



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

“Elevación del fibrinógeno como marcador de riesgo para peritonitis en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 KDOQI, en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal”.

PRESENTA

DR. LUIS ARMANDO CORTÉS LÓPEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

DIRECTOR DE TESIS

DRA. GUADALUPE FLORES ALCÁNTAR.

DR. MIGUEL MARQUEZ SAUCEDO

2014



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.

“Elevación del fibrinógeno como marcador de riesgo para peritonitis en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 KDOQI, en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal”.

Dr. Luís Armando Cortés López

Vo.Bo.

Dra. Guadalupe Flores Alcántar.

Vo. Bo.

Dr. Miguel Márquez Saucedo

“Elevación del fibrinógeno como marcador de riesgo para peritonitis en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 KDOQI, en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal”.

Dr. Luís Armando Cortés López

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo.

Profesor Titular del Curso de especialización en Medicina Interna.

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Dirección de Educación e Investigación.

INDICE

1. Resumen y palabras clave.....	1
2. Marco teórico.....	5
3. Planteamiento del problema.....	15
3.1 Pregunta de investigación.....	15
4. Justificación.....	16
5. Hipótesis de trabajo.....	17
6. Objetivos.....	18
7. Material y Métodos.....	19
7.1 Diseño del estudio.....	19
7.2 Cálculo de la muestra.....	23
7.3 Análisis estadístico.....	25
8. Resultados.....	26
9. Discusión.....	28
10. Conclusiones.....	29
11. Bibliografía.....	30
12. Tablas.....	33
13. Gráficas.....	37
14. Anexos.....	39

RESUMEN

Introducción. La peritonitis es una de las principales complicaciones de los pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal con enfermedad renal crónica en estadio terminal. La prevalencia de peritonitis en pacientes con diálisis es del 5% a nivel nacional. El fibrinógeno (Factor I de la coagulación), es una proteína soluble del plasma de síntesis hepática, precursor de la fibrina. Se le considera dentro de los reactantes de fase aguda, sus niveles elevados en el plasma se le han relacionado con un incremento del riesgo cardiovascular.

Objetivo. Cuantificar los niveles de fibrinógeno en el plasma y determinar si su elevación se asocia a peritonitis en pacientes con enfermedad renal crónica terminal quienes se encuentran en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal.

Hipótesis. La elevación del fibrinógeno en los pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5 KDOQI en tratamiento con diálisis peritoneal incrementa el riesgo de peritonitis.

Diseño. Transversal Analítico Observacional.

Material y métodos. Se determinó una muestra de 33 pacientes con enfermedad renal crónica en estadio terminal en tratamiento con diálisis

peritoneal. Una vez que aceptaron participar en el estudio. Se tomaron muestras de citológico de líquido peritoneal, tiempos de coagulación, fibrinógeno, HB, Hto, VCM, albúmina. Se dividieron en 2 grupos a los pacientes, el primero sin peritonitis, el segundo con peritonitis.

Análisis estadístico. Se utilizó estadística descriptiva porcentajes y promedios, las variables se analizaron con prueba de t o chi cuadrada de acuerdo al tipo de variables. Se realizó prueba de correlación con rho spearman. Así como curva ROC.

Resultados: De los 33 pacientes, 16 fueron hombres y 17 fueron mujeres. La media de edad fue de 43.5 años. La media de fibrinógeno sérico fue en general de 599 mg/dl (con un valor mínimo 95mg/dl, máximo 998mg/dl, desviación estándar 299.98). El grupo 1 (pacientes sin peritonitis) constaba de 16 sujetos. Mientras que el grupo 2 (pacientes con peritonitis) tenía 17 individuos. De este último grupo, (pacientes con peritonitis) 17 de ellos (100%) tuvieron el fibrinógeno por arriba del punto de corte, mientras que del grupo 1, sólo 6 pacientes (38%) tuvieron el fibrinógeno alto. Se pudo establecer que a partir del nivel de 577mg/dl de fibrinógeno sérico hay una sensibilidad 94.1% y una especificidad 75% para diagnosticar peritonitis con un valor de $p = .0001$. El riesgo para peritonitis fue de 4.6 IC 95%(1.6-13.2) $p = .0001$. Se determinó una correlación de spearman 0.71, significativa $p = 0.001$.

Conclusión. La elevación del fibrinógeno se asocia a mayor riesgo de peritonitis en pacientes renales estadio 5 KDOQI quienes se encuentran con tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal

Palabras Clave: fibrinógeno, peritonitis, enfermedad renal crónica, diálisis peritoneal.

SUMMARY

Introduction. Peritonitis is a major complication of patients on renal function replacement by peritoneal dialysis chronic kidney disease end stage. The national prevalence of peritonitis in patients on dialysis is 5% nationally.

Fibrinogen (clotting Factor I) is a soluble plasma protein synthesized in the liver, the precursor of fibrin. It is one of the acute phase reactants, elevated levels in plasma have associated with an increased cardiovascular risk.

Target. To quantify the levels of plasma fibrinogen and determine if the increase of its levels are associated with peritonitis in patients with chronic kidney disease who are on replacement therapy in renal function by peritoneal dialysis.

Hypothesis. The elevation of fibrinogen in patients with chronic renal failure stage 5 KDOQI in peritoneal dialysis increases the risk of peritonitis.

Design. Analytic Observational Cross. Material and methods. We determined a sample of 33 patients with end-stage chronic renal in peritoneal dialysis.

Once they accepted to participate in the study. A Cytological samples were

collected peritoneal fluid, clotting time, fibrinogen, hemoglobin, hematocrit, corpuscular volume, electrolytes, and albumin. They were divided into 2 groups of patients, the first without peritonitis, the second with peritonitis. Statistical Analysis. Descriptive statistics were used percentages and averages, the variables were analyzed with chi square to test according to the type of variables. Test was performed with Spearman's rho correlation. Besides the ROC curve. Results: Of the 33 patients, 16 were men and 17 were women. The mean age was 43.5 years. The total mean serum fibrinogen was generally 599 mg / dl (with a minimum value 95mg/dl, 998mg/dl maximum standard deviation 299.98). Group 1 (patients without peritonitis) consisted of 16 subjects. While group 2 (patients with peritonitis) had 17 individuals. Of the latter group (patients with peritonitis) 17 cases (100%) had fibrinogen above the cutoff, while group 1, only 6 patients (38%) had high fibrinogen. It was established that with the level of serum fibrinogen 577mg/dl there is a 94.1% sensitivity and 75% specificity for diagnosis peritonitis with a value of $p = 0.0001$. The risk of peritonitis was 4.6 (95% CI 1.6-13.2) $P = 0.0001$. We determined Spearman correlation of 0.71, significant $p = 0.001$. Conclusion. The elevation of fibrinogen is associated with increased risk of peritonitis in stage 5 kidney patients who are KDOQI with replacement therapy by peritoneal dialysis.

Keywords: fibrinogen, peritonitis, chronic renal disease, peritoneal dialysis.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica se define como anomalías de la función o estructura del riñón, presentes por más de tres meses con implicaciones para la salud. Los marcadores de daño renal que deben estar presentes, al menos 1 ó más por el lapso de tiempo antes mencionado son: albuminuria mayor o igual a 30mg/24hrs, anomalías del sedimento urinario, alteraciones electrolíticas y otras debidas a desórdenes tubulares, anomalías detectadas por histología, alteraciones detectadas por métodos de imagen, historia de trasplante renal, acompañado de una disminución de la filtración glomerular menor a 60ml/min/1.73m².¹

La ERC es una enfermedad de prevalencia creciente y representa un problema de salud pública mundial.² Nuestro país tiene una prevalencia similar a la de países desarrollados, pero el problema es más significativo aún en los países en desarrollo donde los factores de riesgo como diabetes y obesidad tienen características de epidemia.³

Las personas que sufren este padecimiento requieren de la sustitución renal con diálisis, hemodiálisis, o trasplante renal para preservar la vida.⁴

Se ha estimado que el 45% de los pacientes sufre una peritonitis por lo menos una vez durante los primeros seis meses de tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria, y la tasa aumenta al 60-70% durante el primer año. La peritonitis recurrente se observa en el 20-30% de los

pacientes y es una de las razones más frecuentes de interrupción de la DPCAC*.⁵

El fibrinógeno (Factor I de la coagulación), es una glicoproteína presente en el plasma, sintetizada por las células del parénquima hepático, que participa en la hemostasia, específicamente estabilizando la agregación de las plaquetas activadas, y como precursor del coágulo de fibrina. Los estudios bioquímicos y funcionales realizados con fibrinógeno aislado, han permitido establecer el carácter multifuncional de esta proteína de peso molecular de 340 Kd, que contiene un 3% de hidratos de carbono⁶, cuya concentración normal es de 200-400 mg/dl y concentración mínima requerida para una hemostasia eficiente es de 60-100mg/dl⁷. Se le considera dentro de los reactantes de fase aguda, sus niveles elevados en el plasma, tienen múltiples causas, pero se le han relacionado con un incremento del riesgo cardiovascular.⁸*DPCAC= diálisis peritoneal continua ambulatoria crónica.

Algunas condiciones que elevan o disminuyen el fibrinógeno⁹:

FIBRINÓGENO ELEVADO	FIBRINÓGENO DISMINUIDO
Edad	Afibrinogenemia
Sexo	Hipofibrinogenemia
Estaciones	Enfermedad Hepática descompensada
Embarazo	Hepatitis viral

Anticonceptivos orales	Coagulación intravascular diseminada
Mujer post -menopáusica	Hemodilución
Malignidad diseminada	

La importancia de la medición de los niveles de esta proteína radica en el hecho de que ésta se altera en gran cantidad de patologías y su determinación permite detección y monitoreo de estas afecciones que pueden comprometer la vida del paciente. Un bajo nivel plasmático de fibrinógeno está asociado con riesgo aumentado de hemorragia. En la afibrinogenemia hay una severa disminución de la síntesis hepática de fibrinógeno con niveles plasmáticos prácticamente indetectables, la cual origina una diátesis hemorrágica, con tiempo de coagulación prolongados y función plaquetaria anormal. En la hipofibrinogenemia, los niveles circulantes de fibrinógeno, muestran una reducción leve a moderada y los pacientes pueden estar asintomáticos o tener problemas hemorrágicos. En la disfibrinogenemia existe una función anormal del fibrinógeno, de esta manera los ensayos inmunológicos muestran discrepancia con los métodos funcionales para medir dicho parámetro. El fibrinógeno es utilizado además para monitorear la coagulación intravascular diseminada, en la que se producen depósitos de fibrina y/o plaquetas dentro de los vasos sin finalidades hemostáticas.

Durante esta patología se observa un cuadro hemorrágico debido en parte, al consumo de factores de la hemostasia, entre los que se encuentra el fibrinógeno: esta proteína tiende a disminuir durante este proceso, ya que se genera una activación anormal de las proteínas de la coagulación produciéndose así pequeños trombos a lo largo de los vasos sanguíneos. Concentraciones elevadas de fibrinógeno son también relevantes; siendo la proteína más abundante, una elevación de los niveles de la misma puede tener un gran impacto en la viscosidad del plasma, y de esta manera modificar la reología de la sangre. Un incremento en la viscosidad del plasma, se ha visto con riesgo incrementado al tromboembolismo.¹⁰

En las últimas décadas, diversos estudios epidemiológicos prospectivos, han puesto de manifiesto la relación causal entre niveles altos de fibrinógeno y enfermedades cardiovasculares, tanto infarto de miocardio como accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica.¹¹

En función de lo antes expuesto, es importante que para esta gran variedad de patologías puedan ser supervisadas a partir de la concentración de fibrinógeno, se cuente con metodologías que puedan evaluar los niveles de esta proteína y que nos permita obtener resultados confiables y reproducibles. En la actualidad existen diferentes métodos para su determinación basados en diferentes principios que miden del fibrinógeno diferentes características propias de su naturaleza, entre ellas su condición como proteína, el hecho de ser el único factor coagulable, así como también

sus propiedades antigénicas. Entre las primeras técnicas usadas y que en la actualidad es la metodología de referencia, se encuentra el método gravimétrico que se basa en convertir el fibrinógeno en fibrina, mediante la adición de cloruro de calcio y/o trombina. Una vez que el coágulo se ha formado se seca, se pesa y se deduce la concentración de fibrinógeno según el peso del coágulo y el volumen del plasma utilizado, sin embargo este es un método que consume mucho tiempo por lo que es raramente requerido en la práctica clínica.¹² Entre otras metodologías se encuentra el método funcional de Clauss, éste mide el tiempo de coagulación de un plasma diluido al agregarle una cantidad estandarizada de trombina, lo que quiere decir que posee una concentración baja en fibrinógeno que actúa como sustrato, y una alta concentración de trombina, esto lo hace muy sensible a cambios en la concentración de fibrinógeno pero relativamente insensible a los cambios de concentración de trombina, siendo entonces los tiempos de coagulación inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno. Este método permanece como metodología para la investigación y monitoreo del tratamiento de desórdenes de hemorragia con bajas concentraciones de fibrinógeno plasmático.¹³ También existen los llamados métodos turbimétricos y métodos inmunológicos, el primero mide la cantidad de fibrinógeno que precipita por acción de sales como sulfato de amonio o sulfito de sodio, se determina turbimétricamente a una longitud de onda determinada y se compara con el grado de turbidez producida por un patrón tratado en iguales condiciones que el plasma, mientras que el segundo, se detectan

determinantes antigénicos relacionados con el fibrinógeno , en presencia de anticuerpos anti-fibrinógeno, detección que se realiza por nefelometría, inmunolectroforesis, o metodología tipo ELISA.¹⁴ Actualmente una de las metodologías disponibles y frecuentemente empleada es el método Derivado del Tiempo de Protrombina (dPT), éste no mide directamente la concentración de fibrinógeno, pero la calcula a través de una curva de coagulación a partir del tiempo de protrombina en coagulómetros foto-ópticos, esta determinación la realiza midiendo la diferencia de la luz dispersada al final de la reacción y antes de la transformación de fibrinógeno en fibrina, esto proporciona los valores de la curva de calibración que son correlativos con la cantidad de fibrinógeno presente en la muestra. Los ensayos derivados del TP son ampliamente usados, debido a que son menos costosos y además no añaden un costo adicional al generado por el Tiempo de Protrombina. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que sus resultados varían ampliamente con los analizadores y reactivos, mostrando discrepancias con los ensayos de tiempo de coagulación para muestras con niveles de fibrinógeno altos o bajos. Tomando en cuenta que este parámetro es calculado a partir de la cinética de coagulación que presenta otra prueba de laboratorio como es el Tiempo de Protrombina, que puede estar alterado asu vez por una serie de condiciones entre las que cabe mencionar deficiencias de algún factor de la coagulación o el tratamiento con anticoagulantes orales.

Los tiempos de coagulación no se alteran en los pacientes en tratamiento dialítico. En general, existen 2 maneras para medir el fibrinógeno, directos, y funcionales, este último es el método que se utilizó para nuestro estudio, a través de la medición de tiempos de coagulación, en específico del tiempo de protrombina. Las concentraciones del fibrinógeno en el plasma, tienden a ser mayores en pacientes con diálisis peritoneal en comparación que en pacientes que se encuentran en terapia sustitutiva con hemodiálisis, así como las concentraciones séricas de colesterol y lipoproteína a. En contraste los niveles de albúmina sérica son menores en pacientes renales con diálisis peritoneal vs los pacientes de hemodiálisis. Esto se debe muy probablemente a la pérdida peritoneal de albúmina.¹⁵

La peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal, se produce a menudo debido al uso de una técnica inapropiada en el momento de efectuar o eliminar las conexiones equipo de transferencia-bolsa o catéter-equipo de transferencia. El uso de una técnica inapropiada permite a las bacterias el acceso a la cavidad peritoneal a través de la luz del catéter.

Otra vía de infección es periluminal, en donde las bacterias presentes en la superficie cutánea pueden entrar en la cavidad peritoneal a través del trayecto del catéter peritoneal. La infección del peritoneo a través de esta vía puede ocurrir cuando: A) se emplea un catéter temporal (el cual no tiene el cojinete subcutáneo) durante períodos prolongados. B) se está usando un catéter permanente y se produce una infección en el orificio de salida o en el

túnel subcutáneo. Algunas otras vías, como por ejemplo, la transmural donde esta complicación infecciosa se presenta por las bacterias de origen intestinal que entran en la cavidad peritoneal migrando a través de la pared intestinal. La vía hematógena con menor frecuencia, la peritonitis se debe a las bacterias que han colonizado el peritoneo, desde un punto distante, por el torrente sanguíneo. Orígentransvaginal, la posibilidad que se produzca una infección ascendente al peritoneo desde la vagina, vía trompas, no es bien conocida. Algunos casos de peritonitis por Candida podrían iniciarse a través de la ruta transvaginal.

Al cabo de varios meses, la porción intraabdominal de casi todos los catéteres peritoneales permanentes se coloniza de una cobertura o placa cargada de bacterias. Se desconoce si dicha placa desempeña un papel importante en la patogenia de peritonitis.

Los leucocitos peritoneales son los agentes principales que combaten las bacterias que han entrado en el espacio peritoneal por alguna de las vías mencionadas anteriormente. Se conocen ahora varios factores que alteran la eficacia de los leucocitos peritoneales para fagocitar y eliminar las bacterias invasoras.

La solución de diálisis peritoneal tiene un pH próximo a 5 y una osmolalidad de 1.3-1.8 veces la plasmática, dependiendo de la concentración de glucosa utilizada. Estas condiciones no fisiológicas, inhiben en gran parte la

capacidad de los leucocitos peritoneales, para fagocitar y matar bacterias. La elevada osmolalidad, el bajo pH y la presencia del anión lactato se combinan para causar la inhibición de la generación de superóxido por parte de los neutrófilos.

Las acciones antimicrobianas de los macrófagos peritoneales aumentan por la acción del calcio y la 1,25-dihidroxitamina-D3. El uso de una concentración de 2.5 meq de calcio por litro en el líquido peritoneal, ha ganado popularidad. Esta solución de diálisis baja en calcio, se utiliza para ayudar a controlar los niveles de calcio sérico cuando se administran quelantes de fósforo que contienen calcio. Sin embargo, se ha asociado un incremento del riesgo de padecer peritonitis por *Staphylococcusepidermidis* con el uso de dichas soluciones de diálisis bajas en calcio, presumiblemente debido a que se deteriora la función de los macrófagos peritoneales en los ambientes bajos en calcio.

El nivel de inmunoglobulina G (IgG) en el líquido peritoneal se relaciona con la capacidad de los leucocitos para fagocitar bacterias en el líquido peritoneal. Los pacientes con unos niveles de IgG en el líquido peritoneal anormalmente bajos podrían estar predispuestos a tener episodios de peritonitis con mayor frecuencia.

Puede aislarse un microorganismo en el líquido peritoneal en más del 90% de los casos que presentan síntomas y signos de peritonitis y un elevado

recuento de neutrófilos en el líquido peritoneal, usando técnicas de cultivo apropiadas. El agente patógeno responsable es casi siempre una bacteria generalmente grampositiva. La peritonitis fúngica (por candida) es infrecuente pero no rara. Se han descrito infecciones por Mycobacterium tuberculosis u otros tipos de micobacterias pero no son habituales.

Microorganismo	Frecuencia (%)
Bacterias	80-90
Staphylococcusepidermidis	30-45
Staphylococcus aureus	10-20
Coliformes	5-10
Klebsiella y Enterobacter	5
Pseudomonas	3-8
otras	Menor 5

Diagnóstico

Deben existir al menos dos de las tres circunstancias siguientes: a) síntomas y signos de inflamación peritoneal; b) líquido peritoneal turbio con recuento celular elevado en el líquido peritoneal (mayor 100/uL), debido predominantemente (más del 50%) a neutrófilos y c) demostración de bacterias en el efluente peritoneal por medio de la tinción de Gram o el cultivo. Para el presente trabajo se utilizaron el citológico y los síntomas de peritonitis.

Planteamiento del Problema

La peritonitis continúa siendo la principal complicación de la diálisis peritoneal. Cerca del 18% de la mortalidad en estos pacientes es resultado de esta infección. Cuando esta es severa y prolongada por lo general es la causa más común de falla de esta terapia. De allí la importancia en la prevención y en el tratamiento temprano para así preservar la función de la membrana peritoneal.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación que existe entre la hiperfibrinogenemia y la peritonitis en pacientes renales estadio 5 KDOQI, en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal?

JUSTIFICACIÓN

Las guías internacionales de diálisis peritoneal, mencionan que la técnica adecuada para realizar el citológico de líquido peritoneal para diagnosticar peritonitis se debe hacer con al menos 2 horas de reposo de la cavidad, y este es positivo cuando hay un recuento de más de 100/uL. Con predominio de al menos 50% polimorfonucleares.¹⁶ El tratamiento empírico no debe de retardarse hasta el obtener el resultado de este estudio. Si bien la realización del citológico del líquido peritoneal no es algo laborioso, ni complejo, y que en promedio el resultado podría estar en 2hrs en aproximadamente, en ocasiones se llega a entregar este resultado hasta 6 horas. De allí la importancia de encontrar una prueba rápida para así poder determinar de manera eficaz si el paciente tiene peritonitis. Los métodos de medición del fibrinógeno se clasifican en funcionales y directos, el primero es un método, que junto a los tiempos de coagulación, está disponible prácticamente en todos los hospitales. El tiempo de procesamiento y entrega de resultados de esta prueba es aproximado de 1hr.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis alterna:

Los niveles de fibrinógeno en los pacientes renales estadio 5 KDOQI, con tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal, se encuentran elevados en presencia de peritonitis secundaria.

Hipótesis nula:

Los niveles de fibrinógeno en los pacientes renales estadio 5 KDOQI, con tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal, son similares, en pacientes con peritonitis y sin peritonitis secundaria.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Cuantificar los niveles de fibrinógeno en pacientes renales estadio 5 KDOQI, en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal en agudo, en quienes presentan peritonitis y en quienes no la presentan y establecer si existe diferencia.

Objetivos Específicos.

1. Identificar el porcentaje de pacientes con peritonitis asociada a diálisis peritoneal en pacientes renales estadio 5 KDOQI.
2. Establecer un punto de corte, para poder identificar la presencia de peritonitis a partir de este nivel de fibrinógeno.
3. Establecer la relación entre la hiperfibrinogenemia y la peritonitis.
4. Comparar los niveles de fibrinógeno en los pacientes con peritonitis y sin peritonitis.
5. Identificar a los pacientes con peritonitis.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

- Carta de consentimiento informado
- Hoja de recolección de datos.
- Jeringas, agujas, ligadura, torunda con alcohol y tubos de ensaye secos.
- Pluma y tela adhesiva
- Báscula y estadímetro.

Recursos Físicos

- Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco.
- Laboratorio del hospital General de Xoco.

Diseño del estudio

- Se trata de un estudio transversal analítico.

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de Enfermedad renal crónica estadio 5 establecido de acuerdo a los criterios sugeridos por las guías KDOQI.
- En tratamiento sustitutivo en agudo de la función renal mediante diálisis peritoneal, con catéter rígido o blando.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con disfunción de catéter.
- Pacientes con tiempo de inicio de diálisis superior a un año.

Pacientes de no inclusión

- Pacientes con alguna coagulopatía congénita previamente diagnosticada.
- Pacientes con insuficiencia hepática.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

- Enfermedad Renal Crónica estadio 5 KDOQI. Se realizó primero fórmula de Crookft- Gault para estadificar la enfermedad renal crónica estadio 5 cuando la depuración de creatinina fuera menor a 15 ml/min.
- Se definió como síndrome urémico por laboratorio urea, mayor a 200mg/dl, BUN mayor a 100mg/dl.
- Peritonitis: cuando la muestra de citológico de líquido peritoneal tuviera más de 100 células, y que de éstas, el 50% fuera polimorfonucleares.
- Se determinó un punto de corte del fibrinógeno, alto si era igual o mayor a 400mg/dl, bajo si era menor a 400mg/dl.

VARIABLE / CATEGORÍA (Índice-indicador / constructo-criterio)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL.	ESCALA DE MEDICIÓN.	CALIFICACIÓN
Sexo	Control.	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Edad	Control	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio.	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Peritonitis	Depend.	Celularidad citológica igual o mayor a 100 células, 50% predominio polimorfonucleares	Cualitativa nominal	Con peritonitis Sin peritonitis
Fibrinógeno	Indep.	Niveles séricos de fibrinógeno.	Cualitativa Nominal	Por arriba del punto de corte Por debajo del punto de corte. mg/dl
ERC estadio 5	Independiente	Depuración de Cr menor a 15ml/min/1.73m ² SC	Cualitativa nominal	estado
Niveles de Fibrinógeno	Indep	Cantidad de fibrinógeno sérico	Cuantitativa continua	Niveles séricos

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó estimando una población finita, de acuerdo a la prevalencia de la peritonitis en enfermedad renal crónica. Con lo anterior se desarrolló el cálculo mediante la siguiente fórmula:

$$N = \frac{Z\alpha^2(PQ)}{d^2}$$

Donde:

$Z\alpha^2 = 1.96^2$ ya que la seguridad es de 95%.

P: proporción esperada (5%) = 0.05

q = 1 - p en este caso 1 - 0.05 = 0.95

d = Magnitud de las diferencias que uno pretende probar, se estimarán las diferencias del 17%

Sustituyendo

$$N = \frac{1.96 \times 1.96 (0.05 (1 - 0.05))}{0.17 \times 0.17}$$

$$0.17 \times 0.17$$

N= 3.84(0.25)

_____ = 33

0.0289

Por lo que se analizaron 33 pacientes.

MEDICIONES

De los 33 pacientes incluidos en el estudio se analizaron datos demográficos como son la edad, género, peso y talla. Se tomaron muestras de sangre para medir Biometria hemática, creatinina sérica, urea, albúmina, tiempos de coagulación, fibrinógeno, potasio, cloro, se tomó muestra de líquido peritoneal, para citológico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de los datos se utilizó la versión número 21 del programa estadístico SPSS. Se hizo uso de estadística descriptiva para cálculo de medias, valor mínimo, valor máximo, desviaciones estándar y varianzas. Las comparaciones de medias se realizaron con χ^2 o t de Student de acuerdo a cada variable si eran categóricas o continuas (numéricas). Se obtuvo estimación de riesgo con intervalos de confianza al 95%. Con una significancia estadística menor al 0.05%. Se obtuvo correlación Rho de Spearman, de igual manera con nivel significativo antes mencionado. Finalmente se realizó curva ROC.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 33 pacientes, del Hospital Xoco, 17 mujeres (52%), 16 hombres (48%), con una edad promedio de 43.3 años, con una mínima de 20 y una máxima de 90 años.

Se dividieron a los pacientes en 2 grupos. Grupo 1, incluyó a los pacientes sin peritonitis que fueron 16 (48%), de los cuales la mitad fueron hombres y la mitad fueron mujeres. El grupo 2, pacientes con peritonitis, incluyó a 17 pacientes (52%), de los cuales 8 fueron hombres y 9 mujeres. Ver tabla 1.

La media de depuración de creatinina en ambos grupos fue de 6.85ml/min. Con un mínimo de 3 y una máxima de 15. Desviación estándar 14.65/2. La media de albúmina fue de 2.22 gr/dl, con una mínima de 1 y una máxima de 4.8.

La media de celularidad del citológico fue de 38.3 células, con una mínima de 0 y una máxima de 500 cels.

La media de urea 250.4, con una mínima de 42, una máxima de 438. La media de BUN fue de 120, mínima de 20, máxima de 205. La media de creatinina fue de 11.48, con una mínima de 2 y una máxima de 18.4. La media de leucocitos fue de 8100, con una mínima de 4000, y una máxima de 23300. La media de Hemoglobina 8.8, min 4, máximo 16. Ver tabla 2

La media de fibrinógeno fue de 599.06mg/dl con una mínima de 95, un máximo de 998mg/dl, desviación estándar 299.98. La media de fibrinógeno para los pacientes del grupo 1 (sin peritonitis) 380.43mg/dl fue menor en comparación con , el grupo 2 (pacientes con peritonitis) 804.82mg/dl. Se estableció un punto de corte de 400mg/dl, 17 pacientes con peritonitis tuvieron niveles de fibrinógeno por arriba de este valor. Mientras que sólo 6 pacientes sin peritonitis estuvieron por arriba. Los 10 restantes del grupo 1 tuvieron niveles de fibrinógeno menores al establecido. Ver tabla 3

Se estableció riesgo mediante razón de momios con intervalos de confianza para peritonitis, con fibrinógeno 4.39 (1.54-12.46 p=0.001), diabetes 1.5 (0.62-3.58 P=0.325). Albúmina 1.48 (0.369-5.94 p=0.579). Ver Tabla 4. La correlación de Spearman entre hiperfibrinogenemia y peritonitis fue de 0.71.(p=0.001).

Se graficó mediante curva ROC, para determinar a partir de qué nivel de fibrinógeno se puede diagnosticar peritonitis estableciéndose como valor 577mg/dl, ya que éste tiene una sensibilidad del 94.1% y una especificidad del 75%, con un área bajo la curva de 0.912.Se eligieron esas coordenadas en la grafica por la alta sensibilidad. Ver gráfica 1 y 2.

Discusión

El fibrinógeno se puede elevar por diferentes causas. En reportes previos se ha observado que algunas enfermedades como la diabetes es una de ellas.¹⁶ En el caso de nuestro estudio, al comparar ambos grupos, pudimos determinar que la diferencia ocasionada por esta enfermedad no fue significativa. Algunos otros estudios, demuestran que la hipoalbuminemia es otro factor de riesgo para padecer peritonitis.¹⁷ Tampoco hubo diferencia significativa en el estudio que realizamos. Si bien al fibrinógeno se le ha asociado como factor de riesgo para varias enfermedades, no existen reportes previos en los que se le haya estudiado la relación entre el fibrinógeno y la peritonitis. De allí la importancia de este estudio, ya que como se muestra en los resultados, esta asociación es importante.

En el contexto de la peritonitis, que inicialmente, es una sepsis localizada a la membrana peritoneal, tiene una mortalidad relacionada a esta complicación del 18%, la cual no es despreciable. Como mencionan las guías actuales, el tratamiento de la sepsis debe iniciarse durante las primeras 6 horas¹⁸. Por lo general, el médico, acostumbrado, a determinar la causalidad, siempre busca una prueba, la cual le confirme el diagnóstico. Por lo tanto la medición de fibrinógeno de manera rutinaria en pacientes renales en diálisis peritoneal con peritonitis, puede ser, una prueba rápida de tamizaje, para iniciar tratamiento empírico, lo antes posible, por el bienestar del paciente.

Conclusiones

El fibrinógeno se eleva en pacientes renales crónicos con peritonitis, quienes se encuentran en tratamiento sustitutivo de la función renal, mediante diálisis peritoneal, y se puede utilizar como prueba de tamizaje para diagnosticar esta complicación.

Bibliografía

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013 Vol 3. Issue 1. January (I). 1-150pp.
2. Levey A. Coresh. J. Balk E. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Ann Intern Med 2003;139:137-47pp.
3. Paniagua R. Ramos A. Lagunas J. Chronic Kidney Disease and Dialysis in Mexico. Peri Dial Int 2007;27:405-9.
4. Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, Chang HY, Chen T, Shiu RS, et al. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. Am J Kidney Dis. 2008 Nov.; 48(5):727.
5. M. Ramírez. "Prevalencia y etiología de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal". Desarrollo en laboratorio. México. 2005. 21-23pp.
- 6.- Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Vol III. 1ª edición: Editorial Universidad de Salamanca; 1992.
- 7.- Pérez R, J.L. Hematología Básica. 2ª edición. Caracas: Editorial Calcusa; 1987

8. Danesh J. Collins R. Appleby P. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analysis of prospective studies. JAMA 1988 279:1477-1482.

9.- British society of hematology. Guidelines on fibrinogen assays. British journal of haematology, 2003. 121, 396-404

10. Heinrich J. Balleisen L. Schulte H. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Result from the PROCAM study in healthy men. ArteriosThromb 1994; 14:54-59.

11. Goldwasser P. Feldman JG. Barth RH. Serum prealbumin is higher in peritoneal dialysis than in hemodialysis: A meta-analysis. Kidney Int 2002 62:276-281.

12. Kam P. Cheuk S. Piraino B. ISPD Peritoneal Dialysis-Related Infections Recommendations: Update. Peritoneal Dialysis International. 2010 Vol 30, 393-423 pp.

13. Garay. M. Malcara A. González F. "Niveles de Fibrinógeno en plasma en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con infecciones y otras enfermedades intercurrentes". Revista Endocrinología y Nutrición. 2002 Vol 10. No4. Octubre-Diciembre. 195-200pp.

14. Huerta. S. Rubio F. Flores G. "Hipoalbuminemia severa: factor de riesgo para peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal". Med IntMex 2010;26(2):87-94pp.

15. Dellinger P, Levy M, Rhodes A. et al. "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. February 2013. Vol. 41. Number 2. *Critical Care Medicine*. 581-637pp.

16. Woodward M, Hoffmeister A, Koenig W, Lowe GD. Comparison of plasma fibrinogen by Clauss, prothrombin time-derived, and immunonephelometric assays in a general population: implications for risk stratification by thirds of fibrinogen. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003 Feb;14(2):197-201.

17. McKenzie, Shirlyn B. *Hematología Clínica*. 2ª edición. México, D.F: Editorial El Manual Moderno; 2000.

18. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM and the SSC Management Guidelines Committee. *Crit Care Med* 2004;32:858-873

Tabla 1

Variable	Con peritonitis N= 17	Sin peritonitis N=16	Dif. De Medias Significancia
<i>Género</i>			
<i>Masculino</i>	8 (47%)	8 (50%)	p = 0.86*
<i>Femenino</i>	9 (53%)	8 (50%)	
<i>Edad</i>	43.41 años	43.63 años	p = 0.33*
<i>Con Diabetes</i>	10 (59%)	12 (75%)	p = 0.32*
<i>Sin Diabetes</i>	7 (41%)	4 (25%)	
<i>Con Hipertensión</i>	11 (65%)	13 (82%)	p = 0.28*
<i>Sin Hipertensión</i>	6 (35%)	3 (18%)	
<i>Depuración de creatinina</i>	6.91	6.79	p = 0.53*
<i>Niveles de fibrinógeno</i>	804.82	380.43	p =0.002**

<i>Potasio</i>	4.23	4.75	p = 0.25*
<i>Creatinina</i>	12.79	10.09	p = 0.065*
<i>Urea</i>	283.47	215.56	p = 0.033**
<i>BUN</i>	136.11	103.81	p = 0.039**
<i>Albumina < 2.4</i>	10 (59%)	12 (75.0%)	p = 0.32*
<i>Albumina > 2.5</i>	7 (41%)	4 (25.0%)	

*Se realizó T
de Student o
Chi
Cuadrada de

acuerdo al tipo de variable.

**Valores de p significativos, menores 0.05.

Tabla 2

<i>Variables</i>	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tipo estándar	Varianza
<i>Edad</i>	20	90	43.52	14.65	214.82
<i>Depuración de creatinina</i>	3	15	6.85	2.92	8.54
<i>Nivel de fibrinógeno</i>	95	998	599.06	299.98	89991.68
<i>TP</i>	7.95	65	12.92	9.61	92.53
<i>TPT</i>	8.70	45.70	28.16	5.95	35.43
<i>Hb</i>	4	16	8.8	2.13	4.56
<i>Leucocitos</i>	4000	23300	8100	4342.59	18858125
<i>Hto</i>	9.3	34.9	30.1	2.1	4.4
<i>VCM</i>	20.9	10.9	88.2	4.04	16.34
<i>Urea</i>	42	438	250.54	92.68	8591.31
<i>BUN</i>	20	205	120.45	45.45	2066.50

<i>Creatinina</i>	2	18.40	11.48	4.21	17.76
<i>Albumina</i>	1	4.80	2.22	.85	.72
<i>Cloro</i>	98	122	108.12	5.09	25.98
<i>Celularidad</i>	0	500	38.33	119.87	14369.04

Tabla 3

<i>Fibrinógeno</i>	Peritonitis	Sin Peritonitis	Total
<i>Arriba Punto Corte*</i>	17(100%)	6(37.5%)	23(69.7%)
<i>Abajo Punto Corte*</i>	0(0%)	10(62.5%)	10(30.3%)
<i>Total</i>	17	16	33(10%)

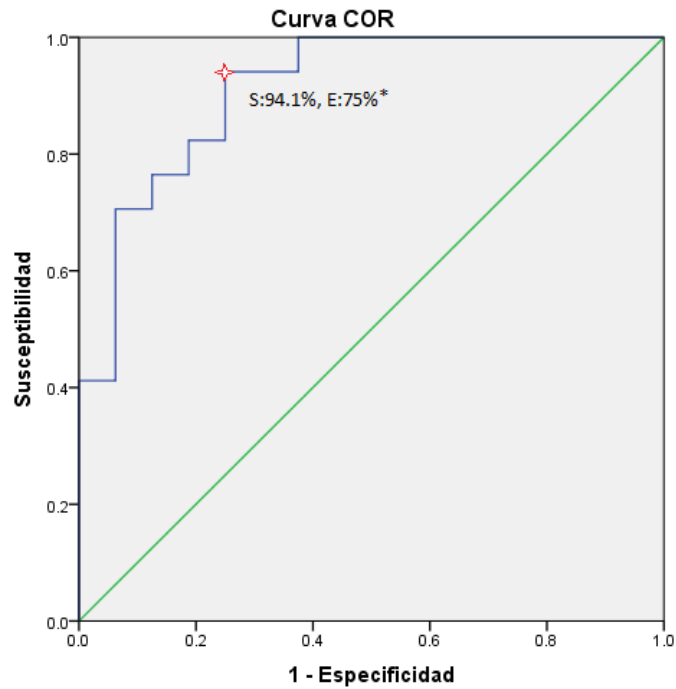
Punto de corte 400mg/dl de Fibrinógeno.

Tabla 4

<i>Variable</i>	OR	IC	P
<i>Fibrinógeno</i>	4.39	1.54-12.46	0.001*
<i>Diabetes</i>	1.5	0.62-3.58	0.325
<i>Albúmina</i>	1.48	0.369-5.94	0.579

*Valor de P significativa menor 0.05

Gráfica 1



*S= sensibilidad. E= especificidad.

Explicación: como se observa en la gráfica, con un nivel de 577mg/dl de fibrinógeno, se obtiene una sensibilidad del 94.1% y 75% de especificidad, por lo que este nivel es útil para diagnosticar peritonitis secundaria como prueba de tamizaje.

Gráfica 2

Coordenadas de la curva
Variables resultado de contraste: nivelesfb

Positivo si es mayor o igual que*	Sensibilidad	1 – Especificidad
94.0000	1.000	1.000
122.0000	1.000	.875
149.5000	1.000	.813
175.0000	1.000	.688
218.0000	1.000	.625
281.5000	1.000	.563
338.0000	1.000	.500
360.0000	1.000	.438
385.5000	1.000	.375
456.0000	.941	.375
531.5000	.941	.313
577.0000	.941	.250
616.0000	.824	.250
649.5000	.824	.188
679.0000	.765	.188
694.0000	.765	.125
707.5000	.706	.125
736.5000	.706	.083
758.5000	.647	.083
768.5000	.588	.083
804.0000	.529	.083
844.5000	.471	.083
864.5000	.412	.083
879.5000	.412	.000
917.0000	.353	.000
947.5000	.294	.000
957.0000	.235	.000
972.0000	.176	.000
988.0000	.118	.000
997.0000	.059	.000
999.0000	.000	.000

Área bajo la curva .912.

- a. El menor valor de corte es el valor de contraste observado mínimo menos 1, mientras que el mayor valor de corte es el valor de contraste observado máximo más 1. Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos.

ANEXOS

Nombre del Paciente: _____.

Hospital: _____.

Número de expediente: _____ Edad: _____ Cama _____.

Antecedentes:

DM: _____ HAS: _____ Dislipidemia: _____ Toxicomanías: _____

Otras causas: _____

Uresis residual _____

Tiempo de diagnóstico de ERC: _____ (años).

Depuración de Creatinina _____.

Número y tipo de catéteres: (rígido/blando)

Fecha de colocación de catéter actual (tipo) _____.

Tiempo de TSFR: _____.

Tipo de diálisis actual(DPCA/DPI/en agudo con rígido por urgencia rigidosemirígido).

Citológico:(celularidad y fecha) _____.

Cultivo: (fecha y resultado, sensibilidad) _____.

Tratamiento antibiótico(fármaco, cuantos días) _____.

Motivo egreso: Defunción Mejoría:

Niveles Fibrinógeno(obligatorio) _____.

TP _____ TPT _____ INR _____.

Leu	Hb	Lin	Neu	HCM	VCM	Hto	PL	Eosinofilos	Monocitos

Urea	Bun	Cr	Al	K	Na	Cl	Mg	Fosforo	Ca	Ac.urico	glucosa

Bil total	dir	ind	ast	alt	globulina
glucosa	microproteinas	ldh	amilasa	lipasa	

Ego aspecto ph densidad células proteínas sedimento

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL HOJA CONSENTIMIENTO
INFORMADO (ANVERSO)

México D. F.,	Día	Mes	Año			
a						

A quien corresponda.

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio. “**Elevacion del fibrinógeno como marcador de riesgo para peritonitis en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 KDOQI en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal**”, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en determinar los niveles séricos de fibrinógeno en pacientes renales en tratamiento con diálisis peritoneal, y determinar si su elevación se asocia a peritonitis.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en recolección de datos del expediente, toma de muestras de sangre, realización de citológico de líquido peritoneal y que con estas intervenciones no hay riesgos para mi persona.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios. Saber si tengo peritonitis secundaria y en caso de que esta estuviera presente el tratamiento se iniciará de manera inmediata. Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Entiendo que la información personal será manejada con las reservas que establece la normatividad vigente en materia de datos personales. Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podrá consultarlo con el Jefe de Enseñanza e Investigación de Cuando el trastorno se identifique como efecto de la intervención, la instancia responsable deberá atender médicamente al paciente hasta la recuperación de su salud o la estabilización y control de las secuelas así como entregar una indemnización y si existen gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.	Firma.
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)	
Domicilio.	Teléfono

(REVERSO)

Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del Investigador responsable.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	2012	2013
Inclusión de pacientes.	X	X
Obtención de muestras	X	X
Evaluación de los datos y análisis.		X
Preparación del manuscrito / publicación		X