



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON
HEMODIÁLISIS DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. FLORES FUENTES ALEJANDRO YUSSEL

TUTOR:

DR. PAREDES FERNÁNDEZ MAURICIO

CO-TUTOR:

DR. VALDÉZ ORTIZ RAFAEL

México, D. F. Julio 2013



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.

FIRMAS

Dr. Flores Fuentes Alejandro Yussel

ALUMNO

Dr. Paredes Fernández Mauricio

TUTOR DE TESIS

**Médico Adscrito del Departamento de Nefrología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”**

Dr. Valdéz Ortiz Rafael

CO – TUTOR

**Jefe del Servicio de Nefrología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”**

Dr. González Chávez Antonio

**Titular del curso de la especialidad en Medicina Interna
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”**

ÍNDICE	
DEDICATORIA	IV
<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>1</u>
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
OBJETIVOS	8
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>9</u>
TIPO DE ESTUDIO	9
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	10
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	11
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	17
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	18
<u>RESULTADOS</u>	<u>19</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>34</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>37</u>
<u>ANEXOS</u>	<u>38</u>
I. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	38
II. HOJA DE REGISTRO DE PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA	41
<u>REFERENCIAS</u>	<u>42</u>

DEDICATORIA

A mi familia, por las aventuras que compartimos...

A mis padres, Alejandro y Lilia por su apoyo todos estos años...

*A mis hermanos, José Armando y Lilia por ser mis compañeros en este camino
de la vida...*

*A la Facultad de Medicina y a la Universidad Nacional Autónoma de
México, alma mater y hogar de todos nosotros...*

I. ANTECEDENTES.

Epidemiología

Las cardiopatías causan en el mundo 15 millones de muertes anualmente; constituyen la principal causa de incapacidad y muerte en naciones industrializadas. En México las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de muerte desde los años ochenta. Por su parte, las enfermedades renales son la novena causa de muerte en los Estados Unidos y aunque no se encuentren entre las primeras 10 causas de muerte en el mundo, suelen tratarse de enfermedades crónicas, de elevado costo económico y social¹. En Estados Unidos en el 2010 el número de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) se estima en 30 millones². En México hay menos datos estadísticos, sin embargo se estima una prevalencia de 300 a 600 pacientes por millón de habitantes (pmh) y como causa principal de ERC a la diabetes mellitus con una incidencia de 51%. Pacientes en terapia sustitutiva de reemplazo renal se estima una prevalencia de 376 pmh, aunque en el sistema de salud de Jalisco alcanza la cifra de 939 pmh.³

Es importante para las políticas de salud y programas conocer la prevalencia y la distribución de los factores de riesgo en la población. En México recientemente se han terminado estudios nacionales de salud que han revelado una alta prevalencia de factores de riesgo para ERC con la misma incidencia en la población rural y urbana, podemos destacar el consumo de tabaco en adolescentes, incremento en la obesidad central afectando a todos los grupos de edad y la presencia de síndrome metabólico como factores de riesgo para ERC.³

En un estudio mexicano, donde se incluyó a 31,712 pacientes de 127 hospitales generales, la cifra de 20,702 se encontraba en tratamiento con diálisis peritoneal y 11,010 en hemodiálisis. El promedio de edad fue de 60 años (rango de 10 – 84 años). Las causas de

ERC fueron diabetes mellitus (48.5%), hipertensión arterial sistémica en (19%), glomerulopatías crónicas (12.7%) y otras causas (19.8%)⁴.

Pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan una reducción en su expectativa de vida y una proporción substancial de pacientes fallecen por causas cardiovasculares. Además una proporción importante de pacientes con ERC cursan con factores de riesgo cardiovascular tradicionales como diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo y dislipidemia identificados en el estudio Framingham; que al contrario con la población general donde las intervenciones farmacológicas han mostrado beneficios al reducir el riesgo cardiovascular, en pacientes con enfermedad renal crónica no se ha observado mejoría en la mortalidad².

Adicionalmente la severidad y la extensión de complicaciones cardiovasculares en la población con ERC son desproporcionadamente mayores al número y severidad de los factores de riesgo tradicionales. Sin embargo se han identificado otros factores de riesgo como albuminuria, disminución de los niveles de hemoglobina, anormalidades en el metabolismo mineral y óseo, e incremento en los niveles de mediadores inflamatorios y protrombóticos, que son conocidos como factores de riesgo no tradicionales².

Factores de Riesgo

Los pacientes con ERC tienen un riesgo aumentado de presentar eventos cardiovasculares adversos⁵, incluso son responsables de la mitad de las muertes en pacientes con ERC; estos hechos ponen de manifiesto que la estratificación del riesgo cardiovascular debe de ser obligatoria en la evaluación de ERC. La incidencia de eventos cardiovasculares aumenta con la reducción de la tasa de filtrado glomerular (TFG), incluso se conocen los riesgos relativos para diferentes TFG⁶, llegando a presentarse una mortalidad cardiovascular en pacientes con hemodiálisis de 10 a 30 veces mayor que grupos control ajustados por edad⁵.

Entre los factores de riesgo podemos definirlos de acuerdo a sus características en modificables y no modificables, y en el caso de pacientes con ERC en factores de riesgo tradicionales y no tradicionales; dentro de los primeros encontramos la edad, sexo masculino, hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, sedentarismo, hipertrofia del ventrículo izquierdo e historia familiar de enfermedades coronarias. Estos factores de riesgo tradicionales son muy comunes en individuos con ERC y sugieren un riesgo coronario elevado utilizando la escala de Framingham en individuos con TFG $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Los factores de riesgo no tradicionales incluyen aquellos aspectos que no son considerados en el estudio Framingham y que se incrementan en prevalencia conforme la función renal se deteriora; encontrándose una asociación entre estos factores de riesgo no tradicionales y eventos cardiovasculares específicamente en población con ERC. Encontramos en esta clasificación a la albuminuria, lipoproteína (a), anemia, sobrecarga de volumen, alteraciones en el metabolismo mineral y alteraciones electrolíticas (hiperfosfatemia, producto calcio – fósforo), homocisteinemia, aumento del tono simpático, alteraciones del balance óxido nítrico/endotelina, estrés oxidativo e inflamación (dimetilarginina asimétrica ó ADMA), malnutrición y factores trombogénicos.^{7,8} Hay que considerar que las ecuaciones de Framingham tienen una pobre discriminación y calibración en individuos en estadio 3 y 4 de ERC; sugiriendo una mayor severidad de los factores de riesgo cardiovascular ó la participación de los factores de riesgo no tradicionales.

Estrategias terapéuticas

Varias de las estrategias terapéuticas que se han establecidos para disminuir la mortalidad en pacientes con ERC, son extrapolaciones de grupos de pacientes sin ERC. Entre las metas indicadas para la disminución de riesgo cardiovascular encontramos: (1) presión arterial $< 140/90 \text{ mmHg}$ evitando la hipotensión ortostática y la hipotensión intradialítica (2) colesterol

sérico menor de 100 mg/dL; y (3) un control estrecho de la diabetes basado en mediciones frecuentes de glucosa.⁷ Hasta este momento hay pocos estudios que puedan proporcionar de manera contundente alguna estrategia que disminuya la morbilidad y el riesgo de muerte en estos pacientes.

En el caso hipertensión arterial, existen medicamentos que han sido demostrado en estudios controlados como es el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y antagonistas de receptores de angiotensina (ARAS)^{9, 10} disminuir el riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca actuando principalmente en la remodelación del miocardio. Otro grupo de medicamentos indicados en pacientes con ERC es el uso betabloqueadores (BB), específicamente el carvedilol que ha demostrado reducir la mortalidad¹¹.

Otros tratamientos que han revelado utilidad en los pacientes con enfermedad renal crónica son las estatinas, como se expone en el estudio SHARP. Dentro de este estudio realizado en 2011, que incluyó a 9,270 pacientes (2527 en hemodiálisis y 496 en diálisis peritoneal) recibieron tratamiento con simvastatina 20 mg y ezetimibe 10 mg con una media de seguimiento de 4.9 años resultando en una disminución del 17% en el riesgo de eventos ateroscleróticos (riesgo relativo 0.83; IC 95% 0.74 – 0.94)¹².

En el caso de diabetes mellitus, se conoce la importancia que desempeña como la principal etiología de ERC y factor de riesgo independiente para enfermedad isquémica cardiaca, insuficiencia cardiaca y en todas las causas de mortalidad¹³. Sin embargo no existe de momento algún estudio que demuestre un beneficio neto al mantener un control rígido de la glucemia, incluso existe el riesgo potencial de hipoglucemia. En el polo opuesto, la hiperglucemia empeora la función residual del riñón, incrementa el riesgo de infección y la mortalidad en pacientes con ERC, hasta el momento no existen recomendaciones basadas

en evidencia por parte de K/DOQI ó KDIGO para el manejo del control glucémico en pacientes con hemodiálisis¹⁴.

Otro factor de riesgo potencialmente modificable es el uso de tabaco. En el estudio DMMS Wave 2, se encontró una prevalencia del 40% de tabaquismo activo en pacientes en tratamiento de diálisis¹⁵. También existen datos que reportan en pacientes con TFG < 30 ml/min, un 52% con tabaquismo previo y un 27.6% con tabaquismo activo actual. Además está comprobado que pacientes con TFG < 60 ml/min y que son fumadores tienen un 82% de incremento en el riesgo de muerte por causa cardiovascular comparado con los no fumadores¹⁶. Por lo que la suspensión del hábito tabáquico incluso en población general ha demostrado disminuir la mortalidad hasta alcanzar valores con respecto a los no fumadores, después de 10 a 14 años de suspensión del tabaquismo¹⁷

II. JUSTIFICACIÓN.

En pacientes con enfermedad renal crónica, aún cuando se conoce que las principales causas de mortalidad son debidas a eventos cardiovasculares, no existe terapéutica efectiva para disminuir la incidencia de estos eventos.

En pacientes con ERC, la escala de Framingham no predice de manera adecuada eventos cardiovasculares; incluso subestima la probabilidad de estos últimos, además de agregarse los factores de riesgo no tradicionales que son exclusivos de pacientes con ERC asociados a mayor mortalidad en este grupo de pacientes.

Aunque se han realizado estudios donde se investiga el control de los factores de riesgo tradicional y no tradicional, el uso de medicamentos que han demostrado disminución del riesgo absoluto para eventos cardiovasculares en población sin enfermedad renal, no han demostrado el mismo impacto en población con ERC. Sin embargo existen guías y metas de control que establecen el manejo óptimo de pacientes con ERC.

Es necesario conocer la prevalencia actual de los factores de riesgo cardiovascular, las metas alcanzadas y los tratamientos que se administran dentro de nuestra población, para poder incidir y mejorar el control de las causas e instaurar mejores estrategias de tratamiento y prevención de eventos cardiovasculares en los pacientes con ERC.

También es importante determinar si existe alguna característica propia de nuestra población que condicione un control subóptimo en los factores de riesgo cardiovascular y en específico en los pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis. Esto sentaría la base para otros estudios prospectivos con mayor relevancia clínica.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayor mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica es debido a causas cardiovasculares. En los pacientes con ERC, incluyendo los pacientes en tratamiento con hemodiálisis las principales causas de morbimortalidad están asociados a factores de riesgo tradicionales y no tradicionales. La identificación de factores de riesgo y su epidemiología en nuestra población permitirá incidir en su frecuencia y buscar estrategias de prevención y tratamiento.

Por ello, se propone conocer las respuestas a las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuáles son las características demográficas de la población en tratamiento con hemodiálisis?
- ¿Cuál es la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis?
- ¿Existen diferencias entre subgrupos de análisis (con diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias, comorbilidades y sin diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias, comorbilidades), tiempo de diagnóstico de insuficiencia renal (grupos con diagnóstico < 32 meses y \geq 32 meses), tiempo en tratamiento de hemodiálisis (grupos en tratamiento con hemodiálisis < 12 meses y \geq 12 meses), uso de modalidad previa de diálisis (pacientes con tratamiento previo de diálisis peritoneal y sin tratamiento previo) con respecto a factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo) y no tradicionales (anemia, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia)?
- ¿Existen diferencias en las cifras de presión arterial de pacientes con monitoreo de la hipertensión arterial ambulatoria e intradialítica?

IV. OBJETIVOS.

Objetivo general: Describir los rasgos demográficos de la población estudiada y la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en una muestra de pacientes en tratamiento con hemodiálisis del servicio de Nefrología del HGM durante el período de Enero a Abril 2013.

Objetivos secundarios:

- Conocer si existen diferencias dentro de los subgrupos de pacientes (con diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias, comorbilidades y sin diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias, comorbilidades) tiempo de diagnóstico de insuficiencia renal (grupos con diagnóstico < 32 meses y \geq 32 meses), tiempo en tratamiento de hemodiálisis (grupos en tratamiento con hemodiálisis < 12 meses y \geq 12 meses), uso de modalidad previa de diálisis (pacientes con tratamiento previo de diálisis peritoneal y sin tratamiento previo) y la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular.
- Conocer las características y tendencia de la presión arterial con monitoreo ambulatorio en comparación con intradialítico.

VI. METODOLOGÍA.

- a) **Tipo y diseño del estudio.** Estudio observacional, analítico, transversal.

- b) **Población de este estudio.** Pacientes mayores de 18 años con una Tasa de filtrado glomerular < 15 ml/min en programa de hemodiálisis del servicio de Nefrología.

- c) **Lugar de realización.** Unidad de Hemodiálisis del servicio de Nefrología en el Hospital General de México.

- d) **Período de tiempo comprendido.** Período comprendido del 01 de Enero del 2013 al 31 de Junio del 2013.

- e) **Período de evaluación de cada paciente.** Se realizara la recolección de datos en una primera etapa comprendida de Enero del 2013 a Abril 2013. En una segunda etapa, los pacientes que cumplan los requisitos de criterios de inclusión y exclusión se evaluaran en el período de Mayo a Junio del 2013, donde se proporcionara a cada paciente un baumanómetro digital modelo Microlife BP 3AC1 – 1 PC, durante un tiempo comprendido de 3 días (se proporciona a los pacientes seleccionados el baumanómetro digital durante su sesión de hemodiálisis programa y se recupera este instrumento y los datos recolectados en la siguiente sesión de hemodiálisis programada).

- f) **Tamaño de la muestra.** El muestreo será no probabilístico por conveniencia. Se recolectará la información de los enfermos en tratamiento con hemodiálisis que

acuden al servicio de Nefrología del Hospital General de México entre el periodo comprendido de Enero del 2012 a Abril del 2013.

g) Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes depuración de creatinina < 15 ml/min, en tratamiento con hemodiálisis.

h) Criterios de exclusión.

- Pacientes con cáncer.
- Pacientes candidatos a trasplante renal.
- Pacientes con alteraciones en la coagulación.
- Pacientes incluidos en sesiones programadas de diálisis peritoneal.
- Pacientes con infección de hepatitis C, Hepatitis B ó infección por VIH.
- Pacientes en quienes se realizara cirugía electiva en el período comprendido de estudio.

i) Criterios de eliminación.

- Pacientes en quienes se haya realizado cirugía de emergencia.
- Pacientes que requirieron hospitalización durante el período de estudio.
- Pacientes en quienes se haya realizado trasplante renal durante el estudio.

j) Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Género	Características fenotípicas. Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Nominal	Masculino Femenino
Edad	De acuerdo a la fecha de nacimiento, años cumplidos	Cuantitativa continua	Años
Peso	En un campo gravitatorio constante la fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo directamente proporcional a su masa.	Cuantitativa continua	kg
Talla	Altura, medida de una persona desde los pies a la cabeza.	Cuantitativa continua	m
Índice de masa corporal	<p>El índice de masa corporal establece la relación entre la masa y la talla de la persona. La ecuación para calcular el IMC es: masa corporal ("peso", expresada en kilogramos) dividida entre el cuadrado de la estatura (expresada en metros).</p> <p>IMC < 18.49 se considera como desnutrición.</p> <p>IMC 18.5 – 19.9 se considera peso bajo.</p> <p>IMC de 20.0-24.9 se considera un peso normal.</p> <p>IMC de 25.0-29.9 se considera sobrepeso.</p> <p>IMC de 30.0-39.9 se considera obesidad.</p>	Cuantitativa continua	Kg ² /m ²

	IMC de 40.0 o más se considera obesidad severa u obesidad mórbida).		
Presión arterial sistólica	Presión que ejerce la sangre sobre las paredes arteriales en sístole.	Cuantitativa continua	mmHg
Presión arterial diastólica	Presión que ejerce la sangre sobre las paredes arteriales en diástole.	Cuantitativa continua	mmHg
Presión arterial media	La presión arterial media es la presión sanguínea promedio en un individuo durante un ciclo cardíaco.	Cuantitativa continua	mmHg
Presión de pulso	La presión del pulso (PP) se define como la diferencia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), se expresa en mmHg y se considera un indicador de la distensibilidad arterial (expresa la relación entre elasticidad y rigidez arterial)	Cuantitativa continua	mmHg
Perímetro abdominal	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico, por lo general a nivel de la cicatriz umbilical.	Cuantitativa continua	cm
Perímetro de cadera	Medición de la distancia alrededor de la cadera con su diámetro máximo a nivel de los glúteos.	Cuantitativa continua	cm
Índice cintura/cadera	El índice cintura/cadera es la relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera. Una relación entre cintura y cadera superior a 1.0 en varones y a 0.9 en mujeres está asociada mayor morbilidad cardiovascular. Es una medida antropométrica específica para medir los niveles de grasa intraabdominal.	Cuantitativa continua	Numérica
Etiología de la	Enfermedad previa relacionada a la	Nominal	Si

IRC.	disminución de la tasa de filtrado glomerular <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Hipertensión arterial • Glomerulopatías • Otras • Desconocida 		No (para cada una de las variables)
Tiempo de diagnóstico de IRC.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la primera detección en disminución de la tasa de filtrado glomerular.	Cuantitativa discreta	Meses
Tiempo de tratamiento en hemodiálisis	Tiempo desde la primera sesión de tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis.	Cuantitativa discreta	Meses
Tipo de acceso de hemodiálisis	Punto anatómico por donde se accederá al torrente sanguíneo del enfermo renal y por donde se extraerá y retornará la sangre una vez ha pasado por el circuito extracorpóreo de depuración extrarrenal.	Nominal	1.Catéter venoso central 2.Fístula arteriovenosa
Tiempo de último acceso de hemodiálisis	Tiempo transcurrido desde la colocación del único o último acceso vascular para hemodiálisis.	Cuantitativa discreta	Meses
Comorbilidades.	Antecedente de enfermedad previa: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Hipertensión arterial • Dislipidemia • Otras (Insuficiencia cardiaca, Fibrilación auricular, infarto agudo al miocardio, angina inestable, angina estable, evento vascular cerebral isquémico, enfermedad arterial periférica, ataque isquémico transitorio, amputación. 	Nominal	Si No (para cada una de las variables)

	<ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar de enfermedad cardiovascular. 		
Historia personal de tabaquismo	Antecedente de exposición al tabaco o tabaquismo activo.		
Índice tabáquico	Estimación acumulativa de consumo de tabaco mediante la siguiente fórmula (Número de cigarrillos fumados al día) (Número de años de fumador)/20.	Cuantitativa discreta	Paquetes/año
Hemoglobina	Proteína presente en los glóbulos rojos cuya función es el transporte de oxígeno. Variable cuantitativa	Cuantitativa continua	mg/dL
Hematocrito	Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos. Variable cuantitativa.	Cuantitativa discreta	%
Glucosa	Monosacárido con fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$, que se utiliza como principal fuente energética por la célula.	Cuantitativa continua	mg/dL
Urea	Compuesto químico cristalino e incoloro; de fórmula $CO(NH_2)_2$, producto terminal del metabolismo de proteínas.	Cuantitativa continua	mg/dL
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (nutriente principal del músculo) generado a una tasa constante (dependiendo de la masa muscular).	Cuantitativa continua	mg/dL
Ácido úrico	Producto del metabolismo proteico que se encuentra en la sangre y la orina.	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol total.	Alcohol esteroide precursor de ácidos biliares y hormonas esteroideas. Variable cuantitativa continua.	Cuantitativa continua	mg/dL

Colesterol HDL	Lipoproteína de alta densidad	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol LDL.	Lipoproteína de baja densidad.	Cuantitativa continua	mg/dL
Triglicéridos	Molécula de glicerol en la que 3 grupos hidroxilo se unen a ácidos grasos.	Cuantitativa continua	mg/dL
Albúmina	Proteína plasmática sintetizada por el hígado.	Cuantitativa continua	g/dL
Sodio	El catión sodio (Na+) mantiene el volumen y osmolaridad plasmática y es fundamental en el metabolismo celular.	Cuantitativa continua	mEq/L
Potasio	El potasio es el catión mayor del líquido intracelular. Involucrado en la contracción muscular, cardíaca y en la regulación de la actividad neuromuscular y transmisión del impulso nervioso	Cuantitativa continua	mEq/L
Calcio	Catión del líquido extracelular Involucrado en la contracción muscular, cardíaca y en la regulación de la actividad neuromuscular y transmisión del impulso nervioso	Cuantitativa continua	mEq/L
Calcio corregido	<p>Estimación del nivel de calcio correcto si la albumina fuera normal. Se calcula con la siguiente fórmula</p> $\text{Calcio corregido (mg/dL)} = (4.0 - \text{Albumina sérica [g/dl]}) \times 0.8 + \text{Ca total (mg/dL)}$ <p>donde 4.0 representa la media del nivel de albumina.</p> <p>Según esta fórmula, se debe aumentar el Calcio total en 0.8 mg por cada g de albúmina que falta para llegar al nivel</p>	Cuantitativa continua	mg/dL

	medio de albúmina por dL de suero.		
Fósforo	El fósforo como molécula de Pi («fosfato inorgánico»), forma parte de las moléculas de ADN y ARN, las células lo utilizan para almacenar y transportar la energía mediante el adenosín trifosfato (ATP).	Cuantitativa continua	mEq/L
Producto calcio fósforo	Producto resultado de la multiplicación de calcio sérico por fósforo sérico.	Cuantitativa continua	mg ² /dl ²
Hipertensión arterial sistémica diagnosticada	Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (Tensión arterial ≥ 130/80mmHg) o niveles de tensión arterial normales pero con uso de medicamentos antihipertensivos.		
Tratamiento para hipertensión arterial sistémica	Si recibió algún tipo de tratamiento médico antihipertensivo presente en la siguiente lista. <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas de receptos de angiotensina (ARA) • Inhibidores de receptores de angiotensina (IECA) • Bloqueadores de canales de calcio • Beta bloqueadores • Antagonistas alfa bloqueadores • Diuréticos de asa 	Nominal	Si No (para cada una de las variables)

k) Procedimiento.

Recolección de base de datos de pacientes de hemodiálisis

- Se realizó una lista de los pacientes en tratamiento sustitutivo del programa hemodiálisis, con 102 pacientes inscritos dentro del programa, del servicio de Nefrología del Hospital General de México.
- Se decide la selección de 32 pacientes por conveniencia, realizando la entrevista y toma de mediciones de antropometría al inicio y final de las sesiones de hemodiálisis con la recolección de la información en la hoja de base de datos descrita en el anexo, durante el periodo comprendido entre Enero del 2013 a Abril 2013.
- Los datos sobre estudios de laboratorio y mediciones de presión arterial durante las sesiones de hemodiálisis (presión arterial intradialítica) se obtuvieron de la revisión de expedientes y se incluyeron un total de 10 pacientes (luego de la depuración de criterios de inclusión y exclusión).
- La toma de presión arterial ambulatoria (presión arterial interdialítica) se realizó utilizando un baumanómetro digital modelo Microlife BP 3AC1 – 1 PC, se solicitó a los pacientes realizar 3 mediciones diariamente entre dos sesiones de hemodiálisis, con la anotación de las cifras de presión arterial en la hoja de recolección de datos del anexo II.
- Los datos fueron vaciados a una hoja de cálculo de Excel y luego a una base de datos de SPSS.

Invitación al estudio y firma de consentimiento informado:

- Se solicitó autorización al departamento de Nefrología para la revisión de pacientes y expedientes seleccionados.

l) Análisis estadístico. Estadística descriptiva. Medidas de tendencia central y de dispersión. Proporciones, razones. Frecuencia de factores de riesgo tradicionales y no tradicionales. Para variables numéricas con distribución normal uso de t de student para muestras independientes y para muestras relacionadas. Se realizó comparación entre grupos con prueba de análisis de varianza (ANOVA).

m) Aspectos éticos y de bioseguridad. De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado o, si acaso, consentimiento informado verbal.

n) Recursos humanos. El material humano estuvo constituido por el grupo de investigadores que participan en el estudio.

o) Recursos materiales. Formatos de captura de la información. Computadora personal. Programa Microsoft® Office Word 2007. Programa de cómputo SPSS® v. 21 (SPSS, Chicago, IL).

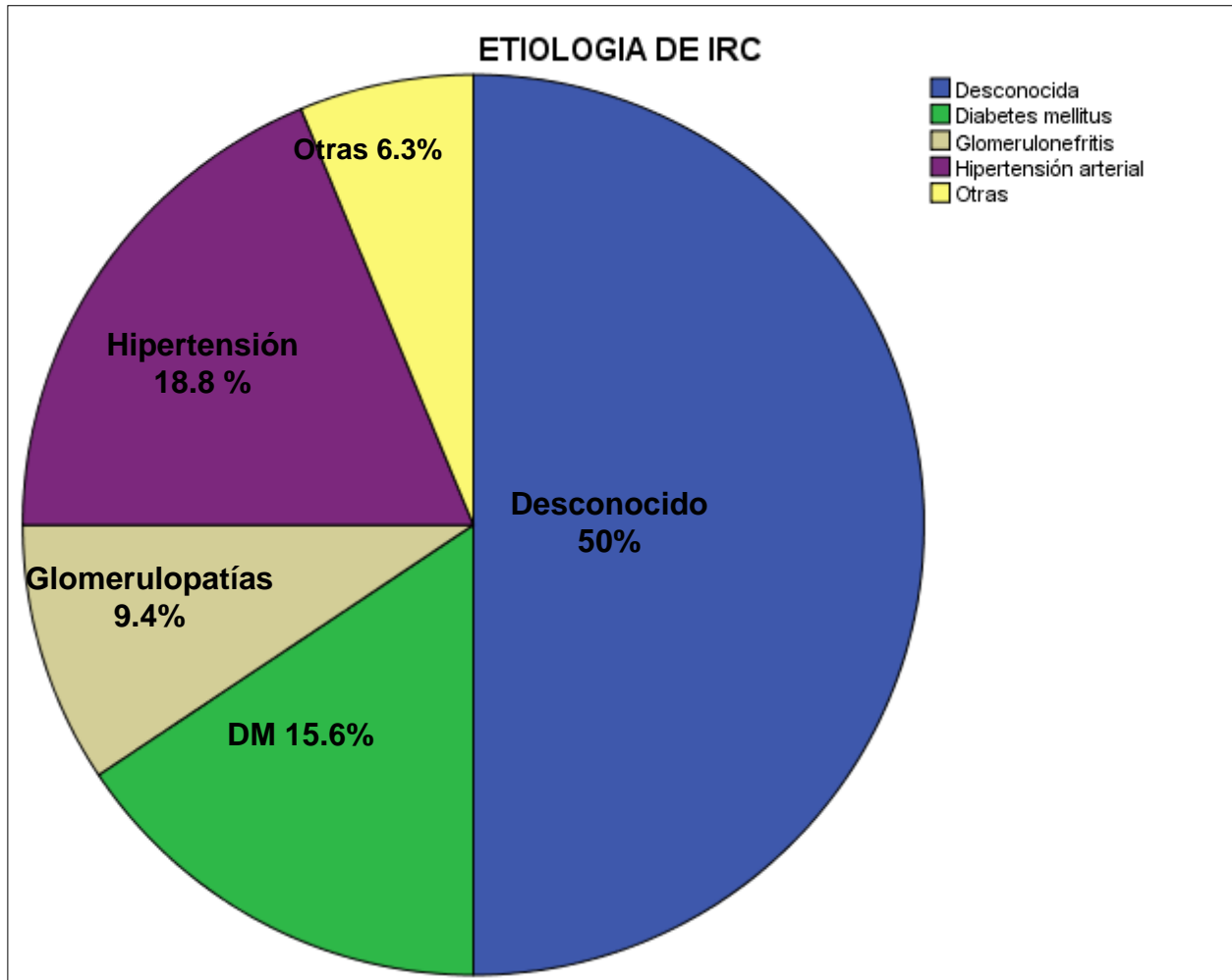
p) Recursos económicos. Aportados por los investigadores.

q) Recursos a solicitar. Ninguno.

V. RESULTADOS

Analizamos los datos de 32 paciente que se encontraban en programa de hemodiálisis del 1º de Enero al 31 de Abril del 2013, de los pacientes estudiados el 68.52% (22 pacientes) fueron del género femenino y 31.25% (10 pacientes) del género masculino, el promedio de edad de los participantes fue de 34.6 ± 12.3 años. Entre las causas de etiología de ERC del grupo estudiado encontramos diabetes mellitus con (15.6%), hipertensión (18.8 %), Glomerulopatías (9.4%), otras (6.3 %) y desconocido (50 %), esta información se muestra en la gráfico I.

Gráfico I. Etiología de enfermedad renal crónica en pacientes de hemodiálisis



El tiempo de seguimiento de los pacientes era 14 meses (2 – 96 meses). Entre grupos de género no hay diferencia significativa, excepto en la talla y peso.

Las características por género se exhiben en la tabla número I.

Tabla I. Características demográficas de los grupos separados por género				
	Femenino (n = 20)	Masculino (n= 12)		p
	Promedio (Rango)	Promedio (Rango)		
EDAD (AÑOS)	35.9 (19-62)	32.5 (20-48)		0.4
PESO (kg)	50 (39-84)	61.8 (46 - 85)		0.004
TALLA (metros)	1.50 (1.4-1.7)	1.64 (1.5-1.7)		0.001
ETIOLOGÍA DE IRC			DM 15.6%, HAS 18.8% GM 9.4% Otras 6.3% Desconocida 50%	
TIPO DE ACCESO DE HEMODIÁLISIS			Catéter 75% FAV 25%	
TIEMPO DE USO ÚLTIMO ACCESO DE HEMODIÁLISIS (MESES)	9.0 (2-60)	9 (2-84)		0.5
UF (mL) última sesión	3000 (350-4250)	3000 (2500-4000)		0.4
TIEMPO DE DX IRC (mes es)	30.2 (2.0-192.0)	56.9 (6-300)		0.2

Características antropométricas de los pacientes en hemodiálisis: De la muestra de 32 pacientes encontramos que el IMC en promedio fue de $22.76 \pm 3.5 \text{ kg}^2/\text{m}^2$ en hombres y $22.4 \pm 5.7 \text{ kg}^2/\text{m}^2$ en mujeres. En el caso de índice cintura cadera por sexo encontramos que el promedio de $0.95 \pm 0.3 \text{ DE}$ en hombres y de $0.98 \pm 0.8 \text{ DE}$ en el caso de las mujeres, sin encontrar diferencias significativas.

Características bioquímicas de los pacientes en hemodiálisis: De los 32 pacientes estudiados el promedio de valores Hemoglobina fue de $7.77 \pm 2.1 \text{ g/dL}$, Hematocrito $23 \% \pm 6.3 \%$, glucosa $112.63 \pm 6.34 \text{ mg/dL}$, urea $201 \pm 71.6 \text{ mg/dL}$, creatinina $21.3 \pm 45.5 \text{ mg/dl}$, ácido úrico $9.7 \pm 11.6 \text{ mg/dL}$, colesterol total $143.84 \pm 32.1 \text{ mg/dL}$, colesterol HDL $54 \text{ mg/dL} \pm 19.15 \text{ mg/dL}$, colesterol LDL $76 \pm 19.15 \text{ mg/dL}$, triglicéridos $158.57 \pm 102.18 \text{ mg/dL}$, albúmina $3.2 \pm 0.5 \text{ g/dL}$, potasio $5.82 \pm 1.18 \text{ mEq/L}$, calcio corregido de $8.8 \text{ mg/dL} \pm 0.87 \text{ mg/dL}$, producto calcio - fósforo $52.69 \pm 15.66 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

Comorbilidades: Del total de pacientes estudiados el 15.6% contaba con el diagnóstico de diabetes mellitus, 93.8% con hipertensión arterial, 21.9% con dislipidemia, 43.8 % con otras comorbilidades. El 37.5% menciona antecedentes de historia familiar cardiovascular y un 43.8% refirió historia de tabaquismo.

Cálculo de riesgo Framingham

Se observa que de los 32 pacientes estudiados solo 16 pacientes cumplían el registro de las variables para el cálculo de riesgo de Framingham. Entre los cuales 9 pacientes contaban con un riesgo Framingham a 10 años del 1%, 4 pacientes se encontraban con un riesgo de 2 a 8 % a 10 años y solo un paciente alcanzo un riesgo $> 20 \%$ a 10 años.

Comparación de las características bioquímicas entre grupos por sexo

Se realizó la comparación de ambos grupos con t de student para muestras independientes, Las características antropométricas que alcanzaron valor estadístico se encuentra el peso con una $p = 0.003$ y la talla con una $p = <0.001$. Los factores de riesgo que tuvieron significancia estadística fueron valores de hemoglobina con un promedio mayor en hombres de 8.0 ± 2.4 mg/dL y en mujeres con 7.6 ± 1.9 mg/dL; con una $p = 0.04$, creatinina con media en hombres 16.8 ± 5.8 mg/dL y en mujeres de 11.8 ± 3.4 mg/dL con una $p = < 0.001$, colesterol LDL en hombres de 65.2 ± 17.9 mg/dL y en mujeres de 94.1 ± 33.6 mg/dL con una $p = 0.05$, y valores de potasio en hombres de 5.6 ± 0.96 mEq/L $6.1 \pm$ y en mujeres de 1.46 mEq/L con una $p = 0.031$, el resto de las variables estudiadas no reporto significancia estadística entre los grupos divididos por sexo.

Se resumen los datos en la tabla II

Tabla II. Características antropométricas y bioquímicas de los grupos divididos por género			
	Femenino (n = 20) Promedio \pm DE	Masculino (n = 12) Promedio \pm DE	p
Peso (kg)	50.0 \pm 10.7	61.8 \pm 11.8	0.003
Talla (m)	1.50 \pm 0.07	1.64 \pm 0.06	<0.001
IMC (kg²/m²)	22.4 \pm 5.7	22.7 \pm 3.5	0.44
Perímetro abdominal	86.3 \pm 15.2	85.5 \pm 9.9	0.44
Perímetro cadera	87.6 \pm 12.5	89.5 \pm 9.1	0.31
Índice cintura/cadera	0.98 \pm 0.08	0.95 \pm 0.03	0.12

Hemoglobina (mg/dL)	7.6 ± 1.9	8.0 ± 2.4	0.04
Hematocrito (m g/dL)	23.4 ± 5.7	24.58 ± 7.4	0.06
Glucosa (mg/dL)	113.2 ± 49.9	111.6 ± 31.8	0.20
Urea (mg/dL)	188.0 ± 66.5	222.62 ± 77.4	0.40
Creatinina (mg/dL)	11.8 ± 3.4	16.8 ± 5.8	< 0.001
Colesterol total (mg/dL)	151.3 ± 31.7	132.6 ± 31.0	0.34
Colesterol HDL (mg/dL)	52.5 ± 12.4	56.4 ± 22.7	0.09
Colesterol LDL (mg/dL)	94.1 ± 33.6	65.2 ± 17.9	0.05
Triglicéridos (mg/dL)	171.3 ± 117.7	135.6 ± 64.9	0.15
Albúmina (g/dL)	3.1 ± 0.54	3.3 ± 0.4	0.46
Sodio (mEq/L)	136.9 ± 2.3	137.5 ± 2.5	0.35
Potasio (mEq/L)	5.6 ± 0.96	6.1 ± 1.46	0.031
Calcio corregido (mg/dL)	9.1 ± 0.92	8.6 ± 0.74	0.24
Fósforo (mg/dL)	5.5 ± 1.5	6.5 ± 2.2	.07
Producto Calcio/fósforo (mg²/dL²)	50.6 ± 14.8	56.0 ± 17.0	0.43

Comparación de las características antropométricas y bioquímicas entre grupos por tiempo de diagnóstico de ERC

También dividimos pacientes estudiados en dos grupos, aquellos con < 32 meses de diagnóstico de ERC y aquellos con ≥ 32 meses de diagnóstico de ERC.

Se encontraron diferencias significativas al dividir los grupos en pacientes con diagnóstico de ERC < 32 meses y ≥ 32 meses. Estos hallazgos se encontraron en el peso de los pacientes con un promedio de 48.67 ± 6.41 kg en el grupo de ERC ≥ 32 meses y de 59 ± 14.15 kg

en el grupo de < 32 meses con una $p = 0.01$, en valores de IMC con promedio de $20.23 \pm 3.26 \text{ kg}^2/\text{m}^2$ en el grupo ≥ 32 meses, y de $24.36 \pm 5.42 \text{ kg}^2/\text{m}^2$ en el grupo < 32 meses con una $p = 0.009$.

En las características bioquímicas, obtenemos valores de hemoglobina con una media de $7.05 \pm 1.6 \text{ g/dL}$ en el grupo de ≥ 32 meses y una media $8.33 \pm 2.2 \text{ mg/dL}$ en el grupo de < 32 meses con una $p = 0.04$. En el caso de la albúmina el grupo con < 32 meses se reporta una media de $3.41 \pm 0.5 \text{ g/dL}$ y de $3.042 \pm 0.5 \text{ g/dL}$ en el grupo de ≥ 32 meses con una $p = 0.026$. Las características se resumen en la tabla III.

Tabla III. Características antropométricas y bioquímicas de los grupos divididos por meses de diagnostico de ERC			
	≥ 32 meses (n = 14) Promedio \pm DE	< 32 meses (n = 18) Promedio \pm DE	p
Peso (kg)	48.67 ± 6.41	59 ± 14.15	0.01
IMC (kg^2/m^2)	20.23 ± 3.26	24.36 ± 5.42	0.009
Índice cintura/cadera	0.99 ± 0.07	0.95 ± 0.06	0.09
Hemoglobina (mg/dL)	7.0 ± 1.6	8.3 ± 2.2	0.04
Hematocrito (m g/dL)	21.8 ± 5.2	25.5 ± 6.7	0.05
Glucosa (mg/dL)	112.6 ± 51.8	112.5 ± 37.7	0.49
Urea (mg/dL)	191.57 ± 65.0	208.3 ± 77.3	0.25
Creatinina (mg/dL)	13.5 ± 3.5	13.8 ± 6.0	0.44
Colesterol total (mg/dL)	138.5 ± 19.7	148.7 ± 40.7	0.21
Colesterol HDL (mg/dL)	53.1 ± 14.3	56.7 ± 23.9	0.35
Colesterol LDL (mg/dL)	82.7 ± 30.7	70.2 ± 25.7	0.18

Triglicéridos (mg/dL)	165.5 ± 125.1	151.5 ± 76.9	0.36
Albúmina (g/dL)	3.0 ± 0.50	3.3 ± 5.0	0.03
Sodio (mEq/L)	136.9 ± 2.0	137.3 ± 2.6	0.32
Potasio (mEq/L)	6.1 ± 2.3	5.5 ± 1.24	0.1
Calcio corregido (mg/dL)	8.9 ± 0.91	8.9 ± 0.8	0.47
Fósforo (mg/dL)	6.1 ± 2.3	5.7 ± 1.3	0.24
Producto Calcio/fósforo (mg²/dL²)	54.5 ± 18.3	51.2 ± 13.5	0.27

Comparación de las características antropométricas y bioquímicas entre grupos por tiempo en tratamiento con Hemodiálisis.

Se dividieron también de acuerdo al tiempo en tratamiento en hemodiálisis en 2 grupos, aquellos con tiempo < 12 meses y ≥ 12 meses, se utilizó t de student para muestras independientes. Solo se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en el índice cintura cadera con una p = 0.04, en el resto de las variables no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. Las características se resumen en la tabla IV.

Tabla IV. Características antropométricas y bioquímicas de los grupos divididos por tiempo en tratamiento con hemodiálisis			
	≥ 12 meses (n = 19) Promedio ± DE	< 12 meses (n = 13) Promedio ± DE	p
Peso (kg)	52.4 ± 11.0	57.46 ± 14.0	0.13
IMC (kg²/m²)	22.3 ± 5.8	22.9 ± 3.5	0.36
Índice cintura/cadera	0.99 ± 0.08	0.94 ± 0.03	0.04
Hemoglobina (mg/dL)	7.77 ± 1.9	7.77 ± 2.3	0.49

Hematocrito (m g/dL)	24.0 ± 5.9	23.7 ± 7.1	0.45
Glucosa (mg/dL)	116.8 ± 48.4	107.0 ± 37.3	0.25
Urea (mg/dL)	193.0 ± 75.4	212.7 ± 66.7	0.22
Creatinina (mg/dL)	12.5 ± 4.2	15.3 ± 5.7	0.6
Colesterol total (mg/dL)	143.25 ± 37.3	144.8 ± 22.2	0.45
Colesterol HDL (mg/dL)	56.4 ± 15.1	52.5 ± 26.0	0.35
Colesterol LDL (mg/dL)	79.2 ± 33.4	72.1 ± 19.1	0.30
Triglicéridos (mg/dL)	167.6 ± 117.5	142.3 ± 69.0	0.27
Albúmina (g/dL)	3.1 ± 0.47	3.3 ± 0.58	0.1
Sodio (mEq/L)	137.5 ± 2.3	136.6 ± 2.3	0.13
Potasio (mEq/L)	5.7 ± 1.1	5.9 ± 1.2	0.39
Calcio corregido (mg/dL)	9.0 ± 1.0	8.8 ± 0.6	0.34
Fósforo (mg/dL)	6.2 ± 2.0	5.4 ± 1.4	0.12
Producto Calcio/fósforo (mg²/dL²)	55.6 ± 16.6	48.3 ± 13.4	0.09

Comparación de las características antropométricas y bioquímicas en pacientes con modalidad previa de diálisis.

Se dividieron también los grupos en pacientes con o sin modalidad previa diálisis (pacientes con tratamiento previo a base de diálisis peritoneal). En este caso solo se encontró una diferencia significativa con respecto al peso (60.1 ± 14.8 sin modalidad previa, 51.1 ± 9.5 con modalidad previa, con una $p = 0.02$) y el IMC ($25.75 \pm 5.5 \text{ kg}^2/\text{m}^2$ sin modalidad previa, $20.64 \pm 3.5 \text{ kg}^2/\text{m}^2$ con modalidad previa, con una $p = 0.001$), en el resto de las variables estudiadas no se encontró diferencia significativa. Los datos se resumen en la tabla IV.

Tabla IV. Características antropométricas y bioquímicas entre grupos de acuerdo a modalidad previa de diálisis

	Sin modalidad previa (n = 12) Promedio ± DE	Con modalidad previa (n = 20) Promedio ± DE	p
Peso (kg)	60.1 ± 14.8	51.1 ± 9.5	0.02
IMC (kg²/m²)	25.75 ± 5.5	20.64 ± 3.5	0.001
Índice cintura/cadera	0.96 ± 0.06	0.97 ± 0.07	0.38
Hemoglobina (mg/dL)	7.6 ± 1.49	7.8 ± 2.4	0.38
Hematocrito (m g/dL)	23.2 ± 4.8	24.2 ± 7.1	0.33
Glucosa (mg/dL)	123.4 ± 41.1	106.3 ± 44.7	0.15
Urea (mg/dL)	203.6 ± 66.2	199.4 ± 76.2	0.43
Creatinina (mg/dL)	14.0 ± 6.8	13.5 ± 3.7	0.37
Colesterol total (mg/dL)	154.6 ± 36.3	137.7 ± 29.0	0.10
Colesterol HDL (mg/dL)	62.3 ± 37.0	53.2 ± 14.5	0.23
Colesterol LDL (mg/dL)	72.0 ± 17	77.4 ± 30.4	0.38
Triglicéridos (mg/dL)	184.4 ± 76.2	144.2 ± 113.5	0.16
Albúmina (g/dL)	3.3 ± 0.6	3.1 ± 0.4	0.27
Sodio (mEq/L)	137.6 ± 1.9	136.8 ± 2.6	0.19
Potasio (mEq/L)	5.4 ± 0.8	6.0 ± 1.3	0.08
Calcio corregido (mg/dL)	8.9 ± 1.0	8.9 ± 0.7	0.49
Fósforo (mg/dL)	5.5 ± 1.3	6.1 ± 2.1	0.21
Producto Calcio/fósforo (mg²/dL²)	50.0 ± 12.9	54.2 ± 17.2	0.23

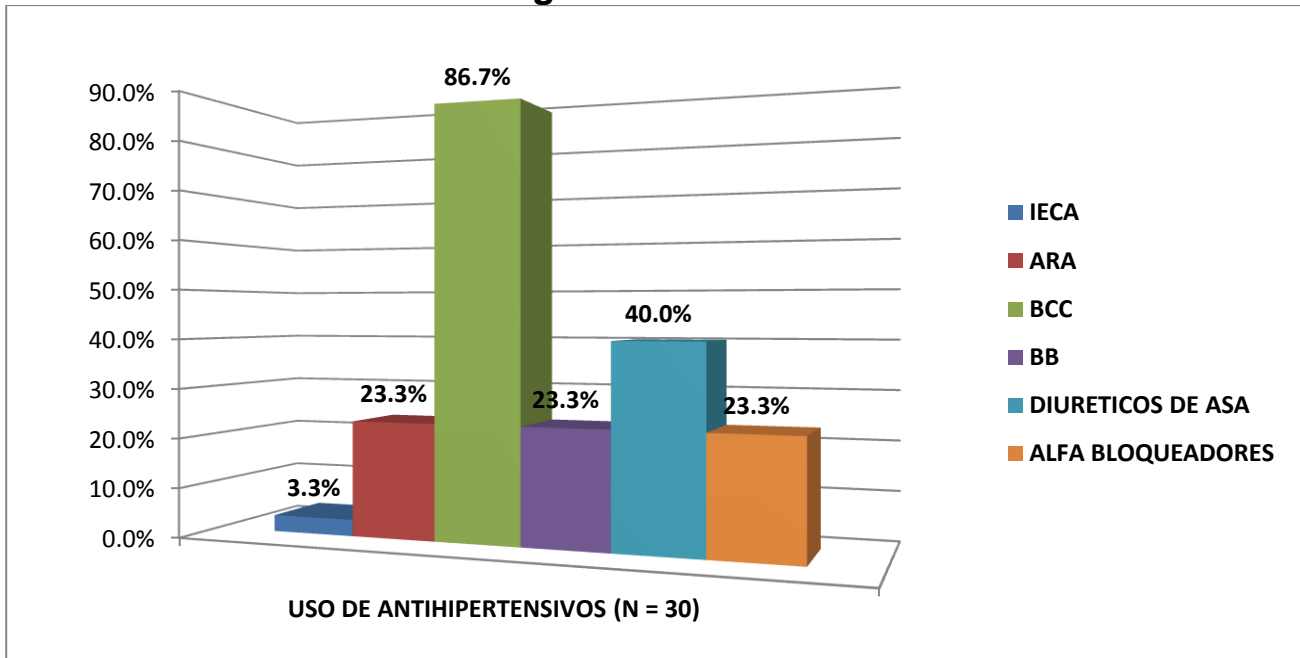
Comparación de los pacientes agrupados por diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y otras comorbilidades.

Se realizó la prueba ANOVA para la comparación de las características antropométricas y bioquímicas en grupos de pacientes, organizándolos en base a las enfermedades concomitantes que presentaban como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HAS), dislipidemia o comorbilidades. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a los valores de glucosa y triglicéridos (ambos parámetros bioquímicos con una $p = <0.001$). En los pacientes que contaban con diagnóstico de DM; el valor se encontró valores séricos de glucosa con una media de 190.75 ± 47.4 mg/dL, en comparación con la media de 100.61 ± 28.3 mg/dL en aquellos grupo sin diagnóstico de DM. Concomitante a los valores de glucosa, la tendencia en valores de triglicéridos fue de manera similar con una media de 206.1 ± 103.0 mg/dL en pacientes con DM, en contraste con 139.3 ± 12.9 mg/dL en el grupo sin diagnóstico de DM.

Frecuencia en el uso de antihipertensivos

En pacientes en hemodiálisis el 93.8% cursa con HAS, de los cuales el 96.7% cuenta con tratamiento antihipertensivo. Los antihipertensivos utilizados por pacientes con diagnóstico de HAS (N = 30), se reporta que en el 3.3% se encuentra medicado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), 23.3% con antagonistas de receptores de angiotensina (ARA), 86.7% con bloqueadores de canales de calcio (BCC), 23.3% con β – bloqueadores (BB), 40.0% con diuréticos de asa y un 23.3% en tratamiento con alfa bloqueadores. Los hallazgos presentados se resumen en la siguiente gráfica.

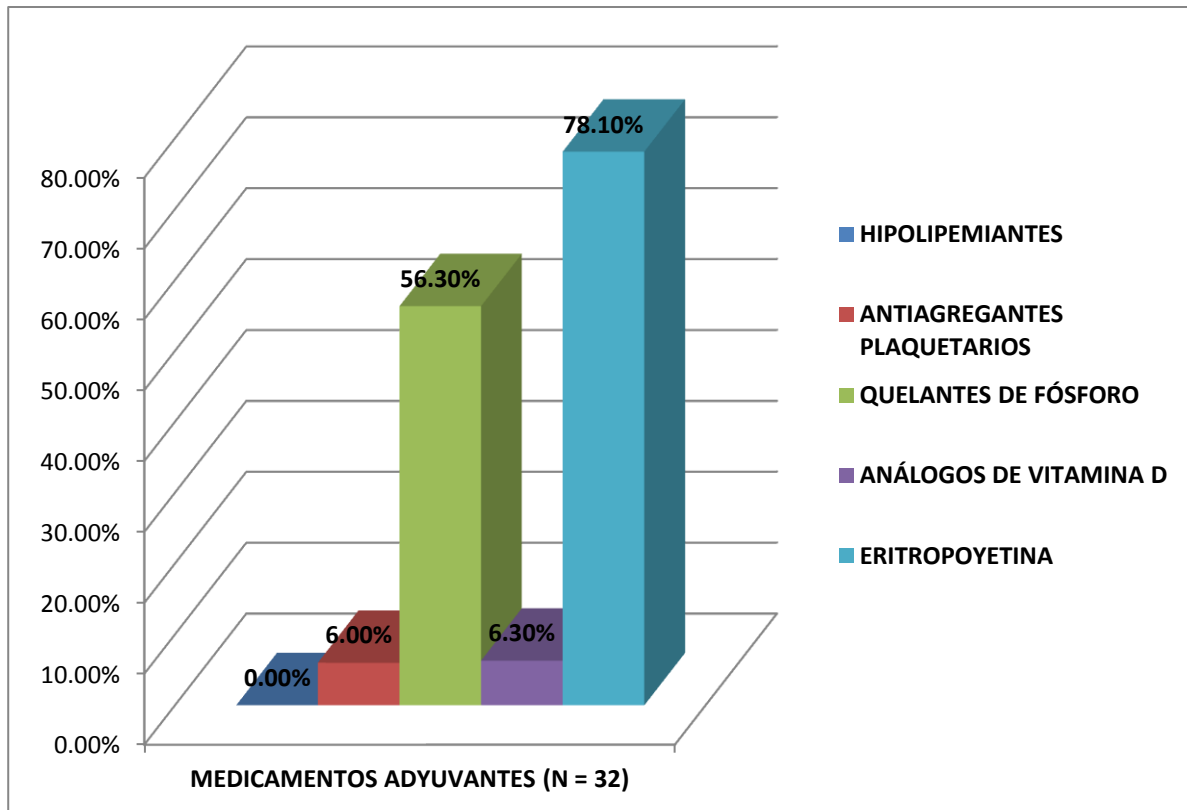
Gráfica II. Porcentaje de uso de antihipertensivos en pacientes con diagnóstico de HAS



Frecuencia en el uso de medicamentos adyuvantes

Se recabó también información de los medicamentos adyuvantes en el tratamiento de comorbilidades en pacientes con hemodiálisis (N = 32) y su frecuencia. El medicamento adyuvante más utilizado es la eritropoyetina con 78.1%, a continuación los quelantes de fósforo (Carbonato de calcio) con 56.3%, análogos de vitamina D (calcitriol) con 6.3%, antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico) 6.0%. No se reportó utilización de hipolipemiantes (pravastatina, artovastatina, simvastatina, bezafibrato) en los pacientes estudiados.

Gráfico III. Porcentaje de medicamentos adyuvantes utilizados en pacientes con hemodiálisis



Comparación de los pacientes con medición de presión arterial ambulatoria y medición de presión arterial intradialítica.

Se realizó el análisis estadístico de 10 pacientes que aceptaron realizar la medición de manera ambulatoria (en su domicilio) y se compararon estas mediciones con las obtenidas durante las sesiones de hemodiálisis. Se realizó la prueba de t de student para muestras relacionadas.

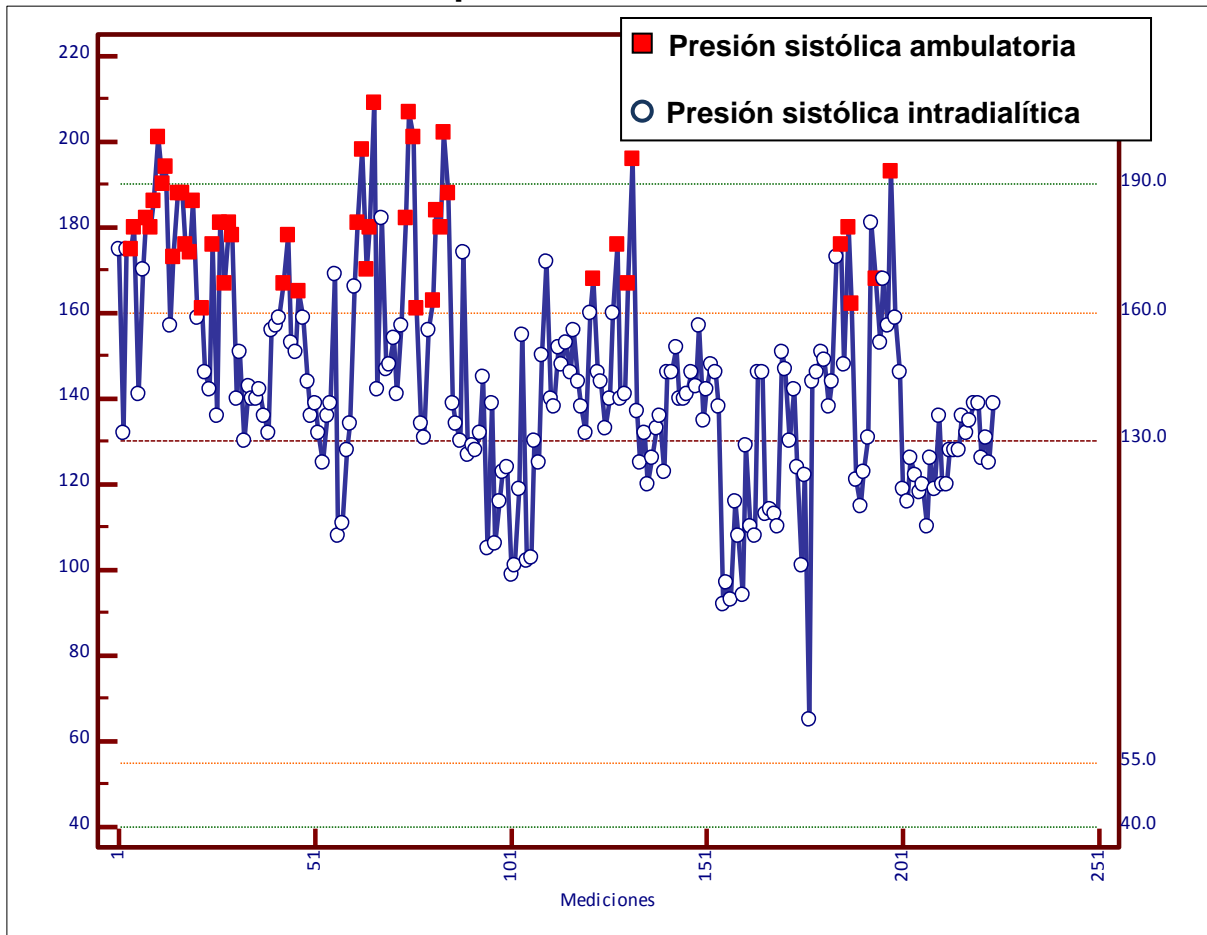
En el caso de la hipertensión arterial sistémica, se realizó la media de presión sistólica registrada en forma ambulatoria de 146.4 ± 25 mmHg y durante las sesiones de hemodiálisis de 144.4 ± 25 mmHg, en el caso de la presión diastólica de manera ambulatoria, la media fue de 92 ± 16 mmHg y durante sesión de hemodiálisis de 90 ± 15 mmHg, sin encontrar

diferencias significativas entre ambas mediciones. Los valores de presión ambulatorio y presión arterial intradialítica se muestra en la gráfica IV y V.

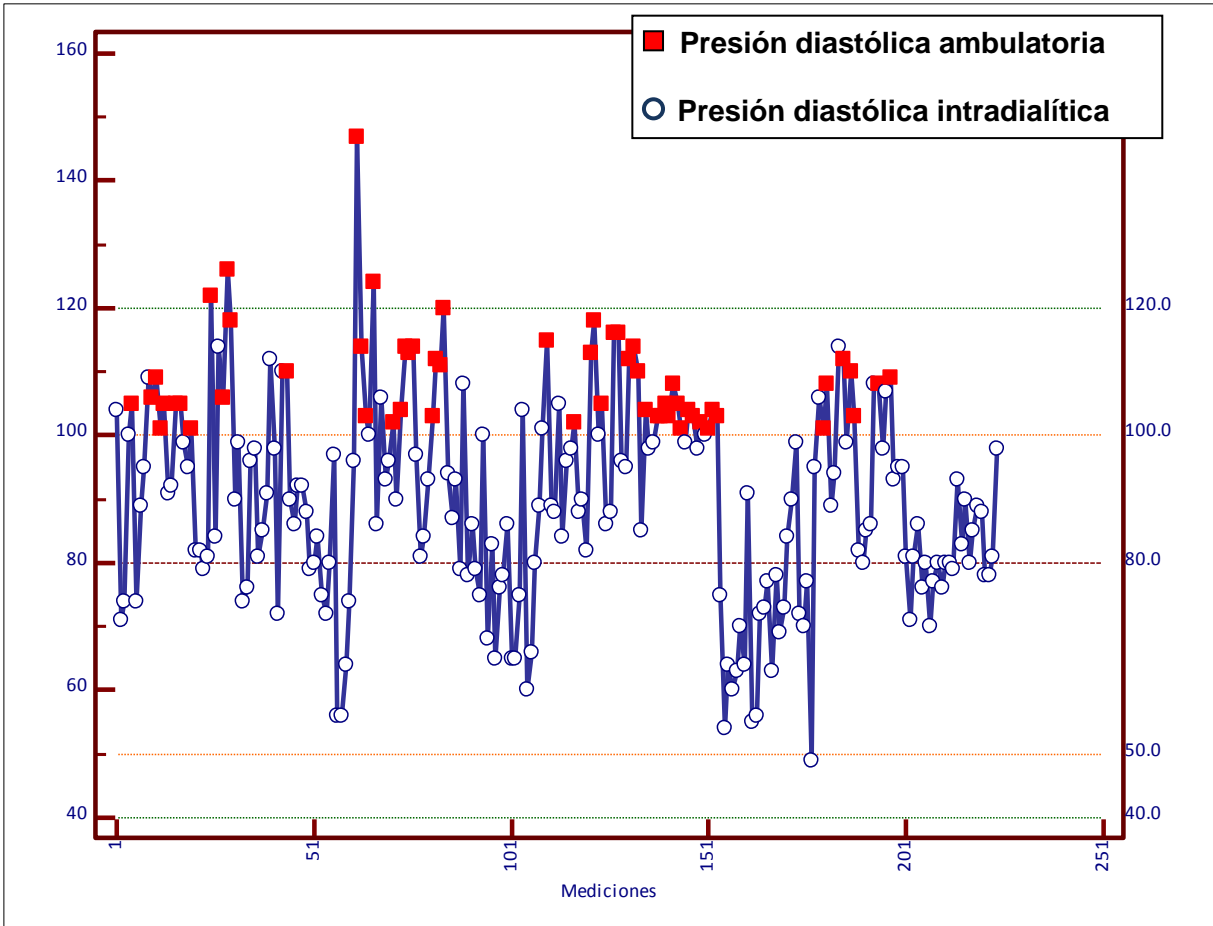
Tabla V. Comparación de las mediciones de presión arterial sistólica y diastólica

	N	Promedio ± DE	Mínimo	Máximo	P25 - P75
PRESIÓN SISTÓLICA	224	145.2±25.3	65.0	209.0	128.5 - 161.0
PRESIÓN DIASTÓLICA	224	91.0±16.0	49.0	147.0	80.0 - 103.0

Gráfica IV. Mediciones de presión sistólica ambulatoria e intradialítica



Gráfica V. Mediciones de presión diastólica ambulatoria e intradialítica



Cuando se realiza la comparación de la presión arterial ambulatoria agrupando a los pacientes por IMC, tiempo de diagnóstico de ERC, tiempo de tratamiento en hemodiálisis, uso previo de modalidad de diálisis peritoneal, diagnóstico previo de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y comorbilidades, no se encontró diferencia significativa.

En el caso de la comparación agrupando a los pacientes por sexo no existe una diferencia significativa entre pacientes del género masculino para la medición de presiones de manera ambulatoria vs intradialítica. En el caso del género femenino se presentan una tendencia entre las presiones arteriales sistólicas ambulatorias en comparación con las intradialíticas con una $p = 0.065$, esta tendencia también se observa en la medición de las presiones diastólicas y arteriales medias con una $p = 0.70$ y $p = 0.061$ respectivamente., con un promedio de presión sistólica ambulatoria de 136.95 ± 24.61 mmHg y presión arterial sistólica

intradialítica de 132.53 ± 20.21 mmHg; presión diastólica ambulatoria 87.9 ± 18.3 e intradialítica de 84.2 ± 15.1 con $p = 0.07$ y finalmente en el caso de PAM ambulatoria con una media de 104.25 ± 19.25 mmHg y PAM intradialítica 100.24 ± 16.50 mmHg con una $p = 0.06$.

Tabla VI. Comparación de las mediciones de presión arterial sistólica y diastólica, ambulatoria e intradialítica por género.

	Presión sistólica ambulatoria Promedio \pm DE	Presión sistólica intradialítica Promedio \pm DE	p	Presión diastólica ambulatoria Promedio \pm DE	Presión diastólica ambulatoria Promedio \pm DE	P
Masculino (n = 58)	153.7 \pm 24.1	156.5 \pm 24.1	0.20	95.1 \pm 14.6	96.5 \pm 12.7	0.27
Femenino (n = 45)	136.9 \pm 24.6	132.5 \pm 20.2	0.06	87.9 \pm 18.3	84.2 \pm 15.1	0.07

Tabla VII. Comparación de las mediciones de presión arterial media y presión de pulso, ambulatoria e intradialítica por género.

	Presión arterial media ambulatoria Promedio \pm DE	Presión arterial media intradialítica Promedio \pm DE	p	Presión de pulso ambulatoria Promedio \pm DE	Presión de pulso ambulatoria Promedio \pm DE	P
Masculino (n = 58)	114.7 \pm 16.7	116.4 \pm 15.5	0.23	58.5 \pm 16.0	59.9 \pm 16.4	0.22
Femenino (n = 45)	104.2 \pm 19.2	99.45 \pm 15.8	0.61	49.0 \pm 15.9	45.7 \pm 12.2	0.13

VI. DISCUSIÓN

Dentro de las etiologías que se reportan en la literatura como causa de ERC encontramos en primer lugar a la DM, en segundo lugar a la HAS y en tercer lugar a las glomerulopatías⁴. En nuestros resultados encontramos en el mismo orden las causas de ERC, sin embargo hasta el 50% de los pacientes estudiados se desconocía la etiología. Es importante recalcar que muchos de los paciente pueden haber presentado una etiología de base que podría haberse prevenido e incluso controlado antes de alcanzar un estadio terminal que requiriera tratamiento sustitutivo y es un punto a manejar en la prevención de la ERC, con lo que se abatirían costos en la atención y tratamiento de una población en aumento de manera exponencial, e incluso se proyecta alcanzara 214,000 casos en el año 2025¹⁸.

Acerca del cálculo de riesgo cardiovascular en ERC, se observa que la mayoría de los pacientes califican para un riesgo < 10% a 10 años, sin embargo en pacientes con ERC se reportan en diversos estudios una mortalidad por causas cardiovasculares incluso del 45.7%⁶.

En cuanto a las características bioquímicas de los pacientes, se puede señalar que la anemia es un factor de riesgo no tradicional importante, ya que se encuentra asociado a hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción sistólica ventricular e incluso por cada disminución de 1 g/dL, la mortalidad o el desarrollo de HVI se incrementa en un 20 – 40% en pacientes con diálisis crónica⁸. En este caso el promedio de hemoglobina fue menor al recomendado por las guías de manejo de ERC, con diferencia significativa entre grupos por género.

La hipoalbuminemia es frecuente dentro de los pacientes en diálisis y depende del estado de hidratación. A su vez, hay algunos autores que sugieren que la expansión de volumen extracelular que presentan los pacientes en diálisis supone un estímulo para la inflamación, lo que motivaría mayor hipoalbuminemia, siendo ambas situaciones factores de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular¹⁹. En nuestro estudio encontramos diferencias

significativas de valores de albúmina en pacientes con ≥ 32 meses de tratamiento de diálisis, quienes por el tiempo de evolución se encuentran con mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares y donde los esfuerzos pueden estar dirigidos a un mejor control de la sobrecarga hídrica e inflamación.

Dentro de las características antropométricas encontramos diferencias significativas para los valores de IMC en pacientes con modalidad de diálisis peritoneal previa y con ≥ 32 meses de tratamiento, observando que en estos grupos un promedio de IMC $\leq 20.0 \text{ kg}^2/\text{m}^2$. De acuerdo a estudios realizados existe una mayor mortalidad en pacientes con ERC y tratamiento sustitutivo de la función renal, asociados a un IMC $< 25 \text{ kg}^2/\text{m}^2$ alcanzando un riesgo relativo (RR) de 1.27. Inclusive en estos estudios, se tomo en cuenta el perímetro abdominal como factor de riesgo cardiovascular, encontrando que las mujeres con perímetro abdominal 88 – 97.9 cm reportan un RR de 1.29 para mortalidad por causas cardiovasculares. En relación a nuestras mediciones, el perímetro abdominal promedio en mujeres fue de $86.3 \pm 15.2 \text{ cm}$, señalando que es mayor a los 80 cm recomendados para nuestra población y género²⁰.

Al comparar por grupos con diferentes comorbilidades (DM, HAS, dislipidemia) con prueba de análisis de varianza (ANOVA), se descubrió diferencia estadística en los valores de glucosa entre grupos, siendo la media más elevada en el conjunto de pacientes con diagnóstico de DM. También se encontró un promedio más alto en valores de triglicéridos en el grupo con diagnóstico de DM. Tanto la hiperglucemia e hipertrigliceridemia, aumentan el riesgo cardiovascular. En el resto de las variables estudiadas entre grupos no se encontró diferencia significativa.

La comparación generada para las mediciones de presión arterial ambulatoria e intradialítica no obtuvo diferencias significativas entre los pacientes estudiados, sin embargo, si se observo una tendencia en el grupo de sexo femenino, con mayor descontrol hipertensivo en su domicilio en comparación con las presiones registrada en hemodiálisis, esto tiene

correlación con la literatura y se puede dar la explicación en donde los pacientes después de la sesión de hemodiálisis empiezan a acumular volumen intravascular y extravascular, con aumento de peso, incluso existen estudios que reportan por cada aumento de 1kg de peso interdialítico, existe una elevación de la presión sistólica de 3 mmHg²¹

En el caso de los medicamentos antihipertensivos utilizados en nuestro estudio encontramos en primer lugar a los bloqueadores de canales de calcio (86.7%), en segundo lugar diuréticos de asa (40.0%) y en tercer lugar con el mismo porcentaje β – bloqueadores, α – bloqueadores y ARA (23.3%), y en último lugar IECAS (3.3%), que corresponden a lo reportado en la literatura²¹. Cabe señalar que las cifras promedio de presión arterial fueron superiores a lo recomendado como control en pacientes con HAS y ERC.

De los medicamentos utilizados como coadyuvantes, el de mayor prescripción se encuentra la eritropoyetina, aunque como se comenta anteriormente los valores de hemoglobina se encuentran en valores inferiores a lo indicado en las guías y en muchos de los expedientes analizados la mayoría no contaba con estudios de cinética de hierro que proporcionarían información para el manejo de los pacientes con síndrome anémico. Otro punto importante a señalar es que a pesar de estudios donde el uso de estatinas y antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico) disminuyen los eventos y la mortalidad por causas cardiovasculares, estos fármacos se encuentran prescritos en < 6.3% de los pacientes estudiados.

La información recolectada corresponde a una muestra de los pacientes en hemodiálisis, por lo que son necesarios más estudios prospectivos a gran escala que puedan proporcionar información clínica de mayor evidencia acerca de los factores de riesgo cardiovasculares en nuestra población que desempeñan un papel importante en la mortalidad de nuestros pacientes e identificar las estrategias terapéuticas más adecuadas para permitir prevenir e incidir en el desenlace.

VII. CONCLUSIONES

- La mayor parte de pacientes en tratamiento con ERC no tienen una etiología diagnosticada, el otro 50% corresponde a las principales etiologías reportadas en la literatura.
- El cálculo de riesgo cardiovascular en pacientes con hemodiálisis por medio de score de Framingham esta subestimado y no muestra de manera fidedigna el riesgo que presentan los pacientes con ERC.
- De los pacientes en tratamiento con hemodiálisis, existen factores de riesgo tradicionales y no tradicionales. En nuestro grupo estudiado se encontró que el uso de modalidad previa de diálisis peritoneal, un tiempo > 12 meses en tratamiento con hemodiálisis y un tiempo > 32 meses de diagnostico de ERC, los factores de riesgo cardiovascular como IMC < 25, en mujeres perímetro abdominal > 80 cm, hipoalbuminemia y anemia son significativos.
- Existe un tratamiento subóptimo antihipertensivo y con medicamentos coadyuvantes en pacientes en hemodiálisis.

VIII. ANEXOS

ANEXO I

CUESTIONARIO PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

<u>Datos de paciente individual</u>	Fecha de Nacimiento: ___/___/___	Fecha: ___/___/___
NOMBRE: _____	Expediente: _____	
Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Edad: _____	Estado civil: _____	Teléfono: _____
Escolaridad: _____	Religión: _____	Ocupación: _____
Lugar de origen: _____	TRANSPLANTE Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> / Protocolo Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Lugar de residencia: _____	Tiempo y Modalidad previa de diálisis: _____	

Tasa de Filtrado Glomerular (MDRD): _____	Etiología y Tiempo de Dx de ERC: _____
---	--

<u>Hemodiálisis (HD)</u>	Fecha de última realización: _____
Duración tratamiento Hemodiálisis (meses): _____	Bajo flujo <input type="checkbox"/> Alto flujo <input type="checkbox"/>
Frecuencia de HD: 2 días/semana <input type="checkbox"/> /48 hr <input type="checkbox"/> /24 hr <input type="checkbox"/> Otro: _____	
Duración HD (horas): _____ Fs: _____ Fd: _____ UF de la sesión: _____	
Tipo de membrana: _____	KtV (última valor de medición): _____
Tipo de acceso de hemodiálisis: fistula arteriovenosa <input type="checkbox"/> injerto <input type="checkbox"/> catéter <input type="checkbox"/> Tiempo: _____	

Comorbilidades

Diabetes mellitus: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	Hipertensión: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____
Insuficiencia cardíaca: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	Fibrilación auricular: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____
Dislipidemia: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	Paratiroidectomía: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____
Infarto Agudo al Miocardio: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	SICA: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____
Angina inestable: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	Angina estable: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____
Amputación: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	
Evento vascular cerebral (isquémico): Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	
Enfermedad arterial periférica: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	
Ataque isquémico transitorio: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	
Historia familiar de enfermedad cardiovascular: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	
Hipertrofia ventricular izquierda: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dx: _____	
Tabaquismo: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Edad de inicio: _____ No cigarros/día: _____ Tiempo: _____ IT (Paquetes/año): _____	

Ecocardiograma (Fecha e interpretación): _____

Electrocardiograma (Fecha e interpretación): _____

<u>Datos de Laboratorio</u> Folio: _____	Fecha: ___/___/___	
Hemoglobina (g/dl): _____	Sodio (mEq/L): _____	BNP (ng/mL): _____
Hematocrito (%): _____	Potasio (mEq/L): _____	Fibrinogeno (mg/dL): _____
Glucosa (mg/dl): _____	Cloro (mEq/L): _____	TP: _____
Urea (mg/dl): _____	Calcio (mg/dl): _____	TTPa: _____
Creatinina (mg/dl): _____	Fósforo (mg/dl): _____	TT : _____
Ácido úrico (mg/dl): _____	Magnesio (mg/dl): _____	

Colesterol total (mg/dl):
Colesterol HDL (mg/dl):
Colesterol LDL (mg/dl):
Triglicéridos (mg/dl):
Proteínas (g/dL):
Albumina (g/dl):
AST/ALT (U/L):
HbA1c (%):
Proteína C reactiva (mg/dl):
VSG (mm/hr):

Hierro (mg/dl):
Transferrina (mg/dl):
Ferritina (ng/dl):
Troponina I/T (ng/dL):
CPK (UI/L):
CPK MB (UI/L):
Proteinuria (mg/L) (orina):
Microalbuminuria (mg/L) (orina):
Albumina/creatinina (mg/g) (orina):
Hormona paratiroidea intacta (pg/ml):

INR:
BD (mg/dL):
BI (mg/dL):
BT (mg/dL):
FA (UI/dL)

Perfil viral Hepatitis B: Positivo Negativo Fecha: _____
Perfil viral Hepatitis C: Positivo Negativo Fecha: _____
ELISA VIH: Positivo Negativo Fecha: _____

Tratamiento médico

Antihipertensivos Si No Duración del tratamiento (meses): _____
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): Si No
Dosis: _____
Bloqueadores de receptor de angiotensina II (ARA): Si No
Dosis: _____
Bloqueadores de canales de calcio: Si No
Dosis: _____
Beta bloqueadores: Si No
Dosis: _____
Diuréticos de asa: Si No
Dosis: _____
Antagonistas alfa-adrenérgicos: Si No
Dosis: _____

Hipolipemiantes: Estatinas Fibratos Ninguno Duración del tratamiento (meses): _____
Dosis: _____

Insulina: Glargina/Detemir NPH Rápida Lispro/Aspartat Ninguna

Unidades de insulina utilizadas al día: _____

Antidiabéticos orales Si No Dosis: _____

Inhibidores de la adhesión plaquetaria: Si No

Dosis: _____

Anticoagulantes orales: Si No

Dosis: _____

Quelantes de fósforo: Co₃Ca Sevelamer Acetato de calcio Al (OH)₃ Lantano

Dosis total al día (mg/día o g/día): _____ Duración del tratamiento (meses): _____

Análogos/metabolitos de Vitamina: Si No Tipo: _____

Dosis total (mcg/día): _____ Duración de tratamiento (meses): _____

Agentes estimulantes de la eritropoyesis Si No Dosis: _____

Transfusiones (Fecha de inicio, de última transfusión, intervalo entre transfusiones y paquetes transfundidos): _____

Causa de MorbiMortalidad

Infarto Agudo al Miocardio: Si No Síndrome coronario agudo: Si No
Angina inestable: Si No Angina estable: Si No
Amputación: Si No Arritmia: Si No
Evento vascular cerebral (isquémico): Si No
Enfermedad arterial periférica: Si No
Ataque isquémico transitorio: Si No
Insuficiencia cardíaca congestiva: Si No
Isquemia meséntérica: Si No
Muerte súbita: Si No

Tiempo transcurrido hasta el evento (meses): _____

CALCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR: PESO: _____ TALLA: _____ PER. ABDOMINAL: _____ I C/C: _____

IMC: _____

FRAMINGHAM 10 años: _____ REGICOR 10 años: _____ SCORE 10 años: _____ ATP III 10 años: _____

NOTAS:

ANEXO II

HOJA DE REGISTRO DE TOMA DE PRESIÓN ARTERIAL

NOMBRE:

HORARIO DE TURNO DE HEMODIÁLISIS:

HORARIO DE TOMA DE PRESIÓN ARTERIAL	HORA DE TOMA DE PRESIÓN ARTERIAL	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA
6:00 – 8:00 am (06:00 – 08:00 hrs)					
11:00 am – 01:00 pm (11:00 – 13:00 hrs)					
04:00 – 06:00 pm (16:00 – 18:00 hrs)					
09:00 – 11:00 pm (21:00 – 23:00 hrs)					

RECOMENDACIONES PARA LA TOMA DE PRESIÓN ARTERIAL

1. Para tomarse la presión, siéntese tranquilamente 5 minutos, evite comer, tomar café, así como cualquier tipo de ejercicio y con la vejiga vacía, inmediatamente antes de efectuar la medición. Todos estos factores influyen sobre el resultado de la medición. Intente encontrar tiempo para relajarse.
2. Quítese cualquier prenda de vestir ajustada a su brazo.
3. Efectúe la medición siempre en el mismo brazo (normalmente en el izquierdo).
4. Ponga el brazo izquierdo si es diestro y viceversa a la altura del corazón, apoyándolo en una mesa o el brazo del sillón, con la palma hacia arriba.
5. Ponga el manguito alrededor del brazo desnudo, entre el hombro y a 2 cm por encima del codo y que el tubo flexible salga del brazalete por el lado interno del brazo (asegúrese que el tubo flexible no esté estrangulado).
6. Ajuste el extremo libre del brazalete y ciérrelo fijando el cierre de contacto.
7. El brazalete debe ceñirse a su brazo de tal forma que aún pueda introducir 2 dedos entre el brazalete y el brazo.
8. Presione el botón del monitor de presión arterial con la marca 0/1, y espere a que el instrumento realice el proceso automático de toma de presión arterial.
9. Al terminar la medición retire el manguito de su brazo.

IX. REFERENCIAS.

- ¹ Alonso A. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal. *An Med Asoc Med Hosp. ABC.* 2003; 48: 107 – 113
- ² Kendrick J, Conchol M. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4: 672 – 681.
- ³ Cusumano A, González M. Chronic Kidney disease in latin america: time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 594 – 600.
- ⁴ Méndez A, Méndez F, Tapia T, Muñoz A, Aguilar L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl.* 2010; 31: 7 – 11
- ⁵ Van Der Zee S, Baber U, Elmariah S, Winston J, Fuster V. Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:580-9.
- ⁶ Rodríguez B, Correa R. Cardiovascular risk factors and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11: 2687 - 2698.
- ⁷ Weiner D, Sarnak M.: Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. En: Himmelfarb J, Sayegh M. *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation.* EUA, Ed. Elsevier; 3a. ed. 2010. pp. 128 – 144.
- ⁸ Kendrick J, Chonchol M. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephro.* 2008; 4: 672 – 681.
- ⁹ Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:851-860.
- ¹⁰ Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:861-869.
- ¹¹ Cice G., Ferrara L., D'Andrea A., et al: Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41(9):1438-1444.
- ¹² Stenvinkel P, Barány P. Can cardiovascular risk in dialysis patients be decreased?. *Nat Rev Nephro.* 2012; 8: 72 – 74.
- ¹³ Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G., et al: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58(1):353-362.
- ¹⁴ K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45(4 Suppl. 3):S1-S153

-
- ¹⁵ Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: A cross – sectional study. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1516 – 1523.
- ¹⁶ Stack GA, Bhamidipati M. Cigarette use and cardiovascular risk in chronic kidney disease: an unappreciated modifiable lifestyle risk factor. *Sem Dial.* 2010; 23: 298 – 305.
- ¹⁷ Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women: A prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 992 – 1000.
- ¹⁸ López CM. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. 1ª ed. México: Facultad de Medicina, UNAM; 2009.
- ¹⁹ López JM, Jodré R, Cases A. Factores de riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2002; S1: 59 – 67.
- ²⁰ Kramer H, Shoham D, McClure LA, et al. Association of waist circumference and body mass index with all cause mortality in CKD: the REGARDS (Reasons fo Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58: 177 -185.
- ²¹ Rajiv A, Nissenson AR, Battle D, et al. Prevalence, treatment and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the united states. *Am J Med.* 2003; 115: 291 – 297.