiento de la fisiología del transporte peritoneal de solutos ha permitido el enriquecimiento de la oferta en DP, apareciendo alternativas basadas en el alto flujo de líquido dializante.<sup>2</sup> Este proceso se realiza total (PN o nocturna) o parcialmente, mientras el paciente duerme (DPCC o continua cíclica) por una máquina automática (DPA o automatizada). El peritoneo como membrana de diálisis del sistema de la DP está integrado por cuatro

componentes: la sangre capilar, la membrana peritoneal, los vasos linfáticos y el líquido de diálisis. La interacción entre los cuatro y las variaciones impuestas por la pauta de diálisis configuran la operatividad de este sistema terapéutico, que supone el paso de sustancias de la sangre al líquido peritoneal y viceversa. A su vez, la membrana peritoneal es una suma de endotelio capilar, intersticio y mesotelio peritoneal.<sup>17</sup>

El peritoneo es la membrana serosa más extensa del organismo, de 1 metro cuadrado aproximadamente, un 40-50% de la superficie corporal. Está constituida por una monocapa de células mesoteliales con aspecto de mosaico poligonal en el que afloran microvellosidades. Con el microscopio electrónico pueden distinguirse numerosas vesículas, probablemente, invaginaciones de la membrana celular, y los cuerpos lamelares esféricos rellenos de fosfolípidos destinados a lubricar la superficie. Las juntas intercelulares están reforzadas por desmosomas.<sup>5</sup>

Estas células descansan sobre una membrana basal. El mesotelio y la membrana basal ofrecen poca resistencia al paso de moléculas menores de 30 kD, por lo que tienen acción osmótica.<sup>6</sup>

El intersticio situado debajo constituye una zona laxa entre los capilares y la membrana basal, compuesto por redes de colágeno, ácido hialurónico y proteoglucanos, formando una fase gel en equilibrio con la fase sol (predominio agua), por en medio de la cual pasa el agua y solutos como empapando una esponja. Su celularidad es poco abundante: células cebadas y fibroblastos y

raramente algunos macrófagos. Por el intersticio las moléculas pequeñas pasan sin restricción, pero las grandes (p. ej., moléculas de dextrano); sufren disminución de su coeficiente de difusión en función del tamaño molecular.16

### ***Tipos De Catéter***

Para diálisis urgente se utiliza un catéter semirrígido de unos 3 milímetros de diámetro, montado sobre un trócar que permite la introducción por punción ciega, generalmente en la línea media. Soluciones para diálisis peritoneal 1

El líquido de diálisis debe ser fisiológico en iones o corregido según el balance de soluto que se quiera inducir en el paciente (negativo para potasio, positivo para calcio), pero, además, ha de contener una sustancia osmótica para asegurar ultrafiltración.2

La *glucosa* es el osmótico habitual, aunque tiene muchos inconvenientes: 1) aporte constante de 100-200 g/d de glucosa, facilitando obesidad y hiperlipidemia; 2) precisa pH bajo (5,0-5,5) para no caramelizar con el calor durante la esterilización; 3) daño celular sobre mesoteliocitos y "diabetización" de la membrana basal y del intersticio peritoneal; 4) productos de degradación por la esterilización por calor: aldehídos (5-hidroxi-metil-furfural, formaldehído), 3-desoxiglucosona, 5) formación de proteínas de larga vida (cristalino, mielina, colágeno y proteínas de arterias coronarias), facilitando la aterogénesis; 6) difícil control de la glucemia en diabéticos.4

Se han probado otras sustancias para sustituirla, como manitol, sorbitol, xilitol, glicerol, fructosa, dextranos, gelatina, polianiones, pero todos tienen inconvenientes importantes, a excepción de los aminoácidos y los polímeros de glucosa. Los *aminoácidos al 1,1%* son eficaces como osmóticos (equivalen a glucosa 1,36%) y ofrecen la ventaja del aporte nutricional. Sin embargo, no pueden usarse en más de un recambio por día, por riesgo de acidosis. Para evitarla se usan con lactato a 40 mmol/l.

*Glucosa polimérica (icodextrina)*: Los polímeros de glucosa al 7,5% tienen una acción osmótica parecida a la glucosa al 3,86% y han demostrado ser seguros y eficaces en recambios de 10-14 horas. Disminuyen el aporte de glucosa, pero acumulan maltosa y maltotriosa que no se eliminan por falta de maltasa, aunque usando un solo recambio / día aparecen efectos secundarios. En DPAC se administra por la noche y en DPA de día. Pueden retrasar la pérdida de ultrafiltración. 9

### **Composición Iónica**

Las soluciones comerciales disponibles para la Diálisis peritoneal se componen de varios electrolitos, según los márgenes siguientes: Na<sup>\*</sup> (132-135), K<sup>+</sup> (0-2), Ca<sup>2+</sup> (1,25-1,75), Mg<sup>2+</sup> (0,25-0,75), Cl (95-106) en mmol/l.

Dado que la composición en Na<sup>\*</sup> de las soluciones es fija en DPAC, el balance diario de Na<sup>+</sup> depende del volumen de ultrafiltración (1 l de ultrafiltración » 130 mmol / día), pero también de la concentración en plasma. Para técnicas con alto flujo peritoneal (2 l/ hora), como la DPA, puede haber un balance negativo

insuficiente de  $\text{Na}^*$ , produciendo hipernatremia. Esto se acentúa al usar concentraciones altas de glucosa.

El líquido de diálisis sin  $\text{K}^*$  consigue balance negativo de sólo 30-40 mmol/día por vía peritoneal. Sin embargo, un 10-36% de pacientes desarrollan hipocaliemia, aunque con potasio corporal total aumentado. En diálisis de agudos mantenida muchas horas puede requerirse administrar  $\text{K}^*$  intraperitoneal.<sup>11</sup>

Hasta hace poco, la concentración de  $\text{Ca}^{\text{zt}}$  era de 1,75 mmol/l con el propósito de asegurar un balance positivo y así frenar la secreción de paratohormona y controlar el hiperparatiroidismo secundario. Pero con el doble intento de evitar los quelantes alumínicos del fosfato y/o evitar la enfermedad ósea adinámica, se propuso un líquido con  $\text{Ca}^{\text{zt}}$  (1,25 mmol/l). Ello permite administrar acetato cálcico oral y dosificar el calcitriol según los requerimientos. Sin embargo, después de acumular experiencia, no parece la pauta idónea para la mayoría de los pacientes.<sup>7</sup>

En las primeras soluciones se usó acetato como alcalino precursor del bicarbonato, pero en Europa se relacionó con la peritonitis esclerosante y dejó de usarse. El tampón de los líquidos actuales es el lactato a concentradores de 36-40 mmol/l, que garantizan valores normales o casi normales de bicarbonato en sangre.<sup>10</sup>

Desde hace años se trabaja en soluciones peritoneales con *bicarbonato*, pero el riesgo de precipitación de carbonato cálcico y magnésico, así como la caramelización de la glucosa por alto pH durante la esterilización por calor, hacen difícil su preparación. Una alternativa en estudio es la glicilglicina (10 mmol/l) que mezclada con bicarbonato (30 mmol/l) produce un amortiguador estable con pH a 7,35. Se han utilizado recientemente soluciones con piruvato que no demuestran toxicidad celular y parecen prometedoras. Actualmente, van a comercializarse soluciones de bicarbonato (34 mmol/l o 39 mmol/l) o combinaciones de alcalinos (bicarbonato 26 mmol/l + lactato 15 mmol/l) preparados en doble cámara para ser mezclados justo antes de su administración. Ello evita la caramelización por el calor y la precipitación de sales cálcicas. La dosificación del volumen infundido se realiza a 30 ml/kg.<sup>12</sup>

Mecanismos de defensa peritoneal.

El desarrollo de una peritonitis infecciosa depende del equilibrio entre inóculo y capacidad de defensa peritoneal. La contaminación bacteriana no siempre causa peritonitis. La defensa peritoneal ante la infección incluye la opsonización de bacterias por IgG, C3, C4 y fibronectina, el reclutamiento de leucocitos y la fagocitosis y muerte de la bacteria. Las defensas peritoneales están diluidas en DP: la concentración de leucocitos es 100 a 1.000 veces menor que en el líquido peritoneal normal, y la de IgG y C3 es, aproximadamente, el 1% de la normal. La concentración de leucocitos peritoneales tiende a disminuir con el tiempo en diálisis peritoneal.<sup>13</sup>

Los macrófagos son los leucocitos más abundantes del peritoneo y representan la línea fundamental en la defensa peritoneal. Los macrófagos proceden de monocitos circulantes que migran al espacio perivascular, submesotelial y, de ahí, al interior del peritoneo. La segunda célula más abundante es el linfocito T, cuyo papel en la defensa peritoneal está poco estudiado.<sup>8</sup>

La peritonitis constituye un estado de inflamación aguda, con participación de las células mesoteliales, vasculares, intersticiales y leucocitos, que resultan activados y secretan mediadores de la inflamación. Con fines docentes distinguimos tres etapas en la inflamación peritoneal:

1. *Reclutamiento y activación de leucocitos*: La presencia de bacterias en el peritoneo activa a las células mesoteliales y macrófagos que secretan múltiples mediadores de inflamación, incluyendo quimiocinas (citocinas quimiotácticas para monocitos y neutrófilos) y expresan receptores de membrana que favorecen la quimiotaxis y la adhesión mesotelio-leucocito. En las primeras horas de la peritonitis se produce un importante aflujo de neutrófilos activados, que puede alcanzar concentraciones superiores a la sangre. Los neutrófilos activados fagocitan bacterias y se desgranulan, liberando radicales de oxígeno y proteinasas que causan daño tisular y muerte del mesotelio. El mesotelio y los macrófagos también colaboran al aclaramiento de bacterias.<sup>10</sup>

2. *Daño tisular*: La muerte y desprendimiento del mesotelio produce extensas zonas con ausencia de mesotelio, recubiertas de fibrina. El mesotelio normal tiene una secreción lubricante, una superficie no trombogénica y actividad fibrinolítica. El mesotelio lesionado pierde estas propiedades, y, de

hecho, predomina la actividad antifibrinolítica, lo que favorece el depósito de fibrina y las adherencias peritoneales. Se observa también proliferación de fibroblastos, aumento de la matriz extracelular y cambios en la composición de ésta. Los fibroblastos secretan matriz extracelular y mediadores de la inflamación, que pueden lesionar las células parenquimatosas y favorecer la inflamación crónica.

### *3. Resolución de la inflamación y regeneración tisular.*

Las peritonitis son procesos habitualmente autolimitados, una vez eliminado el agente infeccioso. En pocos días se produce un descenso drástico del número de leucocitos, los neutrófilos son sustituidos por macrófagos y comienza el remodelamiento del peritoneo. La recuperación de la normalidad tisular puede tardar hasta tres meses. En ocasiones, fracasa la resolución de la inflamación, y la desmesotelización y fibrosis resultantes contribuyen a la lesión crónica del peritoneo.<sup>15</sup>

El número de leucocitos peritoneales disminuye, por cese de la quimiotaxis, consecuencia de la menor síntesis de factores quimiotácticos y de la secreción de factores antiinflamatorios, como la interleucina-10. Además, se produce un aclaramiento de leucocitos, a través de los intercambios de DP, la muerte por apoptosis y la recirculación. La regeneración mesotelial es un proceso clave para la recuperación de la integridad de la membrana peritoneal. Este proceso depende de la mitosis y migración de las células mesoteliales supervivientes asociada a síntesis de nuevos componentes de la matriz extracelular. Los macrófagos cubren la superficie peritoneal desnuda y contribuyen al aclaramiento de residuos y a la regeneración mesotelial a través de la



secreción de productos mitogénicos. Una cuestión sin resolver es el origen de las células que reepitelizan el mesotelio. Se ha sugerido que pueden proceder de las propias células mesoteliales, de células multipotenciales o de fibroblastos peritoneales.<sup>19</sup>

La regeneración mesotelial puede fracasar por una insuficiente capacidad mitótica o un exceso de apoptosis mesotelial. La baja biocompatibilidad de las soluciones de diálisis peritoneal puede contribuir a ambos fenómenos. Además, en células cultivadas, tanto los antibióticos habitualmente usados por vía intraperitoneal, como la heparina, disminuyen la proliferación mesotelial. La capacidad regeneradora del mesotelio disminuye con el tiempo de permanencia en diálisis peritoneal. La lesión de la membrana basal dificulta la regeneración mesotelial. La ausencia de mesotelio facilita la producción de puentes de fibrina entre superficies peritoneales opuestas, que, si falla la fibrinólisis, pueden convertirse en tejido de granulación y organizarse en adhesiones colágenas.

Durante la resolución de la inflamación, el exceso de fibroblastos muere por apoptosis, y se remodelan los depósitos de fibrina y la matriz extracelular anómala.<sup>10</sup>

### **Cambios Funcionales Y Anatómicos A Largo Plazo**

La diálisis peritoneal supone un estado de lesión crónica del peritoneo, resultante en gran parte de la utilización de soluciones de diálisis poco biocompatibles, sobre la que se imponen las contaminaciones bacterianas y la

peritonitis. Se ha descrito un estado de activación crónica de células mesoteliales, macrófagos y linfocitos peritoneales, un alto recambio de fibrina peritoneal, indicativo de que existe un aumento en la producción de fibrina compensado por un sistema fibrinolítico funcionante, y un incremento en la producción local de varias citocinas, incluida la citocina fibrogénica TGF $\beta$ <sub>1</sub>. Además, existen cambios anatómicos, como diversos grados de desmesotelización, alteración del fenotipo mesotelial, con pérdida de microvellosidades, reduplicación de la membrana basal vascular y mesotelial, similar a la observada en la microangiopatía diabética, depósitos submesoteliales de fibrina, edema y fibrosis intersticial, e incluso, calcificación peritoneal. El grado extremo es la esclerosis peritoneal o peritonitis esclerosante, que puede ser la consecuencia de una peritonitis grave o de un daño crónico progresivo.<sup>17</sup> En esta forma se observan infiltrados inflamatorios y la fibrosis compromete la motilidad intestinal. Se aprecia además la presencia de AGE (productos de glicosilación avanzada), de predominio en los vasos. Los AGE alteran la función y el recambio de proteínas, La angiogénesis está ligada a la inflamación crónica, y en pacientes con fibrosis peritoneal se ha descrito un incremento de vascularización peritoneal.<sup>16</sup>

Las consecuencias funcionales de la lesión crónica del peritoneo incluyen una menor capacidad de defensa peritoneal y un fracaso de la membrana peritoneal como superficie dializante. Así, las peritonitis con consecuencias graves, como pérdida de función peritoneal, son más frecuentes en pacientes con muchos años en la técnica, y con el tiempo se pierde la capacidad de

ultrafiltración. Entre los factores que se han implicado en la pérdida de la capacidad de ultrafiltración se encuentran aumento de la vascularización peritoneal y alteraciones en la función de las acuaporinas. El efecto de la heparina intraperitoneal en el transporte del flujo de diálisis peritoneal.<sup>19</sup> La heparina tiene efectos antiinflamatorios, frecuentemente utilizada en la diálisis peritoneal previene la formación de fibrina.

Combinando la heparina en la superficie de biomateriales pueden mostrar mejoría en la biocompatibilidad. Se realizó un modelo experimental de diálisis peritoneal en el cual se agregó heparina a la solución dializante donde se observó que el fluido peritoneal y el transporte del soluto mejoran con la utilización de heparina en la solución de diálisis.

La aplicación continua de 500U de heparina por litro de solución dializante usado por 52 horas administrada por vía intraperitoneal no tiene actividad anticoagulante en el plasma. Esto se debe a que la heparina actúa sobre fibropéptido A, esto inhibe la formación de fibrina induciendo división de productos del fibrinógeno.<sup>12</sup>

Durante la diálisis peritoneal ambulatoria continua, las células mesoteliales del estrato peritoneal presentan un proceso de regeneración continua.

El crecimiento de células mesoteliales se inhibe ante la administración de heparina.<sup>2</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Unas de las complicaciones más comunes de la diálisis peritoneal es la disfuncionalidad del catéter; secundario a que las células mesoteliales peritoneales se desprenden continuamente comenzando un proceso de regeneración y sobreproducción de células mesoteliales por parte del peritoneo.

También se agrega aumento en la producción de fibrinopéptido A, favoreciendo la producción de fibrina intraperitoneal y con esto el incremento del riesgo de taponamiento del catéter de diálisis peritoneal y por lo tanto disfuncionalidad de éste.

La heparina no fraccionada funciona como antiinflamatorio disminuyendo la sobreproducción de células mesoteliales del peritoneo.

## **JUSTIFICACIÓN**

La insuficiencia renal crónica en México es uno de los principales problemas de salud pública.

En los países en vías de desarrollo, el tratamiento sustitutivo de la función renal es la diálisis peritoneal.

Sin embargo la diálisis peritoneal no está exenta de complicaciones.

Entre 80 y 100 pacientes por millón de habitantes en el mundo y por un año mueren de falla renal crónica, si no se incorporan a programas de tratamiento sustitutivo de la función renal ya sea la diálisis peritoneal hemodiálisis y trasplante renal.

En los últimos 25 años se ha avanzado considerablemente en conocimiento de los mecanismos de progresión de la insuficiencia renal crónica; esto ha permitido diseñar tratamientos, así como la utilización de sustancias que puedan ayudar a mantener la funcionalidad del catéter por más tiempo.

Hasta el momento se han realizado pocos estudios acerca de la utilización de la heparina no fraccionada intraperitonealmente pero se aplica de manera empírica para evitar taponamiento del catéter de diálisis peritoneal.

## **PROPOSITO DEL ESTUDIO**

Hasta el momento se han realizado pocos estudios acerca de la utilización de la heparina no fraccionada intraperitonealmente aplicandose de manera empírica para evitar taponamiento de catéter de diálisis peritoneal.

Por tal motivo se decide realizar este estudio a fin de dar opiniones de manejo de la diálisis peritoneal en pacientes con insuficiencia renal crónica y así prevenir complicaciones durante el evento dialítico.

## **HIPÓTESIS**

El uso profiláctico de la heparina no fraccionada evitará el taponamiento del catéter para diálisis peritoneal.

### **Objetivo General**

1.-Demostrar que el uso profiláctico de heparina no fraccionada evitará el taponamiento del catéter para diálisis peritoneal.

### **Objetivo Especifico**

1.1-Cuantificar la velocidad de la diálisis peritoneal con y sin uso heparina.



### **Criterios De Inclusión**

- 1.-Pacientes con insuficiencia renal crónica de cualquier etiología en diálisis peritoneal sin antecedentes de peritonitis en el internamiento previo con máximo de tres colocaciones de catéter blando.
- 2.-Pacientes mayores de 16 años con IRC con colocación de catéter blando.

### **Criterios De No Inclusión**

- 1.-Fuga de líquido de diálisis a través de la pared abdominal.
- 2.-Trombocitopenia menor o igual a 100,000mm<sup>3</sup>,
- 3.-Presencia de peritonitis con celularidad 100 mm<sup>3</sup> / con 50% de neutrófilos.
- 4.-Disfuncionalidad del catéter por mecanismo diferente al taponamiento.

### **Criterios De Eliminación;**

- 1.-Reacción secundaria a la administración de heparina no fraccionada.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES.**

### **Heparina No Fraccionada.**

VARIABLE CONCEPTUAL: Sustancia endógena con propiedades anticoagulantes, es una mezcla de mucopolisacáridos sulfatados .

Actúa a través de la antitrombina III inactivando los factores coagulantes IX, XI, XII, con lo que evita la conversión de fibrinógeno en fibrina; una vez que el trombo se desarrolla, la heparina no fraccionada inhibe la coagulación adicional al inactivar la trombina.

VARIABLE OPERACIONAL: Sustancia antiinflamatoria que a nivel peritoneal inhibe el crecimiento mesotelial del peritoneo con protección peritoneal al disminuir la formación del fibrinopéptido A disminuyendo así la formación de fibrina. Esta variable es nominal dicotómica (se aplica o no se aplica).

### **Peritonitis:**

VARIABLE CONCEPTUAL: Es la complicación más frecuente de la diálisis peritoneal relacionada con la técnica y la vía de contaminación; entre la más importante tenemos la intraluminal frecuentemente relacionado con S. epidermidis.

El orificio (túnel del catéter) es por Pseudomonas y S.aureaus, así como la coloración principalmente turbia.

VARIABLE OPERACIONAL: Paciente con sintomatología de dolor abdominal y/o citológico con leucocitos mayor de 100 células en mm<sup>3</sup> con predominio de neutrófilos de un 50%.

Paciente sin dolor pero con 100 células o más con predominio de 50% de neutrófilos en líquido de diálisis peritoneal. Es variable nominal dicotómica (presente o ausente)

**Disfunción Del Catéter:**

VARIABLE CONCEPTUAL: Se caracteriza por drenaje lento o incompleto del líquido de diálisis peritoneal, el catéter se puede encontrar ocluido parcial o totalmente por coágulos o fibrina.

Otras causas relacionadas con este problema el desplazamiento intraperitoneal del catéter hacia la parte superior del abdomen, la formación de adherencias etc.

VARIABLE OPERACIONAL: Salida en una hora ó más tiempo de 250ml ó menos de líquido de diálisis peritoneal, una vez que se ha descartado disfuncionalidad por migración, infección o efecto de válvula. Es una variable nominal dicotómica (presente o ausente)

- a. MIGRACIÓN DEL CATÉTER: Catéter que radiológicamente no se encuentre en fosa iliaca izquierda o que se observe acodado. Es una variable nominal dicotómica
  
- b. INFECCIÓN: Citológico de líquido de diálisis peritoneal con 100 células ó más por mm<sup>3</sup> con 50% de neutrófilos. Es una variable nominal dicotómica

- c. EFECTO DE VÁLVULA: Aquel catéter que permite la introducción de líquido de diálisis pero no la salida del mismo. Es una variable nominal dicotómica (presente o ausente).

**TIPO DE ESTUDIO:**

El presente es estudio clínico controlado aleatorizado a 86 pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica tomadas de forma aleatoria, de ambos sexos a partir de los 16 años con diálisis peritoneal con catéter Tenckhoff en el servicio de Medicina Interna de los Hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

## CALCULO DE LA MUESTRA

### ESTUDIO CLINICO CONTROLADO

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 p(1-p)(r+1)}{d^2}$$

Z alfa: De acuerdo al estadígrafo Z=1.96

Z beta: De acuerdo al estadígrafo Z=0.84.

P: Es el promedio ponderado de p2 y p1 =  $\frac{p_2 + r p_1}{1+r}$

P1: Individuos en el mejor tratamiento que no se recuperaron.

P2: Individuos en el peor tratamiento que no se recuperaron.

d: magnitud de las diferencias que se pretende probar.

r: razón o relación numérica entre los grupos que se comparan.

No mejoría	Mejoría
0.60 (60%)	0.40 (40%)
0.30 (30%)	0.70 (70%)

$$P = \frac{P_2 + r(P_1)}{1+r} = \frac{0.3 + 0.6}{2} = 0.45$$

$$\frac{1}{1+1} \quad \frac{2}{2}$$

$$d = 0.6 - 0.3 = 0.3$$

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 p(1-p)(1+1)}{d^2}$$

$$d^2$$

$$n = \frac{(7.849)^2 0.45(1-0.45)(2)}{(0.3)^2}$$

$$(0.3)^2$$

$$n = \frac{(7.849)^2 0.45(0.55)(2)}{0.09} = \frac{3.885}{0.09} = 43$$

$$\frac{0.09}{0.09}$$

$$n = 43$$

## **MATERIAL Y METODOS**

- 1-Firma de la carta de consentimiento informado.
- 2.-Radiografía de abdomen.
- 3.-Citológico de líquido de diálisis peritoneal.
- 4.-Citometría hemática (leucocitos, plaquetas), tiempos de coagulación.
- 5.-Heparina no fraccionada.
- 6.-Torundas con alcohol.
- 7.-Guantes.
- 8.-Solución dializante al 1.5%.
- 9.-Solución salina al 0.9%.
- 10.-Iodopovidona solución.
- 11.-Gasas.
- 12.-Jeringa de 5ml.

Con técnica aséptica administrar 2000 U de heparina no fraccionada a cada bolsa de solución dializante al 1.5% hasta completar los 30 recambios al primer grupo de igual manera se administrará al segundo grupo placebo (solución fisiológica 0.9% 2cc) a cada bolsa de solución dializante al 1.5% hasta llegar a los 30 recambios.

Tomar citológico de líquido de diálisis al ingreso en el recambio 1, repetir el mismo procedimiento al término del evento dialítico

Tomar citometría hemática( leucocitos al ingreso y al final del evento dialítico, así como plaquetas al ingreso y al final al evento dialítico).

Tomar tiempos de coagulación al ingreso y al término de la sesión dialítica, anotar si el catéter disfunciona ya sea en el grupo placebo o en el grupo con administración de heparina no fraccionada.



**TIPO DE FINANCIAMIENTO:**

Será de tipo interno.

**ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio se ajusta a las normas nacionales e internacionales sobre la investigación en seres humanos, procedimiento que fue previamente solicitado su autorización para la realización de este estudio fundamentada en hoja de consentimiento informado al paciente y a su familiar responsable, se protegió al paciente tomando laboratorios de control no encontrándose ninguna complicación en este estudio clínico controlado.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio clínico controlado aleatorizado, en el que se incluyeron un total de 86 pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal en la modalidad de diálisis peritoneal. Se dividieron en dos grupos de 43 pacientes cada uno; el primer grupo, en el que se agruparon los pacientes a los que se agregó heparina no fraccionada 2000U1 a cada bolsa de solución dializante, y el segundo grupo, al que se administró placebo que consistió en Sol. Salina al 0.9% 2cc a cada bolsa de solución dializante.

De los 43 pacientes del grupo uno, 26 (60,5%) son mujeres y 17 (39.5%) son hombres, las edades de los pacientes fueron desde los 22 hasta los 80 años de edad, con una moda y una mediana de 52 y con una media de 50.7 años. Las patologías de base que condicionaron la insuficiencia renal crónica en estos pacientes fueron diabetes mellitus en 22 pacientes (51%), seguido de poliquistosis renal en 12 pacientes (27%), hipertensión arterial sistémica en 5 pacientes (12%), glomerulonefritis postestreptocócica en 3 pacientes (7%) y finalmente hipoplasia renal en 2 pacientes. Del total de pacientes del grupo uno, 17 portaban el primer catéter de diálisis peritoneal, 19 pacientes ya con el segundo catéter y 7 con el tercer catéter. Dentro de este mismo grupo el catéter se encontraba funcional en 34 pacientes (79%) y se observó disfuncional en 9 pacientes (21%).

A todos los pacientes se les realizaron exámenes de laboratorio, como citometría hemática y tiempos de coagulación con mediciones estándares

antes y después de realizar el total de recambios dialíticos, observándose en este grupo de pacientes un tiempo de protrombina (TP) de 21 a 31 segundos al iniciar la diálisis y de 26 a 38 segundos al finalizar esta misma; la media plaquetaria inicial fue de 373,000 plaqueta y la media final fue de 320,000 plaquetas. Los pacientes del grupo dos, que fue en los que se aplicó placebo, fueron un total de 43 de estos, 19 hombres que representan el 44.18% o y 24 mujeres (55.82%), con una moda de 48 una mediana de 52 y una media de 51; 16 años la edad mínima y la edad máxima fue de 82 años, en quienes la etiología de la insuficiencia renal crónica fue en 22 pacientes la diabetes mellitus (51%), en 9 pacientes la hipertensión arterial sistémica (21%), poliquistosis renal en 7 pacientes (16%), glomerulonefritis postestreptocócica en 2 pacientes (4.65%), hipoplasia renal en 2 pacientes (4.65%) y nefritis lúpica en 1 paciente (2.32%); de éstos se determinó que el catéter fue funcional en 28 pacientes (65.12%) y disfuncional en 15 pacientes (34.88%); de igual forma se realizó determinación de exámenes de laboratorio en estos pacientes, obteniéndose un Tiempo parcial de tromboplastina inicial de 20 a 32 segundos y un TTP al final de la diálisis peritoneal de 20 hasta 33 segundos.

Se realizó análisis entre el grupo con administración de heparina no fraccionada y placebo encontrando los siguientes datos: comparando los leucocitos de ingreso de heparina con una media de 7377.67 una desviación estándar de +- 1907.08 con un error estándar de la media de 290.82, en cuanto a los leucocitos de ingreso del grupo placebo la media fue de 7084.55 , con una desviación estándar de +- 1865 con un error estándar de la media de 284.45, los leucocitos al final del evento dialítico en el grupo con administración de

heparina no fraccionada tuvieron una media de 7077.3 con una desviación estándar  $\pm 2486.26$  con un error estándar de la media fue de 379.15 en el grupo placebo al terminar el evento dialítico la media de leucocitos es de 8249.02 con desviación estándar de  $\pm 2857.28$ , con error estándar de la media 435.73.

En cuanto a los tiempos de coagulación de ingreso en el grupo con administración de heparina la media es de 25.93 con desviación estándar de  $\pm 2.67$  con un error estándar de la media de 0.40. En el grupo placebo tuvieron una media de 26.25 con una desviación estándar de  $\pm 3.50$  con un error estándar de la media 0.495.

Los tiempos de coagulación al final del evento dialítico en el grupo de heparina la media fue de 30.53 con una desviación estándar de  $\pm 3.50$  con un error estándar de la media 0.534, en tanto que el grupo de placebo la media de los tiempos de coagulación fue de 26.25 con una desviación estándar de  $\pm 3.25$  con un error estándar de la media de 0.49.

En cuanto a la medición de las plaquetas al ingreso en el grupo con administración de heparina tuvo una media de 211394.9 con una desviación estándar de  $\pm 59853$  con un error estándar de la media de 9127.53. En el grupo placebo presentó una media de 237348.8 con una desviación estándar de  $\pm 67011$  con un error estándar de la media de 10219.13.

Las plaquetas al final del evento dialítico en el grupo de heparina no fraccionada tuvieron una media de 185318.6 con una desviación estándar +- 51067.10 con un error estándar de la media de 7787.66 en tanto en el grupo placebo la media fue de 255823.3 con una desviación estándar de +66381.15 con un error estándar de la media 10123.03.

Para determinar la diferencia entre los dos grupos en cuanto a la utilidad de la heparina no fraccionada como manejo profiláctico en los pacientes en diálisis peritoneal contra placebo se realizó la prueba de Chi<sup>2</sup>, obteniéndose una P de <0.047 .

Se realiza t para comparar los leucocitos de ingreso observándose una P>0.64 y al final del evento dialítico con una P> 0.164. Realizándose toma de tiempos de coagulación al ingreso con una P>0.133 y al final con una P>0.86. Por ultimo se analiza las plaquetas al ingreso con una P>0.216 y al final del evento dialítico con una P<0.016.

## **DISCUSIÓN**

Este estudio empleó un algoritmo predefinido, en cuanto a la dosis y determinar claramente la utilidad de administrar heparina no fraccionada de manera intraperitonealmente, administrando 2000 unidades de heparina no fraccionada en cada bolsa de solución dializante en los 30 recambios programados.

El objetivo del presente estudio se atribuye a la capacidad de la heparina no fraccionada al reducir la disfuncionalidad del catéter de diálisis peritoneal al actuar sobre fibropéptido A, así como también inhibe la formación de fibrina induciendo división de productos del fibrinógeno , también inhibe el crecimiento de células mesoteliales. En cuanto al objetivo particular si se cumplió la velocidad de salida de la solución dializante con administración de heparina no fraccionada fue más rápida con respecto al grupo placebo.

En los tiempos de coagulación no se mostró alteración alguna ni al ingreso ni al final del grupo placebo ni con la administración de heparina no fraccionada. Se observó discreta disminución plaquetaria en el grupo al que se le administró heparina no fraccionada en comparación al grupo placebo, la disminución no provocó discrasia sanguínea en ningún paciente.

Este estudio da un enfoque de tratamiento alternativo para disminuir la disfuncionalidad del catéter para diálisis peritoneal, siendo importante en la práctica clínica el uso apropiado de la heparina no fraccionada y de manera segura en pacientes con diálisis peritoneal.

## **CONCLUSIONES**

En el presente estudio clínico controlado aleatorizado. De los pacientes con insuficiencia renal crónica estudiados, el mayor porcentaje corresponde a pacientes con diabetes mellitus, seguido de poliquistosis renal y como tercera causa fue hipertensión arterial sistémica. Con predominio del sexo femenino. No se evidenció variación significativa en los tiempos de coagulación con el uso de heparina no fraccionada intraperitoneal con respecto al grupo control.

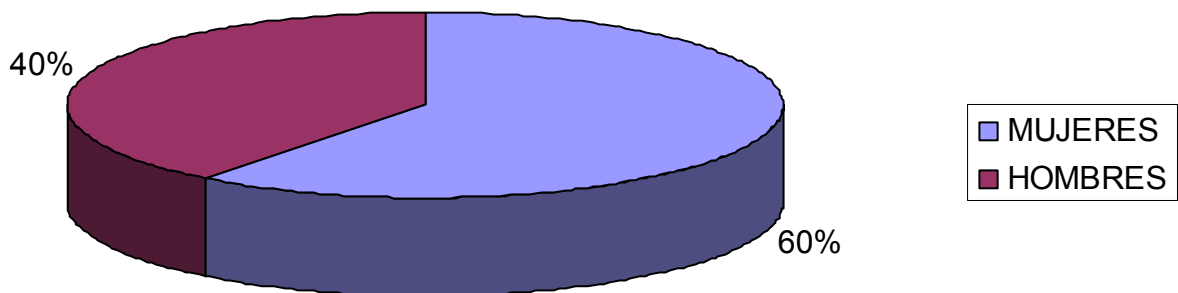
En cambio si hubo diferencia estadísticamente significativa en la cuenta plaquetaria con una disminución tras la administración de heparina no fraccionada intraperitonealmente durante este estudio ninguna persona presento sangrado durante ni posteriormente al estudio.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la aplicación de heparina no fraccionada como profilaxis para la disfunción del catéter de diálisis peritoneal, por lo que este estudio destaca la utilidad de la aplicación de heparina no fraccionada en su uso cotidiano en la profilaxis de disfunción de catéter para diálisis peritoneal.

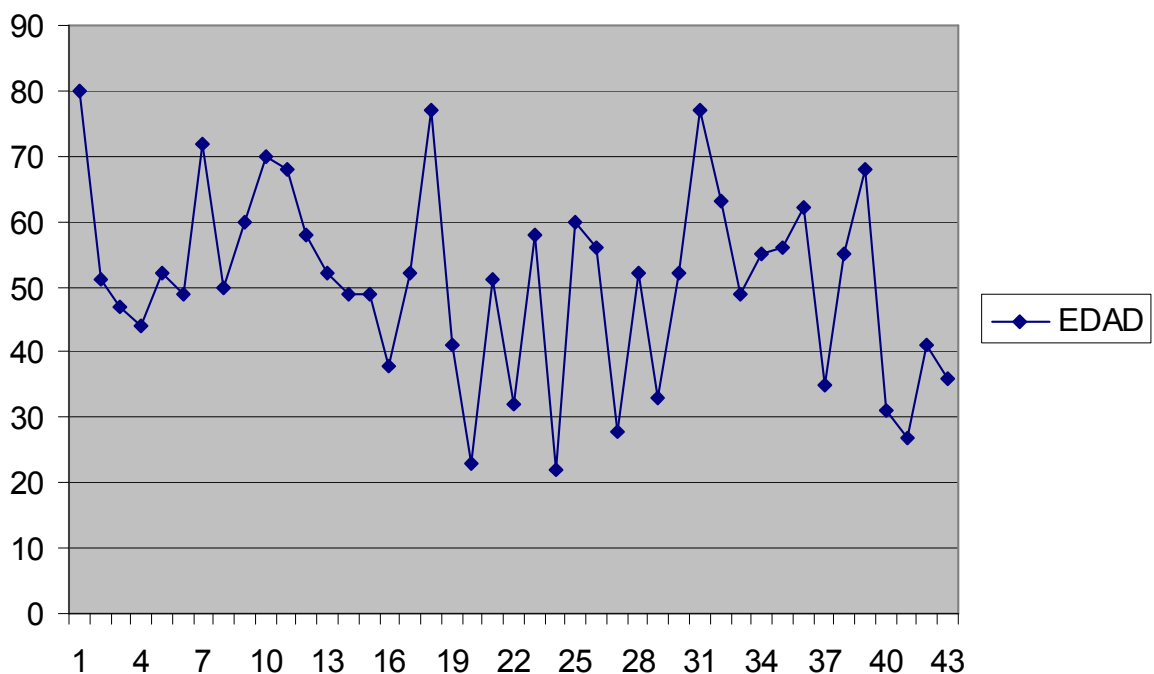
La importancia en cuanto a la realización de este estudio clínico controlado, es que da la pauta para la realización de otro protocolo de investigación sugiriendo la determinación del fibrinopéptido A a nivel intraperitoneal ya que se ha relacionado como el principal factor asociado en la formación de fibrina y que tanto influirá la administración de heparina no fraccionada sobre fibrinopéptido A.

**ANEXOS**

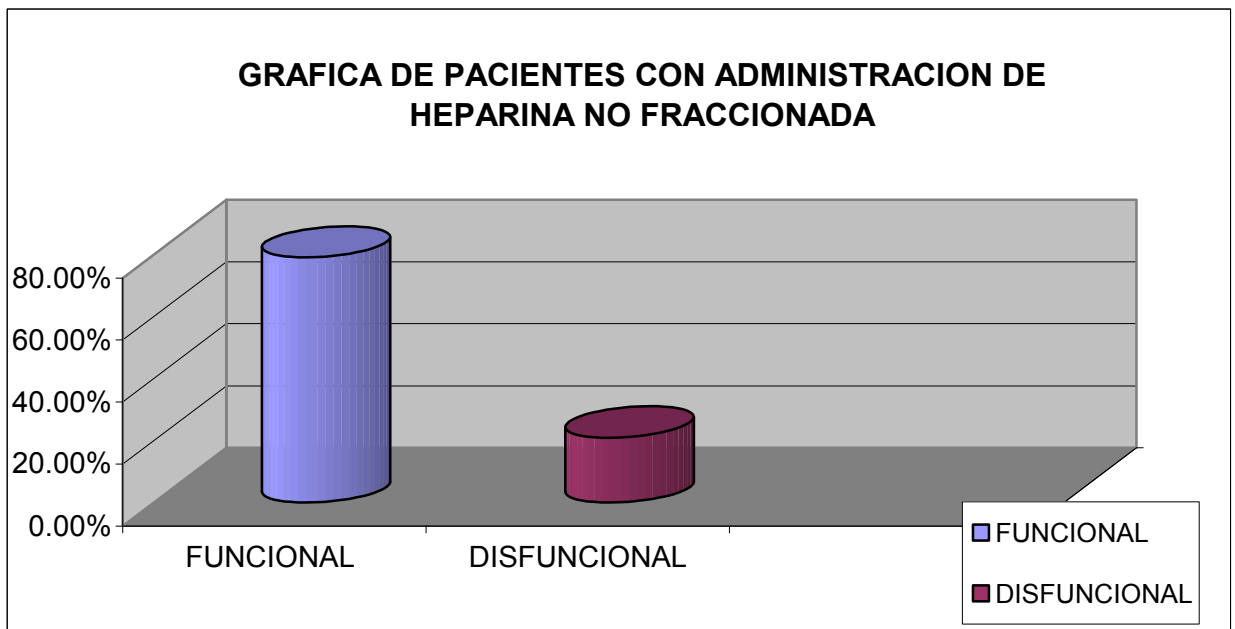
**PORCENTAJE DE HOMBRES Y MUJERES A QUIENES SE LES ADMINISTRO HEPARINA NO FRACCIONADA**



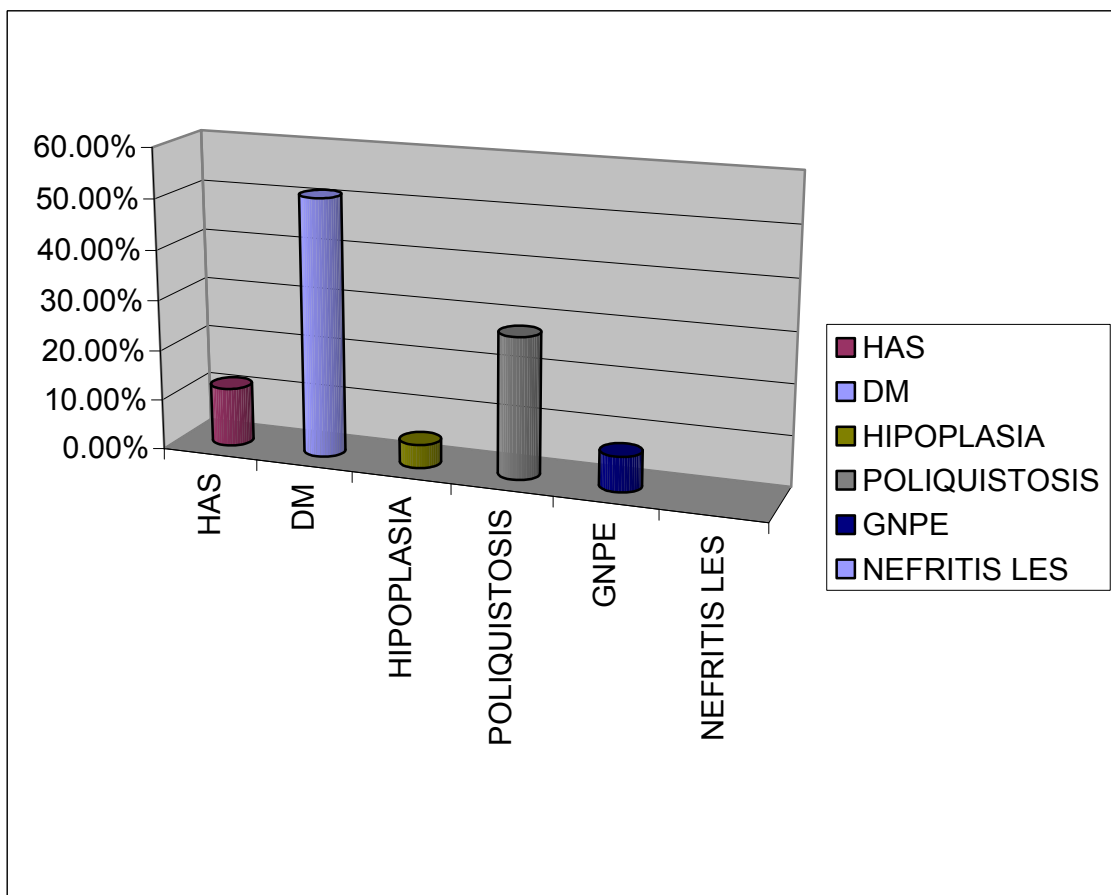
**EDAD PROMEDIO EN PACIENTES A QUIENES SE LES ADMINISTRO HEPARINA NO FRACCIONADA**





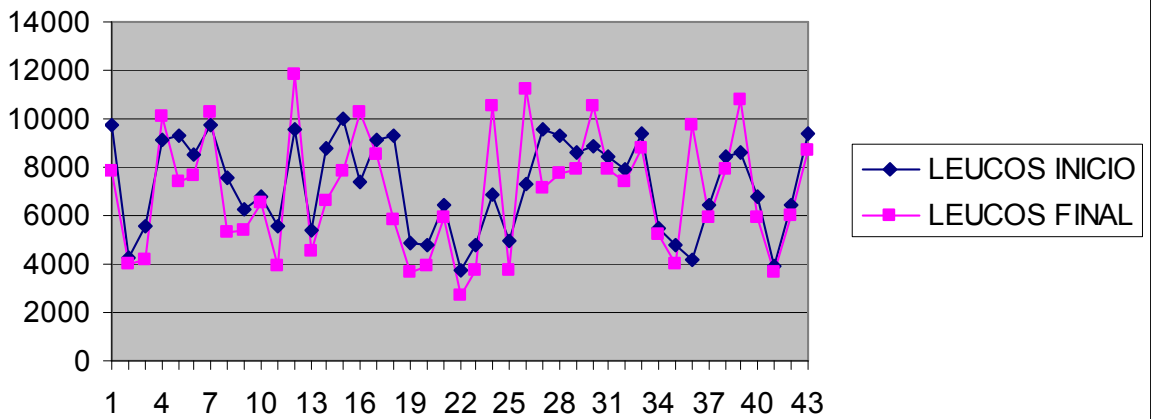


**HISTOGRAMA CON ENFERMEDADES MAS FRECUENTES EN PACIENTES A QUIENES SE LES ADMINISTRO HEPARINA NO FRACCIONADA.**

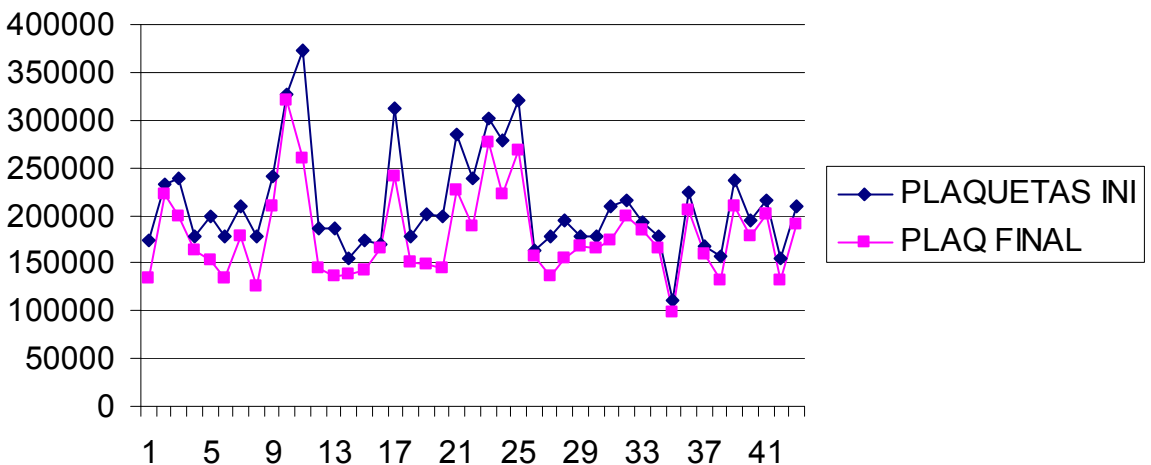


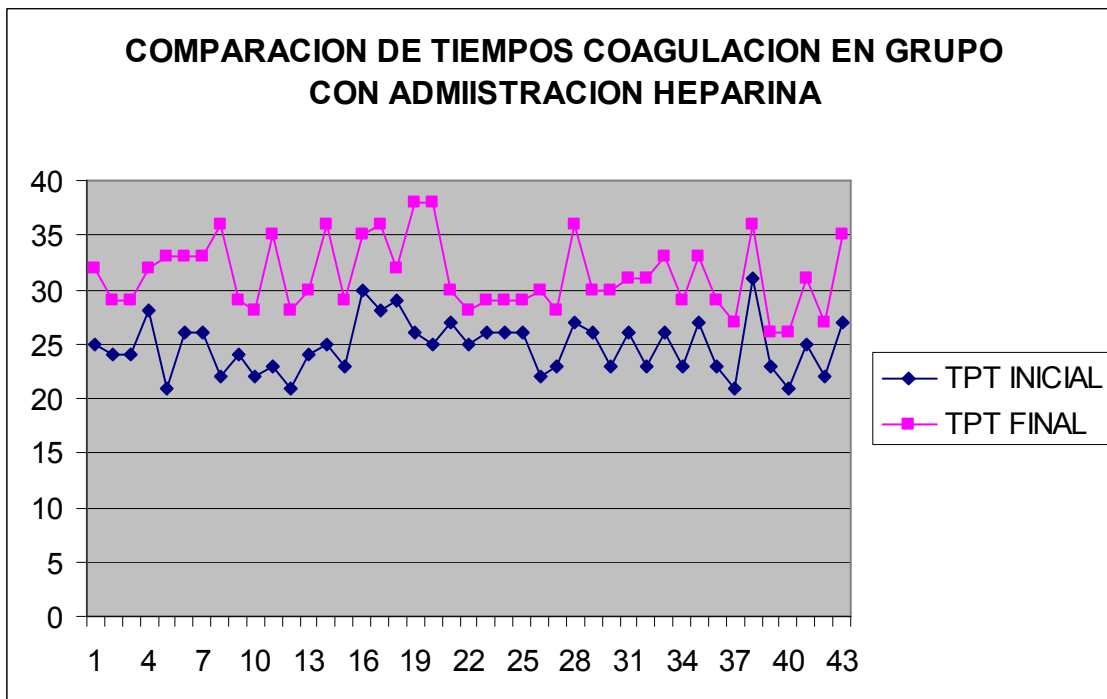
Abreviaturas: HAS(hipertensión arterial) , DM(diabetes mellitus) , GNPE(glomeronefritis postestreptocócica) , NEFRITIS LES (Nefropatía lúpica).

**COMPARACION DE LEUCOCITOS INICIAL Y FINAL DE  
PACIENTES CON ADMINISTRACION DE HEPARINA NO  
FRACCIONADA**



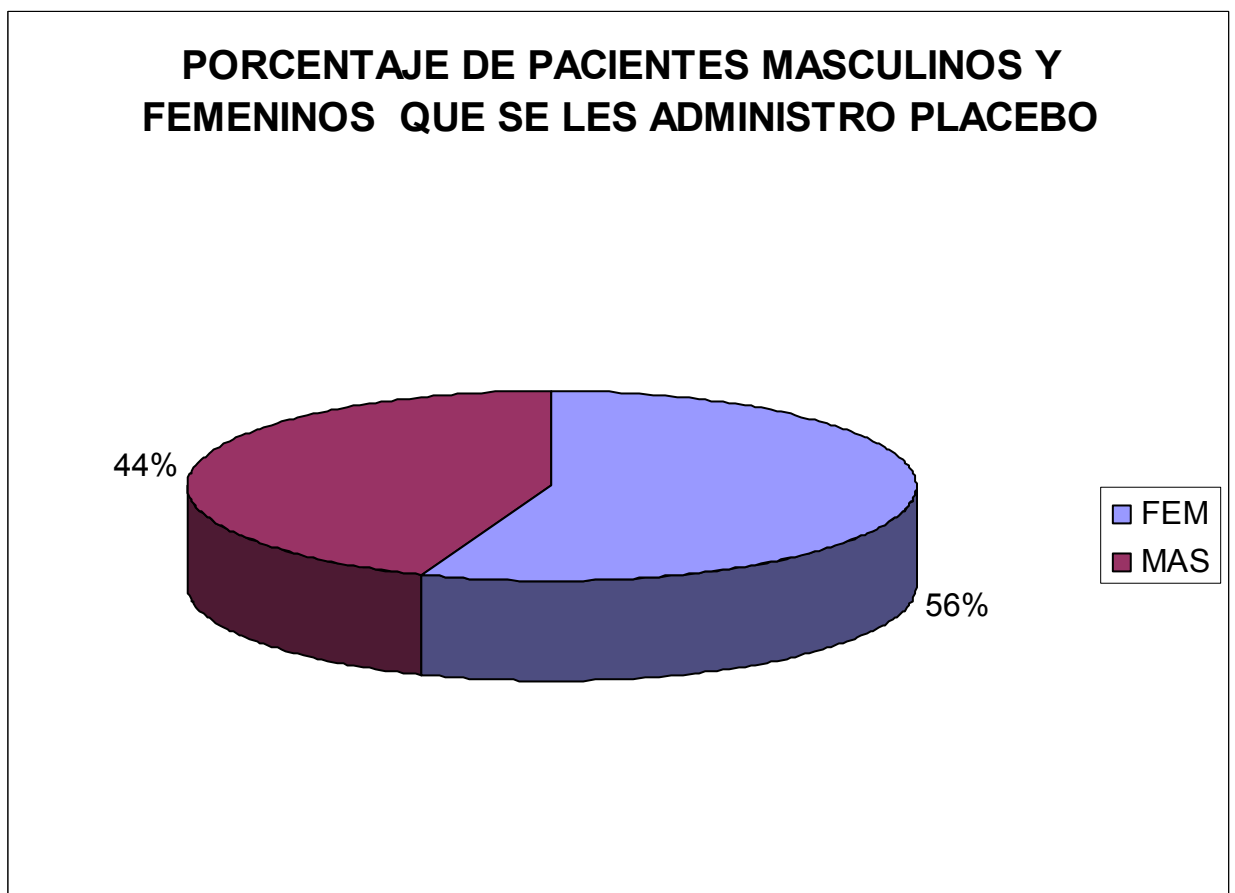
**COMPARACION DE PLAQUETAS DE INICIO Y AL  
FINAL DEL EVENTO DIALITICO EN EL GRUPO  
DE HEPARINA NO FRACCIONADA**





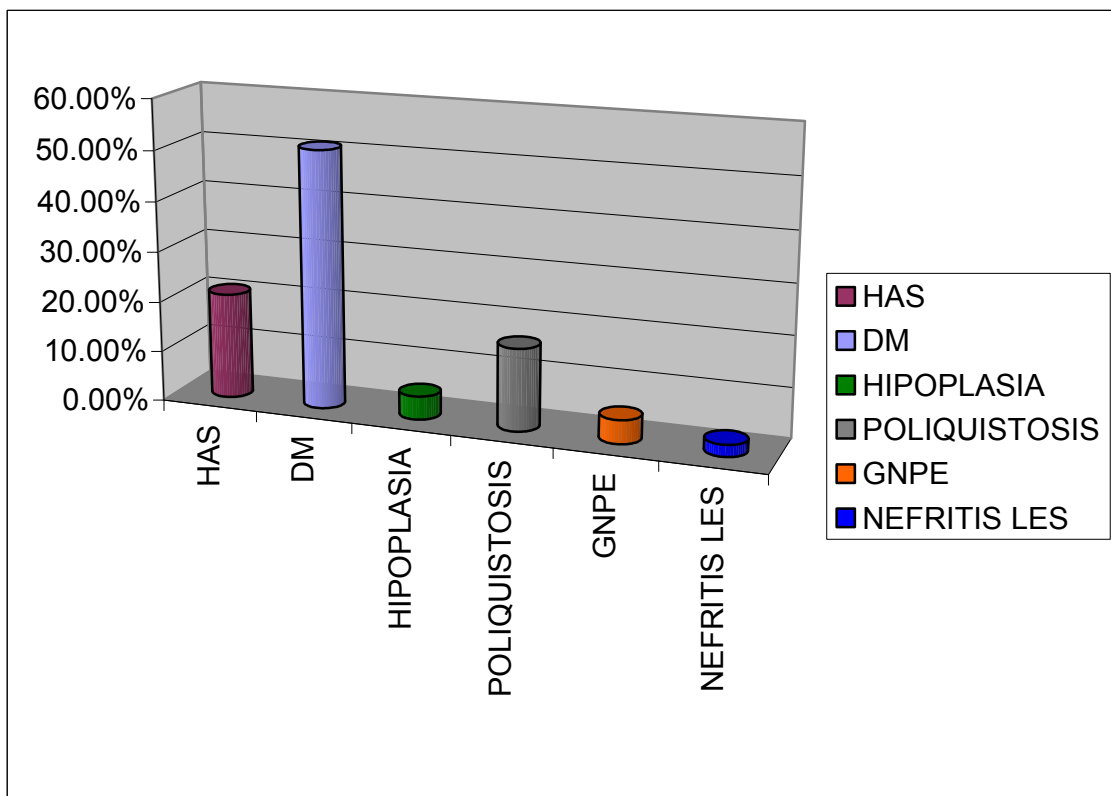
Abreviaturas. TPT : Tiempo parcial de trombloplastina al inicio y al final del evento dialítico.

#### GRAFICAS DE GRUPO PLACEBO.



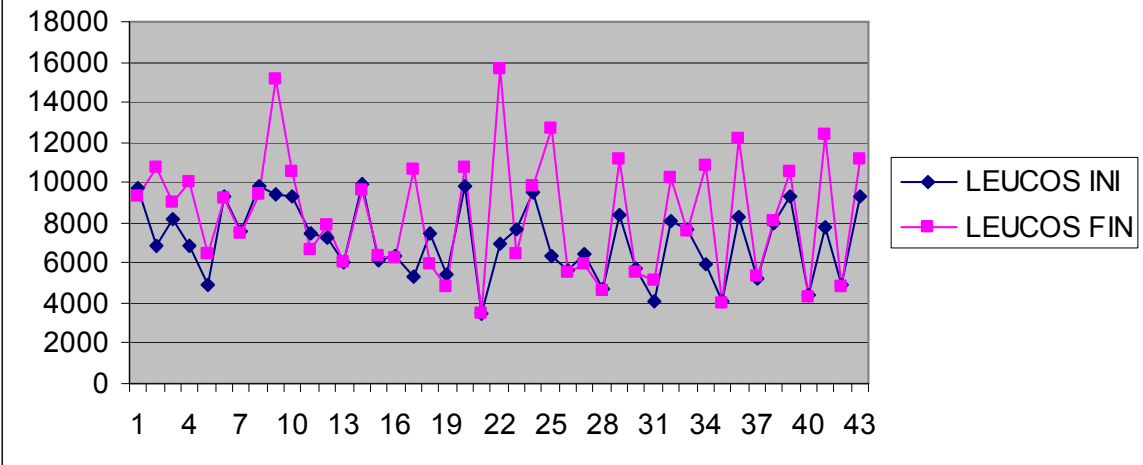


**HISTOGRAMA DE ENFERMEDADES MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON IRC EN DIALISIS PERITONEAL CON ADMINISTRACION DE PLACEBO**

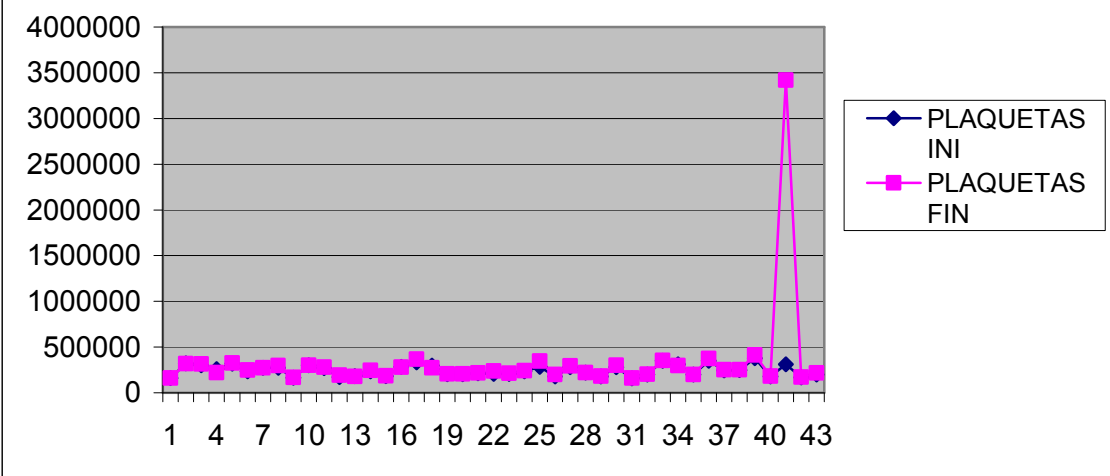


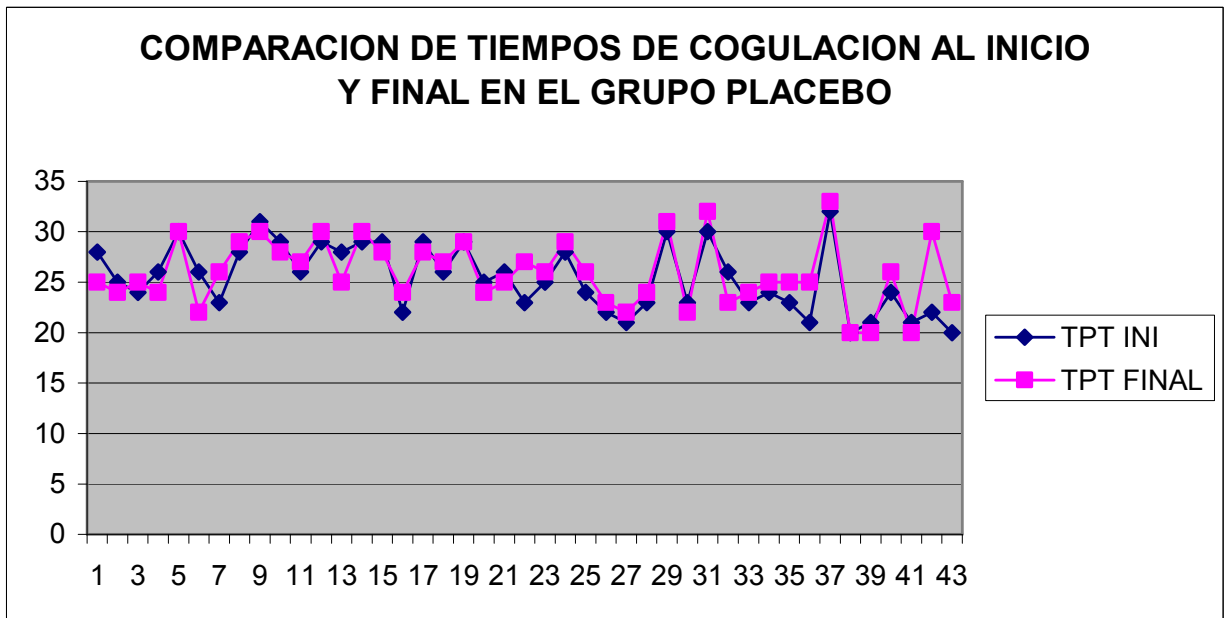
Abreviaturas: HAS(hipertensión arterial), DM( diabetes mellitus)  
GNPE(glomerulonefritis postestreptocócica),NEFRITIS LES(nefropatía lúpica)

### COMPARACION DE LEUCOCITOS INICIALES Y FINALES CON ADMINISTRACION DE PLACEBO



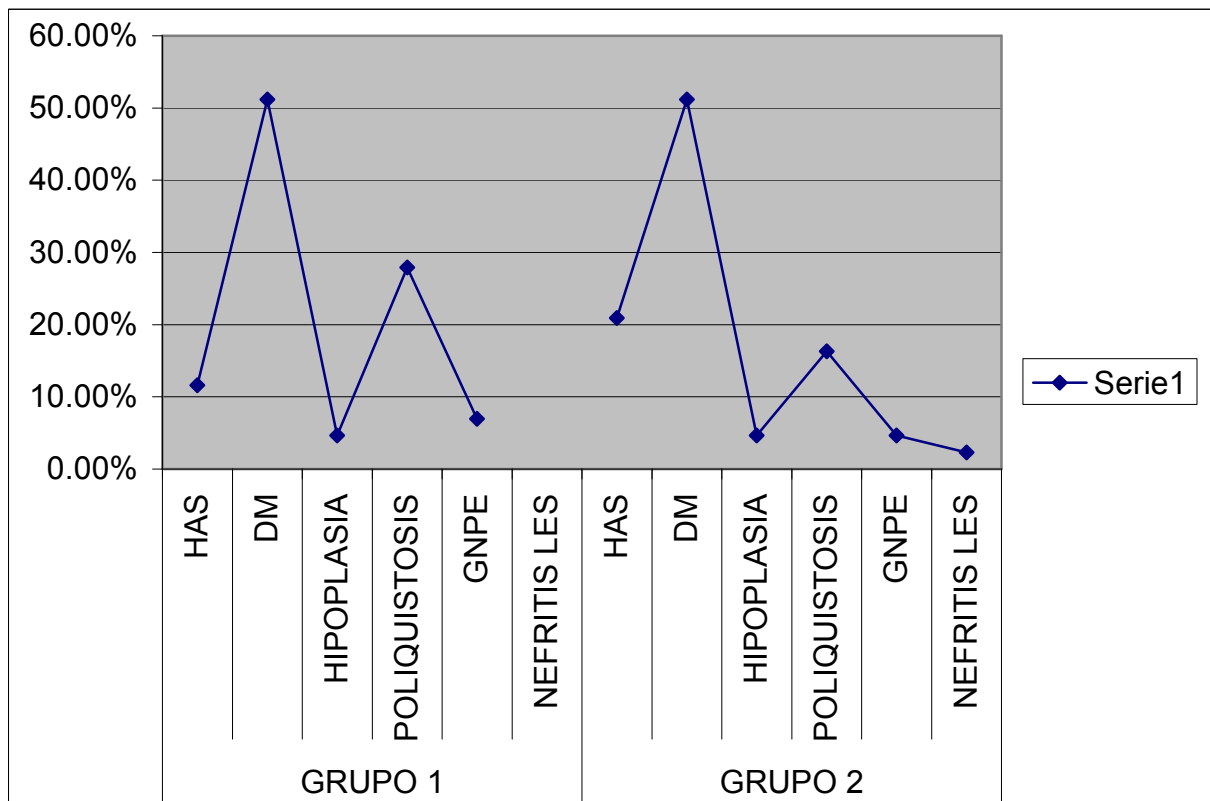
### COMPARACION DE PLAQUETAS DE INICIO Y FINAL DE GRUPO PLACEBO



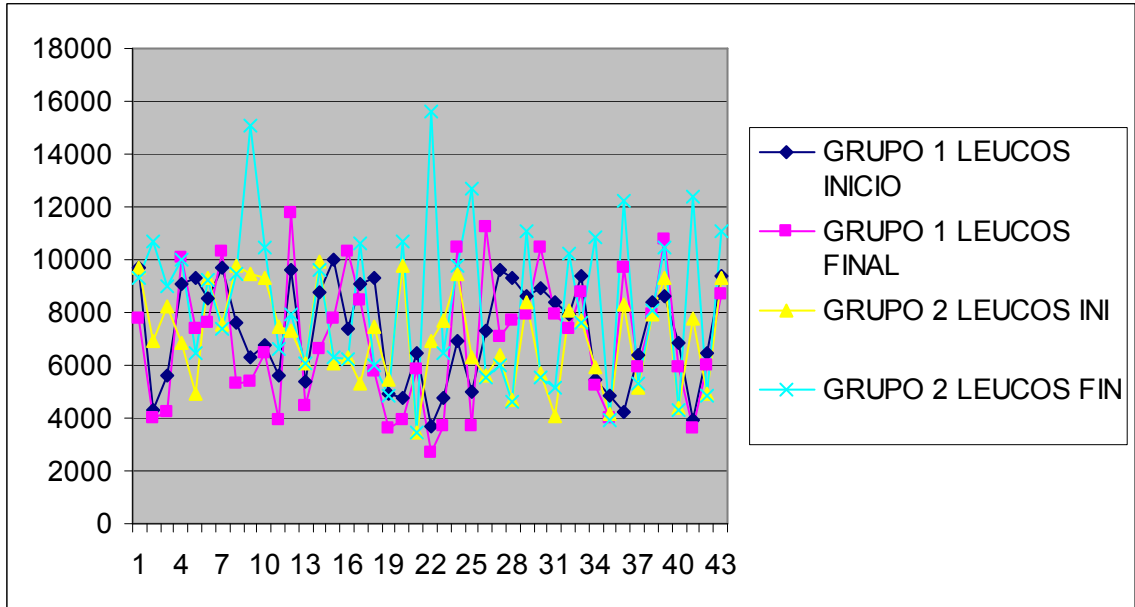


Abreviaturas. TPT: Tiempo Parcial de Tromboplastina.

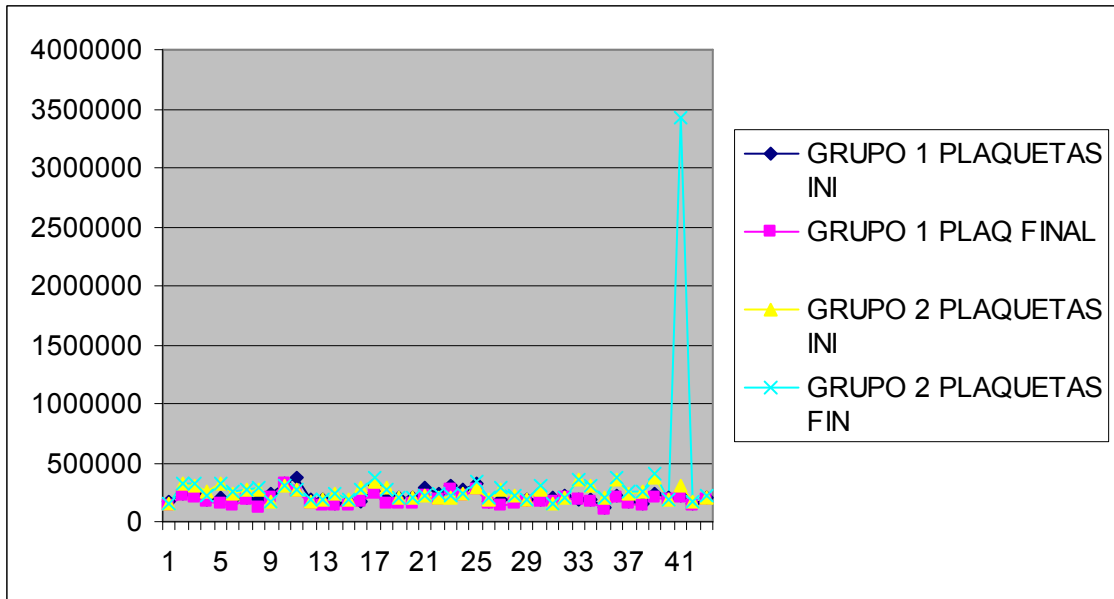
**COMPARACION DE ENFERMEDADES MAS FRECUENTES ENTRE EL GRUPO 1(A QUIENES SE LE ADMINISTRO HEPARINA NO FRACCIONADA) CON EL GRUPO 2 (A QUIENES SE LES ADMINISTRO PLACEBO).**



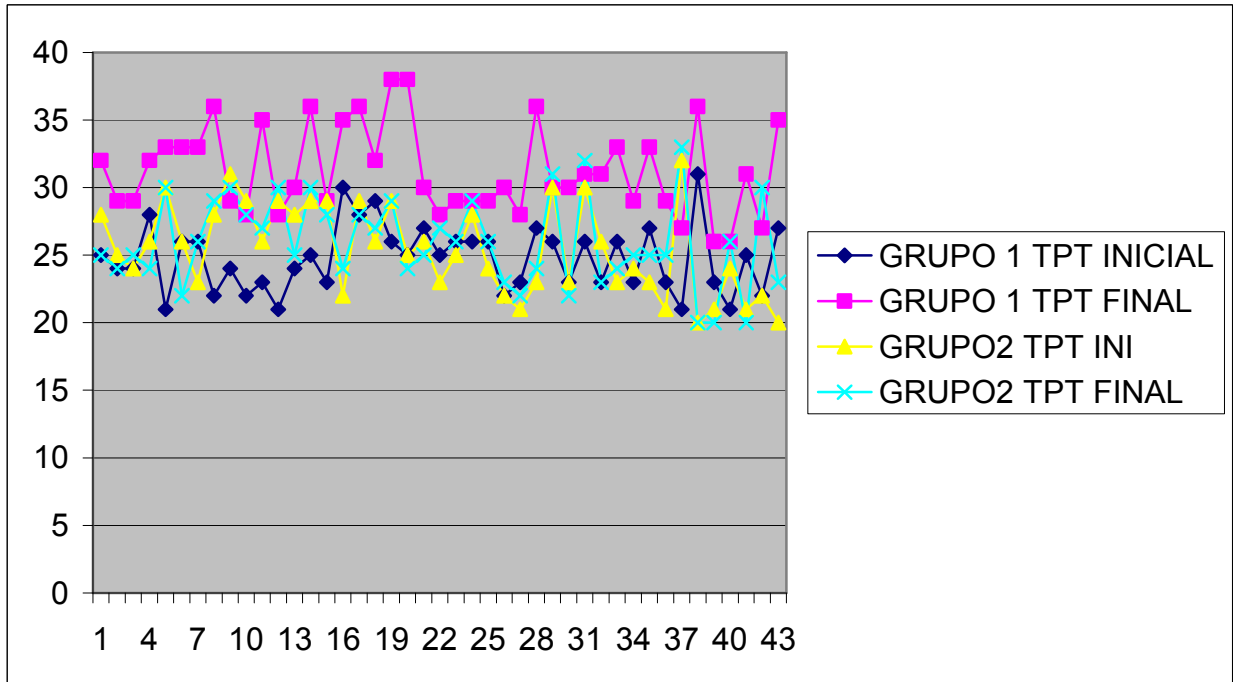
Abreviaturas: HAS ( hipertensión arterial) , DM (diabetes mellitus) GNPE(glomerulonefritis postestreptocócica) ,NEFRITIS LES(nefropatía lúpica).



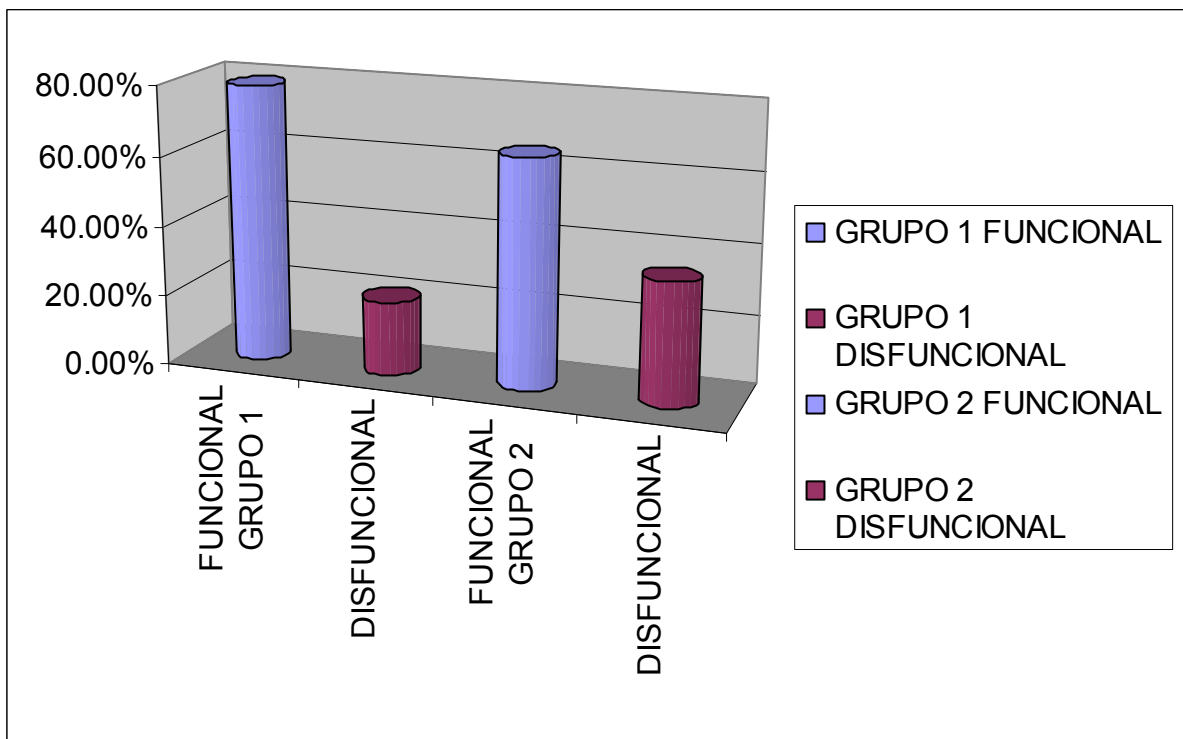
**COMPARACION ENTRE LOSLEUCOS DE INGRESO Y FINAL DEL GRUPO 1 CON HEPARINA NO FRACCIONADA Y GRUPO 2 PLACEBO.**



**COMPARACION ENTRE LAS PLAQUETAS DE INGRESO Y FINALES DEL GRUPO 1 CON HEPARINA NO FRACCIONADA Y GRUPO 2 GRUPO PLACEBO**



COMPARACION ENTRE LOS TIEMPOS DE COAGULACION INICIALES Y FINALES DEL GRUPO 1 CON HEPARINA NO FRACCIONADA Y EL GRUPO 2 PLACEBO



COMPARACION ENTRE EL GRUPO 1 CON ADMIISTRACION DE HEPARINA NO FRACCIONADA Y EL GRUPO 2 PLACEBO



**HOJA DE CONSENTIMIENTO**

México D, F a .....de.....del.....

Con fundamento en la declaración de Helsinki sobre protocolos de investigación médica que suscribe.....  
Nombre del paciente.

Acepto y autorizo participar, en el estudio clínico de investigación que lleva el nombre "Heparina no fraccionada en la profilaxis de disfunción del catéter para diálisis peritoneal" en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica hospitalizados en hospitales del DDF.

Por la Doctora: **Chávez Rivera Ana RMI.**  
Nombre del Investigador

Una vez que se me ha proporcionado la información suficiente Sobre las características del estudio, metodología , duración, y posibles complicaciones o riesgos que puedan resultar de su aplicación . Así como mi participación es de forma voluntaria por lo que no recibiré algún estímulo monetario o alguna forma de recompensa, reservándome el derecho, de renunciar en cualquier etapa de la investigación si así lo considero pertinente.

.....  
**Firma del paciente**

.....  
**Testigo o familiar**

.....  
**Investigador**

## **BIBLIOGRAFIA**

1- Coulthard L. An evaluation with heparin syndrome uremic treated by peritoneal dialysis. Archives of diseases in childhood 1980; 55(5):393-7.

2- Wardle G. Simple method for detection of infection of peritoneum during dialysis. British medical journal 1973 ; 2 (5865) ;518-20.

3-Duwe A. Effects of the composition of peritoneal dialysis fluid on chemiluminescence phagocytosis, and bacterial activity in vitro. Infection immunity 1981; 33(1); 130-5

4-Wizemann T, Buddensiek A. Gastrointestinal blood loss in patients undergoing maintenance peritoneal dialysis. Kidney International-supplement 1983;16: 218-20

5- Krzystof P, Malgorzata K, Bjorn A. Effects of peritoneal heparin on peritoneal transport in a chronic animal model of peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 2001;16: 669-71.

6.-Thayssen P, Pind B. Peritoneal dialysis and heparin. Scandinavian Journal of urology and nephrology 1978; 12(1): 77-4.

7-Tsai T, Yen C. Effect of intraperitoneally administered agents on human peritoneal mesothelial cell growth.. Nephrology 1995; 71(1):23-8.

8-May L, Yenssen T. Activity of intraperitoneal heparin during peritoneal dialysis. Clinical Nephrology 1978; 9(1):15-8.

9-Gries E, Paar D. Intraperitoneal heparin in peritoneal dialysis and effect on fibrinopeptide A in plasma and dialysate. Hemostasis 1989;19(1):21-5.

10-Ponce S, Barata J. Interference of heparin with peritoneal solute transport. Nephrology 1985;39(1): 47-9.

11-Tabatat S, Shimada T. Inhibitory effect of heparin and antithrombin on intraperitoneal fibrin formation in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephrology 1990 ;56(4):391-5.

12-Susan M, Dirkes. Continuous renal replacement therapy dialytic therapy for acute renal failure in intensive care. Nephrology 2000;27(6):361-7.

13-Avendaño H. Nefrología Clínica. Segunda Edición, Editorial Panamericana Madrid España 2003 828-32.

14- Kresse S , Schlee H Deuber HJ ,Influence of renal replacement therapy on outcome of patients with acute renal failure Kidney 1999; 56:11:97-104.

- 15- Hood SA , Sondheimer JH, Management on dialysis outcomes: A review  
1998 11-175-80.
- 16-Lanteisch P, Tonnis H. Use of tenckhoff catheter for peritoneal dialysis in  
terminal renal failure. British medical journal 1973;4:712-3.
- 17-Abel J. Rowntree L. Leiden dialysis. Ords.2003;278-9.
- 18.-Parker RA. Himmelfarb J Toloff. prognosis of patients with acute renal  
failure requiring dialysis, Am J Med Diseases 1998;32: 432, 443.
- 19-Farell P. Kinetic modeling: applications in renal and related diseases. Kidney  
international 1983;24(4) 487-95.
- 20-Barton I, Inada K. Acute peritoneal dialysis: how to do it. British journal of  
hospital medicine 1997;57(4): 4-6.