



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



**“ASOCIACIÓN DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN CON LA
VELOCIDAD DE TRASPORTE PERITONEAL EN PACIENTES CON
DIÁLISIS PERITONEAL.”**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA
DRA. JESSICA NORIEGA FLORES

ASESOR DE TESIS:
DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARÍN

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: HJM 0261/17-R

CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. José Manuel Conde Mercado
Titular de la Unidad de Enseñanza
Hospital Juárez de México

Dra. Socorro Vital Flores
Profesora titular del Curso de Especialización en Nefrología
Hospital Juárez de México

Dr. En C. Fernando Arturo Reyes Marín
Asesor de Tesis, médico adscrito al servicio de Nefrología
Hospital Juárez de México

ÍNDICE

RESÚMEN.....	4
SUMMARY.....	7
AGRADECIMIENTOS.....	8
MARCO TEORICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
OBJETIVOS.....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN	48
CONCLUSIONES.....	52
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	
BIBLIOGRAFÍA.....	

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Existen diferentes causas por las cuales los pacientes con enfermedad renal crónica presentan un estado proinflamatorio como son el tipo de terapia de remplazo renal, la disminución de la función renal, la retención tanto de citoquinas, como de productos avanzados de glicosilación y otras moléculas pro-oxidantes contribuyen, en un círculo vicioso, a facilitar un entorno pro-inflamatorio a medida que la tasa de filtración glomerular disminuye, el tipo de transporte peritoneal. Se sabe que el transporte peritoneal alto o rápido se presenta en los pacientes que tienen una mayor tasa de transporte peritoneal de pequeños Solutos (PSTR) para creatinina, urea y sodio con la rápida absorción de glucosa esto se asocia con pérdida del gradiente osmótico y menor capacidad de ultrafiltración; lo que condiciona mayor riesgo de mortalidad.

OBJETIVO: Determinar si existe asociación entre la velocidad de transporte peritoneal con la concentración plasmática de IL-6, FNT-a y Proteína C Reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en terapia de remplazo renal con diálisis peritoneal.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, prospectivo, transversal. A partir del 1 Julio 2016 al 31 Marzo del 2017 tiempo comprendido entre la selección del tema de investigación hasta la presentación de resultados. La información recolectada se analizó con estadística descriptiva de acuerdo a métodos convencionales. Los datos que se evaluaron en escala nominal se describieron en términos de porcentajes o proporciones. La información se resumió en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas. Los datos que se evaluaron en escala numérica se describieron en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética y desviación estándar; o bien, en mediana o

rango intercuantil cuando fuese apropiado. Las variables de marcadores de inflamación se correlacionaron con el transporte peritoneal.

RESULTADOS: Se analizaron 68 pacientes con una media de edad de 48.5(\pm 17.3) años, 59% del genero masculino y 41% del genero femenino, el 54% se encontraban con equilibrio peritoneal promedio alto y un 28% con promedio rápido, concentraciones de VSG 50.45(\pm 22.33), PCR 2.84(\pm 1.75), IL-6 27.26 (\pm 21.0), TNF- α 45.39(\pm 23.79). Al realizar correlación entre transporte peritoneal y marcadores de inflamación PCR p= 0.352, VSG p= 0.256, IL6 p=0.73, TNF- α p=0.484. Se observa mayor concentración de marcadores pro inflamatorios en pacientes con transporte peritoneal rápido.

CONCLUSIONES: Se determino que si existe asociación entre la velocidad de transporte peritoneal con la concentración plasmática de IL-6, FNT-a, Velocidad de sedimentación Globular (VSG) y Proteína C Reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en terapia de remplazo renal con diálisis peritoneal, sin embargo no es estadísticamente significativo.

PALABRAS CLAVE: Diálisis peritoneal, Equilibrio Peritoneal, Transporte Rápido, Citosinas proinflamatorias.

SUMMARY

INTRODUCTION: There are different causes in which patients with chronic kidney disease have a proinflammatory state such as renal replacement therapy, renal function decline, retention of both cytokines, advanced glycosylation products and other pro-oxidant molecules in a vicious circle helps to provide a pro-inflammatory environment as the glomerular filtration rate decreases, the type of peritoneal transport, it is known that high or fast peritoneal transport occurs in patients who have a higher rate of peritoneal transport of small Solutes (PSTR) for creatinine, urea, and sodium with rapid glucose uptake this is associated with loss of osmotic gradient and lower capacity for ultrafiltration, so conditions more risk of mortality.

OBJECTIVE: To determine if there is an association between the peritoneal transport rate and the plasma concentration of IL-6, TNF- α and Protein C Reactive (CRP) in patients with chronic kidney disease who are renal in peritoneal dialysis.

MATERIAL AND METHODS: This is a descriptive, observational, prospective, cross-sectional study was carried out. From July 1, 2016 to March 3, 2017, the time between the selection of the research topic and the presentation of results. The information collected was analyzed with descriptive statistics according to conventional methods. Data that were evaluated on a nominal scale were described in terms of percentages or ratios. The information was summarized in frequency tables and graphs were produced. The data that were evaluated in numerical scale were described in terms of percentages or proportions, arithmetic mean and standard deviation; Or in median or interquartile range when appropriate. Variables of inflammation markers correlated with peritoneal transport.

RESULTS: A total of 68 patients with a mean age of 48.5 (\pm 17.3) years, 59% of the male gender and 41% of the female gender were analyzed, 54% with high average peritoneal balance and 28% with fast average concentrations of VSG 50.45 (\pm 22.33), PCR 2.84 (\pm 1.75), IL-6 27.26 (\pm 21.0), TNF- α 45.39 (\pm 23.79). When performing correlation between

peritoneal transport and markers of inflammation PCR $p = 0.352$, ESR $p = 0.256$, IL6 $p = 0.73$, TNF- α $p = 0.484$. A higher concentration of pro-inflammatory markers is observed in patients with rapid peritoneal transport.

CONCLUSIONS: It was determined that if there is an association between the peritoneal transport rate and the plasma concentration of IL-6, TNF- α , Globular Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) in patients with chronic kidney disease In renal replacement therapy with peritoneal dialysis, however it is not statistically significant.

KEY WORDS: Peritoneal Dialysis, Peritoneal Balance, Rapid Transport, Proinflammatory Cytokines.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por guiarme en éste camino. Por darme obstáculos que me permitieron cambiar, crecer, aprender y tomar fuerza para seguir adelante.

A mis padres, que entendieron mis ausencias y mis malos momentos, que a pesar de la distancia siempre estuvieron a mi lado, por todo el cariño y amparo incondicional, por enseñarme que los sueños se logran a base de esfuerzo y dedicación.

A mi hermano, por darme la oportunidad de crecer a su lado y ser mejor cada día.

A mis amigos, por estar conmigo siempre en lo bueno y en lo malo.

A mis maestros de este y otros hospitales que contribuyeron a mi formación en nefrología, por su confianza, paciencia y enseñanzas.

Y en especial a todos los pacientes quienes permitieron el aprendizaje constante y han sido la motivación principal de este proyecto.

...“Mucha gente se hace una idea equivocada sobre la verdadera felicidad. No se consigue satisfaciendo los propios deseos, sino siendo fieles a un cometido que merezca la pena.”...

HELLEN KELLER

MARCO TEÓRICO

Epidemiología:

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública en todo el mundo. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud y la organización mundial de la Salud se estima que la enfermedad renal cónica afecta cerca del 10% de la población Mundial hay más de 600 millones de personas con enfermedad renal, de las cuales 75 millones se encuentran en etapa terminal, a nivel global.¹ En 2012 , había casi 450.000 pacientes en diálisis en los Estados Unidos solamente². En México existen alrededor de 140,000 pacientes con Enfermedad Renal Crónica, de los cuáles sólo el 50% tienen la oportunidad de ser atendidos en el Sector Salud; 9.6 millones de personas con enfermedad renal en estadios 1-4 KDIGO; 65 mil personas con tratamiento continuo de Diálisis; Más de 75 mil enfermos renales crónicos no son atendidos adecuadamente; 25 mil niños padecen ERC; la tasa de crecimiento de la ERC, descontando los decesos, ha sido aproximadamente del 11% anual en los últimos 10 años.³

La terapia de remplazo renal incluye técnicas dialíticas que sustituyen parcialmente la función renal y pueden ser diálisis peritoneal, hemodiálisis o terapias lentas continuas como son hemofiltración, hemodiafiltración y el trasplante renal.⁴ En 2008, un estimado de 1,77 millones de pacientes en todo el mundo recibían diálisis. De estos pacientes, 1,58 millones fueron tratados con hemodiálisis y aproximadamente 190.000 recibieron diálisis peritoneal.⁵ El número de pacientes tratados con diálisis peritoneal aumentó en todo el mundo desde 1997 hasta 2008, con un aumento de 2,5 veces en la prevalencia de pacientes con diálisis peritoneal en los países en desarrollo.⁶ Se estima que aproximadamente el 11% de pacientes en terapia de remplazo renal se encuentra en diálisis peritoneal.⁷ En México el 75% de los pacientes con enfermedad renal terminal utilizan diálisis peritoneal como terapia de remplazo renal.⁶

Diálisis Peritoneal

Diálisis peritoneal son todas aquellas técnicas de diálisis que utilizan el peritoneo como membrana de diálisis y su capacidad para permitir, tras un periodo de equilibrio, la transferencia de agua y solutos entre la sangre y la solución de diálisis ⁸.

Los elementos básicos constituyen la técnica de diálisis peritoneal son la estructura anatomo-funcional de la membrana peritoneal, las características físico-químicas de la solución de diálisis y el catéter. ⁸

Cavidad peritoneal: Espacio comprendido entre el peritoneo parietal y visceral. En condiciones normales contiene unos 10 ml de líquido, con alto contenido en fosfatidilcolina. Esta cavidad puede acumular grandes volúmenes ¹⁰.

Membrana peritoneal: membrana serosa continua, que se comporta como una membrana semipermeable imperfecta (permite paso de agua y solutos en función de su tamaño) y tiene una superficie de 1-2 m². Cubre la superficie de las vísceras abdominales (peritoneo visceral) y la superficie interna de la pared abdominal (peritoneo parietal). Esta formada por una capa simple de células mesoteliales, aplanadas de 0,6-2 μm de grosor; en su lado luminal presentan numerosas extensiones citoplasmáticas de 2-3 μm de longitud (microvilli) y en el lado opuesto se encuentra la membrana basal que se asienta sobre el intersticio ¹². Las microvellosidades mesoteliales aumentan la superficie del peritoneo hasta 40m².

Vascularización: El peritoneo visceral recibe sangre de la arteria mesentérica superior y el retorno venoso se realiza por la circulación portal. El peritoneo parietal se nutre de las

arterias lumbares, intercostales y epigástrica, el flujo venoso se realiza por la vena cava. La microcirculación esta formada por las células endoteliales de arteriolas y capilares ¹¹. Se postula que las microvasculatura y el mesotelio funcionan de acuerdo a un modelo de permeabilidad capilar integrado por dos o tres clases de poros. Los poros de mayor tamaño miden 150 Å, los de menor tamaño miden entre 40-45 Å y los poros ultra-pequeños miden entre 2-5 Å.¹³

La solución de diálisis se coloca en la cavidad peritoneal a través de un catéter. La membrana peritoneal se utiliza como membrana de diálisis semipermeable a través de la cual las acuaporinas (poros ultra-pequeños) dejan que el agua se mueva libre a través de las membranas endoteliales; puertos pequeños y grandes permiten que solutos se muevan a través de la membrana; Utilizando la difusión un gradiente de concentración ayuda a arrastrar los solutos de la sangre de red capilar peritoneal, a través de la membrana hacia el dializado, que se drena después del período de estancia en cavidad. El gradiente osmótico (creado mediante la adición de dextrosa o aminoácidos a la solución peritoneal) se utiliza para permitir que el agua se mueva a través de las acuaporinas en la membrana peritoneal y en el dializado lo que origina la ultrafiltración. El gradiente de presión oncótica también se puede utilizar para eliminar el agua libre si ciertos aditivos están presentes en dializado. Fuerzas convectivas también ayudan a los solutos a moverse en el líquido peritoneal cuando el agua se está moviendo.⁹

Conseguir la cantidad y calidad de diálisis suficiente para que el paciente se sienta bien, y se corrijan total o al menos parcialmente, las alteraciones metabólicas y sistémicas del síndrome urémico. De forma general, es la dosis de diálisis necesaria para conseguir una larga supervivencia, sin morbilidad asociada y sin complicaciones ni sintomatología clínica, que le proporcionará calidad de vida.¹⁴

Pruebas Funcionales y Tipos de Peritoneos

La evaluación de la función peritoneal, es un instrumento fundamental para conocer y actuar sobre el peritoneo, y de vital importancia para la adecuación de la diálisis y así poder prescribir una diálisis personalizada para cada paciente. Se fundamenta en la observación de fenómenos físicos-químicos, resultantes de los procesos de difusión y convección que ocurren en la cavidad peritoneal al poner en contacto a través de la membrana peritoneal dos elementos líquidos (sangre y líquido peritoneal) de diferentes concentraciones y presiones. Para el conocimiento de todos estos procesos se realiza al paciente, con un cierto seguimiento, unas sencillas pruebas funcionales:

a) Aclaramiento renal y peritoneal. b) KT/V. C) Test de Equilibrio Peritoneal (PET). ¹⁵

Test de Equilibrio Peritoneal (PET)

Concepto:

Prueba diagnóstica ideada por Twardowski. Esta basado en la relación de concentración dializado/plasma (D/P) de un soluto durante un intercambio peritoneal y en medida del volumen drenado, permitiendo categorizar a los pacientes según las características de su peritoneo. ¹⁶

La membrana peritoneal es diferente en cada persona. Según el sencillo método del colador, una membrana “poco porosa” necesita más tiempo para el paso de sustancias y la “muy porosa” necesita menos tiempo.

Objetivo:

Conocer las características y la capacidad de transporte de solutos y líquido de la membrana peritoneal. ¹⁵

Características:

Método simple y fácil de realizar.

Herramienta para determinar el tipo de diálisis adecuada.

Valiosa información del comportamiento peritoneal a largo plazo.

Medición de la transferencia de urea, creatinina, glucosa, proteínas, sodio y potasio.

Realización de curva de saturación del dializado.

Aplicaciones:

* Diagnóstico y seguimiento periódico.

* Evaluación y pronóstico:

Alteración de la capacidad de la membrana.

Perdida de función renal residual.

Tratamiento insuficiente.

* Planificación de tratamiento dialítico.

* Elección de modalidad: Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) o diálisis peritoneal automatizada (DPA).

Procedimiento:

La noche previa al TEP se harán un recambio con solución de 2.5%, con una permanencia de 8 a 12 horas. El líquido a infundir se calcula, según superficie corporal (1200ml/m²).

El día de la prueba, conectar una bolsa (DPCA) de solución de 2.5% previamente calentada a temperatura corporal y drenar el líquido de intercambio nocturno durante 20 minutos y con el paciente en posición sentado o de pie. Anotar tiempo y volumen de drenado, tiempo de estancia y concentración de glucosa. Tomar muestra del dializado nocturno.

Infundir el volumen correspondiente durante 10 minutos. El paciente debe ir cambiando de posición supina y laterales durante el tiempo de infusión (a razón de 400 ml cada 2 minutos). Al finalizar la infusión es la **hora 0**, drenar al compartimento de la bolsa vacía un 10% del dializado y tomar una muestra, posteriormente re infundir el liquido restante. Anotar hora. Hacer igualmente a la **hora 2 y hora 4** de estancia.

En la **hora 2**, se hará también una extracción sanguínea para determinar niveles séricos de creatinina incorrecta y correcta, glucosa, BUN, fósforo, proteínas totales, albúmina.

Finalizar el intercambio infundiendo la solución correspondiente.

Registrar y archivar todas las anotaciones del TEP. ¹⁷

Clasificación del tipo de membrana transportadora según el PET. ¹⁵

Tipo de Transportador	Creatinina (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)
Alto	0.81/1.03	0.12/0.26
Promedio alto	0.65/0.81	0.26/0.38
Promedio bajo	0.50/0.65	0.38/0.49
Bajo	0.34/0.50	0.49/0.61

Pauta de tratamiento y pronóstico del PET, según tipo de membrana peritoneal

Alto o rápido: Diálisis adecuada y ultrafiltración insuficiente, necesitará: DPA / Día seco, permanencias cortas (60 minutos o menos), un mayor numero de intercambios y volumen, y concentración de glucosa alta.

Promedio alto: Diálisis y ultrafiltración adecuada, necesitará: DPCA o DPA / Día húmedo, de 60 a 90 minutos de permanencia, puede necesitar incrementar volumen y un intercambio de concentración mayor, conveniente un intercambio diurno adicional.

Promedio bajo: Diálisis adecuada o inadecuada y ultrafiltración buena, necesitará: DPCA o DPA / Día húmedo, de 90 a 120 minutos de permanencia, puede requerir intercambio diurno adicional.

Bajo: Diálisis inadecuada y ultrafiltración excelente, necesitará: DPCA o DPA / Día húmedo, con permanencias largas, puede requerir intercambio diurno adicional.
Hemodiálisis

Teóricamente, la existencia de un alto transporte peritoneal de pequeños solutos a través de la membrana peritoneal, puede tener consecuencias nocivas para los pacientes tratados con DP. Esto vendría condicionado por su asociación con el déficit de ultrafiltración y aumento de la absorción de glucosa relacionados con la pérdida del gradiente osmótico condicionando una situación de sobrecarga de volumen y el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular. Además, las mayores pérdidas proteicas peritoneales presentes en estos pacientes y la hipoalbuminemia observada pueden llevar a una situación de desnutrición ¹⁸. *Fan et al* en el 2012 señalan que la mortalidad cardiovascular sigue siendo alta entre los pacientes con diálisis peritoneal y varios estudios pequeños han sugerido que los pacientes con diálisis peritoneal presentan expansión de volumen, y como tal, esto podría ser un factor de riesgo cardiovascular. Por lo tanto, investigaron los factores que podrían conducir a la expansión del agua extracelular. Por lo que realizaron un estudio trasversal retrospectivo de 600 pacientes adultos de DP que asistieron a dos centros universitarios de DP, con las correspondientes evaluaciones de suficiencia de DP, estado de transporte y mediciones de bioimpedancia multifrecuencia de agua extracelular al agua corporal total (ECW / TBW).

Los pacientes tuvieron una edad promedio de 57,5 años con 54% varones, 31% de estos eran pacientes diabéticos, 47,6% caucásicos, La duración promedio de tratamiento con DP 16 meses. 16.5% de los pacientes fueron tratados con cicladora nocturna, 33.1% con

modalidad continua ambulatoria y 50.3% con cicladores nocturnos e intercambios durante el día. Indicaron emplear icodextrina en 64.2% de pacientes y en 41.8% dializado con 22.7gr/L de glucosa. Registraron un IMV promedio de 26.04 y cifras promedio de tensión arterial sistólica en 137.8mmHg y diastólica en 80.9mmHg. Y el 74% recibieron de medicamentos antihipertensivos (56.2% con diurético de Asa). Se reporto un gasto urinario por día de 650ml/ en promedio, con un KT/V en orina residual de 0.65 por semana, así como TFG/1.73m² 31.5 en promedio. Se realizaron determinaciones con bioimpedancia eléctrica demostrando un volumen de agua extracelular (ECW) corregido para una superficie de área corporal (BSA) de 14.4L/1.73m² y un volumen de agua intracelular (ICW) de 20 ± 0.2 L/1.73m². La relación ECW/TBW como indicador de expansión de volumen extracelular fue 0.43 ± 0.007 (Normal 0.36-0.40). además se reporto un promedio de albumina sérica en 38.6g/L y una concentración promedio de PCR en 4mg/dL (normal 3-10mg/L). Lo encontrado por estos investigadores es que la hiperhidratación evaluada por ECW / TBW es frecuente en pacientes adultos con DP y se asocia con pérdida de la función renal residual, inflamación, desnutrición e hipertensión⁶⁰.

La tensión arterial varía de acuerdo a la ultrafiltración que se obtiene en la diálisis, se refiere que los pacientes con transporte peritoneal rápido, usualmente tienen cifras elevadas de tensión arterial sistólica y diastólica. La sobre-hidratación y la hipertensión condicionan deterioro cardiovascular y mayor riesgo de mortalidad^{56,61}.

Algunos trabajos han mostrado también que el alto transporte al inicio de DP se asocia con mayor inflamación y comorbilidad. En un estudio que incluyó a todos los pacientes del Registro de Diálisis y Trasplantes de Australia y Nueva Zelanda que iniciaron la terapia de DP entre el 1 de abril de 1991 y el 31 de marzo de 2002 y se sometieron a una prueba de equilibrio peritoneal dentro de los primeros 6 meses. Los predictores de la categoría de

transporte peritoneal y la relación de creatinina plasmática-dializada a las 4 horas (D-P Cr 4h) se evaluaron mediante regresión logística ordinal multivariante y regresión lineal múltiple, respectivamente. Un total de 3.188 pacientes fueron estudiados. La media de D-P Cr 4h fue 0,69 +/- 0,13. El estatus de transporte alto se asoció con la edad avanzada, origen racial maorí e isleño, índice de masa corporal normal, pero no se predijo independientemente por sexo, diabetes, Enfermedades, tabaquismo, terapia previa de hemodiálisis o trasplante, o función renal residual. Resultados similares se encontraron cuando la permeabilidad peritoneal se modeló como una variable continua (D-P Cr 4h). La diversidad de características de transporte peritoneal en diferentes poblaciones étnicas sugiere que la validación adicional de las mediciones de PET en varios grupos raciales y el estudio de su relación.¹⁹

La naturaleza pleiotrópica de las citoquinas pro-inflamatorias afecta al desarrollo de diversas complicaciones concurrentes en la ERC, como el síndrome malnutrición-inflamación, la calcificación vascular o alteraciones en el sistema endocrino.

El síndrome de malnutrición-inflamación (SMI) es un complejo síndrome metabólico de carácter multifactorial, tanto en sus causas como en sus consecuencias. El SMI se caracteriza por la presencia concurrente de pérdida de masa muscular (asociada o no a anorexia), pérdida de peso y/o masa grasa²⁰. La presencia de sobrepeso no excluye la ocurrencia del SMI en la ERC, que puede estar presente no solo en pacientes con índice de masa corporal (IMC) reducido, sino también en pacientes con IMC normal o incluso elevado (>25 kg/m²)²². Entre los múltiples factores que pueden fomentar el SMI, la inflamación juega un papel fundamental: a medida que los niveles de IL-6 y TNF- α aumentan en los enfermos de diálisis, el apetito empeora²⁶. La masa muscular esta inversamente correlacionada tanto con la IL-6 como con la PCR en los pacientes en HD,

incluso tras corregir por edad y sexo ²⁶. La activación de citoquinas durante la diálisis también se ha asociado con un aumento en el catabolismo proteico del músculo ²⁵. Además, la visfatina se ha asociado al desarrollo de anorexia en estos pacientes ²⁷. Otros mecanismos adicionales por los que la inflamación puede inducir pérdida de masa muscular en los pacientes con ERC son: el aumento de resistencia a la insulina, la activación de la vía de la ATP-ubiquitina proteolítica, el aumento del gasto calórico y la anorexia ²⁸.

La calcificación vascular puede también interpretarse, al menos en parte, como una consecuencia de la inflamación sistémica. De hecho, el TNF- α induce la mineralización de las células vasculares, y en estudios in vitro de co-cultivos de células vasculares con monocitos y/o macrófagos (fuente de la mayor parte de las citoquinas), se ha observado cómo dicha mineralización se ve acelerada ²⁷. Mediadores de la calcificación ósea y vascular como la osteoprotegerina y la fetuina-A se asocian al estatus inflamatorio de los enfermos en diálisis y predicen el riesgo de mortalidad únicamente en presencia de una inflamación sistémica de base ²⁹. La osteoprotegerina aumenta la síntesis de moléculas de adhesión en el endotelio y las citoquinas pro-inflamatorias inhiben los niveles circulantes de fetuina A en ERC ³⁰. El depósito de cristales de fosfato cálcico en la íntima arterial (proceso sine qua non de la calcificación) interactúa con los macrófagos activados, induciendo un estado pro-inflamatorio mediante la vía de la proteína C quinasa y la MAP-quinasa ³⁶. Todo esto puede implicar que la inflamación sea causa y a la vez consecuencia de la calcificación vascular en un círculo vicioso.

El riñón es uno de los principales moduladores de la función endocrina y una importante diana para numerosas hormonas. Por ello, el estado urémico se asocia con alteraciones en la síntesis o funcionamiento de diversos sistemas hormonales. Este desequilibrio hormonal puede verse agravado por un estado de inflamación persistente. En la ERC

existe una resistencia a la acción anabólica de la hormona de crecimiento (GH), afectando al desarrollo corporal en niños y a la pérdida de fuerza y masa muscular en adultos. Se ha demostrado que la resistencia a dosis farmacológicas de GH en enfermos en HD se debió al estatus inflamatorio más que a la uremia de por sí ³⁷. La inflamación persistente podría ser también una de las causas de síndrome de la triyodotironina (T3) baja y del hipotiroidismo subclínico, ambos cuadros clínicos tan frecuentes en los pacientes con ERC ³⁸. Los niveles reducidos de T3 están fuertemente relacionados con marcadores sistémicos de inflamación y constituyen un predictor independiente de mortalidad, tanto en pacientes con ERC estadio 5 como en pacientes en diálisis ⁴⁰. Por último, aproximadamente el 50% de los varones con ERCA presentan deficiencia de testosterona, que se encuentra íntimamente relacionada con la inflamación sistémica y se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad ⁴¹.

Proteína C reactiva

Es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína consiste en unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento ⁴²

Es sintetizada por el hígado en respuesta a factores liberadores y por los adipocitos. ^{2 3}

Es miembro de la familia de las pentraxinas. ⁴³

La PCR es miembro de la clase de reactivos de fase aguda o proteína de fase aguda y su nivel aumenta dramáticamente durante los procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo. Este incremento se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-6, que es producida por macrófagos, ⁴³ células endoteliales y linfocitos T, como también lo hacen los adipocitos. ⁴⁴ La PCR aumenta hasta 50.000 veces en estados inflamatorios

agudos. Se eleva sobre su nivel normal dentro de las 6 horas siguientes y alcanza el pico máximo en 48 horas. Su vida media es constante, y por ello la principal forma de medir sus niveles, es mediante la determinación de la tasa de producción (y por lo tanto la gravedad de la causa precipitante).

La PCR se usa como marcador de inflamación.⁴³ La medición de los valores de la PCR puede servir para determinar el progreso de una enfermedad o la efectividad del tratamiento. Para su análisis se requiere de suero o plasma heparinizado. Hay varios métodos analíticos para determinar la PCR, cómo por ejemplo el ELISA, la inmunoturbidimetría, la inmunodifusión rápida, y la aglutinación visual.

IL-6 (Interleucina-6)

Es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citosina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.

Es un pirógeno endógeno que estimula en la hipófisis la producción de ACTH. Interviene en la producción de inmunoglobulinas, en la diferenciación de linfocitos B, activa a los linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas, modula la hematopoyesis y es la responsable, junto con la IL-1, de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática, en especial fibrinógeno.⁴⁴

La interleucina 6 junto con la IL1 actúan con proteínas de la fase aguda, por esta razón aumenta el sedimento de eritrocitos.

Factor de necrosis tumoral

Es una proteína del grupo de las citosinas liberadas por las células del sistema inmunitario

que interviene en la inflamación, la apoptosis y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide, así como en otras patologías.⁴⁵

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es miembro de un grupo de otras citosinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria. Es una hormona glicopeptídica formada por 185 aminoácidos, que procede de un propéptido formado por 212 aminoácidos. Algunas células sintetizan isoformas más cortas de la molécula. El gen de TNF está ubicado en el cromosoma 6, región 6p21.

El TNF α está relacionado con los glóbulos blancos de la sangre, el endotelio y otros tejidos en el transcurso de distintas agresiones celulares, como por ejemplo las infecciones. Su estimulación está relacionada con otros mediadores celulares como la interleucina 1 y endotoxinas bacterianas. El TNF ejerce distintas funciones en diferentes órganos, como la activación de la producción de otros mediadores como las interleucinas 1 a la 6.

En el hipotálamo actúa sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, estimulando la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH, del inglés *corticotropin releasing hormone*).

Suprime el apetito; por eso se la llama caquexina, porque la caquexia es una pérdida importante de peso en las enfermedades graves como el cáncer.

Fiebre.

En el hígado estimula la reacción inflamatoria aguda, activando la síntesis de proteína C reactiva y otros mediadores celulares.

En otros órganos aumenta la resistencia a la insulina.

La liberación de TNF- α produce activación local del endotelio vascular, liberación de óxido nítrico con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando

la activación de los linfocitos T y B.⁴⁵

En un estudio prospectivo realizado por Seok Han *et al*, el objetivo fue evaluar los efectos de la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) y de la presión de pulso (PP) al inicio de la DP en el desarrollo de eventos cardiovasculares (ECV). Se estudiaron 291 pacientes que iniciaron DP entre enero de 2003 y junio de 2008 y fueron tratados durante más de 6 meses. Los datos clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos basales, los índices de adecuación de la diálisis y la tasa de transporte peritoneal se revisaron retrospectivamente. La duración media del seguimiento fue de 28 meses. Se observaron ECV en 33 pacientes (11,3%). Las incidencias acumuladas de 1, 3 y 5 años de ECVs fueron de 4,0%, 13,7% y 27,5%, respectivamente. La incidencia de CVEs aumentó con el número de factores de riesgo, que incluyeron PCR-hs Alta, PP alta y la presencia de comorbilidad (sin factor de riesgo 0%, 1 factor de riesgo 1,5%, 2 factores de riesgo 30,8% y 3 Factores de riesgo, 53,9%). Refirieron que los niveles de PCR y la determinación de PP que refleja rigidez arterial, mostraron asociación altamente significativa con enfermedad cardiovascular.⁶²

En una publicación realizada por Lavin-Gómez *et al*. Se describe un estudio realizado en el que describen los cambios en los marcadores inflamatorios - proteína C reactiva (CRP), pentraxina 3 (PTX3), componente sérico del amiloide A (SAA) y procalcitonina (PCT) - en pacientes con ERC en comparación con un grupo control de Sujetos con una tasa de filtración glomerular estimada normal (eGFR). 69 pacientes sanos (GP) y 70 pacientes con enfermedad renal terminal en fase terminal, 25 sin diálisis, 22 en DP y 23 en hemodiálisis. Se analizaron 69 pacientes sanos, 70 paciente con enfermedad renal crónica, 25 pacientes sin tratamiento sustitutivo de la función renal, 22 en DP, 23 en Hemodiálisis. Todos los pacientes con ERC con o sin TRR tuvieron niveles significativamente elevados de PCR con una mediana de 6.50mg/L en comparación con el

grupo control. Se evidencio una tendencia de la PCR para aumentar de manera significativa conforme la GFR disminuye, se observaron elevaciones significativas en las concentraciones de PCT y PTX3. Los autores concluyeron que el aumento en estos marcadores de inflamación, sugiere que la disminución en la GFR induce a un estado proinflamatorio, el cual debe recibir tratamiento para prevenir el desarrollo de eventos cardiovasculares.⁶³

Las concentraciones de IL-6 se asocian con la variabilidad en la tasa de transporte peritoneal de los pequeños solutos (PSTR), que también se relaciona con la supervivencia del paciente. En este sentido Mark Lambie et al. Determinaron un vínculo entre la inflamación sistémica e intraperitoneal con respecto a la función de la membrana peritoneal y la supervivencia del paciente como parte del Estudio de Fluidos Globales, multinacional, multicéntrico, prospectivo, incidente combinado y cohorte prevalente (n = 959 pacientes) con hasta 8 años de seguimiento. Los datos recogidos incluyeron características demográficas del paciente, comorbilidad, modalidad, prescripción de diálisis y función de la membrana peritoneal. El dializado y las citoquinas plasmáticas se midieron por electroquimioluminiscencia. Un total de 426 puntos de supervivencia se produjeron en 559 incidentes y 358 pacientes prevalentes de 10 centros en Corea, Canadá y el Reino Unido. La inflamación intraperitoneal fue el determinante más importante de PSTR pero no afectó la supervivencia. La relación entre la inflamación local y la función de la membrana persistió, pero no tuvo en cuenta un aumento de la mortalidad asociada con un PSTR más rápido. Estos datos sugieren que la inflamación intraperitoneal sistémica y local refleja distintos procesos y consecuencias en pacientes tratados con diálisis peritoneal, por lo que su prevención puede requerir diferentes enfoques terapéuticos; La importancia de la inflamación intraperitoneal requiere una aclaración adicional.⁶⁴

Planteamiento del Problema

Existen numerosos estudios que relacionan el tipo de transporte de diálisis con la inflamación. La interacción de los monocitos circulantes con las membranas no-biocompatibles, el contacto de la sangre circulante con soluciones de diálisis no estériles, el uso de agua no ultrapura, el exceso de transporte convectivo, y la frecuencia y duración de la diálisis, son factores contribuyentes al proceso inflamatorio. Sin embargo, no deben ser factores fundamentales en el inicio de esta respuesta inflamatoria dado que los pacientes con ERC estadio 5, que aun no han iniciado tratamiento renal sustitutivo, ya presentan niveles muy elevados. La sobrehidratación, una complicación muy frecuente en la ERC, es otro causante del estado pro-inflamatorio al facilitar la translocación bacteriana en pacientes con edema intestinal severo.

Es importante destacar que la propia disminución de la función renal parece estar asociada con la inflamación, e incluso cambios mínimos en la función renal residual (FRR) parecen influir en dicha "inflamación urémica". De hecho, se ha demostrado que existe una fuerte relación entre la función renal residual, la inflamación sistémica y la hipertrofia de ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis. La retención tanto de citoquinas, como de productos avanzados de glicosilación y otras moléculas pro-oxidantes contribuyen, en un círculo vicioso, a facilitar un entorno pro-inflamatorio a medida que la tasa de filtración glomerular disminuye.

El transporte peritoneal alto o rápido se presenta en los pacientes que tienen una mayor tasa de transporte peritoneal de pequeños Solutos (PSTR) para creatinina, urea y sodio con la rápida absorción de glucosa se asocia con pérdida del gradiente osmótico y menor capacidad de ultrafiltración. Lo que condiciona mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo las causas de aumento en la mortalidad que se asocia con una elevada PSTR no están

completamente dilucidadas e incluso existen opiniones controversiales al respecto, por lo que se planteo observar la relación entre marcadores de inflamación como son IL-6, FNT-a y Proteína C Reactiva con la velocidad de transporte peritoneal.

Justificación

Con la pérdida de la función renal residual se favorece la presencia de sobrecarga hídrica hasta en un 85% de los pacientes que se encuentran en terapia de remplazo renal con diálisis peritoneal. Aunado a un transporte rápido de solutos que favorezca la sobre carga hídrica condiciona un mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo la asociación entre un transporte peritoneal alto o rápido en relación a un aumento en los marcadores de inflamación no ha sido dilucidada. En nuestro país aproximadamente el 80% de los pacientes con ERC en TRR se encuentran en tratamiento con DP.

Por lo que el esclarecer la relación entre un estado pro-inflamatorio y la velocidad de transporte peritoneal podría permitir establecer un tratamiento oportuno que impacte en la disminución de la mortalidad asociada con enfermedad cardiovascular en nuestros pacientes con diálisis peritoneal como tratamiento sustitutivo de la función renal.

Pregunta de investigación

¿ Existe asociación entre el tipo de transporte peritoneal con inflamación, evidenciado mediante marcadores pro-inflamatorios como son IL-6, FNT-a, VSG y PCR?

Hipótesis

El 30% de los pacientes que se encuentran en nuestro Servicio de diálisis peritoneal, presentan elevación de marcadores pro-inflamatorios como son: IL-6, FNT-a y Proteína C

Reactiva y podrían ser transportadores altos, la importancia de clasificarlos es por que el pronóstico suele ser malo y eventualmente pasarán a hemodiálisis.

Objetivos

Determinar si existe asociación entre la velocidad de transporte peritoneal con la concentración plasmática de IL-6, FNT-a y Proteína C Reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en terapia de remplazo renal con diálisis peritoneal.

Objetivos Específicos

Describir las características demográficas de los pacientes y de transporte peritoneal.

Determinar la velocidad de transporte peritoneal de cada paciente y clasificarlo en tipo de transporte peritoneal (Alto, Promedio alto, bajo, promedio bajo)

Determinar concentración plasmática de Proteína C Reactiva, IL-6, FNT-a

Comparar la concentración de PCR, IL-6 y FNT-a de acuerdo con el tipo de transporte peritoneal.

Metodología y Diseño de investigación

Diseño de la Investigación

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo, trasversal.

Muestra del estudio

Pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal que se atienden en el servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México.

Área de Trabajo

Consultorio de Diálisis peritoneal Continua Ambulatoria del Servicio de Nefrología en el Hospital Juárez de México.

Periodo de Tiempo del estudio

A partir del 1 Julio 2016 al 3 Marzo del 2017 tiempo comprendido entre la selección del tema de investigación hasta la presentación de resultados.

Criterios De Inclusión

Pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de remplazo renal con diálisis peritoneal que se encuentran en seguimiento por el servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México.

Ambos géneros.

Con edad > 18años

Pacientes que otorgan su consentimiento informado por escrito y firmado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión

Pacientes con antecedentes de Peritonitis dentro de los 30 días previos al estudio.

Pacientes con antecedentes de enfermedad maligna

Pacientes con antecedentes de múltiples intervenciones quirúrgicas

Pacientes con diagnostico de Hepatitis B

Pacientes con diagnostico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Pacientes en tratamiento con agentes inmunosupresores

Pacientes con evidencia de cualquier proceso infeccioso.

Paciente con falla cardiaca crónica, crónica agudizada o aguda.

Criterios de eliminación

Pacientes que durante la realización del estudio requirieron de internamiento o cirugía por cualquier motivo

Por fallecimiento

Por retiro voluntario del paciente.

Cálculo del Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se calculó mediante el programa Medcalc versión 16, (EEUU), utilizando el módulo para cálculo de tamaño de muestra. Asumimos un error alfa del 5%, un error beta o potencia del 80%, prevalencia de transportadores altos en diálisis peritoneal del 15% y al utilizar la fórmula de una proporción obtuvimos 60 pacientes.

Definición de Variables

VARIABLE	UNIDAD DE EXPRESIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad		Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio.	Años cumplidos	Cuantitativa Continua	Razón
Género		Distingue a entre hombre y mujer.	Masculino, femenino	Cualitativa dicotómica	Nominal
Talla	cm	Estatura corporal	Altura del paciente en centímetros	Cualitativa continua	Razón
Peso	Kg	Peso corporal.	Peso del paciente en gramos	Cuantitativa dicotómica	Razón
Índice de Masa corporal	Kg/m²	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Delgadez <18.4 Normal 18.5-24.9 Sobrepeso 25-29.9 Obesidad >30	Cuantitativa continua	Razón
Hábito tabáquico		Adicción al tabaco provocada, principalmente, por uno de sus componentes activos, la nicotina; condicionando el abuso de su consumo (OMS)	Positivo, Negativo	Cualitativa dicotómica	Nominal
Tensión arterial sistémica	mmHg	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias.	Hipertensión, Hipotensión	Cuantitativa continua	Razón
Colesterol Total	Mg/dl	Suma del HDL-Colesterol + LDL-Colesterol + VLDL-Colesterol (valor calculado siempre que la cifra de triglicéridos no sea superior a 400mg/dl)	Colesterol total en plasma. Normal <200mg/dl	Cuantitativa continua	Razón
Creatinina	mg/dl	Molécula derivada del metabolismo muscular.	Disminuida <0.5 Normal 0.6-1.4 Elevada >1.5	Cuantitativa continua	Razón

		Proviene de la creatina, importante para la producción de energía muscular.			
Albumina	gr/dl	Una de las principales proteínas de la sangre, producida en hígado.	Hipoalbuminemia <3.5 Normal 3.5-5.5	Cuantitativa continua	Razón
Proteína C Reactiva	mg/dl	Proteína de fase aguda que se encuentra en suero	Elevada >7.5 Normal 7.5	Cuantitativa continua	Razón
Interleucina 6	pg/mL	Es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta al factor de necrosis tumoral-alfa	3,4 - 5,9	Cuantitativa continua	Razón.
Factor de necrosis tumoral alfa	pg/mL	Es una hormona polipeptídica producida por monocitos/macrófagos activados.	0 - 8,1	Cuantitativa continua	Razón

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

Explicación al paciente sobre riesgos y beneficios del estudio

Firma de consentimiento informado

Toma de muestra de equilibrio peritoneal

Muestra de dializado que permaneciera en cavidad durante 2-4hrs con solución al 2.5% 2000cc.

Se obtiene la proporción en la concentración de creatinina entre el dializado y el plasma (Proporción D/P), aplicando factor de corrección por la glucosa para clasificar a cada paciente de acuerdo con el tipo de transporte peritoneal.

Toma de dos muestras de sangre

Trasporte de muestras de liquido peritoneal a laboratorio central

Concentración de Urea, creatinina, proteínas totales y glucosa.

Cuenta celular de liquido de diálisis

Trasporte de muestras de sangre a laboratorio de investigación al área de inmunología.

Medición de IL-6, FNT-a y PCR

Recolección de la información en formato Anexo I

Análisis e interpretación de los resultados

La información recolectada se analizara con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Los datos en escala nominal se describieran en términos de porcentajes o proporciones. Se elaborarán tablas de frecuencia y graficas fragmentarias o bien graficas de barras. Y los datos en es cala numérica se describirán en términos de porcentajes o proporciones , media aritmética y desviación estándar; o bien en mediana y rango intercuantil cuando sea apropiado.

Las pruebas de contraste estadístico entre los datos que se obtengan de pacientes con transporte peritoneal alto y pacientes con transporte peritoneal bajo, se analizarán mediante el coeficiente de correlación de Pearson, valores de $r = 0.70$ serán considerados como asociación fuerte.

Para la significancia estadística se consideraron valores $p = 0.05$ y la totalidad del análisis se realizara con el programa estadístico Stata versión 10. Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU. Y Medcalc, versión 16.

Recursos

Recursos Humanos

Investigador

Asesor de Tesis

Personal de enfermería capacitada en diálisis del servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México.

Personal de laboratorio del Hospital Juárez de México

Recursos Materiales

Bolsas de Diálisis al 2.5% de 2000 para realizar prueba de equilibrio peritoneal

Tubos de ensayo para toma de pruebas sanguíneas

Jeringas para la toma de líquido de diálisis y para la toma de muestras sanguíneas.

Aspectos Éticos

En el presente estudio se mantuvo observancia al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo “ De aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”. De acuerdo con los Artículos 14 a 22, se consideró una investigación de Riesgo Mínimo en virtud que se utilizan medicamentos que cuentan con la autorización de la Secretaria de Salud para su comercialización y además se respetaron las indicaciones, vía de administración y dosis establecidas. Se requirió de consentimiento informado por escrito del paciente o representante legal. Adicionalmente , se mantuvo la confidencialidad de los pacientes de acuerdo a la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico, Numeral 5.6

Asimismo se mantuvo observancia a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: “Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia , Octubre 1983, por la 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996, por la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002, Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General , Seúl Corea , Octubre 2008. Principalmente en los números 3,6,7,11,12,14,16, así como en el apartado C: “Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con atención médica” en los numerales 31 a 35.

Aspectos de Bioseguridad

- Mantener el lugar de trabajo en óptimas condiciones de higiene y aseo
- Las condiciones de temperatura, iluminación y ventilación de los sitios de trabajo deben ser confortables.
- Maneje todo paciente como potencialmente infectado. Las normas universales deben aplicarse con todos los pacientes independientemente del diagnóstico, por lo que se hace innecesario la clasificación específica de sangre y otros líquidos corporales como “infectada o no infectada”.
- Lávese cuidadosamente las manos antes y después de cada procedimiento e igualmente si se tiene contacto con material patógeno.
- Utilice en forma sistemática guantes plásticos o de látex en procedimientos que conlleven manipulación de elementos biológicos y cuando maneje instrumental o equipo contaminado en la atención de pacientes. Hacer lavado previo antes de quitárselos y al terminar el procedimiento.
- Utilice un par de guantes nuevo por paciente.
- Mantenga sus elementos de protección personal en óptimas condiciones de aseo, en un lugar seguro y de fácil acceso.
- Aplique en todo procedimiento asistencial las normas de asepsia necesarias.
- Utilice las técnicas correctas en la realización de todo procedimiento.
- Maneje con estricta precaución los elementos punzocortantes y deséchelos en los contenedores pertinentes
- Realice desinfección y limpieza a las superficies, elementos, equipos de trabajo, al final de cada procedimiento y al finalizar la jornada de acuerdo a el proceso descrito en el manual de limpieza y desinfección.

- En caso de derrame o contaminación accidental de sangre u otros líquidos corporales sobre superficies de trabajo. Cubra con papel u otro material absorbente; luego vierta hipoclorito de sodio a 5000 partes por millón sobre el mismo y sobre la superficie circundante, dejando actuar durante 30 minutos; después limpie nuevamente la superficie con desinfectante a la misma concentración y realice limpieza con agua y jabón.
- Manipule, transporte y envíe las muestras disponiéndolas en recipientes seguros, con tapa y debidamente rotuladas, empleando gradillas limpias para su transporte.
- En caso de accidente de trabajo con material punzocortante haga el auto-reporte inmediato del presunto accidente de trabajo.

Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO
Aprobación por el comité de ética						
Inicio y aplicación del protocolo						
Recolección de datos						
Análisis e interpretación de los resultados						
Estructuración de los resultados						

RESULTADOS

La información recolectada se analizó con estadística descriptiva de acuerdo a métodos convencionales. Los datos que se evaluaron en escala nominal se describieron en términos de porcentajes o proporciones. La información se resumió en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas. Los datos que se evaluaron en escala numérica se describieron en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética y desviación estándar; o bien, en mediana o rango intercuantil cuando fuese apropiado. Las variables de marcadores de inflamación se correlacionaron con el transporte peritoneal.

En este estudio se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de remplazo renal con diálisis peritoneal en seguimiento por el servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México, Ambos géneros, Con edad > 18 años y pacientes que otorgan su consentimiento informado por escrito y firmado para participar en el estudio. El tamaño de muestra se calculó mediante el programa Medcalc versión 16, (EEUU), utilizando el módulo para cálculo de tamaño de muestra. Asumimos un error alfa del 5%, un error beta o potencia del 80%, prevalencia de transportadores altos en diálisis peritoneal del 15% y al utilizar la fórmula de una proporción obtuvimos 60 pacientes.

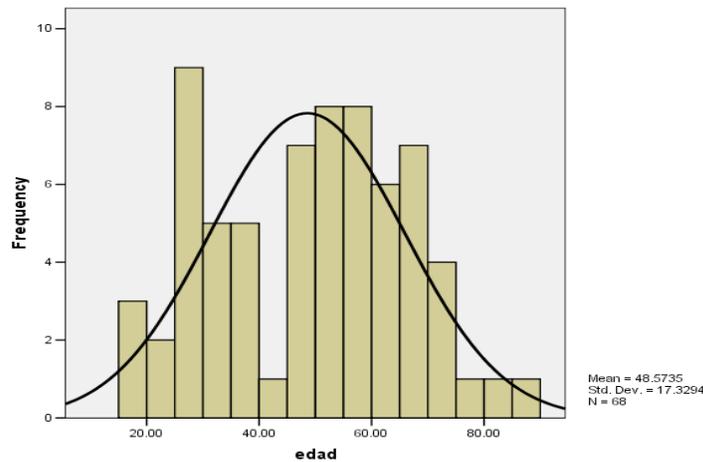
Se analizaron 68 pacientes, las características demográficas se describen en la Tabla 1

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y BASALES

Número de pacientes	68
Edad, años *	48.5 (± 17.3)
Genero	
Hombres	40 (59%)
Mujeres	28 (41%)
Tipos de transporte Peritoneal	
Bajo	2 (3%)
Promedio Bajo	10 (15%)
Promedio Alto	37 (54 %)
Alto	19 (28%)
Estado Nutricional	
Albumina*	3.53 (± 0.48)
IMC*	24.13 (±3.0)
CT*	174.70 (±49.42)
Marcadores Pro inflamatorios	
VSG	50.45 (±22.33)
PCR	2.84 (±1.75)
IL-6	27.26(±21.06)
TNF-α	45.39(±23.79)
Dosis de diálisis	
KTV Semanal	1.59(±0.31)
>1.7	41%
<1.7	59%

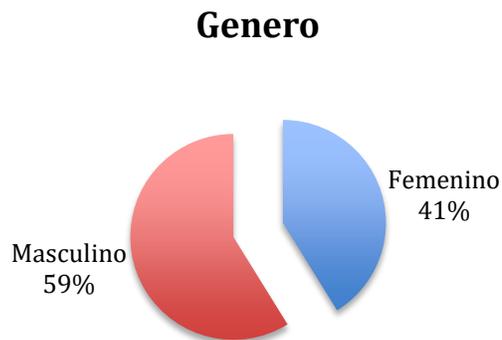
* Media IMC Índice de masa corporal. CT Colesterol Total

Fueron pacientes entre 18 a 87 años de edad con una mediana de 48.5 (\pm 17.3), se observa una distribución normal. Grafica 1



Grafica 1. Edad

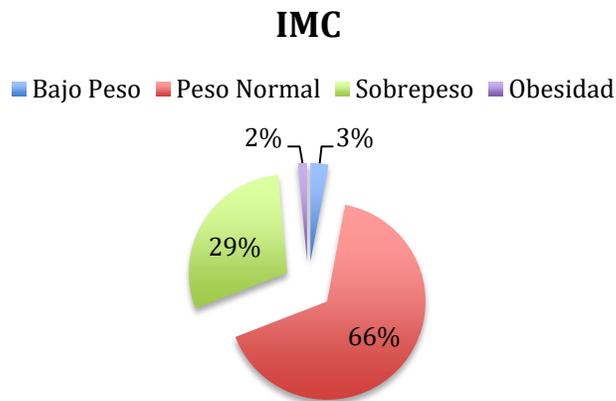
De estos 59% eran del genero masculino y 41% del genero femenino. Grafica 2.



Grafica 2. Genero

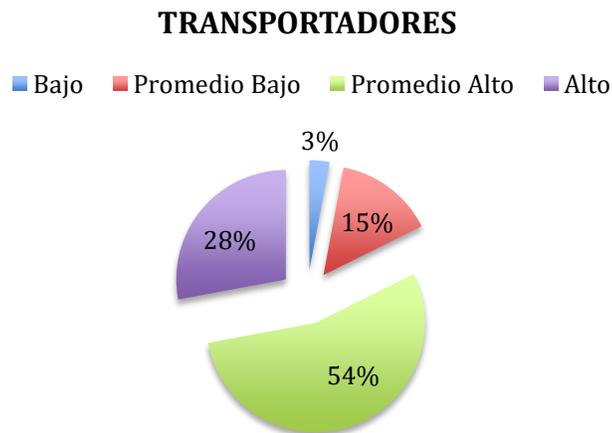
Se realizaron medidas antropométricas con la finalidad de establecer superficie corporal para calculo de adecuación dialítica e índice de masa corporal (IMC), llama la atención que el 66% de los pacientes se encuentran con índice de masa corporal normal, sin

embargo algunos de estos paciente se encuentran con edema periférico lo que podría condicionar una perspectiva inadecuada con respecto al IMC del paciente. Grafica 3



Grafica 3. Índice de Masa Corporal

A todos los pacientes se les realizo prueba de equilibrio peritoneal estándar a los 68 pacientes encontrando que el 37% de los pacientes presentan trasporte peritoneal promedio alto y únicamente 19 pacientes con características de transporte rápido que equivale al 28% de la muestra. En la Grafica 4 se muestran los diferentes tipos de transporte peritoneal y su frecuencia en nuestra población.

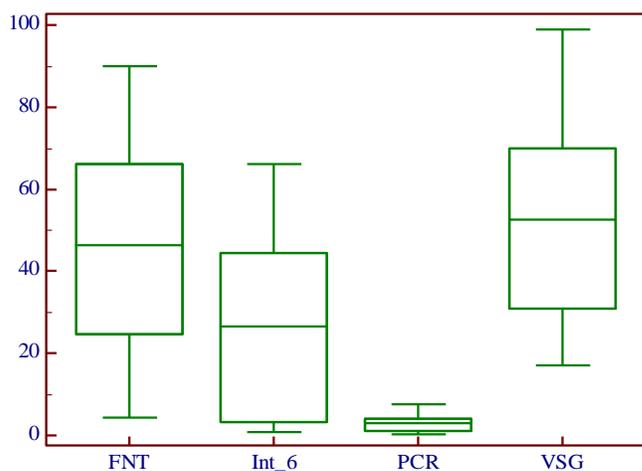


Grafica 4. Tipo de Transporte Peritoneal

Los marcadores pro-inflamatorios analizados fueron proteína C reactiva (PCR), Velocidad de sedimentación globular(VSG), Interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Tabla 2.

Tabla 2. Marcadores Pro inflamatorios

VSG	50.45 (\pm 22.33)
PCR	2.84 (\pm 1.75)
IL-6	27.26(\pm 21.06)
TNF-α	45.39(\pm 23.79)



Grafica 5. Marcadores Proinflamatorios

Se analizaron los niveles de los diferentes marcadores proinflamatorios de acuerdo a tipo de equilibrio peritoneal, dichos resultados se describen en la Tabla 3.

Transporte Peritoneal	PCR	VSG	IL-6	FNT- α
Bajo	2.65 (\pm 2.05)	70	11.95(\pm 8.55)	27.1(\pm 11.45)
Promedio Bajo	2.4 (\pm 1.4)	44.6(\pm 15.44)	20(\pm 16.37)	34.67(\pm 18.82)
Promedio Alto	2.28(\pm 1.74)	42.78(\pm 19.72)	20.32(\pm 18.76)	38.74(\pm 22.12)
Rápido	4.1(\pm 1.26)	66.42(\pm 22.56)	46.22(\pm 16.61)	65.91(\pm 17.52)

Tabla 3. Marcadores de Inflamación

Con respecto a PCR se obtuvieron valores 0.31mg/l hasta 7.5mg/l con una media de 2.84 (\pm 1.75), de acuerdo con la Cleveland Clínica, un valor inferior a 1mg/l indica un riesgo bajo de tener enfermedad cardiovascular, un valor entre 1 y 2.9mg/l indican un riesgo intermedio y un valor superior a 3mg/l indica un riesgo alto de tener enfermedad cardiovascular. Los pacientes con transporte peritoneal rápido presentaron niveles 4.1(\pm 1.26) lo que concuerda con la alta mortalidad cardiovascular que presentan este tipo de pacientes.

La correlación entre PCR y el transporte peritoneal no resulto ser estadísticamente significativa con valores 0.351. Tabla 4

Correlations

		Transportadores	PCR
Transportadores	Pearson Correlation	1	.351**
	Sig. (2-tailed)		.003
	N	68	68
PCR	Pearson Correlation	.351**	1
	Sig. (2-tailed)	.003	
	N	68	68

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabla 4 Correlación entre transporte peritoneal y PCR

Los valores de VSG se encontraron de entre 17 y 99mm/hr con una media de 50.45(\pm 22.33), los pacientes con transporte peritoneal bajo presentaron una media de 70mm/hr y los pacientes con transporte peritoneal rápido de 66.42(\pm 22.56) Tabla 2

La correlación entre trasportadores y niveles séricos de VSG no representa significancia estadística con 0.256. Tabla 5

Correlations

		Transportadores	VSG
Transportadores	Pearson Correlation	1	.256*
	Sig. (2-tailed)		.035
	N	68	68
VSG	Pearson Correlation	.256*	1
	Sig. (2-tailed)	.035	
	N	68	68

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tabla 5 Correlación entre trasportadores y niveles séricos de VSG

Los niveles de IL-6 variaron entre 0.7 y 66 pg/ml, niveles elevados de IL-6 se ha asociado con enfermedad cardiovascular subclínica y mayor riesgo de muerte cardiovascular. Los pacientes con transporte peritoneal rápido presentaron niveles mas elevados de IL-6 con un promedio de 46.22(\pm 16.61). Tabla 2

La correlación entre transportadores e IL-6 no fue estadísticamente significativa. Tabla 6

Correlations

		Transportadores	INT6
Transportadores	Pearson Correlation	1	.473**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	68	68
INT6	Pearson Correlation	.473**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	68	68

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabla 6 Correlación entre transportadores e IL-6

El FNT- α es un importante iniciador en la respuesta inflamatoria sistémica, sin embargo no se ha establecido su intervención directa en el aumento del riesgo cardiovascular, se documentaron niveles desde 4.4 hasta 90pg/ml, los niveles más elevados se encontraron en los pacientes con transporte peritoneal rápido con una media de 65.91(\pm 17.52).

La correlación entre transportadores y niveles de factor de necrosis tumoral alfa no es significativo. Tabla 7

Correlations

		Transportadores	FNT
Transportadores	Pearson Correlation	1	.484**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	68	68
FNT	Pearson Correlation	.484**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	68	68

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabla 7 Correlación entre transportadores y niveles de TNF- α

El análisis de regresión logística en el grupo de transportadores promedio alto y rápido se analizan en la tabla 8, en la cual se puede apreciar la presencia de significancia con respecto a los niveles de Proteína C reactiva.

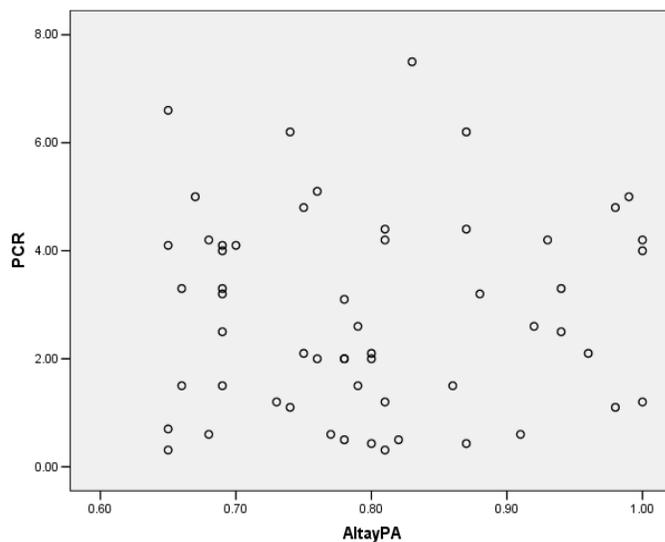
Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1	INT6	.003	.051	.004	1	.947	1.003
	FNT	-.051	.043	1.389	1	.239	.950
	VSG	-.033	.021	2.316	1	.128	.968
	PCR	.782	.369	4.495	1	.034	2.185
	Albumina	-.907	.616	2.167	1	.141	.404
	Colesterol	.014	.007	4.313	1	.038	1.014
	Constant	3.275	2.528	1.678	1	.195	26.439

a. Variable(s) entered on step 1: INT6, FNT, VSG, PCR, Albumina, Colesterol.

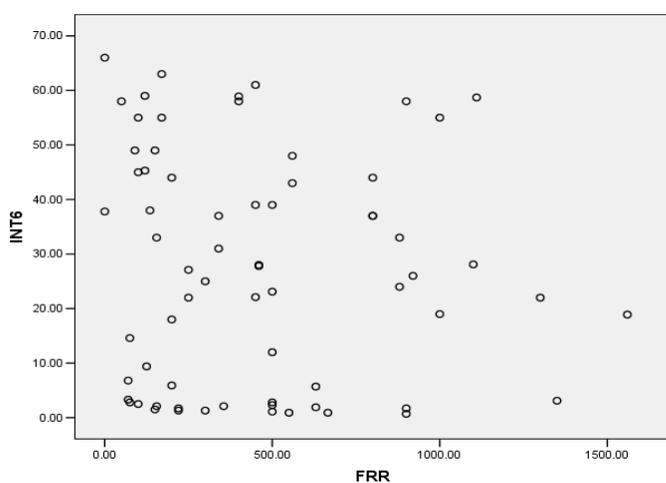
Tabla 8. Regresión Logística

Por lo que se realiza correlación entre proteína C reactiva y transporte peritoneal promedio alto y rápido, sin observarse significancia estadística con un valor de $p > 0.005$ y $r = 0.02$. Representado en la Grafica 6



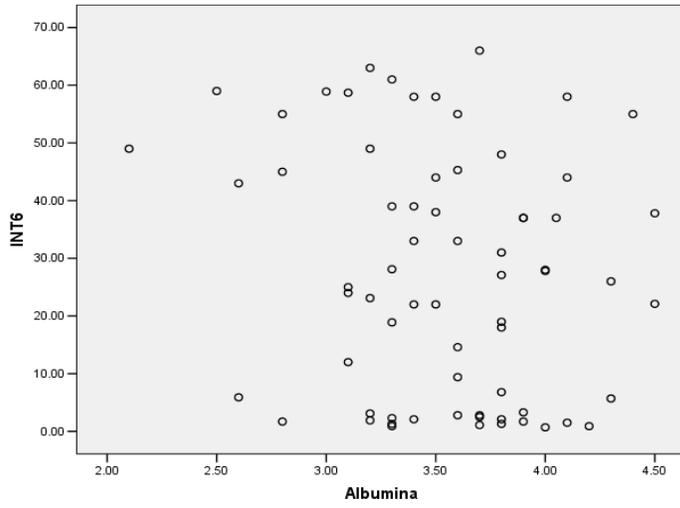
Grafica 6

Algunos paciente cuentan con uresis residual entre 0 y 1560cc en 24hrs con una media de 459.13(\pm 365.91), se observo que existe correlación entre la disminución del volumen urinario residual y el aumento de las concentraciones séricas de interleucina 6, sin embargo el resultado no es estadísticamente significativo con una p 0.052 y r = 0.23. Esto se representa en la Grafica 7



Grafica 7

Como es ya bien conocido los estados pro inflamatorios favorecen la presencia de desnutrición por lo que se evaluaron además algunos parámetros nutricionales como Albumina con una media de 3.53(\pm 0.48) y Colesterol Total con promedio de 174.7 (\pm 49.42). Se realizo correlación con interleucina 6 obteniendo una p 0.13 con r -0.18. Representado en la grafica 8



Grafica 8

DISCUSIÓN

En diferentes estudios se ha evaluado la relación entre el tipo de transporte peritoneal y el estado inflamatorio. Es importante destacar que la propia disminución de la función renal parece estar asociada con la inflamación, e incluso cambios mínimos en la función renal residual (FRR) parecen influir en dicha “inflamación urémica”. De hecho, se ha demostrado que existe una fuerte relación entre la función renal residual, la inflamación sistémica y la hipertrofia de ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis. La retención tanto de citoquinas, como de productos avanzados de glicosilación y otras moléculas pro-oxidantes contribuyen, en un círculo vicioso, a facilitar un entorno pro-inflamatorio a medida que la tasa de filtración glomerular disminuye^{21,22}.

El transporte peritoneal rápido se asocia con pérdida del gradiente osmótico y menor capacidad de ultrafiltración, lo que condiciona mayor riesgo de mortalidad, sin embargo las causas de aumento en la mortalidad que se asocia con transporte peritoneal rápido no están completamente dilucidadas e incluso existen opiniones controversiales al respecto, ya que el aumento del riesgo cardiovascular no se encuentra directamente relacionado con el tipo de transporte peritoneal, sino con la presencia de diferentes factores que aumentan el riesgo cardiovascular entre los que se encuentra el estado pro inflamatorio, diversos estudios prospectivos indican que niveles de PCR discretamente elevados están presentes para individuos con angina estable e inestable en riesgo para IAM; adultos ancianos en riesgo para Enfermedad Arterial Cerebral sintomática; fumadores y varones de mediana edad, aparentemente sanos y con riesgo para IAM o Accidente Cerebro Vascular.

El determinar si existe asociación entre la velocidad de transporte peritoneal con la concentración plasmática de IL-6, FNT-a y Proteína C Reactiva (PCR) en pacientes con

enfermedad renal crónica que se encuentran en terapia de remplazo renal con diálisis peritoneal es con la finalidad de disminuir el riesgo cardiovascular de estos pacientes, ya que con la pérdida de la función renal residual se favorece la presencia de sobrecarga hídrica hasta en un 85% de los pacientes que se encuentran en terapia de remplazo renal con diálisis peritoneal.²¹ Aunado a un transporte rápido de solutos que favorezca la sobrecarga hídrica condiciona un mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo la asociación entre un transporte peritoneal rápido en relación a un aumento en los marcadores de inflamación no ha sido dilucidada. En nuestro país aproximadamente el 80% de los pacientes con ERC en TRR se encuentran en tratamiento con DP³; por lo que el esclarecer la relación entre un estado pro-inflamatorio y la velocidad de transporte peritoneal podría permitir establecer un tratamiento oportuno que impacte en la disminución de la mortalidad asociada con enfermedad cardiovascular en nuestros pacientes.

La relación entre marcadores pro inflamatorios y adecuación de diálisis fue analizada por otros autores previamente como es el caso de Sabrina Milan y colaboradores⁶⁵ quienes evaluaron las Citocinas pro-inflamatorias y la posible relación con la adecuación dialítica y la albúmina sérica en los pacientes con diálisis peritoneal ⁶⁵, en el que analizaron 46 pacientes; los resultados fueron similares a los obtenidos en nuestro estudio que los valores medianos de la albúmina sérica, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, VSG e Interleucina 6 no mostraron diferencias significativas entre los diferentes tipos de transporte peritoneal, ellos analizaron de acuerdo a la modalidad de diálisis peritoneal estableciendo diferencias entre diálisis peritoneal continua ambulatoria y diálisis automatizada, sin encontrar diferencias, analizaron además a los pacientes con DP dividiendo en dos grupos basándose en el valor de urea Kt / V. Los pacientes con DP con $Kt / V \leq 1,7$ tuvieron niveles significativamente más altos de IL-6 en comparación con pacientes con DP con $Kt / V > 1,7$ (P = 0,015). No se observó relación estadísticamente

significativa entre IL-6 y aclaramiento semana. ⁶⁵ Lo que se pudo observar en nuestro estudio es que con menor uresis residual presentan mayores concentraciones de IL-6.

Fein PA y colaboradores⁶⁶ realizaron un estudio en el que se examinó la relación de la proteína C reactiva, un marcador de inflamación, tasa de transporte peritoneal y la función renal residual (FRR) en pacientes con DP. En un subgrupo de 42 pacientes, se midieron en serie los niveles de PCR de alta sensibilidad y la adecuación de la diálisis, incluyendo la urea Kt / V semanal. Utilizando el análisis multivariado de regresión de Cox, e incluyendo D / P Cr y Kt / V residual en el modelo, la PCR de inscripción fue un predictor independiente de mortalidad (riesgo relativo = 1.036, p = 0.018). Se concluye que la elevación de la PCR se asocia con menor FRR Como un predictor de mortalidad, FRR puede ser mejor que RRF y D / P Cr. ⁶⁶ En nuestro estudio los niveles de PCR en relación a la uresis residual no mostraron diferencias significativas, sin embargo los niveles de IL-6 se encontraban mas elevados en los pacientes con menor uresis residual.

Con respecto al estado nutricional y estado proinflamatorio no se observo disminución en niveles de albumina y colesterol, sin embargo no fue estadísticamente significativo además de que no se observo relación entre el tipo de transporte peritoneal y los niveles séricos de albumina, resultados que son similares a los obtenidos por Chung SH y colaboradores⁶⁷ ellos analizaron la las posibles asociaciones entre la tasa de transporte peritoneal (PTR), la eliminación de líquidos, la inflamación y el estado nutricional en pacientes tratados con diálisis peritoneal (PD) durante más de 6 meses, y el impacto de estos factores en la subsiguiente supervivencia del paciente. Ellos analizaron 82 pacientes a los cuales se les realizo prueba de equilibrio peritoneal con estancia de 4 hrs en cavidad, se les dio seguimiento por una media de 10.8 (± 2.8) meses, sus resultados fueron que la inflamación fue un predictor independiente de mortalidad; la TFR reducida se asoció con deterioro del estado nutricional, disminución del aclaramiento de los solutos

pequeños e inflamación; Y el estado de transporte peritoneal no se asoció significativamente con el estado nutricional y no estuvo asociado con la subsiguiente supervivencia del paciente. Estos resultados indican que transportador rápido de soluto, no debe ser considerada como una contraindicación relativa para la DP. En cambio, los resultados sugieren que se debe prestar más atención a la inflamación y la eliminación inadecuada de líquidos como predictores de mortalidad en pacientes con DP.⁶⁷

CONCLUSIONES

Se determino que si existe asociación entre la velocidad de transporte peritoneal con la concentración plasmática de IL-6, FNT-a, Velocidad de sedimentación Globular (VSG) y Proteína C Reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en terapia de remplazo renal con diálisis peritoneal, los pacientes con transporte peritoneal rápido que equivale al 28% de nuestra población estudiada presento mayor concentración de marcadores pro-inflamatorios, sin embargo no es estadísticamente significativo. Esto podría estar determinado en parte por el tamaño de muestra y por que la asociación entre estos en realidad es débil.

ANEXO I

FORMATO DE ADECUACION DE DIALISIS

Datos Generales			
Nombre			
Fecha de Nacimiento			
Edad	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m ²)
Superficie Corporal		Agua Corporal Total	
Signos Vitales	FC (lat/min)	FR (resp/min)	T.A (mmHg)
Enfermedad Renal Crónica	Causa	Tiempo de evolución (años/meses)	Tiempo de tratamiento en DP
Uresis Residual			
Inflamación			
PCR	IL-6	FNT- α	Albumina
Neutrófilos Totales	Colesterol Total	Creatinina	
Equilibrio Peritoneal			
Volumen de intercambio nocturno (ml)			
Tiempo de estancia de intercambio nocturno (horas)			
Volumen drenado a las 4hrs (ml)			
Leucocitos en líquido de diálisis drenado (ml)			
Glucosa en líquido de diálisis drenado			
Creatinina en líquido de diálisis drenado			
Proteínas en líquido de diálisis drenado			
Urea en líquido de diálisis drenado			
Depuración de Cr en Orina			
Depuración de Cr Total			
Cociente Cr líquido de diálisis (D)/Cr Sérica (P)=Cr D/P			
K de Diálisis			
K Urinario			
K.T.V.			
Generación de Urea			
N.P.C.R.			
Tipo de transporte peritoneal			

Bibliografía

1. World Health Organization System. 2015. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.
2. United States Renal Data System. 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, MD 2014.
3. Fundación Mexicana del riñón.
4. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.
5. Norbert Lamiere and Win Van Biesen. Epidemiology of peritoneal dialysis of believers and no believers. Nat Rev Neph 2010; 6. 75-82
6. Arsh K. Jain†, Peter Blake, Peter Cordy and Amit X. Garg. Global Trends in Rates of Peritoneal Dialysis. JASN March 1, 2012 vol. 23 no. 3 533-544
7. Fresenius Medical Care: Fresenius Medical Care Annual Report 2008—Dialysis Market, Bad Homburg, Germany, Fresenius Medical Care, 2008
8. Macias Heras M. Concepto de diálisis peritoneal, fisiología y anatomía. En: Manual Práctico de Diálisis Peritoneal. Coronel F, Montenegro J, Selgas R, Celadilla O, Tejuca M, Eds. Atrium Comunicación Estrategica S.L. Badalona, 2005.

9. François K, Bargman JM. Evaluating the benefits of home-based peritoneal dialysis. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014 Dec 4;7:447-55.
10. Khanna R, Nolph KD, Oreopoulos DG. The Essentials of Peritoneal Dialysis. Kluwer Academic Publishers. The Netherlands, Dordrecht, 1993.
11. Gotloib L. De la histología a la función: el peritoneo como membrana dializante y biológicamente activa. En: Montenegro J, Correa-Rotter R, Riella MC, Eds. Tratado de Diálisis Peritoneal. Elsevier. España. Barcelona, 3ª Edición, 2009: pp 29-49.
12. Bammens B. Urea and uremic solutes: how does peritoneal dialysis work. *Semin Nephrol.* 2011 Mar;31(2):127-37
13. R. T. Krediet. The Physiology of Peritoneal Solute, Water, and Lymphatic Transport. Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis pp 137-172
14. Churchill David N. Adequacy of peritoneal dialysis: How much dialysis do we need?. *Kidney International.* Vol.46. Suppl. 48. 1994. S2-S6.
15. Bajo M.A., Selgas R. Adecuación en diálisis peritoneal. La diálisis peritoneal. Montenegro J., Olivares J., DIBE 1999. Págs. 273-290.
16. Twardowski J., Nolph Karl D., Prowant Barbara F., et al. Peritoneal equilibration test. *Peritoneal dialysis Bulletin.* Volume 7, Number 3. 1987. Págs. 138-146.
17. Daugirdas JT, Ing TS. Manual de diálisis. Barcelona: Masson; 1996: 247-258.
18. Chung SH, Chu WS, Lee HA. Peritoneal transport characteristics, comorbid disease

and CAPD patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 541-547.

19. Rumpfeld M, Mc Donald SP, Purdie DM, et al. Predictors of baseline peritoneal transport status in Australian and New Zealand peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004 Mar; 43:492-501.

20. Stenvinkel, P, Heimbürger, O, Lindholm, B: Wasting, but not malnutrition, predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 2181- 2183.

21. Avesani, CM, Carrero, JJ, Axelson, J, Qureshi, AR, Lindholm, B, Stenvinkel, P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: partners in crime. *Kidney Int* 2006, 70: 8-13.

22. Pupim, LB, Ikizler, TA: Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Seminars in dialysis* 2003, 16: 224-232.

23. Carrero, JJ, Qureshi, AR, Axelsson, J, Avesani, CM, Suliman, ME, Kato, S, Barany, P, Snaedal- Jonsdottir, S, Alvestrand, A, Heimbürger, O, Lindholm, B, Stenvinkel, P: Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr* 2007, 85: 695-701.

24. Kalantar-Zadeh, K, Block, G, McAllister, CJ, Humphreys, MH, Kopple, JD: Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004, 80: 299-307.

25. Raj, DS, Dominic, EA, Pai, A, Osman, F, Morgan, M, Pickett, G, Shah, VO, Ferrando, A, Moseley, P: Skeletal muscle, cytokines, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005, 68: 2338-2344.

26. Garibotto, G, Sofia, A, Procopio, V, Villaggio, B, Tarroni, A, Di Martino, M, Cappelli, V, Gandolfo, MT, Aloisi, F, De Cian, F, Sala, MR, Verzola, D: Peripheral tissue release of interleukin-6 in patients with chronic kidney diseases: effects of end-stage renal disease and microinflammatory state. *Kidney Int* 2006, 70: 384-390.
27. Carrero, JJ, Witasp, A, Stenvinkel, P, Qureshi, AR, Heimbürger, O, Barany, P, Suliman, ME, Anderstam, B, Lindholm, B, Nordfors, L, Schalling, M, Axelsson, J: Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25: 901-906.
28. Carrero, JJ, Aguilera, A, Stenvinkel, P, Gil, F, Selgas, R, Lindholm, B: Appetite disorders in uremia. *J Ren Nutr* 2008, 18: 107-113
29. Tintut, Y, Patel, J, Territo, M, Saini, T, Parhami, F, Demer, LL: Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. *Circulation* 2002, 105: 650-655.
30. Matsubara, K, Stenvinkel, P, Qureshi, AR, Carrero, JJ, Axelsson, J, Heimbürger, O, Barany, P, Alvestrand, A, Lindholm, B, Suliman, ME: Inflammation modifies the association of osteoprotegerin with mortality in chronic kidney disease. *Journal of nephrology* 2009, 22: 774- 782.
31. Stenvinkel, P, Wang, K, Qureshi, AR, Axelsson, J, Pecoits-Filho, R, Gao, P, Barany, P, Lindholm, B, Jogestrand, T, Heimbürger, O, Holmes, C, Schalling, M, Nordfors, L: Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005, 67: 2383-2392.
32. Metry, G, Stenvinkel, P, Qureshi, AR, Carrero, JJ, Yilmaz, MI, Barany, P, Snaedal, S, Heimbürger, O, Lindholm, B, Suliman, ME: Low serum fetuin-A concentration predicts poor

outcome only in the presence of inflammation in prevalent haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2008, 38: 804-811.

33. Mangan, SH, Campenhout, AV, Rush, C, Golledge, J: Osteoprotegerin upregulates endothelial cell adhesion molecule response to tumor necrosis factor-alpha associated with induction of angiopoietin-2. *Cardiovascular research* 2007, 76: 494-505.

34. Gangneux, C, Daveau, M, Hiron, M, Derambure, C, Papaconstantinou, J, Salier, JP: The inflammation-induced down-regulation of plasma Fetuin-A (alpha₂HS-Glycoprotein) in liver results from the loss of interaction between long C/EBP isoforms at two neighbouring binding sites. *Nucleic acids research* 2003, 31: 5957-5970.

35. Moe, SM, Chen, NX: Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif* 2005, 23: 64-71

36. Nadra, I, Mason, JC, Philippidis, P, Florey, O, Smythe, CD, McCarthy, GM, Landis, RC, Haskard, DO. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification?. *Circ Res* 2005, 96: 1248-1256.

37. Garibotto, G, Russo, R, Sofia, A, Ferone, D, Fiorini, F, Cappelli, V, Tarroni, A, Gandolfo, MT, Vigo, E, Valli, A, Arvigo, M, Verzola, D, Ravera, G, Minuto, F: Effects of uremia and inflammation on growth hormone resistance in patients with chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2008, 74: 937- 945.

38. Zoccali, C, Tripepi, G, Cutrupi, S, Pizzini, P, Mallamaci, F: Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 2789-2795.

39. Carrero, JJ, Qureshi, AR, Axelsson, J, Yilmaz, MI, Rehnmark, S, Witt, MR, Barany, P, Heimbürger, O, Suliman, ME, Alvestrand, A, Lindholm, B, Stenvinkel, P: Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2007, 262: 690-701.
40. Zoccali, C, Mallamaci, F, Tripepi, G, Cutrupi, S, Pizzini, P: Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006, 70: 523-528.
41. Carrero, JJ, Qureshi, AR, Parini, P, Arver, S, Lindholm, B, Barany, P, Heimbürger, O, Stenvinkel, P: Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20: 613-620.
42. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. (1999). «The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine.». *Structure* **7** (2): 169-77
43. Pepys MB, Hirschfield GM (2003). «C-reactive protein: a critical update». *J Clin Invest* **111** (12): 1805-12.
44. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S (2005). «Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis». *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **288** (5): H2031-41.
45. González D., Rodríguez, A.B., Pariente, J.A. (2014). "TNF α -induced apoptosis in human myeloid cell lines HL-60 and K562 is dependent of intracellular ROS generation". *Molecular and Cellular Biochemistry* **390**: 281-287.

46. Charles A. Herzog et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. Julio 2011; 223

47. Stenvinkel, P, Ketteler, M, Johnson, RJ, Lindholm, B, Pecoits-Filho, R, Riella, M, Heimbürger, O, Cederholm, T, Girndt, M: IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005, 67: 1216-1233.

48. Memoli, B, Minutolo, R, Bisesti, V, Postiglione, L, Conti, A, Marzano, L, Capuano, A, Andreucci, M, Balletta, MM, Guida, B, Tetta, C: Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis* 2002, 39: 266-273.

49. Schindler, R, Beck, W, Deppisch, R, Aussieker, M, Wilde, A, Gohl, H, Frei, U: Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15: 3207- 3214.

50. Schifffl, H, Lang, SM, Stratakis, D, Fischer, R: Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 1863-1869.

51 Panichi, V, Rizza, GM, Taccola, D, Paoletti, S, Mantuano, E, Migliori, M, Frangioni, S, Filippi, C, Carpi, A: C-reactive protein in patients on chronic hemodialysis with different techniques and different membranes. *Biomed Pharmacother* 2006, 60: 14-17.

52. Enia, G, Mallamaci, F, Benedetto, FA, Panuccio, V, Parlongo, S, Cutrupi, S, Giaccone, G, Cottini, E, Tripepi, G, Malatino, LS, Zocalli, C: Long-term CAPD patients are 61 an 61 men expanded and display more severe left ventricular hypertrophy 61 an haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 1459-1464.
53. Goldstein, SL, Ikizler, TA, Zappitelli, M, Silverstein, DM, Ayus, JC: Non-infected hemodialysis catheters are associated with increased inflammation compared to arteriovenous fistulas. *Kidney Int* 2009, 76: 1063-1069.
54. Carrero, JJ, Axelsson, J, Avesani, CM, Heimbürger, O, Lindholm, B, Stenvinkel, P: Being an inflamed peritoneal dialysis patient — a Dante's journey. *Contributions to nephrology* 2006, 150: 144-151.
55. Cordeiro, AC, Carrero, JJ, Abensur, H, Lindholm, B, Stenvinkel, P: Systemic and local inflammation in peritoneal dialysis: mechanisms, biomarkers and effects on outcome. *Contributions to nephrology* 2009, 163: 132-139.
56. Wang, AY, Sea, MM, Tang, N, Sanderson, JE, Lui, SF, Li, PK, Woo, J: Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15: 3134- 3143.
57. Stenvinkel, P, Ketteler, M, Johnson, RJ, Lindholm, B, Pecoits-Filho, R, Riella, M, Heimbürger, O, Cederholm, T, Girndt, M: IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005, 67: 1216-1233.
58. Suliman, M, Heimbürger, O, Barany, P, Anderstam, B, Pecoits-Filho, R, Ayala, ER, Fehrman, I, Lindholm, B, Stenvinkel, P: Plasma pentosidine is associated with

inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14: 1614-1622.

59. Dounousi, E, Papavasiliou, E, Makedou, A, Ioannou, K, Katopodis, KP, Tselepis, A, Siamopoulos, KC, Tsakiris, D: Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006, 48: 752-760.

60. S Fan et al. Extracellular Volume Expansion in Peritoneal Dialysis Patients *Int J Artif Organs* 35 (5), 338-345. 5 2012.

61. Wang AY. Cardiovascular risk factors in peritoneal dialysis patients revisited. *Perit Dial Int* 2007; 27 (suppl 2) : S223-7

62. Seung Seok Han, Jeong Myung Ahn, Ho Jun Chin, Dong-Wan Chae. Impact of C-reactive protein and pulse pressure evaluated at the start of peritoneal dialysis on cardiovascular events in the course of treatment with peritoneal dialysis. *Perit dial int* 2010; 30:300–310.

63. Lavín-Gómez BA, Palomar-Fontanet R, Gago-Fraile M, Quintanar-Lartundo JA. Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy. *Adv Perit Dial.* 2011;27:33-7.

64. Mark Lambie, James Chess, Kieron L. Donovan, Yong Lim Kim. Independent Effects of Systemic and Peritoneal Inflammation on Peritoneal Dialysis Survival. *JASN* December 2013 vol. 24 no. 12 2071-2080

65. Sabrina Milan Manani, Grazia Maria Virzi, Ana Clementi, Claudio Ronco. Pro-inflammatory cytokines: a possible relationship with dialytic adequacy and serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Clinic Kidney J.* Feb 2016; 9(1):153-157

66. Fein PA, Fazil I, Rafig MA, Schloth T, Matza B, Chattopadhyay J, Avram MM. Relationship of peritoneal transport rate and dialysis adequacy with inflammation in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2006; 22:2-6

67. Chung SH1, Heimbürger O, Stenvinkel P, Wang T, Lindholm B. Influence of peritoneal transport rate, inflammation, and fluid removal on nutritional status and clinical outcome in prevalent peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2003 Mar-Apr;23(2):174-83.