

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán**

**IMPACTO DE LA CORRECCIÓN DE LA SOBRECARGA
HÍDRICA EN LOS MARCADORES INFLAMATORIOS PCR, IL-6 y
TNF α EN PACIENTES EN DIALISIS PERITONEAL**

**Tesis de postgrado para obtener el título de:
Maestro en Ciencias**

Presenta:

Dr. EDGAR DEHESA LÓPEZ

Tutor:

Dr. RICARDO CORREA ROTTER

Co-tutor

Dr. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

México D.F Mayo del 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE FIRMAS

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ
Director de Enseñanza INCMNSZ

DRA. FLORENCIA VARGAS VORACKOVA
Coordinadora del programa de Postgrado INCMNSZ

DR. RICARDO CORREA ROTTER
Jefe del Departamento de Nefrología INCMNSZ
Tutor

DR. LUIS MORALES BUENROSTRO
Medico Adscrito del Departamento de Nefrología
Co-tutor

INDICE

I.-MARCO TEÓRICO...	4
Síndrome desnutrición inflamación.....	5
Marcadores de inflamación sistémica.....	6
Proteína C reactiva.....	7
Factor de necrosis tumoral alfa.....	7
Interleucina 6.....	7
Mecanismos por los cuales la inflamación aumenta la morbimortalidad.....	7
Causas de inflamación crónica en diálisis peritoneal.....	8
Factores inflamatorios en diálisis peritoneal.....	8
Soluciones de diálisis e inflamación.....	8
Tipo de transporte peritoneal e inflamación.....	9
Sobrecarga hídrica e inflamación.....	9
II.-JUSTIFICACIÓN.....	12
III.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
IV.-HIPOTESIS.....	14
V.-OBJETIVOS.....	15
VI.-METODOLOGÍA.....	16
VII.-ASPECTOS ÉTICOS.....	23
VIII.-FINANCIAMIENTO.....	23
IX.-RESULTADOS.....	25
X.-DISCUSIÓN.....	34
XI.-CONCLUSIONES.....	42
XII.-BIBLIOGRAFÍA.....	43

I.-MARCO TEÓRICO:

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública mundial. Según el registro americano de enfermedades renales (USRDS), la prevalencia de la ERC en EE.UU. se ha incrementado en las últimas décadas y para el año 2002 había 431,284 casos de ERC en estadio terminal (IRCT) y se estima que para el 2010 esta será de 520,000 pacientes. La incidencia reportada en ese mismo año fue de 333 pacientes por millón de habitantes y la principal modalidad dialítica fue la hemodiálisis (1).

Al igual que en el resto del mundo, la ERC en nuestro país constituye un problema de salud pública. Dante Amato y cols. realizaron un estudio de base poblacional en pacientes mayores de 18 años afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la ciudad de Morelia, Michoacán; en este estudio se evaluaron 3564 adultos de los cuales el 8.5% tenían menos de 60 ml/min en la tasa de filtrado glomerular estimada por la fórmula de Cockcroft-Gault (TFGe) para una prevalencia de 80,788 por millón de habitantes y el 0.1% tenían una TFGe por debajo de 15 ml/min (es decir próxima a requerir terapia sustitutiva) para una prevalencia de 1142 por millón de habitantes. De estos 2 grupos, solo el 11.1% y el 25% respectivamente, se conocían como portadores de una afección renal (2).

Hasta hace 10 años, la diálisis peritoneal (DP) era la modalidad de terapia sustitutiva utilizada en el 90% de los casos en México, a diferencia de los países desarrollados, en donde la hemodiálisis constituye la principal modalidad dialítica. En nuestro país, a pesar del crecimiento de la hemodiálisis y del trasplante renal, la DP continúa siendo la principal modalidad y se emplea actualmente en el 75% de los casos. Las causas de lo anterior son múltiples, entre otras, a motivos económicos y la insuficiente disponibilidad de las otras modalidades terapéuticas como hemodiálisis y trasplante renal.

Los pacientes en DP cursan con una alta tasa de hospitalizaciones y una mortalidad elevada que actualmente es del 20% al año, en el mejor de los casos. Las causas de muerte en estos pacientes son diversas, sin embargo, hasta el 50% de los decesos se deben a causas cardiovasculares (1, 3,4).

La explicación clásica durante muchos años para esta mortalidad cardiovascular, entre 10 a 20 veces mayor en comparación con la población general, aún corregida para edad, género, raza y comorbilidades, fue la de una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares clásicos como dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad y tabaquismo en estos pacientes (5). Lo anterior, llevó en décadas pasadas a tratar de

reducir la mortalidad a través de medidas terapéuticas agresivas para modificar o eliminar dichos factores de riesgo cardiovascular, tratando de extrapolar los resultados positivos obtenidos con estas medidas en la población general, sin lograr obtener los mismos resultados ya que la sobrevida de los pacientes en DP no ha mejorado sustancialmente en las últimas 2 décadas (5,6). Por el contrario, recientemente un gran número de estudios epidemiológicos, han demostrado una relación paradójicamente inversa entre los factores de riesgos cardiovasculares convencionales y la mortalidad en los pacientes en diálisis, lo que podría explicar los resultados clínicos decepcionantes arriba comentados (7,8). En efecto, se ha observado una mejor sobrevida en pacientes en diálisis con mayores cifras de presión arterial, mayor creatinina sérica, colesterol más elevado, homocisteína sérica e índice de masa corporal más altos, en comparación con aquellos pacientes que presentan valores más bajos en estos parámetros, lo que se ha denominado “epidemiología inversa” o “factores de riesgos paradójicos”(9-13). Este fenómeno no necesariamente indica que los principios de daño vascular son fisiopatológicamente diferentes en los pacientes en diálisis, sino mas bien, que pueden existir otros factores de riesgo sobre agregados y más dominantes que los factores cardiovasculares, los cuales explicarían la alta mortalidad a corto plazo en estos pacientes a diferencia de la mortalidad ocasionada por factores cardiovasculares que necesitan de años o décadas para ejercer su efecto deletéreo.

Actualmente, uno de estos factores que más interés ha despertado en los investigadores y que podría explicar, al menos parcialmente el fenómeno de la epidemiología inversa y la alta mortalidad que se presenta en los pacientes con IRCT en diálisis peritoneal es el síndrome de desnutrición-inflamación (14).

Síndrome de Desnutrición-Inflamación:

Aunque la desnutrición desde 1980 y la inflamación desde 1990 han sido catalogadas como fuertes predictoras de mortalidad en pacientes en diálisis, éstas se documentan únicamente en el 5% de los casos como causas de muerte directas en estos pacientes (5).

La desnutrición es un problema médico altamente prevalente en los pacientes en DP. Young y cols. estudiaron 224 pacientes en 6 centros de Europa y Norteamérica y reportaron que el 32.6% tuvo desnutrición leve o moderada, desnutrición grave se documentó en el 8% de los casos (15). En nuestro país, Espinoza y cols. estudiaron 90 pacientes en DP y encontraron que el 20% tenía desnutrición leve, 24% desnutrición moderada y el 38% presentó una desnutrición grave, lo que apoya no solamente una

alta prevalencia de desnutrición en nuestro país, sino también una mayor gravedad de la misma (16).

Al igual que con la desnutrición, se ha documentado un estado inflamatorio crónico en estos pacientes, manifestado por elevación sérica en la cifra de proteína C reactiva (PCR) hasta en 80% de los casos (17), con una variabilidad reportada en la literatura que va del 30-80%, por lo que desde el punto de vista clínico y fisiopatológico resulta difícil ver a la desnutrición y a la inflamación como fenómenos independientes.

Actualmente se consideran 2 tipos de desnutrición en los pacientes con IRCT. El primero de ellos, es aquel debido a una ingesta inadecuada de nutrientes por causas multifactoriales y cuya medida terapéutica suficiente en teoría, sería el aporte nutricional adecuado para restaurar el estado nutricional (18). Sin embargo, los suplementos alimenticios orales o intradialíticos han demostrado ser parcialmente útiles o totalmente inútiles en la corrección de la desnutrición en pacientes en diálisis, lo que sugiere la participación de otros factores patogénicos. En relación a este último punto, se ha comprobado que los pacientes con IRCT prediálisis y en diálisis, cursan con un estado inflamatorio crónico manifestado por una elevación de la proteína C reactiva y de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), interleucina 1 (IL1) e interleucina 6 (IL6) (19). Esto ocasiona un estado catabólico persistente y acelerado que condiciona un mayor grado de desnutrición en los mismos, conocido actualmente como “Síndrome de desnutrición-inflamación” que constituye el segundo tipo de desnutrición y el más importante en los pacientes con IRCT (18).

Marcadores de inflamación sistémica en pacientes en diálisis peritoneal:

Proteína C reactiva:

Desde el primer reporte de Bergström y cols. de asociación entre una elevación de la PCR y mortalidad, varios grupos de investigadores han reportado hallazgos similares en pacientes en DP (20-22). Los hallazgos sugieren que la PCR es un marcador objetivo de actividad inflamatoria sistémica y que su elevación refleja la generación de citocinas proinflamatorias como IL1, IL6 y $TNF\alpha$. Por otro lado, la elevación de la PCR es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes en diálisis y se ha comprobado una asociación entre inflamación y aterosclerosis en los mismos (19,23). También se ha documentado que la elevación de la PCR es un predictor independiente para el número de placas ateroscleróticas en las arterias carótidas y calcificaciones vasculares en pacientes en diálisis (24-26). En resumen, la

relación entre inflamación manifestada por elevación de la PCR y aterosclerosis acelerada ha sido ampliamente documentada en pacientes en DP, lo que podría explicar su elevada mortalidad cardiovascular.

Factor de necrosis tumoral alfa:

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es otra de las principales citocinas implicadas en el síndrome de desnutrición-inflamación. Un efecto patogénico importante es el de propiciar un estado catabólico de proteínas musculares, mediante la activación del factor nuclear kappa beta (NF-K β) y del sistema proteolítico ubiquitina-proteosoma a nivel muscular (27,28). Otro mecanismo propuesto, es el efecto de esta citocina sobre el apetito y el comportamiento alimenticio. Niveles elevados de TNF α se han asociado con anorexia en pacientes en diálisis (29). Grunfeld y cols. documentaron que la administración de TNF α en hámsteres, produjo una elevación en los niveles de RNAm de leptina que se correlacionaron inversamente con la ingesta de comida (30).

Otros mecanismos implicados son el aumento en el stress oxidativo, disfunción endotelial, calcificación vascular y resistencia a la insulina.

Interleucina 6:

La interleucina 6 (IL6) es otra citocina implicada en el síndrome de desnutrición-inflamación. Se ha demostrado que la IL6 promueve la degradación proteica a nivel muscular (31) y participa fisiopatológicamente en el síndrome de desgaste que se presenta en los pacientes con cáncer (32). Por otro lado, la IL6 inhibe la secreción del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-I) que condiciona atrofia muscular (33). Otros estudios han correlacionado los niveles elevados de IL6 con hipoalbuminemia y desgaste muscular en pacientes en hemodiálisis (34), lo que comprueba el efecto catabólico de esta citocina. Finalmente, la IL6 puede jugar un papel importante en el control del apetito mediado por el sistema nervioso central.

¿Cuáles son los mecanismos por los cuales la inflamación crónica incrementa la morbilidad y mortalidad en los pacientes en diálisis peritoneal?

Aunque la asociación entre enfermedad cardiovascular e inflamación en la población en DP ha sido bien documentada, no está del todo claro si la respuesta de fase aguda refleja un epifenómeno que acompaña a la enfermedad aterosclerótica previamente establecida, o si los diferentes reactantes de fase aguda por si mismos están implicados en el inicio o progresión de la aterosclerosis.

Se ha demostrado que el TNF α ocasiona disfunción endotelial (35), disminuye la secreción de ApoE (36) y promueve la calcificación de células vasculares *in vitro* (37). Por otro lado, se ha comprobado que la IL6 tiene propiedades aterogénicas independientes, ya que en estudios recientes se ha demostrado que una elevación de IL6 puede predecir infartos al miocardio en hombres sanos (38) y la mortalidad cardiovascular a 5 años en pacientes con edad avanzada (39). Finalmente se ha comprobado que la PCR tiene un efecto proinflamatorio sobre las células endoteliales en forma directa o mediado a través de la inhibición del óxido nítrico (40-42).

¿Cuáles son las causas de inflamación crónica en los pacientes con IRCT en diálisis peritoneal?

Las causas de la elevación sérica de las citocinas proinflamatorias en pacientes en DP permanecen sin conocerse totalmente, aunque una disminución en la depuración renal de estas y/o un aumento en su producción son los principales mecanismos implicados.

Cuando se compararon los niveles séricos de IL1 y FNT α de pacientes previo al inicio de diálisis con aquellos que ya se encontraban en DP, no se documentaron diferencias, lo que sugirió que la insuficiencia renal crónica *per se* ocasiona la elevación de las citocinas proinflamatorias (43). Sin embargo, otros investigadores sugieren que el inicio de la diálisis y las comorbilidades constituyen la principal causa para la elevación de las mismas (44,45). En este sentido, Pecoits-Filho estudió en forma longitudinal el comportamiento de la IL6 en 31 pacientes en DP y reportó que existe un aumento progresivo de la IL6 en el líquido de diálisis y a nivel sistémico durante el primer año del inicio de la DP. Estos hallazgos indican la participación de factores relacionados a la diálisis que podrían condicionar el estado inflamatorio en estos pacientes (46).

Factores inflamatorios en la diálisis peritoneal:

Cambios inflamatorios, como un número elevado de macrófagos son comúnmente observados en el peritoneo de pacientes en DP, aún en ausencia de peritonitis, indicando que el peritoneo de pacientes en diálisis es un órgano crónicamente inflamado.

Soluciones de diálisis e inflamación:

La presencia crónica de líquido de diálisis con alta osmolaridad, pH bajo y con altas concentraciones de glucosa, condiciona la formación de productos de degradación de la glucosa que pueden contribuir a la aparición de los productos avanzados de glicosilación (PAG), los cuales se acumulan en la circulación sistémica, en donde

ejercen un efecto proinflamatorio y promueven aterosclerosis mediante la interacción directa con receptores endoteliales (47). Por otro lado se ha documentado una correlación positiva entre la concentración de glucosa del líquido de diálisis y niveles de IL6 (47).

Finalmente, la exposición crónica entre el líquido de diálisis y el peritoneo, ocasiona una expansión submesotelial y neovascularización del mismo, que se traduce en un transporte peritoneal rápido, con las implicaciones clínicas que esto conlleva y que se explican a continuación (48,49).

Tipo de transporte peritoneal e inflamación:

El transporte de solutos a través de la membrana peritoneal es valorado mediante la prueba de equilibrio peritoneal, la cual mide la relación entre la creatinina del dializado y la sérica después de 4 horas de un recambio con una bolsa de diálisis del 4.25%. De acuerdo a esta relación los pacientes se clasifican como transportadores bajos, promedios bajo, promedio alto y altos (50); donde mientras más alto es, mayor es la velocidad en que se alcanza un equilibrio de solutos entre el líquido de diálisis y la sangre, a partir de lo cual se puede iniciar a reabsorber líquido de diálisis hacia la sangre. Es decir, los transportadores lentos pueden presentar problemas para remover solutos en los tiempos convencionales de diálisis, pero remueven de manera efectiva líquidos, mientras que los transportadores rápidos remueven grandes cantidades de azoados y otros solutos, pero puede favorecer la sobrecarga hídrica si se manejan los tiempos de diálisis convencionales.

En un meta análisis recientemente publicado, se estudió la relación entre el tipo de transporte peritoneal y mortalidad, documentándose un riesgo de muerte de 45.7 y 77.3 mayor para los pacientes con transporte promedio alto y alto respectivamente en relación con los pacientes con transporte bajo (51). La explicación clásica de la mortalidad elevada en estos pacientes, es el ciclo vicioso de sobrecarga hídrica secundaria a falla de ultrafiltración, que condiciona hipertensión arterial, hipertrofia ventricular y consecuentemente mayor mortalidad cardiovascular. Sin embargo, actualmente se ha comprobado en algunos estudios, que estos pacientes tienen mayores niveles séricos del IL6 y FNT α en relación con los transportadores bajos, lo cual nos indica un mayor estado de inflamación, que podría explicar la diferencia en la mortalidad entre estos dos grupos de pacientes (52).

Sobrecarga hídrica e inflamación:

Recientemente, Constantijn y Cols. documentaron en un estudio transversal de 41 pacientes en DP, la presencia de sobrecarga hídrica mediante métodos dilución hasta en el 40% de los casos. Reportaron además, una correlación positiva entre la sobrecarga hídrica e hipertensión arterial diastólica ($r = 0.53$ $p < 0.05$) y también con hipertrofia ventricular izquierda excéntrica ($r = 0.41$ $p < 0.05$) (53). Estos hallazgos han sido comprobados por otros investigadores, lo que refuerza la hipótesis del círculo vicioso sobrecarga hídrica, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular que condiciona una mortalidad cardiovascular elevada en estos pacientes. Interesantemente, Gulay y cols. estudiaron en 46 pacientes en DP el efecto de la restricción de sal y el control estricto de líquidos sobre la función cardíaca valorada mediante ecocardiograma. Los resultados reportaron al inicio del estudio una hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el 21% de los pacientes. En estos, se documentó una regresión importante de la HVI después de 2 años de seguimiento. Por otro lado, ninguno de los pacientes sin HVI basal desarrolló esta al final del estudio. Por lo que los autores concluyeron que el control estricto del volumen en estos pacientes mejoró la función cardíaca (54).

Por otro lado, sabemos que la sobrecarga hídrica es una complicación frecuente en los pacientes en DP y que por sí misma se ha asociado con activación del sistema inmune e inflamación. Esto puede explicarse por la traslocación bacteriana o de endotoxinas a nivel del intestino edematizado por la sobrecarga hídrica en estos pacientes, lo cual lleva a un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias incluyendo el TNF α (55-58).

Avila-Diaz y cols. en un estudio transversal y multicentrico investigaron la prevalencia y los determinantes de inflamación en un total de 183 pacientes en DP. La inflamación fue definida como una cifra de PCR mayor a 3.0 mg/L. Esta se documentó en el 80.3% de los casos. Al comparar los pacientes inflamados con los no inflamados, la única diferencia entre ambos grupos fue el estado de sobre hidratación valorado por el cociente entre el agua extracelular y el agua corporal total (ECW/TBW por sus siglas en ingles), un índice utilizado para valorar el estado de hidratación. Los autores concluyeron con la hipótesis de que una sobrecarga hídrica secundaria a una inadecuada remoción de sodio y agua en los pacientes en diálisis peritoneal puede actuar como un estímulo inflamatorio (17).

Colin y cols. documentaron que el haber llevado a peso seco a 21 pacientes en DP se relacionó con una elevación en la cifra de albúmina sérica y un mejor control de

la presión arterial, sin modificación en los niveles de PCR. Los autores concluyeron que se pueden mejorar los parámetros de desnutrición en estos pacientes mejorando la sobrecarga hídrica y que la hipoalbuminemia en estos pacientes estaba más en relación con sobrecarga hídrica que a un estado inflamatorio (59).

Más recientemente, Cheng y cols. realizaron un estudio retrospectivo en donde compararon a un grupo de pacientes en DP con una elevación progresiva del agua extracelular (ECW), frente a otro grupo de pacientes con una disminución progresiva del agua extracelular. Interesantemente el grupo con disminución del ECW mejoró sus parámetros nutricionales incluyendo la ingesta dietética y la evaluación global subjetiva, en comparación con el grupo con aumento en el ECW. Interesantemente los niveles de PCR aumentaron en el grupo con ECW elevada y mostró una tendencia descendente con la disminución del ECW (60).

Por todos los datos previamente comentados; la sobrecarga hídrica actualmente es considerada un factor clave en la fisiopatología del síndrome desnutrición-inflamación. Más importante aún, es el hecho de que ésta constituye un problema altamente prevalente en los pacientes en DP y que puede ser tratada mediante medidas nutricionales, farmacológicas y dialíticas actuales.

II.-JUSTIFICACIÓN

Un factor importante que contribuye a la alta morbimortalidad de los pacientes en DP es el “síndrome de desnutrición-inflamación”, el cual tiene una alta prevalencia en estos pacientes y a diferencia de los factores cardiovascular clásicos que necesitan de años o décadas para ejercer sus efectos deletéreos en relación a mortalidad, éste síndrome ejerce su efecto a corto plazo al condicionar un estado catabólico aumentado, aterosclerosis acelerada y desnutrición.

Por otro lado, la prevalencia de la sobrecarga hídrica en pacientes en DP es alta y en años recientes se ha reconocido su papel fisiopatológico en el síndrome desnutrición-inflamación. Se ha comprobado que un control estricto del estado de hidratación, permite mejor control de la presión arterial y regresión de la hipertrofia ventricular en los pacientes en DP; pero más interesante aún han resultado los estudios recientes que reportan el efecto benéfico del tratamiento de la sobrecarga hídrica sobre el estado inflamatorio y nutricional en estos pacientes. Sin embargo, estas investigaciones son escasas, la mayoría de carácter transversal, retrospectivos y con métodos poco sensibles y específicos para medir el estado de hidratación.

En caso de comprobar que el estado inflamatorio se relaciona con la sobrecarga hídrica y que a su vez, la corrección de la misma se asocia con una mejoría en el perfil inflamatorio, que en teoría se traduciría en una disminución en el estado catabólico, de la aterosclerosis acelerada y la desnutrición en estos pacientes, lo que nos obligaría a desarrollar nuevas medidas terapéuticas, ya que la sobrecarga hídrica puede ser corregida en la mayoría de los casos, a través de medidas dietéticas, farmacológicas y dialíticas intensivas disponibles actualmente, a diferencia de otros factores patogénicos del síndrome desnutrición inflamación que no pueden ser modificados desde el punto de vista terapéutico; por lo que el tratamiento agresivo de la sobrecarga hídrica en los pacientes en DP podría constituir una estrategia terapéutica más para disminuir la alta mortalidad.

III.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sobrecarga hídrica tiene una alta prevalencia en los pacientes en DP y desde hace algunos años se considera un fuerte predictor de mortalidad. Las causas de la misma se han relacionado con el tipo de transporte peritoneal, volumen de orina residual, volumen de ultrafiltración peritoneal, estado nutricional e ingesta diaria de líquidos y sal.

La explicación fisiopatológica clásica por la cual la sobrecarga hídrica condiciona una elevada mortalidad cardiovascular, es porque ésta, condiciona hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, recientemente se ha propuesto un nuevo mecanismo fisiopatológico que pudiera participar en este proceso, relacionado con el efecto inflamatorio directo de la sobrecarga hídrica en pacientes en diálisis peritoneal, lo que favorece un estado catabólico aumentado, aterosclerosis acelerada y desnutrición. Se ha comprobado el efecto benéfico que conlleva el tratamiento de la sobrecarga hídrica desde el punto de vista cardiovascular (control de la cifra de presión arterial y regresión de la hipertrofia ventricular izquierda) en los pacientes en diálisis peritoneal. Sin embargo, existen pocos estudios en los cuales se valore el efecto del tratamiento de la sobrecarga hídrica sobre el estado inflamatorio y nutricional en los pacientes en DP, siendo la mayoría de estos de carácter transversal y retrospectivo.

Por todo lo anterior, diseñamos la presente investigación de carácter prospectivo para contestarnos la siguiente pregunta de investigación:

¿La corrección de la sobrecarga hídrica disminuirá los marcadores inflamatorios PCR, IL6 y TNF α en pacientes en diálisis peritoneal?

IV.-HIPOTESIS

Hipótesis de nulidad:

La corrección de la sobrecarga hídrica NO DISMINUIRA los marcadores inflamatorios TNF α , IL6 y PCR séricos en pacientes en diálisis peritoneal.

Hipótesis alterna:

La corrección de la sobrecarga hídrica DISMINUIRA los marcadores inflamatorios TNF α , IL6 y PCR séricos en pacientes en diálisis peritoneal.

V.-OBJETIVOS:

GENERAL:

- Determinar el impacto de la corrección de la sobrecarga hídrica valorada por vectores de bioimpedancia eléctrica sobre los niveles séricos de TNF α , IL6 y PCR en pacientes en diálisis peritoneal.

ESPECÍFICOS:

- Determinar el perfil inflamatorio en pacientes en diálisis peritoneal con sobrecarga hídrica medida por vectores de bioimpedancia eléctrica en relación a PCR, IL6 y TNF α .
- Determinar el perfil inflamatorio en pacientes en diálisis peritoneal sin sobrecarga hídrica medida por vectores de bioimpedancia eléctrica en relación a PCR, IL6 y TNF α .
- Correlacionar el estado de hidratación medido por vectores de bioimpedancia eléctrica con los niveles séricos de TNF α , IL6 y PCR.
- Correlacionar los niveles séricos de TNF α , IL6 y PCR con el volumen residual.

VI.- METODOLOGÍA

a) Diseño:

Estudio clínico de 2 fases:

Fase transversal:

En esta fase se evaluaron a todos los pacientes en diálisis peritoneal que aceptaron participar en el estudio, los cuales fueron divididos en 2 grupos en base al resultado de la impedancia bioeléctrica:

Grupo 1: Pacientes con sobrecarga hídrica.

Grupo 2: Pacientes con estado de hidratación normal.

Fase prospectiva (Estudio antes-después):

En esta fase se estudiaron únicamente a los pacientes con sobrecarga hídrica, los cuales fueron sometidos a modificaciones en la dieta y en el tratamiento dialítico.

b) Población de este estudio:

Se estudiaron pacientes prevalentes en diálisis peritoneal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

c) Lugar de realización:

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

d) Período de tiempo. Marzo del 2007 a febrero del 2009.

e) Criterios de inclusión para este estudio:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes ambulatorios con IRCT en diálisis peritoneal.
- Que continuaran activos en la consulta externa.
- Que aceptaron su inclusión en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

f) Criterios de exclusión.

- Disfunción del catéter de Technkoff.
- Pacientes con peritonitis asociada a Technkoff o historia de un episodio en los 3 meses previos.
- Comorbilidad importante que modifique la efectividad de la diálisis.
- Historia de amputación de extremidades o uso de prótesis metálicas (interfieren con la bioimpedancia).

g).-Criterios de eliminación:

- Todos aquellos pacientes que no contaron con las 2 mediciones (basal y final) de los marcadores inflamatorios.

h) Tamaño de la muestra.

Fue calculada en el programa EPIDAT 3, en base a medias y desviaciones de la PCR, para un error alfa de 5% y una potencia del 80%.

- Tamaño de muestra y potencia para comparación de medias emparejadas
Desviación estándar esperada
Población A: 1.740
Población B: 2.830
Diferencia de medias esperada: 1.120
Coef. de correlación entre A y B: 0.900
Nivel de confianza: 95.0%

Potencia (%)	Número de pares
80.0	14

i) Variables a medir:

Variables dependientes:

Niveles séricos de IL6, TNF α , PCR.

Variables independientes:

Edad, género, causa de IRC, tiempo en diálisis peritoneal, función renal residual, volumen de orina, hipertensión arterial, presencia de DM, comorbilidades, dislipidemia, IMC, composición corporal, sobrecarga hídrica, estado nutricio, concentración del dializado, tipo de transporte peritoneal, ultrafiltrado peritoneal y Kt/V urea.

j) Definición de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento de inclusión al estudio.	Cuantitativa continua.	Años.
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Nominal.	Masculino o femenino.
Sobrecarga hídrica	Pacientes que se encuentren por arriba de la percentil 75 de los cuadrantes inferiores en los vectores de bioimpedancia eléctrica.	Nominal	Dicotómica: Sí o No.
Estado normal de hidratación	Pacientes que se encuentren entre las percentilas 50-75 de los cuadrantes superiores en los vectores de bioimpedancia eléctrica.	Nominal	Dicotómica: Sí o No
Nivel sérico de PCR	Niveles de PCR en suero, determinado por luminometria.	Cuantitativa continua	mg/L.
Nivel sérico de IL6	Niveles de hIL6 en suero, determinado por luminometria.	Cuantitativa continua	pg/ml.
Nivel sérico de TNF α	Nivel se hTNF α en suero, determinado por luminometria.	Cuantitativa continua.	pg/ml.
Depuración de Creatinina en orina	Creatinina en orina de 24 hrs (en mg) / 1440 / creatinina sérica.	Cuantitativa continua	ml/min
Volumen de orina	Mililitros de orina en 24 hrs.	Cuantitativa continua	ml/día
Transporte peritoneal	La medición del cociente CrDializado/CrPlasmática a las 4 hrs de la prueba de equilibrio peritoneal.	Cuantitativa continua	Tasa CrD/CrP
Tipo de transporte peritoneal	Clasificación del transporte peritoneal en base a la tasa de CrD/CrP del PEP.	Ordinal	Alto, promedio alto, promedio bajo Bajo
Kt/V urea	Aclaramiento total de urea (renal y peritoneal) a la semana.	Cuantitativa continua	Sin unidades de medición.
Creatinina sérica y del dializado	Niveles de creatinina en suero y en líquido de diálisis.	Cuantitativa continua	mg/dl.
BUN sérico y del dializado	Niveles de nitrógeno ureico en suero y en líquido de diálisis.	Cuantitativa continua	mg/dl.
Glucosa sérica y del dializado	Niveles de glucosa en suero y en líquido de diálisis	Cuantitativa continua	mg/dl.
Triglicéridos	Niveles de triglicéridos en suero.	Cuantitativa continua	mg/dl.
LDL	Niveles de lipoproteínas de baja densidad en suero.	Cuantitativa continua	mg/dl
Albúmina	Niveles de albúmina en suero.	Cuantitativa continua	gr/dl.
Hipertensión arterial (HTA)	Uso de antihipertensivos o presión sistólica \geq 140 y/o presión diastólica \geq 90 mmHg	Nominal	Dicotómica: Sí o No.
Grado de HTA	Severidad de la HTA de acuerdo al nivel de presión según el JNC7.	Ordinal.	Normal., prehipertension, grado 1, grado 2.
TA normal	Presión sistólica \leq 120 y diastólica \leq 80 mmHg	Nominal	Dicotómica. Si o No.
Pre hipertensión	Presión sistólica \geq 120 y \leq 139 mmHg y/o diastólica \geq 80	Nominal	Dicotómica: Sí o No.

	y ≤ 89 mmHg		
HTA grado 1	Presión sistólica ≥ 140 y ≤ 159 mmHg y/o diastólica ≥ 90 y ≤ 99 mmHg	Nominal	Dicotómica: Sí o No.
HTA grado 2	Presión sistólica ≥ 160 mmHg y diastólica ≥ 100 mmHg	Nominal	Dicotómica: Sí o No.
DM	Diagnóstico de diabetes ya establecido previamente.	Nominal	Dicotómica: Sí o No.
Edema	Evidencia clínica de retención hídrica en tejidos blandos.	Nominal	Dicotómica: Sí o No.
Tiempo de duración en diálisis	Número de meses en terapia sustitutiva al momento de cada valoración clínica.	Cuantitativa continua.	Número de meses
Enfermedad renal original	Nombre de la enfermedad que lo llevó a IRCT.	Nominal	DM, HTA, ERPAD, gota, Glomerulonefritis, otras.
Comorbilidad	Enfermedades ya conocidas y reportadas en el expediente.	Nominal.	Nombre de la(s) enfermedad(es).
Dislipidemia	Triglicéridos ≥150 mg/dl y/o LDL mayor de 100 mg/dl.	Nominal.	Dicotómica: Sí o No.
IMC	Peso en kg/(talla en m) ²	Cuantitativa continua	kg/m ²
Composición corporal	Proporción de los diferentes componentes corporales: masa grasa, masa libre de grasa y agua, medidos por vectores de bioimpedancia eléctrica.	Cuantitativa continua	Porcentajes.
Volumen de diálisis	Volumen de diálisis utilizado por el paciente en 24 hrs.	Cuantitativa continua	Litros/día.
Concentración del dializado	Concentración promedio de la solución dializante / litro.	Cuantitativa continua	Concentración (%)/ litro.
Pérdida de seguimiento	Cuando falta a 2 citas consecutivas a pesar de ser localizado.	Nominal	Dicotómica: Sí o No.
Cambio de modalidad TS	El paso a hemodiálisis o trasplante renal.	Nominal	Dicotómica: Sí o No.
Muerte	Caso de muerte corroborada.	Nominal	Dicotómica: Sí o No.

k) Procedimientos.

Captación de pacientes.

Los pacientes fueron captados en la consulta externa de terapia sustitutiva, en la cual se les da seguimiento a los pacientes con IRCT en diálisis peritoneal activos en el Instituto.

Invitación y firma del consentimiento informado:

Una vez captado a un paciente potencial para el estudio, se les explicó al paciente y a un familiar los objetivos de la investigación y el seguimiento de los pacientes. Se les otorgó por escrito toda la información acerca del estudio y una vez conseguida la firma de aceptación del paciente y un familiar fueron ingresados al estudio.

Determinación de la sobrecarga hídrica mediante bioimpedancia eléctrica:

Se realizó con un equipo BODYSTAT QuadScan 4000 multifrecuencia, LTD, FL- USA. El paciente se colocó en decúbito supino, con los brazos a los lados de su cuerpo sin tocarlo, con sus piernas extendidas y ligeramente separadas. Se colocaron electrodos desechables en la cara dorsal de la muñeca (entre la prominencia distal del radio y cúbito) y la cara anterior del tobillo ipsilateral (entre el maleólo y el talón). Se aplicó una corriente eléctrica de 800 μ A a 500 KHz a través del electrodo distal y se captó la impedancia en el electrodo proximal, para determinar la resistencia y reactancia de los compartimientos corporales. Dicho procedimiento se realizó en forma basal a todos los pacientes. A los pacientes con sobrecarga hídrica se realizó en cada visita de seguimiento y hasta el final del estudio.

Medición de marcadores de inflamación:

Todos los marcadores inflamatorios fueron medidos en suero mediante el método de luminometría (Luminex) según especificaciones del fabricante, con una especificidad del 95-98% y variabilidad intra ensayo del 7-11% e inter ensayo del 8.2-14.6%.

Formación de los grupos de estudio:

Una vez conocido el estado de hidratación mediante vectores de bioimpedancia eléctrica en el estado basal, se formaron dos grupos, de acuerdo a las definiciones previamente establecidas:

Grupo 1: Pacientes con sobrecarga hídrica.

Grupo 2: Pacientes con estado de hidratación normal.

Maniobra de intervención:

Todos los pacientes fueron sometidos a un riguroso análisis para determinar las posibles causas de la sobrecarga hídrica, que consistió en:

- a. Evaluación nutricional incluyendo recordatorio de ingesta de 24 horas de líquidos y sólidos e importantemente de la ingesta de sodio en 24 horas.
- b. Determinación de diuresis residual en 24 horas.
- c. Determinación de el volumen de ultrafiltración peritoneal en 24 horas con el esquema habitual de diálisis, registrando las características del mismo en cuanto

a tiempos de permanencia y concentración del agente osmótico de cada una de las bolsas.

Todos los pacientes fueron sometidos a recomendaciones dietéticas a cargo de una nutrióloga del departamento, haciendo hincapié en la ingesta de líquidos y NaCl.

Todos los pacientes que presentaban volumen urinario residual mayor a 500 ml al día, fueron tratados con diurético de asa (furosemida) por vía oral a dosis-respuesta.

Intervención dialítica:

Debido a la diversidad de esquemas dialíticos y características individuales que presentaban los pacientes, una intervención protocolizada para optimizar sus condiciones clínicas y reducir la sobrecarga hídrica no fue factible, por lo que en cada caso se individualizó la intervención en relación al esquema actual de diálisis y características del transporte peritoneal; siendo los principios básicos de la intervención, inicialmente el aumento de la concentración del agente osmótico en las bolsas de diálisis y posteriormente el aumento en el número de recambios con bolsas de concentración al 4.25%.

Todos los pacientes fueron citados en forma periódica para valorar la respuesta del estado de hidratación mediante vectores de bioimpedancia eléctrica. En caso de no haberse corregido la sobrecarga hídrica, se continuó con el algoritmo previamente comentado.

Secuencia de procedimientos:

Medición de variables:

Todos los pacientes fueron valorados en la Unidad Metabólica del Instituto durante su seguimiento. En la visita inicial se obtuvo la información demográfica, de la enfermedad de base y comorbilidades del paciente. Se citaron a los pacientes con las bolsas de diálisis del día previo a la cita, con recolección de orina de 24 hrs. y ayuno mínimo de 4 horas. Para realizar los procedimientos que a continuación se detallan, el paciente tenía que presentar una glicemia menor de 250 mg/dl y no cursar con algún proceso infeccioso.

Con las bolsas de diálisis del día previo se calculó la depuración de creatinina en el dializado, Kt/V urea y se midió el volumen total ultrafiltrado. La orina de 24 hrs. del día previo fue utilizada para medir la depuración de creatinina endógena y volumen de

orina al momento de la valoración. Con estos últimos se obtuvo la suma de la depuración de creatinina en el dializado y la renal.

La secuencia de procedimientos que se realizó fue la siguiente:

Se drenó la cavidad peritoneal (15 a 20 minutos) y el líquido drenado se sumó a las bolsas de las 24 horas previas para medir volumen total de ultrafiltrado. Se tomó una alícuota del líquido de diálisis del día previo para la medición de creatinina y urea con la finalidad de realizar los cálculos antes referidos.

Se continuó con la toma de muestras sanguíneas para la determinación de TNF α , IL6, PCR, albúmina sérica, biometría hemática, además de glucosa, BUN y creatinina para el tiempo 0 de la prueba de equilibrio peritoneal.

Posteriormente se pesó y midió al paciente.

Después se realizó la evaluación de la composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica, aún con cavidad vacía.

Posteriormente se infundieron 2 Lts. de líquido de diálisis al 2.5% para la realización de la prueba de equilibrio peritoneal, el cual permaneció en cavidad durante 4 hrs.

Durante estas 4 horas se completaron las mediciones antropométricas, se realizó la entrevista nutricional y la valoración clínica completa.

Se tomaron muestras de líquido peritoneal a las 2 y 4 hrs. de infundir el líquido peritoneal y una nueva muestra de sangre a las 4 hrs. de infundir el líquido peritoneal, para la determinación de creatinina y glucosa séricas y del líquido de diálisis para calcular la relación dializado/plasma de creatinina a las 4 hrs. de la prueba de equilibrio peritoneal.

Dichos procedimientos se realizaron en la consulta inicial y al final del estudio (corrección de la sobrecarga hídrica corroborada por vectores de bioimpedancia eléctrica) a excepción de la prueba de equilibrio peritoneal, la cual fue realizada únicamente en la visita inicial.

Las mediciones para determinar el estado nutricional así como el estudio de bioimpedancia fueron realizados por miembros del equipo de nutriología del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Las valoraciones clínicas y ajustes de la terapia dialítica estuvieron a cargo de los investigadores nefrólogos participantes en el estudio.

Para eventos adversos importantes durante el seguimiento, los pacientes tenían comunicación con los nefrólogos participantes en el estudio. En caso de faltar a sus citas, cualquier persona del equipo participante se encargó de localizar a los pacientes.

1).- Análisis de la información.

La información fue captada en hojas diseñadas ex profeso. Esta información fue capturada y analizada en el paquete estadístico SPSS v.13.

Se utilizó estadística descriptiva con proporciones, medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de las variables; para aquellas con distribución normal, se utilizaron medias y desviación estándar; cuando presentaban distribución no paramétrica se utilizaron medianas y cuartiles 25-75%.

Para comparaciones entre grupo 1 y 2, se utilizó la prueba de X^2 para proporciones y T de Student para muestras independientes en caso de variables continuas con distribución normal o la prueba de U de Mann Whitney en caso de distribución no paramétrica.

Para comparaciones antes/después, se utilizó X^2 de McNemmar para proporciones y T de Student pareada para variables continuas de distribución normal o la prueba de rangos señalados de Wilcoxon.

VII.-Aspectos éticos.

El protocolo fue sometido y aceptado al comité de ética del Instituto con número de registro 1637. Se obtuvo en todos los casos la firma del consentimiento informado. La investigación corresponde a una **investigación con riesgo mínimo** para el paciente, según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de nuestro país (CAPITULO I / TITULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos).

VIII.-Financiamiento:

El protocolo fue financiado por el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

IX. RESULTADOS

1.-Características generales:

Se estudiaron un total de 37 pacientes, con edad promedio de 52 ± 18 años, de los cuales el 62.1% (n=23) eran del sexo masculino. La principal causa de la enfermedad renal crónica (ERC) fue la diabetes mellitus en el 40.5% (n=15) de los casos y las dos modalidades de diálisis peritoneal empleadas fueron: la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) en 21 casos (56.8%) y la diálisis peritoneal automatizada (DPA) en 18 casos (43.2%). El resto de características generales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.-Características generales de los pacientes

Variable	n=37	%
Edad (años/DE)	52±18	
Sexo (M/F)	23/14	62.1/37.8
Causa de la ERC		
Diabetes Mellitus 2	15	40.5%
Otras	8	21.6%
Hipertensión arterial	6	16.2%
Desconocida	5	13.5%
Glomerulonefritis	3	8.1%
Modalidad de diálisis		
DPCA	21	56.8%
DPA	16	43.2%

ERC=Enfermedad renal crónica; DPCA=Diálisis peritoneal continua ambulatoria;
DPA= Diálisis peritoneal automatizada.

2.-Comparación de características generales entre grupos:

Del total de los 37 pacientes estudiados; el 62.2% (n=23) tuvo el diagnóstico de sobrecarga hídrica en la bioimpedancia eléctrica basal (grupo 1) y el restante 37.8 % (n=14) presentó un estado de hidratación normal (grupo 2) en la misma.

Al comparar las características generales entre los grupos, se observó que la ERC secundaria a diabetes mellitus fue más frecuente en el grupo 1 (56.5% vs 14.3%

p=0.02). En el resto de las características generales que se muestran en la tabla 2 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2.-Comparación de las características generales entre grupos.

Variable	Sobrecarga hídrica n=23 n(%)	Normales n=14 n(%)	P
Edad (años±DE)	56±16	46±19	0.09
Sexo (M)	14(60.9)	9(64.3)	0.88
Etiología de la ERC			
Diabetes Mellitus 2	13(56.5)	2(14.3)	0.02
Otras	5(21.7)	3(21.4)	0.69
Hipertensión arterial	3(13)	3(21.4)	0.83
Desconocida	1(4.3)	4(28.6)	0.11
Glomerulonefritis	1(4.3)	2(14.3)	0.65
Modalidad de diálisis			
DPCA	13(56.5)	8(57.1)	0.76
DPA	10(43.5)	6(42.9)	0.76
Tiempo en diálisis (meses)	39±34	23±14	0.11

ERC=Enfermedad renal crónica; DPCA=Diálisis peritoneal continua ambulatoria;
DPA= Diálisis peritoneal automatizada.

3.-Comparación de las características dialíticas entre grupos:

Al comparar las principales características dialíticas entre grupos, se observó que la DPCA fue la modalidad dialítica más frecuente en ambos grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (56.6 vs 57.1% p=0.76).

Los pacientes con estado de hidratación normal utilizaban más frecuentemente esquemas de diálisis únicamente a base de soluciones de glucosa al 1.5% (42.9% vs 14.7%; p=0.19), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. Por otro lado, los pacientes con sobrecarga hídrica utilizaban más frecuentemente esquemas de diálisis con combinaciones de soluciones de diálisis de glucosa al 1.5% con soluciones de glucosa al 2.5% y 4.25% (82.6% vs 57.1%; p=0.19), sin ser estadísticamente significativo.

En relación al tipo de transporte peritoneal, se observó una proporción menor de pacientes con transporte peritoneal bajo en el grupo con sobrecarga hídrica (52.2 vs 92.9% $p=0.02$) y todos los pacientes con transporte peritoneal alto pertenecían a este grupo (4 vs 0 $p=0.74$). Finalmente, se observó menor volumen de orina residual (0.29 ± 0.33 vs 0.79 ± 0.78 L/día $p=0.01$) y FRR (2.01 ± 2.69 vs 4.04 ± 3.88 ; $p=0.07$ tendencia estadística) en los pacientes del grupo con sobrecarga hídrica. No se encontraron diferencias con relación al volumen de ultrafiltración entre los grupos. El resto de las características dialíticas comparadas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.-Comparación de las características dialíticas entre pacientes con sobrecarga hídrica y pacientes con estado de hidratación normal.

Variable	Sobrecarga hídrica n=23	Normales n=14	P
	n(%)	n(%)	
Modalidad de diálisis			
DPCA	13(56.5)	8(57.1)	0.76
DPA	10(43.5)	6(42.9)	0.76
Tipo de bolsas			
Glucosa 1.5%	4(14.7)	6(42.9)	0.19
Glucosa 2.5%	7(30.4)	2(14.3)	0.47
Glucosa 1.5 y 2.5%	11(47.8)	6(42.9)	0.96
Glucosa 1.5 y 4.25%	1(4.3)	0(0)	0.79
Transporte peritoneal			
Bajo	12(52.2)	13(92.9)	0.02
Promedio Bajo	7(30.4)	1(7.1)	0.21
Promedio alto	3(13)	0(0)	0.43
Alto	1(4.3)	0(0)	0.79
Ultrafiltrado total (L/día)	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.43	0.96
FRR (ml/min)	2.01 ± 2.69	4.04 ± 3.88	0.07
VRO (L/día)	0.29 ± 0.33	0.79 ± 0.78	0.01

DPCA= Diálisis peritoneal continua ambulatoria; DPA= Diálisis peritoneal automatizada; FRR= Función residual; VRO= Volumen residual de orina

4.-Comparación de características de laboratorio entre grupos:

Al comparar los principales parámetros de laboratorio entre grupos, se observó una cifra menor de albúmina sérica (2.9 ± 0.4 vs 3.1 ± 0.3 mg/dl $p=0.04$) y calcio sérico (8.8 ± 0.6 vs 9.4 ± 0.5 mg/dl $p=0.01$) en el grupo 1. Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros que se muestran en la tabla 4, incluyendo el Kt/V residual (0.35 ± 0.5 vs 0.61 ± 0.8 $p=0.24$), Kt/V peritoneal (1.93 ± 0.8 vs 1.71 ± 0.4 $p=0.34$) y Kt/V total (2.24 ± 1.1 vs 2.36 ± 1.0 $p=0.73$).

Tabla 4.-Comparación de características de laboratorio entre pacientes con sobrecarga hídrica y pacientes con estado de hidratación normal.

Variables	Sobrecarga hídrica n=23	Normales n=14	P
	X±DE	X±DE	
Hb (gr/dl)	11.1±2.1	11.7±1.4	0.34
BUN (mg/dl)	59.1±20.4	52.9±18.3	0.36
CrS (mg/dl)	11.4±5	10.4±4.8	0.54
Na (mEq/L)	136.8±3.8	136.9±2.6	0.93
K (mEq/L)	4.7±0.9	4.3±0.5	0.15
CO2	23.6±3.8	23.4±1.3	0.85
IS de ferritina (%)	26.2±12.3	27.4±9.7	0.76
Ferritina sérica	282.3±56.9	287.4±97.7	0.33
Albúmina (gr/dl)	2.9±0.4	3.1±0.3	0.04
Ca (mg/dl)	8.8±0.6	9.4±0.5	0.01
P (mg/dl)	6.0±1.9	5.4±1.6	0.39
PTH	503.8±411	710.7±664	0.24
Colesterol sérico (mg/dl)	181.5±45	184.2±36	0.85
KtV residual (L/semana)	0.35±0.5	0.61±0.8	0.24
KtV peritoneal (L/semana)	1.93±0.8	1.71±0.4	0.34
KtV total (L/semana)	2.24±1.1	2.36±1.0	0.73
PNA _n (gr/kg/día)	0.94±0.5	0.95±0.20	0.94
PAM (mmHg)	101±16	101±22	0.98

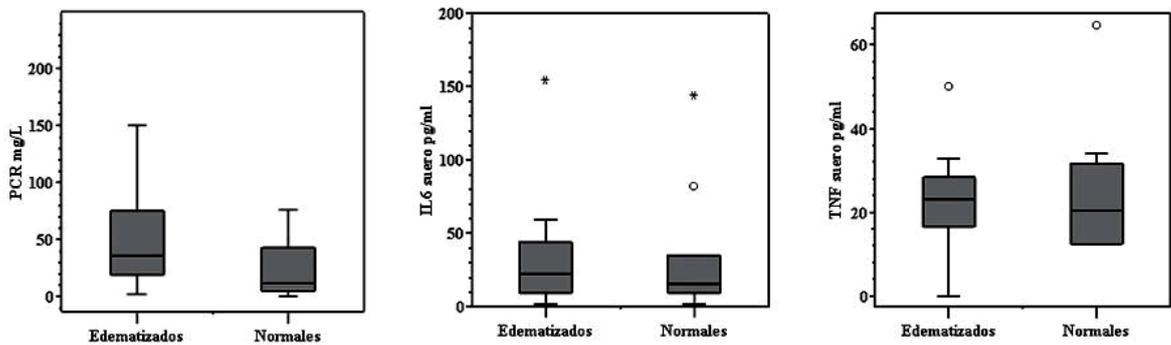
PNA_n= Tasa de aparición de nitrógeno ureico normalizada; PAM= Presión arterial media.

5.-Comparación de marcadores inflamatorios entre grupos:

Al comparar los marcadores inflamatorios entre grupos, se observó una concentración mayor de PCR (61.37 ± 74.1 vs 32.6 ± 37.9 mg/L $p=0.18$) e IL6 séricos

(41.7 ± 68.5 vs 30.3 ± 38.9 pg/ml $p=0.57$) en los pacientes del grupo 1, sin ser estadísticamente significativa. Por otro lado, esta tendencia no se observó con las concentraciones séricas del $\text{TNF}\alpha$ (22.1 ± 10.7 vs 24 ± 14.3 ; $p=0.64$) (Figura 1).

Figura 1.-Comparación de marcadores inflamatorios entre pacientes edematizados y normales



6.-Correlación entre el estado de hidratación, marcadores inflamatorios y nutricionales:

El estado de hidratación fue valorado mediante la longitud del vector (LV) de impedancia bioeléctrica, el cual guarda una relación inversa con el estado de hidratación, es decir, a menor LV mayor agua corporal y viceversa. Por otro lado, el ángulo de fase de dicho vector se relaciona en forma directa con el estado nutricional de los pacientes, es decir, a mayor ángulo de fase, mejor estado nutricional y viceversa. En este sentido, la tabla 5 muestra la matriz de correlaciones entre marcadores inflamatorios (PCR, IL6 y $\text{TNF}\alpha$), nutricionales (albúmina y AF) y de hidratación (LV).

Tabla 5.-Matriz de correlación entre marcadores inflamatorios, nutricionales y estado de hidratación.

	PCR	IL6***	TNF	Alb	AF	FRR	VRO	LV
PCR	1	0.2	0.08	-0.02	-0.39*	-0.15	-0.2	0.22
IL6	0.2	1	0.25	-0.31*	-0.36 *	-0.42	-0.44**	0.07
TNF	0.08	0.25	1	0.15	0.03	0.08	0.08	-0.04
Alb	-0.02	-0.31*	0.15	1	0.60**	0.40*	0.40*	0.08
AF	-0.39*	-0.36*	0.03	0.60**	1	0.40*	0.54**	0.08
FRR	-0.15	-0.42*	0.08	0.40*	0.40*	1	0.81**	0.05
VRO	-0.2	-0.44**	0.08	0.40*	0.54**	0.81**	1	0.05
LV	0.22	0.07	-0.04	0.08	0.08	-0.03	0.05	1

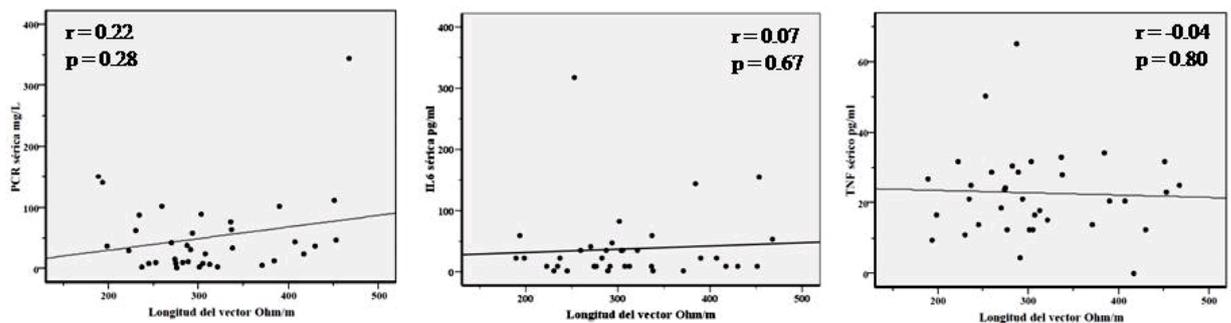
* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). ** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

***Correlación con Spearman, el resto de correlaciones son mediante Pearson. Alb = Albúmina; AF=Ángulo de fase del vector; VRO=Volumen residual de orina; FRR= Función renal residual; LV= Longitud del vector de impedancia.

Con relación al estado de hidratación, no se observó una correlación entre la LV y los marcadores inflamatorios (PCR $r = 0.22$; IL6 $r = 0.07$; TNF α $r = -0.04$) y tampoco con los marcadores nutricionales (albúmina $r=0.08$; AF $r=0.08$).

Con respecto a los marcadores inflamatorios, se observó una correlación negativa entre la PCR y el AF ($r = -0.39$; $p<0.05$). La IL6 presentó una correlación positiva con la concentración sérica de TNF α ($r = 0.39$; $p<0.05$) y negativa con la concentración sérica de albúmina ($r = -0.31$; $p<0.05$) y ángulo de fase ($r = -0.36$; $p<0.05$) (Figura 2).

Figura 2.-Correlación entre la longitud del vector y los marcadores inflamatorios.



La concentración sérica del TNF α no presentó fuerte correlación con el resto de los marcadores inflamatorios (PCR $r=0.08$; IL6 $r=0.25$) y tampoco con los marcadores nutricionales (albúmina $r=0.15$; AF $r=0.03$).

El volumen residual de orina presentó una correlación negativa con los niveles séricos de IL6 ($r = -0.44$; $p<0.01$) y positiva con la cifra de albúmina sérica ($r = 0.40$; $p<0.05$) y AF ($r = 0.54$; $p<0.01$). Finalmente, no se observó correlación entre este y el resto de marcadores inflamatorios (PCR $r=-0.20$ $p=NS$; TNF $r=0.08$) (Figura 2). La FRR presentó el mismo comportamiento, tuvo una correlación negativa únicamente con IL6 ($r = -0.42$; $p<0.05$) y positiva con albúmina sérica ($r =0.40$; $p<0.05$) y AF ($r = 0.40$; $p<0.05$).

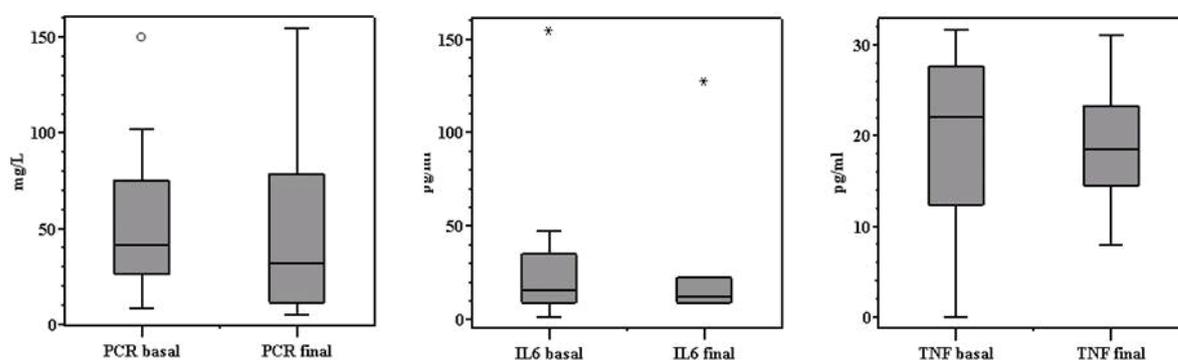
7.-Impacto de la corrección de la sobrecarga hídrica sobre los marcadores inflamatorios:

Un total de 23 pacientes con el diagnóstico de sobrecarga hídrica en la bioimpedancia basal fueron incluidos en la fase prospectiva del estudio, la cual consistió en modificaciones de tipo dietéticas y dialíticas encaminadas a la normalización del estado de hidratación en estos pacientes. Once pacientes fueron eliminados, de los cuales 5 pacientes se perdieron durante el seguimiento; dos pacientes más fueron sometidos a trasplante renal, otros 2 presentaron complicaciones infecciosas (peritonitis refractaria y pie diabético), un paciente por problemas de medición de las citocinas y uno más falleció durante el seguimiento. Un total de 10 pacientes concluyeron el estudio en forma satisfactoria y 2 más presentaron mejoría importante en su estado de hidratación muy cercano a la zona de normalidad, por lo que 12 pacientes fueron incluidos en el análisis.

Se observó una disminución de 2.1 ± 61.3 mg/L (54.1 ± 41.5 vs 51.9 ± 50.3 mg/L; $p=0.91$) en la concentración de PCR sérica una vez corregida la sobrecarga hídrica. La

misma tendencia fue observada con IL6 sérica, con una disminución de 5.7 ± 14.5 pg/ml (29.7 ± 42 vs 23.9 ± 23.9 pg/ml; $p = 0.19$) en su concentración sérica una vez corregida la sobrecarga hídrica; sin embargo, en ambos casos las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por otro lado, las concentraciones séricas de FNT α permanecieron sin cambios (19.3 ± 10.3 vs 19.2 ± 6.7 ; $p=0.96$) (Figura 3) al final del estudio.

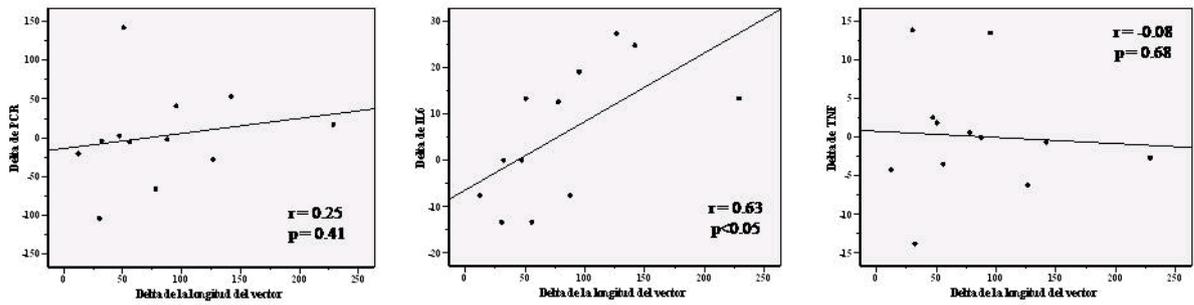
Figura 3.- Comparación de marcadores inflamatorios en forma basal (edematizados) y al final del estudio (euvolemia).



Para investigar la asociación entre la corrección de la sobrecarga hídrica y la disminución de los marcadores inflamatorios, se correlacionaron las deltas de la longitud del vector ($dLV = \text{longitud final} - \text{longitud basal}$) con las deltas de los marcadores inflamatorios ($dPCR/dIL6/dTNF = \text{concentración basal} - \text{concentración final}$). En este sentido, una delta positiva de la LV indica aumento en la longitud del mismo, lo que se traduce en una disminución del agua corporal y viceversa. Por otro lado, una delta positiva en los marcadores inflamatorios, nos indica una disminución de la concentración sérica y viceversa.

Como se muestra en la figura 4, se observó una correlación positiva entre la dLV y la dIL6 ($r = 0.63$; $p < 0.05$), sin embargo, esta fuerza de asociación no fue observada con la dPCR ($r = 0.25$; $p = \text{NS}$) y dTNF α ($r = -0.08$; $p = \text{NS}$).

Figura 4.- Correlaciones entre la delta de la LV y las deltas de los marcadores inflamatorios.



Finalmente se observó una fuerte asociación entre la dLV y la dTAM ($r = 0.77$; $p < 0.01$), lo que se tradujo en una disminución de la TAM de 15 ± 20 mmHg (101 ± 14 vs 85 ± 15 mmHg; $p = 0.01$) en los pacientes, una vez corregida la sobrecarga hídrica.

X.-DISCUSIÓN:

Actualmente existen datos en la literatura que apoyan la existencia de una relación entre el estado de hidratación y la inflamación en pacientes en diálisis peritoneal. Koninngs y cols. informaron en un estudio transversal en 37 pacientes en DP, una correlación positiva entre los niveles séricos de PCR y el agua extracelular medida por el índice de ECW/talla ($r=0.54$; $p<0.0001$) y el ECW/SC ($r=0.43$; $p=0.007$). También informaron que los valores más altos de PCR fueron observados en aquellos pacientes que presentaban mayor grado de sobrecarga hídrica (61).

En nuestro trabajo se documentó una mayor concentración sérica de los marcadores inflamatorios PCR (61.37 ± 74.1 vs 32.6 ± 37.9 mg/L $p=0.18$) e IL6 séricos (41.7 ± 68.5 vs 30.3 ± 38.9 pg/ml $p=0.57$) en pacientes con sobrecarga hídrica en comparación con aquellos con estado de hidratación normal; sin embargo no fueron estadísticamente significativas, dada la baja potencia de nuestro estudio para encontrar dichas diferencias (poder para PCR del 27% e IL6 del 8.2%).

Por otro lado, Martínez y cols. informaron en un estudio transversal de 30 pacientes en DP, una correlación entre los niveles séricos de PCR con el diámetro de la vena cava inferior como medida de expansión del volumen intravascular, aunque no se presentó con el volumen sanguíneo medido con albúmina marcada con radioactividad y tampoco con el agua corporal total medida por bioimpedancia eléctrica (62). Finalmente, Ávila y cols. realizaron un estudio transversal y multicentrico en México, en el cual investigaron la prevalencia y los determinantes de inflamación definida por PCR sérica mayor a 3.0 mg/L en un total de 183 pacientes en DP. La inflamación se documentó en el 80.3% de los pacientes. Al comparar los pacientes inflamados con los no inflamados, se observó que los primeros presentaron un porcentaje mayor de agua extracelular determinada por el índice ECW/TBW, lo cual fue estadísticamente

significativo únicamente en el sexo masculino. Por otro lado, en el análisis multivariado para investigar la relación de múltiples factores con la concentración sérica de PCR, únicamente el índice ECW/TBW se asoció en forma independiente con elevación de la misma (17).

Los mecanismos por los cuales la expansión del líquido extracelular podría causar inflamación en pacientes en DP pueden ser similares a los que se observan en pacientes con caquexia cardíaca (63-65). Estos mecanismos incluyen la activación del sistema inmunológico y la traslocación bacteriana/toxinas desde el intestino edematizado hacia la sangre, lo cual estimula la síntesis de citocinas inflamatorias (56,66). Por otro lado, ésta relación sobrecarga hídrica-inflamación parece tener un sentido bidireccional, es decir, la expansión del LEC puede ser el origen del proceso inflamatorio y viceversa, ya que la inflamación puede incrementar la permeabilidad peritoneal, lo que puede condicionar retención hídrica y expansión del LEC (17).

La prevalencia de un estado inflamatorio en pacientes en DP es variable de acuerdo a la región del mundo estudiada. En países industrializados se ha documentado en base a la cifra sérica de la PCR hasta en el 15-50% de los pacientes y entre el 64 al 80% en nuestro país (17,67,68). Si bien nuestro estudio no permite reportar la prevalencia de pacientes inflamados en nuestra población de diálisis, resalta de manera importante el grado de inflamación, inclusive en aquellos pacientes con un estado de hidratación normal. Las concentraciones promedios se encuentran por arriba de los valores informados por otros autores en otros países y por Cueto y cols. en nuestro país (69). Esto se puede explicar por las diferencias en los métodos utilizados para la medición de las citocinas y nuevamente se comprueba la gran variabilidad interindividual que presentan estos marcadores inflamatorios.

La alta prevalencia de un estado inflamatorio en nuestro país podría ser explicada por una elevada prevalencia de diabetes mellitus como causa de la ERC. La diabetes mellitus dificulta mantener un adecuado balance hídrico debido a la mayor frecuencia de transporte peritoneal alto en estos pacientes, agravado por la utilización en la mayoría de los casos, de soluciones de diálisis a base de glucosa debido a la baja disponibilidad de soluciones base de icodextrina en nuestro país (70,71). Este planteamiento explicaría en forma parcial la mayor proporción de pacientes diabéticos observados en el grupo con sobrecarga hídrica (56.5 vs 14.3%; $p=0.02$) en nuestro estudio, sin embargo, no se observó una mayor frecuencia de transporte peritoneal alto en pacientes con diabetes mellitus y sobrecarga hídrica (50% vs 50%; $p=NS$), lo que nos indica que además de la diabetes existen otros factores explicativos, los cuales serán discutidos más adelante.

En un meta análisis recientemente publicado, se estudió la relación entre el tipo de transporte peritoneal y mortalidad, documentándose un riesgo de muerte de 45.7 y 77.3 mayor para los pacientes con transporte promedio alto y alto respectivamente en relación con los pacientes con transporte peritoneal bajo (51). La explicación clásica de la mortalidad elevada en estos pacientes, es el ciclo vicioso de sobrecarga hídrica secundaria a falla de ultrafiltración, que condiciona hipertensión arterial, hipertrofia ventricular y consecuentemente mayor mortalidad cardiovascular. Sin embargo, actualmente se ha comprobado en algunos estudios, que los pacientes con transporte peritoneal alto tienen mayores niveles séricos del IL6 y FNT α en relación con los transportadores bajos, lo cual nos indica un mayor estado de inflamación, que podría explicar la diferencia en la mortalidad entre estos dos grupos de pacientes (52). En este sentido, en nuestro estudio se documentó una proporción mayor de pacientes con transporte peritoneal bajo en pacientes con estado de hidratación normal (92.9 vs

52.2%; $p=0.02$) y todos los pacientes con transporte peritoneal alto (17.4 vs 0% $p=NS$) se encontraron en el grupo con sobrecarga hídrica. Por otro lado, aquellos pacientes con transporte peritoneal alto (promedio alto/alto) tuvieron mayores concentraciones séricas de IL6 en relación con pacientes con transporte peritoneal bajo (bajo/promedio bajo) (92.6 vs 30.7 pg/ml; $p=0.04$), lo cual no se observó con la PCR (38.0 vs 51.9 mg/L; $p=0.68$) y TNF (21.5 vs 22.9; $p=0.83$).

Konings y cols. demostraron el impacto de la FRR en el balance de líquidos en pacientes en diálisis peritoneal. Aquellos pacientes con una TFG < 2 ml/min/1.73m² SC tuvieron una expansión mayor del volumen extracelular que aquellos pacientes con una TFG > 2 ml/min/1.73m² SC (61). Esto concuerda con lo observado en nuestro estudio; los pacientes con sobrecarga hídrica presentaron una función renal residual (2.01 ± 2.69 vs 4.04 ± 3.88 ; $p=0.07$; tendencia estadística) y volumen de orina residual menores (0.29 ± 0.33 vs 0.79 ± 0.78 L/día; $p=0.01$) que los pacientes con un estado de hidratación normal, sin observarse diferencias en el volumen de ultrafiltrado (1.1 ± 0.5 vs 1.1 ± 0.43 L/día; $p=0.96$) entre los grupos.

En el análisis de la relación que guardan los marcadores nutricionales, inflamatorios y de hidratación; en el presente estudio no se demostró una fuerte correlación entre el estado de hidratación medida por la longitud del vector de bioimpedancia eléctrica y la concentración sérica de los marcadores inflamatorios (PRC $r = 0.22$; IL6 $r = 0.07$; TNF α $r = -0.04$). Éste comportamiento podría ser explicado por la existencia de una correlación no lineal entre estas variables, por lo que el modelo general lineal no es suficiente para explicar la asociación entre las variables. Otra explicación sería que las concentraciones elevadas de los marcadores inflamatorios se deban a múltiples y diversas causas (comorbilidades, tipo de transporte peritoneal, tipo de soluciones, FRR, etc...) y no exclusivamente a la sobrecarga hídrica de los pacientes.

Finalmente, trabajos previos han sugerido una asociación entre la expansión del líquido extracelular e inflamación definida por una elevación de la PCR. Sin embargo, estos presentan ciertas debilidades en los índices y métodos utilizados para medir el estado de hidratación, sobre todo en pacientes con sobrecarga hídrica y desnutrición, como son las estimaciones hechas por bioimpedancia convencional o índices como ECW/TBW. En este sentido, la utilización de los vectores de impedancia bioeléctrica para determinar el estado de hidratación constituye una fortaleza de nuestro estudio, ya que éste método cuenta con una sensibilidad y especificidad del 100 y 92% respectivamente para el diagnóstico de sobrecarga hídrica, con una correlación de 0.9 entre este método y los métodos considerados estándar de oro (72-74).

Desde hace algunos años, un estado de inflamación crónico ha sido propuesto como una de las principales causas de desnutrición en los pacientes en diálisis. En este sentido, en nuestro trabajo se observó una correlación negativa entre IL6 y los marcadores nutricionales como albúmina sérica ($r = -0.31$; $p < 0.05$) y ángulo de fase ($r = -0.39$; $p < 0.05$). Por su parte, la PCR únicamente se correlacionó en forma negativa con el ángulo de fase ($r = -0.39$; $p < 0.05$) y no se observó este comportamiento con el TNF α .

Los mecanismos moleculares por los cuales la IL6 condiciona desnutrición son múltiples; la degradación de proteínas a nivel muscular, activación de catepsinas, inhibición de la secreción del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-I), así como promover un estado de desgaste similar al que se presenta en pacientes con cáncer (31-35). El sustento clínico que sugiere ésta relación se basa en estudios transversales, en los cuales el aumento de la concentración de IL6 predijo hipoalbuminemia y otros marcadores de desnutrición (75). Finalmente, Kaisu y cols. informaron que la pérdida de peso de los pacientes durante el seguimiento por 3 años fue mayor y la cifra de

albúmina sérica menor en aquellos pacientes en diálisis con niveles más altos de IL6 (34).

Una serie de factores sistémicos y locales relacionados al procedimiento de diálisis han sido asociados con inflamación sistémica en pacientes en diálisis peritoneal. En nuestro trabajo se observó una correlación negativa entre los niveles de IL6 y la función renal residual (FRR) ($r = -0.42$; $p < 0.05$) y el VRO ($r = -0.42$; $p < 0.05$), lo cual no fue observado con la PCR y TNF α . Esta relación inversa ha sido corroborada por otros autores, sobre todo en relación a PCR. Wang y cols. informaron una relación inversa entre la FRR e inflamación definida por PCR y moléculas solubles de adhesión vascular (sVCAM-1) en pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (76). Por otro lado, en pacientes incidentes en DP una menor FRR se asoció a mayor inflamación (67). En otro estudio se informó una relación inversa entre la función renal y marcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad renal crónica prediálisis (77).

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en esta relación inversa no han sido esclarecidos totalmente. Un mecanismo propuesto sostiene que la pérdida de la FRR o la uremia *per se* favorecen un estado inflamatorio debido a un incremento en el estrés oxidativo que condiciona activación de monocitos con la consecuente secreción de citocinas inflamatorias. Por otro lado, la participación de la función renal en el control de las concentraciones séricas de citocinas, quedó evidenciado por una depuración de citocinas alterada en ratas nefrectomizadas (78-80).

El objetivo principal de nuestro estudio fue valorar el impacto de la corrección de la sobrecarga hídrica en los marcadores inflamatorios. En la mayoría de los estudios publicados en este campo; el estado inflamatorio es definido por niveles séricos de PCR elevados y existe poca información sobre el comportamiento de la IL6 y el TNF

con relación a la corrección de la sobrecarga hídrica. Por otro lado, los métodos utilizados para medir el estado de hidratación son poco sensibles y específicos.

En nuestro estudio se observó una disminución en las concentración séricas de PCR (54.1 ± 41.5 vs 51.9 ± 50.3 ; $p=0.91$) e IL6 (29.7 ± 42 vs 23.9 ± 33.1 ; $p=0.19$), las cuales no fueron estadísticamente significativas dado el bajo poder del estudio para encontrar dichas diferencias (poder para PCR del 3.3% e IL6 del 27.4%). Sin embargo, se observó una correlación positiva entre la dLV (mejoría de la sobrecarga hídrica) y la dIL6 (disminución de la concentración) ($r = 0.63$; $p < 0.05$), lo que no se presentó con la dPCR ($r = 0.25$; $p = \text{NS}$) y la dTNF ($r = -0.08$; $p = \text{NS}$).

Cheng y cols. realizaron un estudio prospectivo en el cual compararon a un grupo de pacientes en diálisis peritoneal con una elevación progresiva del agua extracelular (ECW), frente a otro grupo de pacientes con una disminución progresiva del agua extracelular. El grupo con disminución del ECW mejoró sus parámetros nutricionales incluyendo la ingesta dietética y la evaluación global subjetiva, en comparación con el grupo con aumento en el ECW. Interesantemente los niveles de PCR aumentaron en el grupo con ECW elevada y mostró una tendencia descendente con la disminución del ECW (60). En el estudio de Ávila y cols. los pacientes sin inflamación presentaron mayor remoción peritoneal de sodio al día y mayor volumen de ultrafiltración peritoneal, lo que sugiere que una pobre remoción de sodio y líquido puede asociarse con inflamación (17).

En nuestro estudio se documentó una disminución de la presión arterial media (TAM) de 15 ± 20 mmHg con la corrección de la sobrecarga hídrica, lo que se tradujo en una reducción de la dosis o el número de medicamentos antihipertensivos en el 66.6% ($n=8$) de los pacientes. En este sentido, Constantijn y Cols. documentaron en un estudio transversal de 41 pacientes en DP, la presencia de sobrecarga hídrica mediante métodos

dilución hasta en el 40% de los casos. Reportaron además, una correlación positiva entre la sobrecarga hídrica e hipertensión arterial diastólica ($r = 0.53$ $p < 0.05$) y también con hipertrofia ventricular izquierda excéntrica ($r = 0.41$ $p < 0.05$) (53). Estos hallazgos han sido comprobados por otros investigadores, lo que refuerza la hipótesis del círculo vicioso sobrecarga hídrica, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular que condiciona una mortalidad cardiovascular elevada en estos pacientes. Gulay y cols. estudiaron en 46 pacientes en DP el efecto de la restricción de sal y el control estricto de líquidos sobre la función cardíaca valorada mediante ecocardiograma. Los resultados reportaron al inicio del estudio una hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el 21% de los pacientes. En estos, se documentó una regresión importante de la HVI después de 2 años de seguimiento así como una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica. Por otro lado, ninguno de los pacientes sin HVI basal desarrolló esta al final del estudio. Por lo que los autores concluyeron que el control estricto del volumen en estos pacientes mejoró la función cardíaca (54).

La hipótesis final que podemos emitir en base a todos estos resultados y con la prudencia estadística que implica el bajo poder del estudio es la siguiente; los pacientes con sobrecarga hídrica presentaron una mayor concentración sérica de PCR e IL6 en comparación con aquellos pacientes con un estado de hidratación normal. Este mayor grado de inflamación no se encontró fuertemente relacionado con el estado de hidratación, ya que probablemente ésta elevación de citocinas inflamatorias dependa más bien de múltiples factores, dentro de los cuales la FRR juega un papel importante. Sin embargo, la corrección de la sobrecarga hídrica puede disminuir las concentraciones séricas de IL6 (la principal citocina predictora de mortalidad) y mejorar el control de la presión arterial en estos pacientes.

- 58.-Levine B, Kalman J, Mayer L et al: Elevated circulation levels of tumor necrosis factors in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 1990; 323:236-241.
- 59.-Jones CH, Wells L, Stoves J et al: Can a reduction in extracellular fluid volume result in increased serum albumin in peritoneal dialysis patients? *Am J Kidney Dis* 2002; 39:872-875.
- 60.-Cheng L, Tang W, Wang T and cols: Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:891-902.
- 61.-Konings CJAM, Kooman JP, Schonk M, Dammers R, Cheriex E, Meulmans APP, et al. Fluid status, blood pressure and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22:477-87.
- 62.-Vicenté-Martínez M, Martínez-Ramírez L, Munoz R, Avila, M, Ventura MJ, Rodríguez E, et al. Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated with increased extracellular fluid volume. *Arch Med Res* 2004; 35:220-4.
- 63.-Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349:1050-3.
- 64.-Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 85:1364-73.
- 65.-Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90:464-70.
- 66.-Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1426-30.
- 67.-Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Qureshi AR, Lindholm B. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:590-7.
- 68.-Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood Purif* 2002; 20:454-8.
- 69.-Alfonso M, Cueto-Manzano, Enrique Rojas-Campos, Héctor R. Martínez-Ramírez, Isela Valera-González et cols. Can the inflammation markers of patients with high peritoneal permeability on continuous ambulatory peritoneal dialysis be reduced on nocturnal intermittent peritoneal dialysis? *Peritoneal Dialysis International*, Vol. 26, pp. 341-348.
- 70.-Su-Hernández L, Abascal-Macías A, Méndez-Bueno FJ, Amato D, Paniagua R. Epidemiologic and demographic aspects of peritoneal dialysis in México. *Perit Dial Int* 1996; 16:362-5.
- 71.-Cueto-Manzano AM, Correa-Rotter R. Is high peritoneal transport rate an independent risk factor for CAPD mortality? *Kidney Int* 2000; 57:314-20.
- 72.-Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G: A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int* 46: 534-539, 1994.
- 73.-Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G: Body fluid overload and bioelectrical impedance analysis in renal patients. *Miner Electrolyte Metab* 22: 76-78, 1996.
- 74.-Piccoli A, Brunani A, Savia G, Pillon L, Favaro E, Berselli ME, Cavagnini F: Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. *Int J Obesity* 22: 97-104, 1998.

- 75.-Bologa RM, Levine DM, Parker TS, et al: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32:1998:107-114.
- 76.-Wang AY, Lam CW, Wang M, Woo J, Chan IH, Lui SF, et al. Circulating soluble vascular cell adhesion molecule 1: relationships with residual renal function, cardiac hypertrophy, and outcome of peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4):715–29.
- 77.-Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(6): 1212–18.
- 78.-Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen KT, Capeillere-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161(5):2524–32.
- 79.-Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993; 150(5):2007–17.
- 80.-Yee A, Wang M. The heart of peritoneal dialysis:residual renal function. *Peritoneal Dial Int* 27;2007:116-24.

XI.-CONCLUSIONES:

Los pacientes en DP presentan una mortalidad elevada, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de muerte. Este comportamiento no resulta extraño, dada la alta prevalencia de factores de riesgos cardiovasculares tradicionales a los que se agregan otros factores propios de la enfermedad renal crónica con igual o mayor peso en el pronóstico. La inflamación y la sobrecarga hídrica constituyen dos de estos factores, los cuales se encuentran fisiopatológicamente relacionados y con alta prevalencia en estos pacientes. En el presente estudio se observó una correlación negativa entre la FRR y las concentraciones séricas de IL6, así como una correlación positiva entre la normalización del estado de hidratación y la disminución de la IL6, que actualmente constituye el mejor predictor inflamatorio de mortalidad en pacientes en diálisis. En base a estos hallazgos se deberá hacer mayor hincapié en la vigilancia del estado de hidratación y el tratamiento de la sobrecarga hídrica, así como en la preservación de la FRR en pacientes en DP.

XII.-BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-United States Renal Data System from the USRDS anual data report 2004. *Am J Kidney Dis.* 45 (suppl 1): S15-S28, 2005.
- 2.-Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limonés R, Rodríguez E, Avila-Díaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *kidney Int* 2005; 68 (suppl 97): s11-s17.
- 3.-Morbidity and mortality of dialysis. NIH consensus Statement 11:1-33 1993.
- 4.-Symonds T, Berzon R, Marquis P, et al: Clinical significance consensus meeting G. The clinical significance of quality-of-life results: Practical considerations for specific audiences. *Mayo Clin Proc* 77:572-583, 2002.
- 5.-Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(suppl 3): S112-19.
- 6.-National Kidney Foundation I, Kidney-Dialysis outcomes Quality Initiative: K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45, 2005 (suppl 1).
- 7.-Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 56:1136-1148,1999.
- 8.-Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-482,1990.
- 9.-Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E, et al: Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: Is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? *Am J Kidney Dis* 38 (suppl 1): S4-S7, 2001.
- 10.-Coresh J, Longenecker JC, Miller ER et al: Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9 (suppl 1):S24-S30, 1998.
- 11.-Kalantar-Zadeh K, Kopple JD: Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcomes in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38:1343-1350,2001.
- 12.-Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N et al: Reverse epidemiology: A spurious hypothesis or a hard reality? *Blood Purif* 23:57-63, 2005.
- 13.-Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kopple JD: Reverse epidemiology of blood pressure in dialysis patients. *Kidney Int* 67:2067-2068, 2005.
- 14.-Kalantar-Zadeh K: Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-caquexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is the next?. *Seminars in dialysis* 18:5:365-369, 2005.
- 15.-Young GA, Kopple JD, Lindholm B et al: Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: A international study. *Am J Kidney Dis* 17:462-471, 1991.
- 16.-Espinoza A, Cueto-Manzano AM, Velázquez-Alva C, et al. Prevalence of malnutrition in Mexican CAPD diabetic and non-diabetic patient. *Adv Perit Dial* 1996; 12: 302-306.
- 17.-Avila-Diaz M, Ventura MJ, Valle D, et al: Inflammation and extracellular volume expansion are related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:574-580.
- 18.-Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O: Novel approaches in an integrated therapy of inflammatory-associated wasting in end-stage renal disease. *Sem Dialysis* 17:505-515, 2004.
- 19.-Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al: Strong associated between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911, 1999.

- 20.-Bergström J, Heimbüger O, Lindholm B et al: Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients. (Abstract) *J Am Soc Nephrol* 1995;6:573.
- 21.-Non H, Lee SW, Kang SW et al: Serum C reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory dialysis peritoneal patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 18:387-394.
- 22.-Wang AY, Woo J, Lam CW et al: Is a single time point C-reactive protein predictive of outcomes in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1871-1879.
- 23.-Ridker PM, Rifai N, Rose L et al: Comparison of C reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557-1565.
- 24.-Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F et al: Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed investigators. Cardiovascular risk extended evaluation in dialysis patients. *J Hyertens* 2000; 18:1207-1213.
- 25.-Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal patients. *J Am Soc Nephrol* 2001. 12:1927-1936.
- 26.-Stompor T, Pasowicz M, Sulowicz W et al: An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and select markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 203-211.
- 27.-Gutridge DC, Mayo MW, Madrid LV et al: NF-KB induced loss of MyoD Messenger RNA: possible roll in muscle decay and cachexia. *Science* 2000; 289:2363-2365.
- 28.-Mitch WEJ, Bailey JL, Price SR: Mechanism causing muscle protelysis in uremia: the influence of insulin and cytokines. *Miner Electrolyte Metab* 1999 25:216- 219.
- 29.-Aguilera A, Codoceo R, Selgas R et al:Anorexigen (TNF alpha cholecystikinin) and orexigen (Neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal diálisis (PD) patients. Their relationships with nutritional parameters. *Nephrol Dial Trasnplant* 1998; 13; 1476-1483.
- 30.-Grunfeld C, Zhao C, Fuller J et al: Endotoxins and citokines induce expressions of leptin, the ob gen products in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infections. *J Clin Invest.* 1996; 97:2152-2157.
- 31.-Interluekin 6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 205:182-185.
- 32.-Strassman G, Fong M, Kenney JS et al: Evidence for the envolvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 1992; 89:1681-1684.
- 33.-Barbieri M, Ferruci L, Ragno E et al: Chronic inflammation and the effect of IGF-1 on the muscle strength and power in older persons. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 284: E481-E487.
- 34.-Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki S et al: Interleukin 6 may mediated malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 93-100.
- 35.-BHagat K, Vallance P: Inflammatory cytokines impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. 1997; 96:3042-3047.
- 36.-ZuckermanSH, O'Neal L: Endotoxin and GM.CSF- Mediated down regulation of machrophage apo E secretion is inhibited by a TNF specific monoclonal antibody. *J Leukoc* 1994; 55:743-748.
- 37.-Tintut Y, Patel J, Parhami F et al: Tumor necrosis factor alpha promotes in vitro calcifications of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 2000; 102:2636-2642.

- 38.-Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ et al: Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 102:1767-1772.
- 39.-Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al: Association of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106:506-512.
- 40.-Trozewski J, Torzewski M, Bower DE et al: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary artery. *Arterioscle Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1386-1392.
- 41.-Zwaka PT, Hombach V, Torzewski JC: C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 2001; 103:1194-1202.
- 42.-Wang CH, Li SH, Weisel RD et al: C-reactive protein up regulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107:1783-1790.
- 43.-Pereira BJ, Shapiro L, King AJ et al: Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45:890-896.
- 44.-Heberlin A, Urena P, Nguyen AT et al: Elevated circulating levels of interleukin -6 in patients with chronic failure. *Kidney Int* 1991; 39:954-960.
- 45.-Zemel D, Ten berger RJ, Koomen GC et al: Serum interleukin-6 continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients. *Nephron* 1993; 64:320-321.
- 46.-Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P et al: Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26:5-63.
- 47.-Fujimori A, Naito H, Miyazaki T et al: Elevation of interleukin 6 in the dialysate reflects peritoneal stimuli and deterioration of peritoneal function. *Nephron* 1996; 74:471-472.
- 48.-Davies SJ, Phillips L, Nasih PF et al: Peritoneal glucose exposure and changes in the membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1046-1051.
- 49.-Plum J, Hermann S, Fuscholler A et al: Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients related to dialysis settings and peritoneal transport properties. *Kidney Int Suppl* 2001; 78:S42-S47.
- 50.-Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 138-47.
- 51.-Brimble KS, Walker M, Margetts PJ et al: Metaanalysis: Peritoneal membrane transport, mortality and technique failure in dialysis peritoneal. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2591-2598.
- 52.-Pecoits-Filho R, Araújo MRT, Lindholm B et al: Plasma and dialysate IL6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1480-1486.
- 53.-Constantin JM, Kooman JP, Schonck M et al: Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22:477-482.
- 54.-Asci G, Özkahya M, Duman S et al: Volumen control associated with better cardiac function in long-term peritoneal dialysis peritoneal. *Perit Dial Int* 2006; 26:85-88.
- 55.-Pecoits-Filho R, Stenvinkel P et al: Chronic inflammation in peritoneal dialysis: The search for the holy grail. *Perit Dial Transpl* 2004; 24:327-339.
- 56.-Niebauer J, Volk H-D, Kemp M et al: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353:1838-1842.
- 57.-Anker SD, Coats AJ: Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115:836-847.

- 58.-Levine B, Kalman J, Mayer L et al: Elevated circulation levels of tumor necrosis factors in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 1990; 323:236-241.
- 59.-Jones CH, Wells L, Stoves J et al: Can a reduction in extracellular fluid volume result in increased serum albumin in peritoneal dialysis patients? *Am J Kidney Dis* 2002; 39:872-875.
- 60.-Cheng L, Tang W, Wang T and cols: Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:891-902.
- 61.-Konings CJAM, Kooman JP, Schonk M, Dammers R, Cheriex E, Meulmans APP, et al. Fluid status, blood pressure and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22:477-87.
- 62.-Vicenté-Martínez M, Martínez-Ramírez L, Munoz R, Avila, M, Ventura MJ, Rodríguez E, et al. Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated with increased extracellular fluid volume. *Arch Med Res* 2004; 35:220-4.
- 63.-Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349:1050-3.
- 64.-Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 85:1364-73.
- 65.-Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90:464-70.
- 66.-Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1426-30.
- 67.-Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Qureshi AR, Lindholm B. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:590-7.
- 68.-Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood Purif* 2002; 20:454-8.
- 69.-Alfonso M, Cueto-Manzano, Enrique Rojas-Campos, Héctor R. Martínez-Ramírez, Isela Valera-González et cols. Can the inflammation markers of patients with high peritoneal permeability on continuous ambulatory peritoneal dialysis be reduced on nocturnal intermittent peritoneal dialysis? *Peritoneal Dialysis International*, Vol. 26, pp. 341-348.
- 70.-Su-Hernández L, Abascal-Macías A, Méndez-Bueno FJ, Amato D, Paniagua R. Epidemiologic and demographic aspects of peritoneal dialysis in México. *Perit Dial Int* 1996; 16:362-5.
- 71.-Cueto-Manzano AM, Correa-Rotter R. Is high peritoneal transport rate an independent risk factor for CAPD mortality? *Kidney Int* 2000; 57:314-20.
- 72.-Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G: A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int* 46: 534-539, 1994.
- 73.-Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G: Body fluid overload and bioelectrical impedance analysis in renal patients. *Miner Electrolyte Metab* 22: 76-78, 1996.
- 74.-Piccoli A, Brunani A, Savia G, Pillon L, Favaro E, Berselli ME, Cavagnini F: Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. *Int J Obesity* 22: 97-104, 1998.

- 75.-Bologa RM, Levine DM, Parker TS, et al: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32:1998:107-114.
- 76.-Wang AY, Lam CW, Wang M, Woo J, Chan IH, Lui SF, et al. Circulating soluble vascular cell adhesion molecule 1: relationships with residual renal function, cardiac hypertrophy, and outcome of peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4):715–29.
- 77.-Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(6): 1212–18.
- 78.-Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen KT, Capeillere-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161(5):2524–32.
- 79.-Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993; 150(5):2007–17.
- 80.-Yee A, Wang M. The heart of peritoneal dialysis:residual renal function. *Peritoneal Dial Int* 27;2007:116-24.