



11290

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**Asociación entre Hematócrito y Tipo de Transporte
Peritoneal en Pacientes en Diálisis Peritoneal
Continua Ambulatoria (DPCA)**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

Lic. Enf. OLGA LOZANO RANGEL

TUTOR:

Dr. JOSÉ RAMÓN PANIAGUA SIERRA

MÉXICO, D. F.

2004



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.

Agradecimientos

Expreso mi mayor gratitud a la Subdirección de Apoyo al Posgrado del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo recibido para la realización de este trabajo.

RESUMEN.

Se ha informado que el valor del hematócrito (Hto) está asociado a la permeabilidad peritoneal en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). A niveles altos de Hto menor permeabilidad peritoneal medida por el cociente D/P de creatinina ([Cr] en líquido de diálisis / [Cr] en plasma). Por el contrario, a menor Hto mayor permeabilidad peritoneal. Aunque la asociación es motivo de controversia, se ha sugerido que el Hto alto tiene efecto estimulante en el endotelio con generación de vasoconstrictores, y que la vasoconstricción es la causa de la caída en la permeabilidad peritoneal. Sin embargo, aunque la explicación es plausible, los cambios en el Hto y permeabilidad peritoneal pueden obedecer a una tercera variable. Esta puede ser la inflamación, de la cual se ha demostrado que induce resistencia a eritropoyetina y en consecuencia mayor anemia así como aumento en la permeabilidad peritoneal por generación de citocinas.

En este trabajo se evaluó la asociación del hematócrito con el tipo de transporte peritoneal en pacientes en DPCA.

Los datos se obtuvieron de los pacientes participantes en el estudio multicéntrico denominado "Efecto de la Adecuación de Diálisis sobre Mortalidad, Hospitalización, Estado Nutricio, Comorbilidad y Calidad de Vida en Pacientes en un Programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria" (ADEMEX). Del grupo inicial de 1170 pacientes, se seleccionaron 332. De ellos 78 tuvieron cambios en la D/P creatinina y 122 no tuvieron modificaciones.

En el grupo estudiado, solo 18.2% de los pacientes tuvieron Hto dentro de los valores recomendados por las guías de atención. La distribución del tipo de transporte peritoneal fue similar a estudios previos en población mexicana. En el análisis con sólo valores basales no se encontró correlación entre Hto y D/P creatinina, pero sí entre albúmina y D/P Cr ($r = -0.405, p < 0.001$). Tanto en el grupo de los casos como en el de los controles al buscar la asociación entre el hematócrito y el tipo de transporte peritoneal medido a través de la relación D/P Cr mediante la correlación de Spearman, no se encontró asociación alguna. Pero, en ambos grupos sí se encontró correlación negativa estadísticamente significativa entre la albúmina y la relación D/P Cr ($-0.470 p < 0.001$ y $-0.490 p < 0.001$ respectivamente). Los resultados sugieren que el Hto y la D/P de creatinina están asociados entre sí de forma secundaria y que la inflamación es el factor común de esa asociación.

Palabras clave: Hematócrito, tipo de transporte peritoneal y albúmina.

Contenido	Página
1. Marco Teórico.	1
1.1 Definición y Clasificación de la Insuficiencia Renal Crónica.	1
1.2 Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria.	2
1.3 Clasificación del Transporte Peritoneal en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria.	3
1.4 Anemia en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC).	5
1.5 Asociación del Transporte Peritoneal con Hematócrito, Inflamación y Albúmina.	6
2. Justificación.	8
3. Planteamiento del Problema.	8
4. Pregunta de Investigación.	9
5. Hipótesis.	9
6. Objetivo General.	9
7. Material y Métodos.	9
7.1 Lugar.	9
7.2 Diseño del Estudio.	10
7.3 Tipo de Estudio.	10
7.4 Población	10
7.5 Criterios de Inclusión.	10
7.6 Integración de la Cohorte	10
7.7 Integración de los Casos y los Controles	10
7.8 Tamaño de la Muestra.	11
8. Variables.	11
8.1 Independiente.	11
8.2 Dependiente.	11
8.3 Confusión.	12
8.4 Sociodemográficas.	14
9. Procedimiento General.	15
10. Control de Calidad de las Determinaciones de Laboratorio y Base de Datos del Centro Coordinador.	16
11. Análisis Estadístico.	17
12. Aspectos Éticos.	17
13. Resultados Basales.	18
13.1 Integración del Grupo de Casos y del Grupo Control.	21

13.2 Poder de la Muestra.	25
14. Discusión.	26
15. Conclusiones.	33
16. Referencias.	34
17. Anexos.	39
17.1 Instrucciones generales para llenar los formatos de captura de datos.	39
17.2 Instructivo de llenado de la Forma 1 (Visita Inicial)	41
17.3 Instructivo de llenado de la Forma 2 (Visitas de seguimiento)	44
17.4 Manejo general de muestras de suero y líquido de diálisis	46
17.5 Instrucciones para la recolección de líquido de diálisis de 24 horas	47

Asociación entre Hematócrito y Tipo de Transporte Peritoneal en Pacientes en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA).

1. Marco Teórico.

1.1 Definición y Clasificación de la Insuficiencia Renal Crónica.

La insuficiencia renal crónica (IRC) es uno de los síndromes más importantes en el campo de la nefrología, se caracteriza por la pérdida gradual y progresiva de la capacidad renal de excretar desechos nitrogenados, de concentrar orina y de mantener la homeostasis del medio interno. Las causas capaces de producir este síndrome son múltiples y variadas, entre otras las distintas formas de glomerulonefritis, enfermedades metabólicas, sistémicas, renales vasculares, nefrotóxicas, congénitas y uropatías obstructivas.

La IRC se clasifica tomando en cuenta la tasa de filtración glomerular, un sujeto con una pérdida de la función renal del 30 al 50% cursa con una IRC leve con una tasa de filtración glomerular de 60-89 ml/min/1.73 m².

Cuando la pérdida de la función renal llega hasta un 55 a 80%, hay elevación de los productos azoados, anemia, hipertensión arterial, incapacidad para concentrar orina e intolerancia a la glucosa. En este caso el paciente cursa con una IRC moderada con una tasa de filtración glomerular de 39 a 59 ml/min/1.73 m². La IRC se considera grave cuando la tasa de filtración glomerular es de 15 a 29 ml/min/1.73 m². Con una pérdida mayor de las nefronas residuales, más del 80%, el paciente se encuentra en estadio terminal o avanzada de la insuficiencia renal con una tasa de filtración glomerular menor a 15 ml/min/1.73 m², con uremia sintomática, sobrecarga de líquidos, acidosis metabólica, trastornos gastrointestinales, neurológicos, cardiovasculares, metabólicos y endocrinos. (1-3)

Las alternativas de tratamiento sustitutivo para los pacientes con IRC son: la diálisis peritoneal, (en sus diferentes modalidades: diálisis peritoneal continua ambulatoria, diálisis peritoneal automatizada y la diálisis peritoneal intermitente) la hemodiálisis y el trasplante renal. A finales de 1992, a nivel mundial 80,000 pacientes fueron tratados con diálisis peritoneal, y de ellos el 85% con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). En el Reino Unido se benefician de ella entre el 45 y 50% de los pacientes con necesidad de diálisis (4). En México, la diálisis peritoneal se utiliza en 90% de los pacientes, la tasa de prevalencia de diálisis peritoneal es de 200 pacientes por millón de habitantes (5). En mayo de 1996 había aproximadamente 15,000 pacientes en diálisis; de éstos pacientes,

el 64% estaba en DPCA, el 17% en diálisis peritoneal intermitente, el 5% en diálisis peritoneal automatizada y el 14% en hemodiálisis (6).

1.2 Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria.

La diálisis peritoneal se fundamenta en el uso del peritoneo como una membrana endógena de diálisis para remover toxinas urémicas y líquido, utilizando su extensa superficie (1-2 m en adultos) y su abundante capilarización y circulación sanguínea. Al introducir en la cavidad peritoneal una solución dializante que contiene glucosa como agente osmótico activo, se genera el gradiente de concentración que favorece el transporte de agua del espacio intravascular hacia la cavidad peritoneal. Moléculas como la urea, creatinina, potasio y ácidos orgánicos se mueven a favor de su gradiente hacia la cavidad peritoneal y por lo tanto serán extraídos del enfermo al drenar el líquido de diálisis fuera de la cavidad (difusión). El movimiento de líquido desde los capilares a la cavidad peritoneal dependerá de la osmolaridad de la solución de diálisis infundida (ultrafiltración) y la tasa de reabsorción a través de los linfáticos peritoneales. Estos tres procesos: difusión, ultrafiltración osmótica y reabsorción linfática gobiernan la diálisis peritoneal. (7)

La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) implica un sistema cerrado en el que la solución dializante se instila y luego se drena después de varias horas de haber permanecido en la cavidad peritoneal. El sistema básico de la DPCA incluye un catéter blando permanente, una línea de transferencia y dos bolsas plásticas "gemelas" que contienen 1 o 2 litros de solución. El tratamiento estándar consiste en 4 intercambios dialíticos por día, que se infunden y se drenan por gravedad. Los 3 intercambios diurnos permanecen en la cavidad peritoneal durante 4-6 horas, y 1 nocturno dura 8-12 horas. Al final del tiempo de permanencia deseado, esta solución se drena a la bolsa vacía. Posteriormente se infunde una nueva solución de diálisis, iniciándose un nuevo ciclo.

Esta técnica es continua porque la cavidad peritoneal siempre está en contacto con dializante y es ambulatoria puesto que fue diseñada para que el paciente o su familiar realicen todos los intercambios dialíticos en su domicilio, favoreciendo la integración del paciente a la vida familiar y/o laboral (6,8).

1.3 Clasificación del Transporte Peritoneal en DPCA.

Para lograr el objetivo de la diálisis peritoneal es indispensable la presencia de los mecanismos de transporte (difusión, reabsorción linfática y ultrafiltración). La membrana peritoneal, al ser una membrana viva compuesta de diferentes capas que actúan como membranas independientes, presenta gran variabilidad interpaciente en el transporte de solutos y de líquido. Para la evaluación de la permeabilidad peritoneal se han desarrollado diferentes métodos, entre ellos: transferencia neta de masa, aclaramiento o depuración plasmática, coeficiente de transferencia de masa por área y el cociente dializado/plasma. A finales de la década de los 80, Twardowski generó el concepto de prueba de equilibrio peritoneal o PET. La PET consiste en introducir a la cavidad peritoneal una solución dializante con glucosa al 2.5% y medir la concentración de glucosa y creatinina tanto en suero como en el líquido de diálisis para determinar la relación entre la concentración en el líquido de diálisis y el plasma (relación D/P). Esta relación se determina cada hora durante cuatro horas. Además de los solutos se mide la ultrafiltración neta.

De ésta forma, cuanto mayor sea la permeabilidad de la membrana peritoneal, más rápido será el intercambio de sustancias, pero al mismo tiempo, la velocidad con la que se iguala la concentración de glucosa entre la sangre y el líquido peritoneal es mayor, con lo que se reduce el gradiente osmótico para el transporte de agua hacia la cavidad peritoneal. Así la relación D/P de creatinina entre el líquido de diálisis y el plasma se han convertido en indicadores de la permeabilidad de la membrana peritoneal. Estas relaciones permiten trazar curvas a través del tiempo y establecer comparaciones interpaciente e intrapaciente (7-9). Una vez calculadas estas relaciones, se clasifica al paciente en uno de los cuatro tipos de transporte peritoneal: alto, promedio alto, promedio bajo y bajo, lo cual permite adecuar la diálisis y decidir en que tipo de modalidad de diálisis peritoneal puede estar el paciente. La delimitación de estos tipos de transporte peritoneal se hace considerando el valor promedio, la desviación estándar (DE) y los valores mínimo y máximo observados del cociente D/P.

- a) El transportador alto, se ubica entre + 1 DE y el valor máximo (0.81-0.93). Son pacientes que alcanzan el equilibrio D/P en corto tiempo, pero se pierde rápidamente el gradiente de glucosa por lo que disminuye la ultrafiltración, por lo tanto son pacientes con mala ultrafiltración, con seria retención de volumen e hipertensión, pero con buena depuración de creatinina y otros solutos.
- b) El transportador promedio alto se ubica entre la media +1 DE (0.69-0.80). Se caracteriza por un equilibrio más pausado de la relación diálisis/plasma de creatinina,

favoreciendo una depuración y ultrafiltración adecuada, por lo que son los pacientes ideales para la diálisis peritoneal continua ambulatoria.

- c) El transportador promedio bajo se ubica entre la media $- 1$ DE (0.57-0.68). Son aquellos enfermos en que la permeabilidad de la membrana es pobre, así como la depuración de urea, creatinina y otras moléculas de producción endógena, pero por otro lado, al no pasar glucosa de la solución de diálisis hacia el plasma, se mantiene el gradiente osmótico y por lo tanto la ultrafiltración es muy buena.
- d) El transportador bajo se ubica entre -1 DE y el valor mínimo observado (0.45-0.56). Se caracteriza por un equilibrio muy lento de la relación diálisis/plasma de creatinina, con excelente ultrafiltración, pero con pobre depuración de solutos. Son pacientes que no muestran problemas de retención de volumen y tienen menor incidencia de hipertensión arterial. (6,10-11).

Existe otra prueba confiable, económica, fácil y que requiere menos determinaciones de laboratorio así como del tiempo de la enfermera para realizar la prueba y tiene mayor aceptación por parte del paciente. La prueba no sólo permite clasificar a los pacientes por tipo de transporte peritoneal, sino también estimar la adecuación de diálisis. Se conoce como Dialysis Adequacy and Transport Test (DATT), existe una buena correlación ($r= 0.73$) en la relación D/P de creatinina entre el PET y DATT, que también es válida para la urea ($r= 0.96$) y glucosa ($r= 0.95$), además la clasificación de los pacientes es igual con PET que con el DATT, el coeficiente de concordancia de kappa entre las dos pruebas es de 0.82 con $IC_{95\%}$ de 0.67 – 0.97. Considerando al PET como el estándar de oro, la especificidad del DATT es del 66%, sensibilidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 95% para los transportadores altos. Para los transportadores bajos, especificidad del 95%, sensibilidad 100%, valor predictivo positivo del 85% y valor predictivo negativo del 100% (11-13).

Adecuación de diálisis se refiere al suministro de una dosis de diálisis no sólo para evitar al paciente los síntomas urémicos, sino también para mejorar el bienestar general reduciendo la morbilidad y la mortalidad (14). Además de otros indicadores clínicos, bioquímico hematológicos, nutricionales y de rehabilitación sociolaboral (15).

Las guías DOQI (The National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative Guidelines) sugieren que el paciente tiene una dosis adecuada de diálisis cuando el $Kt/V(\text{urea})$ semanal es ≥ 2 y una depuración de creatinina semanal $\geq 60\text{L/sem}/1.73\text{ m}^2$ (16).

Paniagua y colaboradores en un estudio multicéntrico con una muestra de 300 pacientes mexicanos en DPCA con una prescripción estandarizada de 4 cambios de 2.0 L en 24 horas, encontraron que sólo el 36% del total de los pacientes alcanzaron la meta establecida (17). El lograr o no las metas DOQI dependen del tamaño del paciente, del tipo de transporte, el tiempo en diálisis y de otros factores aún no bien definidos; entre ellos está el hematócrito (hto).

1.4 Anemia en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

La mayoría de los pacientes con IRC tienen anemia normocítica y normocrómica principalmente por deficiencia en la producción de eritropoyetina y disminución de la vida media del eritrocito. La eritropoyetina es una glucoproteína que se produce normalmente en el parénquima renal, su producción favorece la eritropoyesis, el desarrollo de nuevos eritrocitos en la circulación y la síntesis de hemoglobina. Existen otros factores que pueden causar anemia como son: la deficiencia de hierro, deficiencia de folatos, talasemia, hiperparatiroidismo y la desnutrición entre otros. La anemia en la IRC está asociada a un gran número de alteraciones como: incremento del gasto cardíaco, hipertrofia ventricular, alteración en los ciclos menstruales, fatiga y sensación de malestar general. Es común observar incremento en el hto del paciente en los primeros 6 a 12 meses posteriores al inicio de la DPCA, debido en parte a mejor eliminación de ciertos metabolitos tóxicos, lo que mejora el metabolismo eritrocitario con aumento de su resistencia frente a estímulos oxidativos hemolizantes, alargamiento de la vida media e incremento de la masa eritrocitaria. Posteriormente se produce estabilización y descenso progresivo del hto a valores basales o inferiores, los mecanismos subyacentes aún permanecen en discusión. En la actualidad se cuenta con eritropoyetina humana recombinante para el tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal continua ambulatoria, en quienes se ha disminuido la necesidad de transfusiones sanguíneas (18-22).

En algunos estudios se sugiere que la anemia está inversamente relacionada con la adecuación de diálisis medida por el índice Kt/V (urea), por lo tanto el grado de anemia debería ser incluido como un marcador de adecuación en DPCA (23,24).

1.5 Asociación del Transporte Peritoneal con Hematócrito, Inflamación y Albúmina.

Se ha sugerido que la influencia entre el hto y el transporte peritoneal de moléculas pequeñas es bidireccional aunque no hay pruebas suficientes. Korbet en un estudio de cohorte, evaluó el efecto del incremento del hto con eritropoyetina (EPO) sobre el transporte peritoneal en 8 pacientes en DPCA. El hto incrementó de 22 a 38% y se redujo el D/P de creatinina de 0.76 a 0.66. Los transportadores “altos” cambiaron a “promedio alto” y los de “promedio alto” a “bajo”. Una posible explicación es la reducción en el flujo plasmático en el peritoneo, se ha observado que la viscosidad sanguínea aumenta conforme la masa de células rojas sanguíneas incrementa. El incremento en la viscosidad sanguínea asociado al aumento del hto puede resultar en un incremento de la resistencia vascular reduciendo la efectividad de la membrana peritoneal (25).

Richmond, en un estudio de cohorte con un seguimiento de 27 meses, también evaluó el transporte peritoneal en 12 pacientes en DPCA que recibieron EPO. A los 25-27 meses de seguimiento, encontró un incremento no significativo de la relación D/P Cr del 6% comparada con la basal (de 0.64 a 0.67) con una dosis de EPO de 71.1 U/Kg. Una posible explicación es que la EPO puede tener un efecto vasoconstrictor directo sobre los vasos sanguíneos favoreciendo una disminución en la superficie de intercambio resultando en una disminución de la relación D/P Cr. Por lo tanto, puede ser que no solamente un hto elevado cause un incremento en la resistencia vascular, sino que la EPO por sí misma puede aumentar la resistencia (26).

Vega y colaboradores, evaluaron las posibles modificaciones del comportamiento peritoneal que pueden ser causadas por la EPO en una cohorte de 24 pacientes en DPCA, encontrando que, con una hemoglobina (hb) mayor o igual a 11g/dL disminuyó el transporte peritoneal, estos cambios fueron reversibles cuando la hb retornó a niveles menores de 11g/dL (27).

Habwe, con un seguimiento de 8 pacientes, sugiere que la remoción de creatinina puede reducirse hasta en un 45% cuando el hto incrementa de 20 a 35% (28). En cambio, otros autores como Taylor, Wong, Gandolfo, Mc Morrow y Burkart no encontraron asociación alguna entre el nivel del hto y el transporte peritoneal. (29-33).

Pareciera obvio que la corrección de la anemia a ciertos niveles de hb y/o hto puede modificar el transporte peritoneal, los posibles mecanismos aún no están bien definidos (27). Los estudios arriba mencionados pueden tener repercusiones clínicas. Por ejemplo,

se puede sobrestimar la “dosis” de diálisis al inicio del tratamiento o bien, se pueden requerir ajustes posteriores cuando se estabiliza el efecto del tratamiento con EPO.

El US Renal Data System informó en 1998 que, los pacientes en terapia dialítica crónica tienen mayor tasa de mortalidad que los sujetos de la misma edad y sexo sin falla renal. Los factores de riesgo no modificables asociados a mortalidad en pacientes en diálisis son la edad, (mayores de 60 años), el sexo (masculino) y la raza (negra). Entre los factores de riesgo modificables se encuentran la dosis de diálisis, el nivel del hto y la hipoalbuminemia. El tratamiento adecuado de estos dos últimos factores puede modificar la morbilidad y mortalidad de los pacientes aún antes del inicio de la terapia de diálisis (34).

Las causas de hipoalbuminemia en pacientes en diálisis peritoneal incluyen: la pobre ingesta de proteínas, la dosis de diálisis insuficiente y el transporte peritoneal alto.

La pérdida de proteínas peritoneales, también se relaciona con la hipoalbuminemia y la desnutrición en pacientes en DPCA. Cueto-Manzano y colaboradores en un estudio transversal con 37 pacientes en DPCA encontraron que la pérdida de albúmina peritoneal fue mayor en los transportadores altos (1.73 g/ volumen drenado) que en los transportadores bajos (0.63 g/ volumen drenado) (35).

Por otro lado, Kaysen ha demostrado que la hipoalbuminemia se debe a disminución en la síntesis de albúmina y para verificar si la hipoalbuminemia es el resultado de una respuesta inflamatoria de fase aguda, midió y correlacionó la proteína C reactiva con la albúmina, y encontró una correlación negativa significativa entre éstos dos parámetros, con lo cual se reafirma que la hipoalbuminemia es una respuesta de fase aguda de inflamación (36).

Ante la presencia de un estímulo como infección o trauma, el hígado secreta proteínas, estas proteínas son clasificadas como positivas o negativas cuando su síntesis incrementa o disminuye en presencia de estados inflamatorios. Las proteínas positivas reactantes de fase aguda son; la proteína C reactiva, α_2 macroglobulina, ferritina y α_1 antitripsina entre otras. Las negativas son la albúmina, transferrina y apo A₁ (37).

Si la inflamación es prolongada y persistente, se convierte en una inflamación crónica con consecuencias adversas para el paciente en DPCA como: disminución del apetito, hipercatabolismo, daño endotelial, aterosclerosis y desnutrición proteínico-energético (PEM). Debido a que la PEM y la inflamación coexisten en individuos con IRC en fase terminal, se han acuñado los términos “síndrome complejo de desnutrición-inflamación”

(MICS) y el “síndrome desnutrición, inflamación y aterosclerosis” (MIA) para indicar la combinación de estos trastornos en los pacientes (38).

2. Justificación.

A la insuficiencia renal crónica se le considera como un problema de salud pública debido a que, en los últimos años en todo el mundo se ha visto un incremento en su incidencia, la cual afecta por igual a hombres y mujeres. El crecimiento más importante está entre los mayores de 65 años de edad, lo que hace el problema aún más grave ya que la edad de las poblaciones y la esperanza de vida en muchos países del mundo, entre ellos México, están aumentando. El origen del incremento de la IRC no es muy claro, pero pueden estar involucrados factores ambientales y ocupacionales, así como un más detallado registro de los casos nuevos (39).

En México, la prevalencia de la insuficiencia renal crónica es de 1100 pacientes por millón de habitantes. Aunque el trastorno es incurable, progresivo y mortal se dispone de alternativas de tratamiento sustitutivo como la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y el trasplante renal que permiten prolongar la vida de estos pacientes durante varios años. La diálisis peritoneal es el tratamiento dominante en el 90% de los casos por requerir de menor infraestructura, insumos costosos y personal calificado para su correcta atención. A pesar de lo anterior, sólo el 36 % de los pacientes tienen una diálisis adecuada (5,39).

En Estados Unidos el costo promedio anual por paciente sin diabetes mellitus es de 40,000 dólares, para los pacientes diabéticos el costo aumenta a 52,000 dólares, el costo del tratamiento se incrementa con la edad del paciente, así un paciente diabético en DPCA de más de 75 años de edad, cuesta en promedio 83,000 dólares. En el Instituto Mexicano del Seguro Social en 1997, el costo por atender a un paciente en DPCA fue de 62,000 pesos, sin incluir salarios del personal médico y paramédico (39-40).

3. Planteamiento del Problema.

Los pacientes que inician en diálisis peritoneal continua ambulatoria tienen niveles de hto por debajo de los estándares internacionales (DOQI 33-36%), pero al incrementarse éste por efecto del tratamiento dialítico y el empleo de EPO se puede incrementar la viscosidad de la sangre y secundariamente puede resultar en una menor superficie de intercambio debido a la vasoconstricción por mayor roce endotelial, reduciendo la efectividad de la membrana peritoneal.

En las etapas iniciales del tratamiento con DPCA pueden sobrevalorarse los índices de adecuación por el tipo de transporte que tiende a aumentar con el hto bajo. Con el transcurso del tiempo, la prescripción puede caer en rangos de insuficiencia, simplemente por el aumento del hematocrito, sea por la diálisis misma o por el uso de EPO. La asociación puede ser trascendente, una diálisis adecuada permite una mejor alimentación, remoción de toxinas urémicas y calidad de vida.

4. Pregunta de Investigación.

¿Cuál es la asociación entre el hematocrito y el tipo de transporte peritoneal en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria?

5. Hipótesis.

El hematocrito se relaciona inversamente con el tipo de transporte peritoneal en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria.

6. Objetivo General.

Evaluar la asociación del hematocrito con el tipo de transporte peritoneal en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria.

7. Material y Métodos.

El estudio se desarrolló a partir de una base de datos pertenecientes a un estudio multicéntrico denominado “Efecto de la Adecuación de Diálisis sobre Mortalidad, Hospitalización, Estado Nutricio, Comorbilidad y Calidad de Vida en Pacientes en un Programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria” (ADEMEX) (41).

7.1 Lugar.

El estudio se efectuó en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en donde se coordinó, organizó, concentró, analizó e interpretaron los datos obtenidos de los 24 centros participantes, así como el procesamiento y almacenamiento de muestras de orina, líquido de diálisis y suero sanguíneo.

7.2 Diseño del Estudio.

Casos y Controles Anidado en una Cohorte.

7.3 Tipo de Estudio.

Observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.

7.4 Población.

Pacientes adultos pertenecientes al programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria que aceptaron participar en el estudio multicéntrico.

7.5 Criterios de Inclusión.

- Cualquier sexo
- Mayores de 18 años y menores de 70 años.
- Cualquier causa de insuficiencia renal.
- Pacientes incidentes (≤ 3 meses) y prevalentes (≥ 3 meses) en DPCA.
- Que tengan determinación de hematócrito.
- Que tengan determinación y resultados del DATT
- Que tengan visitas de seguimiento (2, 8, 10, 12, 14,16,18)

7.6 Integración de la Cohorte.

Después de la revisión de la base de datos original, la cohorte quedo integrada por 332 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para éste estudio.

7.7 Integración de Casos y Controles.

El grupo de los casos está integrado por 78 pacientes que modificaron su tipo de transporte peritoneal

El grupo de los controles está integrado por 122 pacientes que no sufrieron modificación en el tipo de transporte peritoneal.

7.8 Tamaño de la Muestra.

No se realizó cálculo del tamaño de la muestra, la muestra se determinó basándose en los datos disponibles y a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

8. Variables:

8.1 Variable Independiente.

Hematócrito.

Definición Conceptual: Volumen de glóbulos rojos por litro de sangre que se indica en porcentaje.

Definición Operacional: Después de la obtención de la muestra sanguínea por venopunción, la sangre se colocó en un tubo de ensayo con anticoagulante y por medio de técnicas convencionales se determinó el hematócrito con un contador automático.

Esta determinación se realizó en el laboratorio de cada centro participante.

Escala de Medición: Cuantitativa Continua.

8.2 Variable Dependiente.

Tipo de transporte peritoneal.

Definición Conceptual: Características funcionales de la permeabilidad de la membrana peritoneal basándose en la relación diálisis/plasma de creatinina.

- a) Transportador Alto: Se ubica entre +1 D.E y el valor máximo(0.85-0.98). Se caracteriza por un equilibrio muy rápido de la relación diálisis/plasma de creatinina, lo cual condiciona una pobre ultrafiltración pero con adecuada calidad de depuración de solutos.
- b) Transportador Promedio Alto. Se ubica entre la media + 1 D.E. (0.72-0.84). Se caracteriza por un equilibrio más pausado de la relación diálisis/plasma de creatinina, favoreciendo una depuración y ultrafiltración adecuada, por lo que son los pacientes ideales para diálisis peritoneal continua ambulatoria.
- c) Transportador Promedio Bajo. Se ubica entre la media -1 D.E. (0.59-0.71). Se caracteriza por un equilibrio lento de la relación diálisis/plasma de creatinina, con buena capacidad de ultrafiltración pero la transferencia de solutos puede ser inadecuada.

d) Transportador Bajo. Se ubica entre -1 D.E. y el valor mínimo observado. (0.46-0.58).

Se caracteriza por un equilibrio muy lento de la relación diálisis/plasma de creatinina, con excelente ultrafiltración, pero con pobre depuración de solutos.

Definición Operacional: Para determinar el tipo de transporte peritoneal se realizó el DATT el cual es útil además para el diagnóstico, pronóstico y planificación de la diálisis.

A los pacientes se les instruyó para que el día de la cita acudieran en ayuno, con sus cuatro bolsas de dializado utilizadas el día anterior y una muestra de orina recolectada durante 24 horas. El día de la cita se les tomó una muestra de sangre de 10 ml y otra de líquido de diálisis, el cual previamente se mezcló en un contenedor y se cuantificó el volumen, para que mediante técnicas convencionales, de ambas muestras se determinaron glucosa, urea y creatinina utilizando un analizador Synchron Cx-5 (Beckman, Brea, CA, U.S.A).

Escala de Medición: Cualitativa ordinal.

8.3 Variables de Confusión.

Edad cronológica.

Definición Conceptual: Edad del individuo en función del tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Definición Operacional: Edad en años cumplidos desde su nacimiento hasta la fecha de ingreso al estudio.

Escala de Medición: Cuantitativa Discreta.

Sexo.

Definición Conceptual: Condición orgánica que distingue lo femenino de lo masculino.

Definición Operacional: Rasgos fenotípicos que distinguen a la mujer del hombre.

Escala de Medición: Cualitativa, nominal dicotómica.

Categorías de la Variable: 1) Masculino, 2) Femenino.

Tiempo en diálisis.

Definición Conceptual: Lapso de tiempo en días, meses, años de pertenecer al Programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria.

Definición Operacional: Tiempo en meses de pertenecer al programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria hasta la fecha de ingreso al estudio.

Escala de Medición: Cuantitativa discreta.

Diabetes mellitus.

Definición Conceptual: Enfermedad sistémica, crónico-degenerativa que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas, ello a su vez puede originar múltiples complicaciones microvasculares en los ojos, el riñón y las extremidades inferiores, así como neuropatías periféricas y lesiones macrovasculares y coronarias.

Definición Operacional: Mediante técnicas convencionales se determinó en cada centro participante la glucosa sérica, considerándose glucosa normal cuando los valores eran menores a 100mg/dl, intolerancia a la glucosa cuando los valores se encontraban entre 100 y 125 mg/dl y diabetes cuando los valores eran mayores o iguales a 126 mg/dl.(42). Posteriormente en el instrumento de visita inicial se consignó la presencia o ausencia de la enfermedad de acuerdo a los valores antes mencionados.

Escala de Medición: Cualitativa, nominal dicotómica.

Categorías de la Variable: 1) Si, 2) No.

Hipertensión arterial.

Definición Conceptual: Es la presencia de la presión arterial sistémica $\geq 130/80$ mmHg (43).

Definición Operacional: Mediante interrogatorio directo al paciente, medición de la tensión arterial, registro de medicamentos que ingiere el paciente y aplicación del instrumento de visita inicial, se registró la presencia o ausencia de la enfermedad.

Escala de Medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Categorías de la variable: 1) Si, 2) No

Eritropoyetina humana recombinante.

Definición Conceptual: La eritropoyetina humana recombinante es una glicoproteína producida mediante tecnología DNA recombinante con peso molecular de aproximadamente 30,400 daltons, contiene 165 aminoácidos en una secuencia idéntica a la de la eritropoyetina humana producida en forma endógena, indicada para el tratamiento en pacientes con anemia asociada a insuficiencia renal crónica.

Tiene la misma actividad biológica de la hormona endógena que induce la eritropoyesis mediante la estimulación de la división, diferenciación y maduración de las células

progenitoras eritroides en la médula ósea, también induce la liberación de reticulocitos a partir de la médula ósea hacia el torrente sanguíneo donde maduran a eritrocitos.

Definición Operacional: Mediante interrogatorio directo al paciente y registro de dosis (Unidades/sem), frecuencia y vía de administración en el instrumento de visita inicial.

Escala de Medición: Cuantitativa continua.

Albumina.

Definición Conceptual: Proteína plasmática secretada por el hígado en presencia de estados inflamatorios, con consecuencias adversas para el paciente en DPCA.

Definición Operacional: La albúmina sérica se determinó mediante técnicas convencionales de inmunonefelometría con un nefelómetro Array de Beckman Brea, CA USA.

Escala de Medición: Cuantitativa continua.

8.4 Variables Sociodemográficas.

Escolaridad.

Definición Conceptual: Conjunto de años académicos cursados que sigue un estudiante.

Definición Operacional: Años de estudio completos que ha cursado el paciente desde su inicio hasta la fecha de ingreso al estudio.

Escala de Medición: Cualitativa ordinal.

Categorías de la Variable: 1) Ninguna, 2) Primaria, 3) Secundaria, 4) Bachillerato, 5) Técnico, 6) Profesional.

Ocupación.

Definición Conceptual: Trabajo, oficio, profesión que desempeña un individuo para ganarse la vida.

Definición Operacional: Mediante Interrogatorio directo al paciente se registró la actividad a la que se dedica y por la cual recibe una remuneración económica.

Escala de Medición: Cualitativa, nominal

Categorías de la variable: 1) Campesino, 2) Obrero, 3) Empleado, 4) Negocio propio, 5) Hogar, 6) Ninguna.

Ingresos mensuales.

Definición Conceptual: Nivel de vida, Valoración cuantitativa de los medios económicos de un individuo.

Definición Operacional: Mediante interrogatorio directo al paciente y consignación de los ingresos mensuales en su familia en el instrumento de visita inicial.

Escala de medición: Cuantitativa discreta.

Categorías de la Variable: 1) Menos de 1000 pesos mensuales, 2) 1001-5,000 pesos mensuales, 3) 5001-10,000 pesos mensuales, 4) más de 10,000 pesos mensuales.

Estado civil.

Definición Conceptual: Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles. Atributo de la persona que se refiere a la posición que ocupa en relación con la familia.

Definición Operacional: Mediante interrogatorio directo al paciente, se registró en el instrumento de visita inicial el estado civil al momento de su ingreso al estudio.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Categorías de la Variable: 1) Soltero, 2) Casado, 3) Viudo, 4) Divorciado, 5) Unión Libre.

9. Procedimiento General.

A los pacientes pertenecientes al programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria se les invitó a participar en el estudio multicéntrico denominado "Efecto de la Adecuación de Diálisis sobre Mortalidad, Hospitalización, Estado Nutricio, Comorbilidad y Calidad de Vida en Pacientes en un Programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria" (ADEMEX) (41).

Antes de la realización del estudio multicéntrico se realizó una prueba piloto en el Hospital General de Zona No.25. IMSS para probar la eficiencia de los formatos de recolección de datos, la eficiencia del laboratorio del centro coordinador y validar el cuestionario de calidad de vida.

Después de la prueba piloto, se tuvieron varias reuniones con el equipo de médicos, enfermeras, monitores clínicos, químicos e investigadores que participarían en el estudio para dar a conocer el protocolo, estandarizarse en el llenado de los formatos, forma, frecuencia y condiciones de envío y recepción de muestras así como rotulado de las mismas.

También a cada participante se le entregó un manual de procedimientos. (Ver anexos).

Durante el estudio a todos los centros participantes se les enviaba un informe trimestral acerca de los avances del protocolo y se les realizaba supervisión por parte de los monitores clínicos para verificar el cumplimiento del protocolo y aclarar dudas.

A todos los pacientes tanto del grupo control como experimental se les realizó seguimiento cada 2 meses, la visita par incluía exploración física completa, toma de muestra sanguínea para determinación de biometría hemática y química sanguínea en el laboratorio del propio centro participante, además de 2 alícuotas de orina y líquido de diálisis, al centro coordinador le eran enviadas éstas muestras además del suero para determinación de glucosa, creatinina y nitrógeno tanto de orina como del líquido de diálisis, además de glucosa sérica, nitrógeno, creatinina, colesterol, triglicéridos, HDL, albúmina, prealbúmina y transferrina. La visita impar sólo incluía exploración física completa.

También se realizó el seguimiento del paciente en lo referente a causas de hospitalización, eventos adversos, visitas no programadas, transferencia a hemodiálisis, y salidas del protocolo por cualquier causa.

La base de datos original está conformada por 9 hojas, cada una de ellas por sí misma es una base de datos. De éstas 9 hojas solamente se seleccionaron tres de ellas; las correspondientes a visita inicial, seguimiento de visitas de Visita 2 a Visita 18 y hoja de registro de resultados de laboratorio, para seleccionar a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, y así conformar una sola base que contiene las variables de interés para el estudio.

10. Control de Calidad de las Determinaciones de Laboratorio y Base de Datos del Centro Coordinador.

Durante el desarrollo del estudio, se llevó a cabo control de calidad externo en cada una de las determinaciones de laboratorio del centro coordinador a través del sistema inglés IEQUAS. El procedimiento fue el siguiente: Al laboratorio se presentó un representante de este sistema y evaluó tanto la metodología en la determinación de las diferentes pruebas de laboratorio, como a la persona que las realiza, las condiciones del laboratorio y registró el número del analizador Synchron Cx-5. Posteriormente 1 vez por mes se enviaba al laboratorio una muestra problema por cada una de las pruebas de laboratorio

para su medición, dichos resultados deberían encontrarse en un rango de $\pm 5\%$ del coeficiente de variación internacional.

La base de datos también tuvo un control de calidad externo, en la que periódicamente se revisaba el 10% de la información de la base de datos confrontada con la información escrita (formatos) y con el expediente.

Es importante mencionar que las determinaciones de hematócrito y el control de calidad se efectuaron en el laboratorio de cada centro participante.

11. Análisis Estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo (mediana, valor mínimo y máximo) de las variables cuantitativas, de las variables cualitativas, frecuencias y proporciones, correlación de Spearman en búsqueda de la asociación entre el hematócrito y el tipo de transporte peritoneal, en la búsqueda de diferencias entre los casos y los controles se aplicó ji cuadrada para las variables cualitativas y U de Mann Whitney para las variables cuantitativas, para determinar diferencias en hematócrito basal entre los diferentes tipos de transporte peritoneal se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis, el cambio de transporte peritoneal se realizó a través de la prueba estadística de Wilcoxon, la fuerza de asociación entre hematócrito y la relación diálisis plasma de creatinina se estimó con el cálculo de razón de momios, IC₉₅ y análisis estratificado para las variables de confusión. Los resultados se presentan en cuadros y gráficas, para lo cual se utilizó el paquete estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS versión 10)

12. Aspectos Éticos.

La realización de este proyecto se apegó a las disposiciones en materia de investigación dispuestas por la Ley General de Salud, el Instituto Mexicano del Seguro Social y de acuerdo con las normas internacionales.

Debido a que se trabajó sobre una base de datos, no se consideró necesario pedir consentimiento a los pacientes.

Al divulgar los resultados de este trabajo se respetará en todo momento la privacidad de los pacientes.

13. Resultados Basales.

La cohorte quedó integrada por 332 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La tabla 1 muestra las características clínicas de los pacientes que conformaron la cohorte.

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes de la Cohorte N= 332

Característica	Frecuencia absoluta	%	Mediana (rango)	Valores de referencia
Sexo (M/F)	209/123	63/37		
Diabetes mellitus(Si/No)	152/180	45/54		
Hipertensión arterial (Si/No)	206/126	62/38		
Edad (años)			51 (18-70)	
Sup. Corporal (m ²)			1.70 (1.18-2.44)	
T.A. sistólica (mmHg)			150 (85-248)	120 (mmHg)
T.A. diastólica (mmHg)			90 (60-130)	80 (mmHg)
Hematócrito (%)			26.6 (15-46.2)	33-36% (DOQI)
Creatinina sérica (mg/dL)			10.6 (3.7-22.8)	0.6-1.2 mg/dL
Urea sérica (mg/dL)			50.8 (19.4-161.4)	7-23 mg/dL
Albumina(mg/dL)			2930 (1060-5440)	≥ 3500 mg/dL
Meses en DPCA			10 (0-144)	
D/P Cr			0.7393 (.23-1.01)	

El porcentaje de pacientes incidentes en DPCA en el estudio fue del 29% y el restante correspondió a pacientes prevalentes, con una estancia mínima de 0 y máxima de 144 meses en DPCA al momento de ingreso al estudio. La causa más frecuente de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en los pacientes de la cohorte fue la nefropatía diabética en el 44.3% de los casos, que se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Causas de IRC de los pacientes en DPCA. (Cohorte)

Causa	Frecuencia	Porcentaje
Nefropatía Diabética	147	44.3
Desconocida	79	23.8
Hipertensión Arterial	31	9.3
Otra	27	8.1
Glomerulonefritis (biopsia)	23	6.9
Riñón poliquístico	14	4.2
Uropatía obstructiva	8	2.4
Pielonefritis crónica	3	1.0
TOTAL	332	100.0

El esquema terapéutico más frecuentemente utilizado en los pacientes que incrementaron hematócrito desde 0.1% a 26%, fue la administración de ácido fólico (27.6%), la

transfusión sanguínea (27.3%) y la administración subcutánea de eritropoyetina (22%) en promedio de 4813 Unidades por semana, datos que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 3. Esquema terapéutico utilizado en los pacientes que incrementaron hematócrito.

Esquema	Frecuencia	Porcentaje
Ingesta de Ácido Fólico	128	27.6
Transfusión Sanguínea	127	27.3
Eritropoyetina Subcutánea	102	22.0
Ingesta de Sulfato Ferroso	84	18.1
Ingesta de Fumarato Ferroso	23	5.0

(1)

La clasificación basal por transporte peritoneal aparece en la tabla 4. El patrón de distribución es similar a otros previamente reportados. No se encontró correlación entre el hematócrito basal y la relación D/P Cr basal, ni con la categoría del tipo de transporte peritoneal (Rho de Spearman $p > 0.05$), pero si se encontró correlación negativa entre la albúmina y la relación D/PCr (Rho de Spearman -0.405 , $p < 0.001$), así como entre la albúmina y el tipo de transporte peritoneal (Rho de Spearman 0.354 , $p < 0.001$). La tabla 5 muestra las correlaciones de Spearman obtenidas.

Tabla 4. Clasificación en las cuatro categorías de Transporte Peritoneal de acuerdo al DATT en visita basal.

Categoría de Transporte	Frecuencia	%
Alto (.86-.99)	47	14.2
Promedio Alto (.72-.85)	150	45.2
Promedio Bajo (.58-.71)	94	28.3
Bajo (.44-.57)	41	12.3
TOTAL	332	100

(1) Debido a que el esquema terapéutico utilizado en los pacientes que incrementaron hematócrito incluye combinaciones de 2 o más esquemas, el total aparenta ser mayor al de los integrantes de la cohorte.

Tabla 5. Correlaciones basales (Spearman).

	Edad	Mes dpca	FC	TAS	TAD	HTO	Eritro	Alb.	D/PCr	
Mes Dpca	-0.112 0.041									
FC	NS	-0.168 0.002								
TAS	NS	NS	0.111 0.043							
TAD	-0.221 0.001	NS	NS	0.678 0.001						
HTO	0.353 0.001	NS	NS	NS	NS					
Eritro	-0.127 0.020	0.260 0.001	-0.210 0.001	NS	NS	NS				
Alb.	-0.251 0.001	0.124 0.025	NS	-0.167 0.002	NS	NS	NS			
D/PCr	NS	NS	NS	0.188 0.001	0.135 0.014	NS	NS	-0.405 0.001		
TTP	NS	NS	NS	-0.199 0.001	-0.122 0.026	NS	NS	0.354 0.001	-0.934 0.001	

ABREVIATURAS: Mes dpca ; meses en dpca, FC; Frecuencia cardiaca, TAS; tensión arterial sistólica, TAD; Tensión arterial diastólica, Eritro; Eritropoyetina, Alb; Albúmina sérica, D/PCr; Relación diálisis plasma de creatinina, TTP; Tipo de transporte peritoneal.

Las características clínicas basales de las cuatro categorías de transporte peritoneal se muestran en la tabla 6. Se encontró que en los transportadores altos y los promedio bajo existía el antecedente de diabetes mellitus. Los transportadores altos tenían mayor superficie corporal que los otros transportadores aunque sin significancia estadística. El nivel de hematócrito basal fue igual en los cuatro tipos de transporte peritoneal (Kruskal - Wallis no significativo).

Las cifras de albúmina fueron diferentes según el tipo de transporte peritoneal. Es decir, el transportador alto presenta el menor nivel de albúmina y el transportador bajo el mayor nivel, con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p < 0.001$).

Tabla 6. Características clínicas basales en las cuatro categorías de transporte peritoneal.

Característica	Alto N = 47	Promedio alto N =150	Promedio bajo N = 94	Bajo N = 41	p
*Sexo (M/F)	40/7(85.1/14.9)	94/56(62.7/37.3)	59/35(62.8/37.2)	16/25(39/61)	0.001
*Diabetes (Si/No)	24/23(51.1/48.9)	67/83(44.7/55.3)	48/46(51.1/48.9)	13/28(32/68)	.177
*Hipertensión (Si/No)	32/15(68.1/31.9)	89/61(59.3/40.7)	55/39(58.5/41.5)	29/12(71/30)	.394
Edad (años)	52 (20-69)	51 (18-70)	51 (19-68)	52 (19-70)	.933
DPCA (meses)	13 (0-75)	7 (0-144)	13.5 (1-142)	12 (0-89)	.053
Sup. Corp (m2)	1.75(1.51-2.20)	1.69(1.32-2.44)	1.71(1.31-2.30)	1.66(1.18-2.36)	.139
T.A. Sist. (mmHg)	160 (100-230)	150 (105-248)	150 (85-200)	140 (100-198)	.003
T.A. Diast. (mmHg)	90 (60-130)	90 (60-130)	90 (60-120)	90 (60-110)	.178
Hematócrito (%)	26.7 (15.40.1)	26.5 (16-43)	27.6 (17-46.2)	25.3 (19.3-40.2)	.242
Albúmina (mg/L)	2630(1270-3760)	2810(1630-4150)	3130(1060-5440)	3270(1530-4690)	.001
D/P Cr	.8871 (.85-1.01)	.7849 (.72-.85)	.6621 (.58-.71)	.4643(.23-.74)	.001

*Valores expresados en frecuencias absolutas y porcentajes.

ABREVIATURAS: D.M; Diabetes Mellitus, H.A; Hipertensión Arterial, T.A. Sist; Tensión Arterial Sistólica, T.A. Diast; Tensión Arterial Diastólica.

No se encontró correlación entre el hematócrito y la relación D/P Cr en los diferentes tipos de transporte peritoneal. En los transportadores promedio alto y en los transportadores bajos se encontró una correlación negativa entre la albúmina y la relación D/P Cr basales (Rho de Spearman $-.248$ $p=.002$ y $-.312$ $p=.047$ respectivamente). También se encontró correlación negativa entre la albúmina y la edad en los transportadores altos, promedio alto y promedio bajo.

13.1 Integración del Grupo de Casos y del Grupo Control.

Durante el seguimiento, es decir, entre los meses 2 y 24, se observó que los pacientes cambiaron de transporte peritoneal con respecto a la basal.

Tabla 7. Modificación en el transporte peritoneal con respecto a la basal.

Modificación	Frecuencia	Porcentaje
Sin cambio	122	61.0
Con cambio	78	39.0
TOTAL	200	100

A partir de estos cambios en el transporte peritoneal, se consideró a los controles como aquellos pacientes que durante su seguimiento no modificaron su transporte peritoneal y como casos aquellos pacientes que si lo modificaron.

En el análisis univariado entre casos y controles (tabla 8), solamente se encontró diferencia en algunas variables. En los controles se observan mayores niveles de albúmina (mediana de 3050 mg/dL) con menores cifras en la relación D/PCr (mediana de .7262) mientras que los casos se observa una mayor relación D/PCr (mediana de .7794) con menores niveles de albúmina (mediana de 2690 mg/dL).

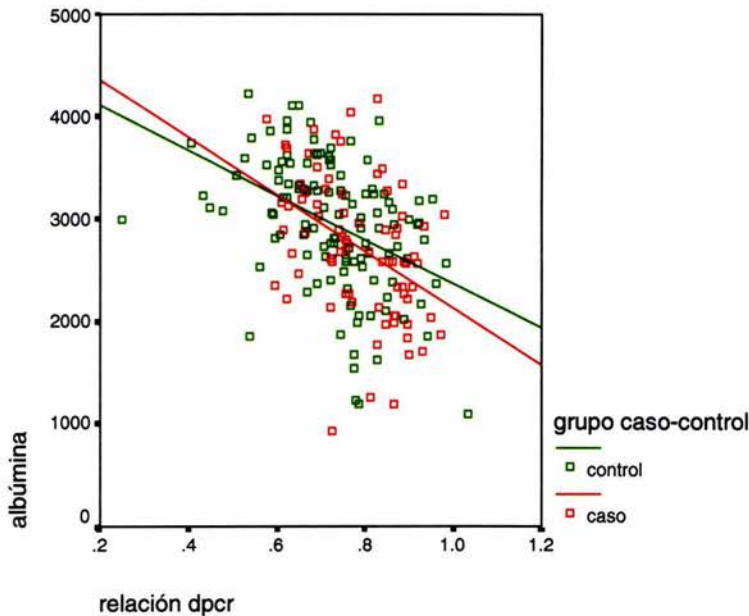
Tabla 8. Características de los casos y controles.

Característica	Casos Mediana (Mínimo-Máximo)	Controles Mediana (Mínimo-Máximo)	p
n	78	122	
*Sexo (M/F)	44/34 (56.4/43.6%)	73/49 (59.8/40.2%)	ns
*Diabetes Mellitus (Si /No)	43/35 (55.1/44.9%)	55/67 (45.1/54.9%)	ns
*Hipertensión Arterial (Si/No)	44/34 (56.4/43.6%)	79/43 (64.8/35.2%)	ns
Edad (años)	54 (18-68)	50 (19-70)	ns
Meses en DPCA	29.5 (6-105)	33 (5-171)	ns
Sup. corporal (m ²)	1.73 (1.32-2.38)	1.72 (1.27-2.31)	ns
T.A. sistólica (mmHg)	140 (90-210)	140 (80-210)	ns
T.A. diastólica (mmHg)	90 (90-130)	90 (60-130)	ns
Hematócrito (%)	31.7 (16.8-49.8)	31.8 (19-51.7)	ns
Creatinina sérica (mg/dL)	10.2 (4.4-18.8)	10.8 (3.1-20.2)	ns
Urea sérica (mg/dL)	45.8 (15.5-50.6)	45.9 (17.4-101.1)	ns
Albúmina (mg/L)	2690 (935-4180)	3050 (1100-4230)	0.010
D/P Cr	0.7794 (.58-.98)	0.7262 (.25-1.03)	0.001

*Valores expresados en frecuencias absolutas y porcentajes

Tanto en el grupo de los casos como en el de los controles al buscar la asociación entre el hematócrito y tipo de transporte peritoneal medido a través de la relación D/PCr mediante la correlación de Spearman, no se encontró asociación alguna. Pero, en ambos grupos si se encontró correlación negativa estadísticamente significativa entre la albúmina y la relación D/PCr (-0.470 $p < 0.001$ y -0.490 $p < 0.001$ respectivamente). La gráfica 1 muestra las correlaciones encontradas en el grupo de los casos y los controles.

Gráfica 1. Albúmina y relación D/PCr en el grupo de los casos y controles.



Al interior tanto del grupo de los casos como de los controles, el tipo de transporte peritoneal que predominó fue el promedio alto en el 38.5% y 41.8% respectivamente. El grupo que modificó su transporte peritoneal entre los meses 2 y 24 de seguimiento, es decir, los casos, pasaron de “transporte peritoneal bajo” a “promedio bajo” el 26% (20), de “bajo” a “promedio alto” el 8.9% (7), de “bajo” a “alto” el 2.5% (2), de “promedio bajo” a “promedio alto” el 29.4% (23), de “promedio bajo” a “alto” el 10.2% (8) y de “promedio alto” a “alto” el 23% (18).

De los pacientes que cambiaron de “transporte peritoneal bajo” a “promedio bajo” el 80% tenían antecedentes de hipertensión arterial y de “bajo a “promedio alto” el 71%. De los pacientes que cambiaron de “transporte peritoneal promedio bajo” a “promedio alto” el 74% tenía antecedentes de diabetes mellitus, mientras que los que cambiaron de “promedio bajo” a “alto” el 87% también tenían antecedentes de diabetes mellitus.

La fuerza de asociación entre hematócrito, la relación diálisis plasma de creatinina, presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, meses en diálisis peritoneal continua ambulatoria, edad, sexo y albúmina con el cambio de transporte peritoneal se estimó con el cálculo de la razón de momios (RM) en una tabla de 2X2. Encontrándose que, no existe asociación entre el ser o no diabético, hipertenso, meses en dpca, edad, sexo, uso de eritropoyetina y el nivel de hematócrito (punto de corte 32% de acuerdo a la mediana obtenida tanto en los casos como en los controles) para que ocurra el cambio en el transporte peritoneal, no así con la albúmina, en la que es dos veces más probable el cambio de transporte peritoneal cuando los pacientes tienen niveles iguales o inferiores a 2690 mg/dL con un IC 95% (1.16 - 4.04) χ^2_{MH} de 6.75, $p= (0.009)$.

Debido a que la albúmina se asocia con el cambio de transporte peritoneal, se realizó estratificación para controlar a las variables potencialmente confusoras como edad, sexo, meses en DPCA, uso de eritropoyetina, presencia o ausencia de diabetes mellitus e hipertensión. El punto de corte para considerar hipoalbuminemia fue de 2690 mg/dL de acuerdo a la mediana obtenida en el grupo de los casos.

Al estratificar por edad y sexo, se encontró que es tres veces más probable la presencia de hipoalbuminemia en las mujeres menores de 50 años, el OR_{MH} indicó que los sujetos con hipoalbuminemia tienen 2 veces mayor probabilidad de modificar su transporte peritoneal independientemente del sexo y la edad ($X_{MH} = 2.24$, $p 0.022$) y una fracción etiológica de 0.252, es decir, hasta el 25.2% de los casos que modificaron su transporte peritoneal puede ser atribuido a la hipoalbuminemia, independientemente de la edad y el sexo.

13.2 Poder de la Muestra.

Debido a que no se encontró la asociación primaria, entre el hematócrito y el tipo de transporte peritoneal en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, se calculó el poder de la muestra, obteniéndose un poder muestral mayor a 99.4% para una RM de 2. Con lo que se concluye que tal asociación no existe.

La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$Z\beta = \left[\frac{n(d)^2 r}{(r+1) \bar{p} (1 - \bar{p})} \right]^{1/2} - Z \alpha/2$$

En donde:

d Valor no nulo de las diferencias en proporciones

n Número de casos =78

r Razón entre el número de controles por caso = 1.56

\bar{p} Promedio ponderado de p^2 y $p^1 = (p^2 + r p^1) / (1 + r) = 0.5464$

p^2 Proporción de casos que están expuestos = 65%

p^1 Proporción de controles que estuvieron expuestos a Hto < 32 = 48%

Sustituyendo:

$$Z\beta = \left[\frac{78 (0.55)^2 (1.56)}{(1.56+1)(0.5464)(1-0.5464)} \right]^{1/2} - 1.96$$

$Z\beta = 5.656$. Este valor se buscó en la tabla de conversión de $Z\beta$ al porcentaje correspondiente del poder para detectar una asociación, el cual es mayor a 99.4% (44).

14. Discusión.

Los resultados del estudio muestran que el 81.8% (n= 332) de los pacientes incluidos en la cohorte tienen niveles de hematócrito por debajo de los estándares internacionales (33-36%) (DOQI). La anemia en los pacientes en DPCA se debe principalmente a una deficiente producción de eritropoyetina, disminución de la vida media del eritrocito (21-25) y acumulo de toxinas urémicas, éstas últimas actúan como inhibidoras de la eritropoyesis (45).

La anemia afecta del 60-80% de los pacientes con falla renal, reduce la calidad de vida, es un factor de riesgo para muerte temprana (46), produce hipertrofia del ventrículo izquierdo en el 74% de los pacientes, y se asocia a una gran tasa de hospitalizaciones subsecuentes y mortalidad (47). En Estados Unidos de Norteamérica, entre 1995 y 1997, el 67% de los pacientes que iniciaron terapia con diálisis tenían hematócrito menor a 30% y sólo al 30% de los pacientes se les administró eritropoyetina.

Es importante hacer notar que sólo al 22% de los pacientes se les administró eritropoyetina para tratar la anemia, a pesar de que diversos estudios han demostrado su utilidad al reducir o eliminar la necesidad de transfusiones sanguíneas, reducir la frecuencia de hospitalizaciones debido a enfermedades cardíacas, infecciosas y gastrointestinales y mejorar la calidad de vida, (48,49) quizá esto se deba en parte al costo mismo y disponibilidad del producto en la Institución, aspecto que en este estudio no se abordó.

La principal causa de IRC fue la diabetes mellitus en el 44.3% de los casos, posteriormente la de origen desconocido en el 23.8% y en tercer lugar la hipertensión arterial con un 9.3%, similares resultados se observan en Estados Unidos de Norteamérica, en donde también la diabetes mellitus es la primera causa de IRC en el 31.8% de los casos, la hipertensión arterial en el 21.8% y de causa desconocida en el 12.2%. En Europa, el primer lugar lo ocupan las nefritis tubulointersticiales con el 15.9% de los casos, seguidos por la nefropatía diabética en el 12.7%, glomérulo nefritis con el 12.4% y en el 29.8% de los casos se desconoce la causa de IRC (39).

Existen varios métodos para evaluar el transporte peritoneal, uno de los más ampliamente utilizados es el PET (Prueba de Equilibrio Peritoneal), descrito por Twardowsky et al

considerado como el estándar de oro para éste propósito (9). Otros métodos alternativos son el Pet rápido y el DATT (Adecuación de Diálisis y Prueba de Transporte).

El PET requiere que el paciente permanezca en el servicio de diálisis peritoneal continua ambulatoria aproximadamente 5 horas, consume más tiempo enfermera/paciente y requiere de más determinaciones de laboratorio.

El DATT es utilizado tanto para la determinación de la depuración peritoneal como del transporte peritoneal, requiere menos determinaciones de laboratorio, consume menos tiempo enfermera/paciente y el paciente prefiere DATT que PET (11,13).

El conocer las características del transporte peritoneal de los pacientes no solamente ayuda a una prescripción individualizada, sino que también por razones pronosticas, actualmente es reconocido que los pacientes clasificados como transportadores altos, tienen un mayor riesgo de mortalidad que los pacientes clasificados en otras categorías de transporte. Los transportadores altos tienen grandes pérdidas de proteínas a través del dializado por lo cual pueden desarrollar hipoalbuminemia y desnutrición (11).

En este estudio al clasificar a los pacientes por categoría de transporte peritoneal por medio del DATT, se encontró que, el 45% correspondía a los transportadores promedio alto, que se caracterizan por un equilibrio más pausado de la relación diálisis plasma de creatinina, favoreciendo una depuración y ultra filtración adecuada, por lo que son los pacientes ideales para DPCA.

La clasificación del transporte peritoneal de éste estudio es similar a otros reportes.

Tabla 9. Comparación de los resultados del DATT con otros estudios.

Valores promedio	Paniagua (11)	Rocco (13)	Estudio actual
Promedio + 2 DE	0.98	0.84	0.99
Promedio + 1 DE	0.85	0.74	0.86
Promedio	0.72	0.64	0.72
Promedio -1 DE	0.59	0.54	0.58
Promedio -2 DE	0.46	0.44	0.44

Referencias entre paréntesis.

Diversos estudios han encontrado que un incremento en el nivel del hematócrito resulta en una disminución en el transporte de solutos en los pacientes en hemodiálisis, esto puede ser explicado por la dependencia que existe entre la rapidez del movimiento de los solutos de la sangre al dializado.

Sin embargo, el efecto del incremento del hematócrito en el transporte de solutos en pacientes en diálisis peritoneal es controversial, diversos autores como Korbet, Richmond, Vega y Habwe han informado que cuando se incrementa el nivel de hematócrito, ocurren cambios en el transporte peritoneal, es decir, disminución en la relación diálisis plasma de creatinina (25-28).

En este estudio al correlacionar el nivel del hematócrito basal con el tipo de transporte peritoneal y con la relación diálisis plasma de creatinina no se encontró significancia estadística.

Existen varios estudios que evalúan la asociación del hematócrito con el transporte peritoneal. Muchos de esos estudios contienen un pequeño número de pacientes con periodos cortos de seguimiento. Wong y colaboradores, en un estudio prospectivo con 16 pacientes, evaluaron el efecto del incremento de la hemoglobina de 6.5 a 10.1 g/dL sobre la relación D/PCr. Para lo cual a los pacientes se les realizó un PET antes y a los 4 y 6 meses posteriores al inicio de la eritropoyetina, los resultados mostraron que no hubo un cambio significativo en el transporte peritoneal en términos de la relación D/PCr asociado al uso de eritropoyetina durante el periodo de seguimiento (30).

También Burkart y colaboradores, demostraron que el incremento del hematócrito con o sin la administración de eritropoyetina no tiene un efecto significativo sobre el transporte peritoneal. El estudio se efectuó en 25 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria durante 32 semanas, quienes tuvieron un incremento de hematócrito de al menos 7 puntos, además de un grupo control concurrente de 13 pacientes con un seguimiento de 2 semanas (50).

Hutchinson y colaboradores compararon el transporte peritoneal de 14 pacientes con hemoglobina menor a 8.5 g/dL con 13 pacientes con hemoglobina mayor a 10.5 g/dL, y no encontraron efecto significativo en el transporte peritoneal, además en un subgrupo de 8 pacientes que estuvo recibiendo eritropoyetina en el cual la hemoglobina incrementó de 7.5 a 12.4 g/dL tampoco encontraron un cambio significativo (51).

Mc Morrow et al, examinaron la remoción de urea, creatinina y fósforo en 4 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria tratados con eritropoyetina. Los pacientes tenían

un hematocrito basal de 20.5% con una relación D/PCr basal de 0.79, posterior al tratamiento, el hematocrito incremento a 34.7% y la relación D/PCr fue de 0.78. Concluyendo los autores que la remoción de urea y creatinina no se ve afectada por el incremento del hematocrito (32).

Taylor y colaboradores estudiaron a un grupo de 9 pacientes con hemoglobina menor o igual a 8.5 g/dL tratados con eritropoyetina para incrementar la concentración de hemoglobina entre 10 y 12 mg/dL, además de un grupo control de 7 pacientes pareados por edad y función renal con hemoglobina mayor o igual a 9.0 g/dL. Los pacientes fueron monitorizados mensualmente durante seis meses. Los resultados mostraron que el incremento de la hemoglobina no afecta la depuración peritoneal (29)

En relación al hematocrito basal con los diferentes tipos de transporte peritoneal, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, no así con la albúmina, la cual disminuyó su nivel conforme incrementó la categoría de transporte peritoneal. Diaz-Alvarenga y colaboradores, y Gamba también encontraron que, a mayor velocidad de transporte, menor es la albúmina sérica. Así, los pacientes transportadores altos son los que tienen menor concentración de albúmina sérica. (52,7).

Mujais y colaboradores examinaron las mediciones de 1229 pacientes para evaluar si la correlación existente entre niveles bajos de albúmina y transporte peritoneal alto esta influenciada por el género y encontraron una correlación inversa entre la albúmina y la relación D/PCr solamente en las mujeres, lo cual sugiere que la correlación entre tipo de transporte peritoneal y niveles de albúmina es dependiente del género (53). En este estudio se encontró que las mujeres menores de 50 años tienen 3 veces mayor probabilidad de hipoalbuminemia que los hombres de igual edad, aunque no se exploró por categoría de transporte.

Margetts y colaboradores también encontraron una asociación inversa entre el transportador peritoneal alto y la albúmina sérica tanto al inicio de la diálisis como durante el tratamiento subsiguiente. La hipoalbuminemia (≤ 3.5 g/dL) en pacientes en diálisis peritoneal es multifactorial, en el cual se encuentran involucrados mecanismos relacionados y no relacionados en el proceso de la diálisis. Entre los mecanismos relacionados con la diálisis se encuentran: la pérdida de albúmina a través del peritoneo,

la hemodilución e inflamación peritoneal . Los factores no relacionados con la diálisis son: la inflamación sistémica crónica, la desnutrición, la expansión de volumen no relacionada a falla en la ultrafiltración y pérdida urinaria de proteínas (54).

La hipoalbuminemia no solamente es considerada como un marcador de desnutrición y predictor de morbi-mortalidad en pacientes en diálisis peritoneal sino que también se asocia significativamente con la respuesta inflamatoria de fase aguda (55).

Recientemente se ha propuesto el término “síndrome complejo de desnutrición-inflamación” (MICS) debido a que la desnutrición proteínico-energética (PEM) y la inflamación son comunes y concurrentes en pacientes en diálisis peritoneal y su detección es a través de la hipoalbuminemia. El origen de la PEM precede al tratamiento dialítico y es progresivo conforme disminuye la tasa de filtración glomerular a menos de 55ml/min, la hipoalbuminemia se desarrolla con la progresión de la enfermedad renal (38), por lo tanto la enfermedad renal per se es la causa más importante del incremento de los niveles séricos de citocinas, más que el procedimiento dialítico mismo, es decir se genera un estado inflamatorio en respuesta a infecciones, traumatismos, o lesiones que ayudan al organismo a defenderse, por lo que los niveles séricos de albúmina disminuyen durante el proceso inflamatorio.

Los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, la albúmina sérica y la interleucina 6 han sido descritos como predictores independientes de mortalidad cardiovascular en pacientes con falla renal crónica, mientras que el factor de necrosis tumoral ha mostrado ser un predictor de mortalidad en pacientes no renales (56).

En este estudio aunque no se determinó el tamaño de la muestra previo a su ejecución debido a que es un análisis de datos secundarios, el poder de la muestra tiene la capacidad de demostrar que no existe una asociación estadísticamente significativa entre el hematócrito y el tipo de transporte peritoneal. Ahora bien, ¿ésta asociación realmente no existe o el tamaño de la muestra no fue suficiente para probar esa asociación?

Por tal motivo se determinó el tamaño de muestra empleando dos métodos:

a) Tamaño de muestra requerido por grupo utilizando el estadígrafo z para comparar proporciones de variables dicotómicas.

Con una $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$.

p^2 = Proporción esperada de controles con el factor de riesgo = *0.48

p^1 = Proporción esperada de casos con el factor de riesgos = * 0.65.

El valor más pequeño de p^1 y p^2 es 0.48 ; la diferencia entre ambos es de 0.17.

Hipótesis nula: La proporción de casos que disminuyen su transporte peritoneal con mayores niveles de hematócrito es igual que la proporción de controles.

Hipótesis alterna: La proporción de casos que disminuyen su transporte peritoneal con mayores niveles de hematócrito es mayor que la proporción de controles.

Para estimar el tamaño de muestra, se localizó en la columna de la izquierda de la tabla 13B el valor de $P^2 = 0.48$ (redondeado a 0.50). A continuación, se buscó a través de la tabla la diferencia entre P^1 y $P^2 = 0.17$ (redondeado a 0.20). A partir de los valores de α y β elegidos, la tabla indicó un tamaño de muestra de 73 casos y 73 controles (57).

* *Datos obtenidos del poder de la muestra.*

b) Fórmula para encontrar diferencias entre proporciones.

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

Donde:

d= Valor no nulo de las diferencias en proporciones (magnitud de las diferencias que uno pretende probar).

r = Razón entre el número de controles por caso: $122/78 = 1.56$

$$\bar{p} = \text{Promedio ponderado de } p^2 \text{ y } p^1 = (p^2 + r p^1) / (1 + r) = (0.65 + (1.56 \times 0.48)) / (1 + 1.56) = 0.5464$$

$p^2 =$ proporción de casos que están expuestos $(0.48 \times 2) / (1 + (0.48)(2-1)) = 0.648 = 0.65$.

$p^1 =$ proporción de controles que estuvieron expuestos a Hto < 32 (59 de 122) $= 0.483 = 0.48$

Con:

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.20$$

$$r = 1.56$$

—

$$p = 0.5464$$

Sustituyendo:

$$n = \frac{(7.849) 0.5464 (1-0.5464)(1+1.56)}{(0.17)^2 \times 1.56} = \frac{4.980}{0.04508} = 110.47 \text{ casos y } 110.47 \text{ controles.}$$

Como sólo tuvimos 78 casos y 122 controles = 200 pacientes, se utilizó la fórmula de corrección para población finita:

$$n = \frac{n^1}{1 + (n^1 / \text{población existente})}$$

$$n = \frac{110.47}{1 + (110.47/200)} = 71.27 \text{ casos y } 71.27 \text{ controles. (58)}$$

15. Conclusiones.

- No se encontró asociación entre hematócrito y tipo de transporte peritoneal .
- La relación inversa encontrada fue entre la albúmina y el tipo de transporte peritoneal desde los resultados basales.
- El tipo de transporte peritoneal se relaciona con la albúmina.
- La hipoalbuminemia encontrada en éstos pacientes se puede considerar más como un marcador de inflamación que de desnutrición.
- La insuficiencia renal crónica por sí misma desencadena la liberación de citocinas, generando todo un proceso inflamatorio (hipoalbuminemia) independientemente de que el paciente se encuentre en prediálisis o del tiempo que tenga el paciente en diálisis peritoneal.

16. Referencias.

1. Peña JC. Insuficiencia renal crónica. En Nefrología clínica y trastornos del agua y electrolitos. Edit. Méndez Cervantes. 4ª. ed. México ;2002. p. 411-424.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl 1) S 46-64.
3. Hsu Ch, Chertow G. Chronic renal confusion: Insufficiency, failure, dysfunction or disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 415-418.
4. Nolph KD. Registry results.In: Gokal Nolph Kd, editors. The textbook of peritoneal dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers,1994: 735-750.
5. Su-Hernández L, Abascal-Macías A, Méndez-Bueno FJ, Paniagua R, Amato D. Epidemiology and demography aspects of peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 1996; 16: 362-365.
6. Cueto Manzano AM. Diálisis peritoneal. En Nefrología clínica y trastornos del agua y electrolitos. Edit.. Méndez Cervantes. 4ª.ed. México ;2002. p. 613-640.
7. Gamba G. En busca de factores pronósticos en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 565-568.
8. Gokal R, Mallick NP.Peritoneal dialysis. *Lancet* 1999;353:823-828.
9. Twardowski Z, Nolph K, Khanna R, Prowant B, Ryan L, Moore H, Nielsen M. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bulletin* 1987; 7: 138-147
10. Cueto-Manzano AM, Díaz-Alvarenga A, Correa-Rotter R. Analysis of the peritoneal equilibration test in Mexico and factors influencing the peritoneal transport rate. *Perit Dial Int* 1999;19:45-50.
11. Paniagua R, Amato D, Correa-Rotter R, Ramos A, Vonesh E F, Mujais S K. Correlation between peritoneal equilibration test and dialysis adequacy and transport test, for peritoneal transport type characterization. *Perit Dial Int* 2000; 20: 53-59.
12. Rocco M, Jordan J, Burkart J. Determination of peritoneal transport characteristics with 24- hours dialysate collections: dialysis adequacy and transport test. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1333-1338
13. Rocco M, Jordan J, Burkart J. 24 hours dialysate collection for determination of peritoneal membrane transport characteristics: Longitudinal follow-up data for the dialysis adequacy transport test (DATT). *Perit Dial Int* 1996; 16: 590-593.
14. Chatoth DK, Golper TA, Gokal R. Morbidity and mortality in redefining adequacy of peritoneal dialysis. A step beyond the national kidney foundation dialysis outcomes quality initiative. *Am J Kidney Dis* 1999;33: 617-632

15. Bajo M, Selgas R, De Alvaro F. Diálisis peritoneal adecuada. En Diálisis peritoneal. Edit. Trillas. 1994. p. 223-233.
16. NKF-DOQI. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. Am J Kidney Dis 1997;30 (Suppl 2): S67-S136.
17. Paniagua R, Amato D, Ventura M.J., Correa-Rotter R. Prevalence of "insufficient dialysis" and its associated risk factors in CAPD patients with standard prescription. Perit Dial Int 1999; 19 :(supp 1) S-21. (abstract)
18. Morris AT, Ronco C. Erythropoietin therapy in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2000;20 (suppl 2):S178-S182.
19. Zingraf J, Drüeke T, Pierre M, Khoa N, Jungers P, Bordier P. Anemia and secondary hyperparathyroidism. Arch Intern Med 1978; 138: 1650-1652.
20. NKF-K/DOQI. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. Am J Kidney Dis. 2001; 37: (supp 1) S 184-193
21. Becerra-Gallegos M, Cárdenas-Galindo C, Mejía-Vázquez JL, Monteón-Ramos FJ, García-García G. La eritropoyetina humana recombinante para el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica de pacientes con diálisis peritoneal intermitente. Nefrol Mex 1991; 12: 131-135.
22. Korbet S. Anemia and erythropoietin in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int 1993; 43: (supp 40) S 111-119.
23. Opatrný K, Opatrná S, Šefrna F, Wirth J. The anemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients is related to Kt/V index. Artificial Organs 1999; 23(1): 65-69.
24. Opatrná S, Opatrný K, Cejková P, Šefrna F, Hostašová A. Relationship between anemia and adequacy on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 1997;77: 359-360.
25. Korbet S, Vonesh E, Firanek C. The effect of hematocrit on peritoneal transport. Am J Kidney Dis 1991;18 (5): 573-578.
26. Richmond D, Broyan P, Shea S, Reft C, Poseno M, Gimenez L.F. How does rHuEPO affect D/P creatinine ratios? Adv Perit Dial 1992;8:457-459.
27. Vega N, Fernández A, Hortal L, Macias M, Rodríguez J.C. Plaza C, Perdomo M, Vega R, Palop L. Peritoneal dialysis efficiency in CAPD patients in treatment with rHuEPO. Adv Perit Dial 1992;8:467-470.
28. Habwe V, Lew S, Watson J, Early S, Bosch JP. Effect of hematocrit on solute removal in CAPD. Kidney Int 1989; 35: 271 (abstract)

29. Taylor J, Mac Tier RA, Henderson IS, Belch J, Stewart W. Dialysis efficiency in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with erythropoietin. *Perit Dial Int* 1992; 12: 221-226.
30. Wong P, Mak S, Lo K, Tong G, Wong A. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy has no effect on peritoneal transport in CAPD patients: A short term study. *Adv Perit Dial* 1998;14:11-13.
31. Gandolfo C, Battista G, Viglino G, Cavalli P. Hematocrit has no effect on peritoneal transport indices. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 41-44.
32. Mc Morrow RG, Davis DS, The effect of an increased hematocrit on solute removal in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1991; 11: (supp 1) 177 (abstract).
33. Burkart JM, Freedman BI, Rocco MV. Effect of increasing hematocrit on peritoneal clearance in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1992; 12: (Suppl 1) 103 (abstract).
34. Rocco MV, Bedinger MR, Milam R, Greer J, McClellan WM, Frankenfield DL. Duration of dialysis and its relationship to dialysis adequacy, anemia management, and serum albumin level. *Am J Kidney Dis* 2001;38 (4): 813-823.
35. Cueto-Manzano A, Gamba G, Correa-Rotter R. Quantification and characterization of protein loss in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Rev Invest Clin* 2000;52(6): 611-617.
36. Kaysen GA. Hypoalbuminemia in dialysis patients. *Sem Dial* 1996;9: 249-256.
37. Riella M. Malnutrition in dialysis: Malnourishment or uremic inflammatory response?. *Kidney Int* 2000; 57: 1211-1232.
38. Kalantar K, Ikizler A, Block G, Morrel M, Kopple J. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864-881.
39. Amato D, Paniagua JR, Prevalencia de insuficiencia renal crónica en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social. En las múltiples facetas de la investigación en salud. *Proyectos estratégicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. México, 2000: 153-170.*
40. Monteón F, Correa-Rotter R, Paniagua R, Amato D, Hurtado ME, Medina JL, et al. Prevention of peritonitis with disconnect systems in CAPD: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 1998;54: 2123-2128.
41. Paniagua JR, Amato D, Vonesh E, Correa R, Ramos A, Moran J. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307-1320.

42. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 2003;26: 3160-3167.
43. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
44. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in observational epidemiology*. New York: Oxford University Press Inc, 1986:254-84.
45. McGonigle RJ, Wallin JD, Shadduck RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 1984; 25: 437-444.
46. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP, Craig JC. Haemoglobin and hematocrit targets for the anemia of chronic renal disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2003.
47. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BJG. Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 803-812.
48. Kokot F, Vięcek A. Evidence that the anemia of renal failure participates in overall uremic toxicity. *Kidney Int* 1997; 52(suppl.62) S83-86.
49. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, Imai E, Hori M. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;2: 250-256.
50. Burkart JM, Freedman BI, Rocco MV. The effect of increasing hematocrit on peritoneal transport kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1726-1732.
51. Hutchinson AJ, Ofsthun NJ, Howart D, Gokal R. The effect of hemoglobin concentration on peritoneal mass transfer and drain volumes in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12: 230-233.
52. Diaz-Alvarenga A, Abasta-Jiménez M, Bravo B, Gamba G, Correa-Rotter. Serum albumin and body surface area are the strongest predictors of the peritoneal transport type. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 47-51.
53. Mujais SK, Trapani B, Hutchcraft A. Gender-dependence of correlation between serum albumin and transport status. *Perit Dial Int* 2002;22 (Suppl.1) S47 (abstract)
54. Margetts PJ, McMullin JP, Rabbat CG, Churchill DN. Peritoneal membrane transport and hypoalbuminemia: Cause or effect? *Perit Dial Int* 2000; 20: 14-18.

55. Sezer S, Ozdemir N, Akman B, Arat Z, Anaforoglu I, Haberal M. Predictors of serum albumin level in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 210-214
56. Pecoits R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman I, Lindholm B, Stenvinkel P. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1212-1218.
57. Apéndice 13B. Tamaño de la muestra requerido por grupo cuando se usa el estadígrafo z para comparar proporciones de variables dicotómicas. En : *Diseño de la investigación clínica*. Edit. Doyma. Barcelona; 1993 p.232.
58. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutierrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Urióstegui ML, Hernández-Hernández DM, Garduño-Espiniza J, Navarrete-Navarro S, Velásquez-Pérez L, Martínez-García MC. El tamaño de muestra: Un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1995; 52: 381-391.

17 ANEXOS.

17.1 INSTRUCCIONES GENERALES PARA LLENAR LAS FORMAS DE CAPTURA DE DATOS.

Todas las formas deben llenarse con letra de molde legible, los números deben ser arábigos y su escritura clara. Para evitar errores cada letra o número debe abarcar el espacio designado y no rebasar los bordes de los cuadros. Asegúrese de que las letras y los números con causen confusión. Consulte carta de letras y números al final de esta sección.


En cada hoja, en el extremo superior izquierdo aparece la palabra ADEMEX para identificar al protocolo. En el renglón inmediato y al centro se indica la visita correspondiente y en el extremo izquierdo las siglas FCD (forma de captura de datos) seguidas por un número progresivo para identificar el número de visita correspondiente. En el siguiente renglón aparece el número de identificación del protocolo: PI-98-002.

La manera de llenar correctamente las formas de captura contempla cuatro aspectos:

Cuadros: Utilice un cuadro por cada una de las letras o números que se solicitan.

Si los apartados requieren marcar un dato positivo en el cuadro, debe llenarlo completamente con tinta negra.

Círculos: Rellene el círculo completamente • sólo si el dato es positivo.

Espacios:  los espacios deben llenarse cuidadosamente con letra de molde o números arábigos, con los datos requeridos en los espacios correspondientes, utilice un espacio por cada letra o número que se solicite, deje un espacio para separar palabras.

Espacios abiertos _____ Algunas hojas tienen una sección “abierta”, en la que debe anotarse los datos específicos requeridos u otros datos generales.

En aquellos casos que no se especifique, la forma correcta de documentar un dato positivo será rellenando el cuadro o el círculo.

Todas las notaciones deben registrarse con tinta negra.

No debe tacharse, borrarse o aplicar corrector de cualquier clase a ningún dato.

Sólo los responsables de la investigación: médico, enfermera, monitores, supervisor de monitores o auditor, están autorizados para realizar correcciones. La única forma

permisible de corregir la información es: cancelar la información incorrecta con una línea horizontal sobre el dato a corregir y a continuación, consignar la información correcta, seguido del número de identificación asignado desde el centro coordinador a cada participante, continuar con la firma registrada para tal situación y anotar la fecha en que se realizó la corrección.

Toda modificación realizada debe ser notificada a los monitores.

Todas las hojas tienen al final un apartado que debe llenarse con el nombre completo de la persona que llenó la forma de captura correspondiente, otro para registrar la fecha en la que el formato se llenó y un cuadro para la firma registrada para estos efectos.

En el extremo inferior de cada hoja, hay un recuadro que permite la identificación inequívoca de la forma de captura y la visita correspondiente. Sobre este cuadro no realizar ninguna anotación.

Todas las hojas deben llenarse por triplicado. La hoja original y la primera copia deben enviarse al centro coordinador, en sobres separados cada una, la segunda copia debe integrarse a la carpeta correspondiente del paciente.

La hoja original junto con las muestras correspondientes deben dirigirse a:
Dr. Ramón Paniagua Sierra.

Bloque B. Unidad de Congresos, 4to Piso.

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.

México D.F.

17.2 INSTRUCTIVO DE LLENADO DE LA FORMA 1 (VISITA INICIAL)

Esta visita inicial cuenta con dos hojas para completar la captura de datos correspondiente a esta visita.

La hoja 1, esta rotulada con las palabras "forma 1 (inicial) visita 1". Abajo en el extremo izquierdo, una sección dividida en tres partes de izquierda a derecha en donde debe registrarse la fecha: día, mes, año (01/04/1998), el número de identificación asignado por nivel central a cada centro (01) y después el asignado a cada paciente (003). Todos los centros tienen asignado para identificar a los pacientes 3 casilleros. Ningún casillero debe dejarse vacío. Así, el paciente número 99 del centro 01, tendrá la siguiente identificación: 01099.

Del lado derecho hay un recuadro para las iniciales del paciente: La primera letra del apellido paterno, seguida por la primera letra del apellido materno y continuar con la primera letra del nombre.

Ficha de Identificación.

Todos estos datos son asignados a cada participante por el centro coordinador.

Centro: Anote la clave de identificación de su centro.

Investigador: Registre el número de identificación del médico.

Enfermera: Registre el número de identificación de la enfermera.

Los siguientes datos corresponden a la identificación del paciente.

No. de afiliación del paciente: registre el número y letras correspondientes según lo establece la institución de salud a la que pertenece.

Nombre: Ocupe un espacio para cada letra y deje un espacio libre para separar los nombres en aquellos casos de más de un nombre.

Apellido Paterno: Utilice un espacio para cada letra.

Apellido Materno. Utilice un espacio para cada letra.

Sexo: Rellene el círculo según corresponda a cada paciente.

No. de hijos: Registre el número, si no hay hijos registre 00.

Fecha de nacimiento: Complete la información registrando primero el día, continúe con el mes y año.

Domicilio: Registre sólo el nombre de la calle, deje un espacio, registre el número exterior, deje un espacio y registre el número interior.

Colonia: Registre el nombre de la unidad habitacional, fraccionamiento, colonia o el dato que mejor identifique el lugar.

Código Postal: El asignado oficialmente. Si el paciente no lo recuerda en ese momento debe requerirse para la siguiente visita y el dato debe completarse.

Ciudad: Registre el nombre, a aquellos casos que corresponda el del municipio.

Estado: Registre el dato.

Teléfono del Paciente: Registre la clave lada seguido del número telefónico.

Teléfono del Responsable del Paciente: En aquellas situaciones en que corresponda al registrado para el paciente, repita la misma información según instrucciones. En caso de ser diferente, siga las instrucciones y complete los datos. Si el responsable no tiene número telefónico llene los espacios con 000. Si no lo conoce requiera esta información para la siguiente visita.

Nombre y Apellidos del Responsable del Paciente: Se refiere al nombre de la persona responsable del paciente, en aquellas situaciones en que exista dependencia. Utilice un cuadro para cada letra, deje un espacio para separar los apellidos, si el paciente es independiente rellene los cuadros con números 0000.

Ocupación del Paciente: Rellene el círculo correspondiente.

Estado Civil del Paciente: Rellene el círculo que identifique el estado civil del paciente.

Escolaridad: Marque el recuadro correspondiente que identifique la escolaridad global. Si el paciente inició la secundaria pero no la terminó, el círculo que debe llenarse es el de primaria. En aquellas situaciones que la escolaridad máxima sea una maestría o doctorado debe llenarse el cuadro de profesional.

Ingreso Mensual: Se refiere al ingreso global de la familia con la que vive el paciente; llene el cuadro correspondiente.

Causas de IRC: Se refiere a la causa que originó la insuficiencia renal crónica. Sólo debe llenarse un círculo. Para aquellos casos de glomerulonefritis y nefritis intersticial este dato debe considerarse positivo sólo si el diagnóstico fue establecido por biopsia.

Comorbilidad: Se refiere a los factores de comorbilidad asociados presentes al momento del escrutinio o a los antecedentes de comorbilidad con los que curse el paciente. EVC identifica a la enfermedad vascular cerebral en cualquiera de sus modalidades, EVP identifica a la enfermedad vascular periférica.

Uso actual de **insulina** se refiere a que el paciente utilice insulina como parte de su manejo habitual.

Tratamiento Previo para IRC: Corresponde a los antecedentes terapéuticos del paciente en insuficiencia renal crónica. Los meses deben registrarse como "01" si el paciente sólo cursa con un mes.

En la segunda hoja de esta visita debe repetir en el apartado correspondiente los datos de identificación del paciente: fecha de la visita, número de identificación del paciente, número de visita correspondiente y las iniciales del paciente.

Exploración Física: Peso. Registre los kilogramos seguidos del primer decimal que corresponda a los gramos, un peso de 88.7 Kg. debe registrarse como 088.7 Kg. Una frecuencia cardíaca de 70 por minuto debe registrarse como 070. La TA o presión arterial: los tres primeros cuadros corresponden a la presión sistólica y los siguientes a la diastólica: una presión arterial de 120/70 mmHg debe registrarse como 120 070.

Talla del Paciente: Contempla su registro en cm, una talla de 1.78m, debe registrarse como 178 cm.

En el resto de la exploración física, los datos positivos deben registrarse rellenando el cuadro en forma completa o los círculos (●) en los casos que así corresponda.

Síntomas Actuales: Rellene todos los círculos que identifiquen al estado actual del paciente.

El casillero de **amenorrea** debe llenarse con el número correspondiente a los meses de amenorrea, si el periodo de amenorrea es de 3 meses, el registro se hará de la siguiente forma: 03.

Medicamentos: Registre el nombre y la dosis total administrada de medicamentos de 24 h. Este rubro se refiere a todos los medicamentos que ingiere el paciente.

17.3 INSTRUCTIVO DE LLENADO DE LA FORMA 2 (VISITAS DE SEGUIMIENTO)

Esta forma de captura de datos es una forma general que se usará durante todo el desarrollo del estudio, se llenará en las visitas de selección, de seguimiento clínico y las de recepción, toma y envío de muestras.

En el cuadro superior de la misma debe registrarse la fecha: día, mes, año, el número de identificación del paciente asignado por nivel central, el número de visita correspondiente y las iniciales del paciente.

Exploración Física: Registre los Kilogramos seguidos del primer decimal que corresponda a los gramos, un peso de 88.7 Kg. debe registrarse como 088.7Kg. Una frecuencia cardíaca de 70 por minuto debe registrarse como 070. TA o presión arterial: los primeros tres cuadros corresponden a la presión sistólica y los siguientes a la diastólica: una presión arterial de 120/70 mmHg debe registrarse como 120 070.

Talla del Paciente: Contempla su registro en cm, una talla de 1.78 m, debe registrarse como 178 cm.

En el resto de la exploración física, los datos positivos deben registrarse rellenando el cuadro en forma completa o los círculos(●) en los casos que así corresponda.

Síntomas Actuales: Rellene todos los círculos que identifiquen al estado actual del paciente.

El casillero de **amenorrea** debe llenarse con el número correspondiente a los meses de amenorrea.

En esta hoja, existen 4 recuadros con los nombres de **BIOMETRIA HEMATICA, COLECCIÓN DE LÍQUIDOS, QUÍMICA SANGUÍNEA Y PFH** sombreados que contienen la serie de datos correspondientes a las mediciones que deben efectuarse en las visitas de recepción, obtención y envío de muestras o visitas pares.

Biometría Hemática: Los datos clínicos correspondientes a Hb, Hto, etc., deben extraerse directamente de la hoja de laboratorio, un reporte de hemoglobina de 14.3g se registrará como 14.3. Un hematocrito de 45.6% se registrará como 45.6

En el apartado de leucocitos debe registrarse la cuenta total de los mismos y en neutrófilos, linfocitos y la diferencial, directamente del reporte de laboratorio.

Colección de Líquidos: En el apartado correspondiente a colección de líquidos, el volumen de orina y de líquido de diálisis debe registrarse en ml. Un volumen de 95 ml/24h se registrará como 0095. Un volumen de líquido de diálisis de 9.0 litros se registrará como: 09000.

Química Sanguínea: Los datos correspondientes a los electrolitos séricos deben ser tomados directamente de la hoja de laboratorio correspondiente, así como los de pruebas de función hepática.

EVA: Registre los milímetros medidos después de llenar la cavidad peritoneal. Pregunte sobre el número de baños que el paciente no se realizó en la última semana.

Llene el casillero de identificación de la persona que llenó el formato, la fecha en que éste se llenó y la firma.

17.4 MANEJO GENERAL DE MUESTRAS DE SUERO Y LIQUIDO DE DIALISIS

Todas las muestras deberán enviarse de lunes a miércoles. Las muestras colectadas en jueves o viernes de una semana, deberán enviarse el lunes próximo siguiente y almacenarse en congelación por lo menos a -20°C.

Todas las muestras de sangre deben centrifugarse inmediatamente después de obtenerse y el suero siempre debe separarse del paquete globular. Nunca debe guardarse una muestra de sangre sin haberla centrifugado y separado.

Todas las muestras de suero y líquido de diálisis deben congelarse a -20°C aún en los tiempos de espera entre su llegada al centro hospitalario y su envío a nivel central.

ROTULACION DE ETIQUETAS PARA LAS MUESTRAS

Color:	No. de Centro	No. de Paciente	Iniciales Paciente	No. de Visita	Fecha
Rojo: Suero	01	085	ABC	02	dd/mm/aa
Amarillo: Orina	01	085	ABC	02	dd/mm/aa
Verde: Líquido de Diálisis	01	085	ABC	02	dd/mm/aa

- ◆ Congele las gelatinas refrigerantes que se van a introducir en la caja de poliuretano.
- ◆ Acomode en forma apropiada los tubos en la caja de unicel y asegúrese de introducir las gelatinas refrigerantes previamente congeladas antes de cerrar la caja. Selle la caja e identifíquela.
- ◆ Todas las muestras deberán ser enviadas a través de la compañía de mensajería DHL de su localidad con los siguientes datos:
Dr. Ramón Paniagua Sierra.
Bloque B. Unidad de Congresos. 4to.Piso.
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.
Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores.

17.5 INSTRUCCIONES PARA LA RECOLECCION DE LIQUIDO DE DIALISIS DE 24 HORAS.

- ◆ Los pacientes coleccionarán el total de recambios de diálisis peritoneal de 24 horas, utilizando en cada recambio el volumen y tiempo de permanencia usual.
- ◆ El día señalado, el paciente iniciará la colección del líquido de diálisis del primer baño del día, drenando el líquido en la bolsa colectora del sistema de bolsa gemela, al terminar el drenaje debe de cerrar la llave de paso de la línea de transferencia en la forma acostumbrada. El mismo procedimiento se realizará con cada una de las bolsas que use durante el día de la colección.
- ◆ Una vez colectadas las bolsas, el paciente deberá guardarlas en lugar seguro (no necesitan ser refrigeradas) y se entregarán en el centro hospitalario a la enfermera responsable el día siguiente de la colección.
- ◆ Al ser recibidas las bolsas en el área hospitalaria, la enfermera, verterá el contenido de las bolsas de líquido de diálisis en el recipiente de plástico graduado para cuantificar, homogeneizar y tomar una muestra de 10 ml.
- ◆ Etiquetar la muestra de acuerdo a los lineamientos establecidos y mantenerla en refrigeración a -20° C hasta su envío.