



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA PEDIATRICA**

**EXCRECIÓN DE FÓSFORO Y TIPO DE TRANSPORTE
PERITONEAL EN NIÑOS EN DIALISIS PERITONEAL CRÓNICA EN
EL CMN LA RAZA**

AUTORES:

AUTOR PRINCIPAL:

**DRA. CIRCE GOMEZ TENORIO
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA DEL HG DR
GAUDENCIO GONZALEZ GARZA LA RAZA IMSS**

AUTOR ASOCIADO:

**DRA. PALOMA MAGDALENA RUIZ SILVA
RESIDENTE DE NEFROLOGÍA PEDIATRICA DE SEGUNDO AÑO
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ
GARZA
C.M.N. LA RAZA**

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN

TITULO: EXCRECIÓN DE FÓSFORO Y TIPO DE TRANSPORTE PERITONEAL EN NIÑOS EN DIÁLISIS PERITONEAL CRÓNICA EN EL CMN LA RAZA

AUTORES: DRA GÓMEZ TENORIO CIRCE, DRA RUIZ SILVA PALOMA MAGDALENA, DRA LEAL CRUZ MARÍA DEL CARMEN, DRA ORDAZ LÓPEZ KAREN VERÓNICA

Antecedentes:

La hiperfosfatemia es común en pacientes con enfermedad renal crónica siendo un factor importante de riesgo cardiovascular y mortalidad en hemodiálisis y en diálisis peritoneal (DP). En pacientes con ERC, el control de fosforo se deteriora a medida que disminuye la función renal residual, es por eso que la diálisis se considera la piedra angular en la eliminación de fosforo inorgánico. El transporte de fosfato a través del peritoneo está influenciado por gradientes osmóticos, químicos y eléctricos, además de transportadores transmembranosos de fosforo.

Objetivo General

Determinar la excreción de fosforo en niños en diálisis peritoneal crónica en los diferentes tipos de transporte peritoneal.

Material y métodos

Diseño del estudio: Observacional, transversal, analítico.

Población: Pacientes pediátricos en Diálisis peritoneal automatizada del Servicio de Nefrología CMN HG La Raza IMSS.

Descripción del estudio: Se incluirán los pacientes que cumplan con los criterios de selección, con determinación del tipo de transporte peritoneal mediante prueba de equilibrio peritoneal realizada en los últimos 3 meses y se medirá en líquido de dializado la depuración de urea (KT/V), de creatinina y de fosforo de manera simultánea. Con los resultados obtenidos se formarán 4 grupos de acuerdo al tipo de transporte peritoneal (alto, promedio alto, promedio bajo y bajo) para la comparación de la excreción de fósforo en cada uno de ellos.

Análisis estadístico: Se utilizará estadística descriptiva (frecuencias y proporciones para variables cualitativas) y de tendencia central (promedio y desviación estándar) para variables cuantitativas. Para la comparación de diferencias entre variables cuantitativas se utilizará t-student o U de Mann Whitney de acuerdo con la distribución de los datos.

Recursos: Físicos: expedientes clínicos, de laboratorio y registros de la unidad de diálisis peritoneal. Materiales: Hojas blancas, lápices, equipo de cómputo, programa estadístico. Financieros: estudios de laboratorio que forman parte de la atención médica rutinaria de los pacientes; gastos adicionales serán absorbidos por los investigadores.

Humanos: Médicos Residentes, enfermeras y adscritos del servicio de nefrología pediátrica.

Experiencia del grupo: se cuenta con experiencia en investigación, en el manejo clínico y en la realización de pruebas de adecuación en diálisis peritoneal dentro de la unidad de diálisis.

Tiempo a desarrollarse: Febrero - septiembre 2018

Palabras claves: Diálisis Peritoneal Automatizada, tipo de transporte peritoneal, hiperfosfatemia, excreción de fosforo, fracción excretada de fosforo.

INDICE

1.	MARCO TEORICO	5
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
3.	JUSTIFICACIÓN	15
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
5.	HIPOTESIS.....	17
6.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	18
	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	18
7.-	MATERIAL Y METODOS	19
8.	CRITERIOS DE SELECCIÓN	20
9.	DEFINICION DE VARIABLES	21
10.	DESCRIPCION DEL ESTUDIO	26
11.	ASPECTOS ETICOS	28
12.	RECURSOS	29
13.-	BILIOGRAFIA.....	30
14.	ANEXOS	33

METABOLISMO DEL FÓSFORO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En pacientes con enfermedad renal crónica se observan alteraciones del metabolismo mineral, existen tres hormonas principales encargadas de mantener la homeostasis mineral de hueso en la ERC temprana: el Factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), el calcitriol o 1, 25 dihidroxicolecalciferol y la parathormona u hormona paratiroidea (PTH), estas hormonas interactúan con los minerales calcio y fósforo para asegurar la absorción mineral adecuada del intestino y la excreción apropiada por el riñón para mantener las condiciones óseas óptimas para permitir la mineralización y el remodelado continuo(2).

Los niveles elevados de fósforo son base fundamental en la génesis del hiperparatiroidismo secundario. El déficit de calcitriol y la retención de fósforo son dos mecanismos fundamentales en la patogenia de la enfermedad mineral ósea asociada a la enfermedad renal crónica. El papel del fósforo parece significativo inclusive en la insuficiencia renal moderada, a pesar de encontrarse en niveles séricos dentro del rango de la normalidad.

El fosfato es esencial para la mineralización ósea normal y juega un papel crítico en varios otros procesos biológicos como la transducción de señales, el metabolismo de nucleótidos y regulación enzimática. Sin embargo, la hiperfosfatemia tiene sido asociado con un aumento general y cardiovascular mortalidad y diversas anomalías hemodinámicas, incluido disfunción sistólica, hipertrofia ventricular izquierda y elevación de calcificación de la arteria coronaria. (4). El fósforo también se ha visto implicado como parámetro inflamatorio quedando demostrado en diversos estudios cómo niveles elevados del mismo producen elevación de PCR, FNTy Il-6 (5)

A medida que la función renal se deteriora hay una pérdida progresiva de la capacidad para mantener la homeostasis mineral y el recambio óseos normal. El número reducido de nefronas en funcionamiento da lugar a una carga aumentada del fósforo que es filtrado por carga de nefrona. La hormona FGF-23 se eleva en un intento de ayudar a aumentar la excreción de fósforo y actúa sobre las células tubulares estimulando la fosfaturia. Una segunda hormona implicada es el calcitriol,

hormona peptídica, el estímulo principal para la secreción de PTH es la hipocalcemia, que actúa sobre los receptores sensibles al calcio en las glándulas paratiroides, una de sus funciones principales consiste en mantener las concentraciones de calcio en suero, haciéndolo de varias maneras: disminuye la reabsorción del fósforo en el riñón, aumentando la excreción urinaria del fósforo en el riñón, aumentando la excreción urinaria de este elemento, lo cual baja el fósforo y tiende a elevar el calcio sérico, también estimula la actividad de la enzima 1 alfa hidroxilasa en el riñón, que convierte a calcitriol y da lugar a más absorción de calcio a nivel intestinal, y aumenta el índice de recambio ósea, aumentando la liberación del calcio del hueso. Finalmente, la síntesis de PTH es estimulada por las concentraciones elevadas de fósforo en suero. El rango normal para el fósforo es de 2.7mg/dl a 4.6mg/dl, se recomienda mantener el fósforo entre 3 y 5.5g/dl. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada tienen tendencia a la hiperfosfatemia. Es conocido que moderados descensos del aclaramiento de creatinina (inferior a 70 ml/min aproximadamente) pueden provocar un aumento de la fosfatemia tras una sobrecarga de fósforo junto con disminución de la calcemia, que pueden objetivarse de forma puntual y precoz en la evolución de la ERC. El incremento de los valores séricos de fósforo ocurre en estadios 4 y 5 de ERC, si bien, la retención de fósforo tiene lugar más precozmente, no siendo detectada en determinaciones analíticas. La hiperfosfatemia más severa tiene lugar en paciente anúricos porque la cantidad de fósforo eliminada solo cubre una parte del fósforo en la dieta. La función renal residual contribuye de manera sustancial a la eliminación del fósforo del cuerpo, aquellos pacientes que presentan volúmenes de orina mayores de 500ml al día requieren menor cantidad de quelantes de fósforo y tienen concentraciones más bajas de suero que los pacientes anúricos (2).

La excreción de fosfato aumenta con la presencia de función renal residual (FRR), y disminuye con la pérdida de esta lo que puede aumentar prevalencia de hiperfosfatemia en pacientes anúricos. Como tal, la eliminación del fosfato peritoneal juega un papel principal en el logro de la homeostasis de fosfato en pacientes anúricos (6).

DIALISIS PERITONEAL Y MODELOS DE TRANSPORTE PERITONEAL

Entre los países varía considerablemente en la distribución de la modalidad de tratamiento inicial [50]. Algunos países, utilizan preferentemente la diálisis peritoneal (DP) [27, 51], pero en la mayoría de los registros, aproximadamente la mitad de los niños menores de 20 años

iniciaron la terapia de remplazo renal con hemodiálisis. La terapia de remplazo renal inicial varía con la edad ya que PD es la opción preferida en niños de 0-14 años en Europa y en países de Latinoamérica (2)

El transporte a través de la membrana peritoneal se explica por dos fenómenos: el modelo de los tres poros y el modelo distributivo. El modelo de los 3 poros ha sido validado por observaciones clínicas, mostrando que los capilares peritoneales forman la barrera más crítica para el transporte peritoneal, y que el movimiento de agua y de solutos está mediado por poros de tres tamaños diferentes:

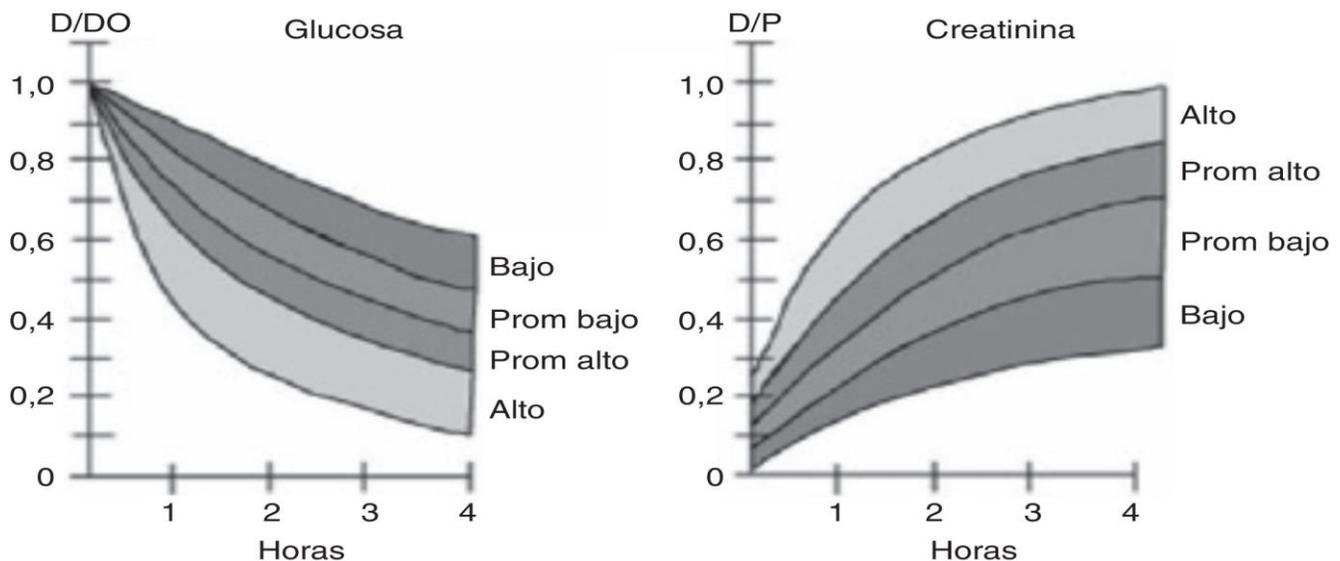
- a. Poros grandes, con un radio de 20-40 nm. A través de ellos se lleva a cabo el transporte por convección de macromoléculas como las proteínas.
- b. Poros pequeños, con un radio de 4,0-6,0 nm responsables del transporte de solutos pequeños, como sodio, urea, creatinina o potasio, asociados al agua.
- c. Poros ultra pequeños, con un radio $< 0,8$ nm. que únicamente permiten el transporte de agua, por lo que se conocen como acuaporinas.



El Modelo distributivo y área de superficie peritoneal efectiva; importancia de la distribución de los capilares en la membrana peritoneal y de la distancia que deben recorrer el agua y los solutos desde los capilares a través del intersticio hacia el mesotelio. (1)

De acuerdo con esto existen diferentes tipos de peritoneo

1. Transportadores altos. Logran el equilibrio más rápido y completo para la creatinina y la urea, ya que tienen una superficie peritoneal efectiva relativamente grande y una elevada permeabilidad intrínseca de la membrana. Sin embargo los transportadores altos pierden rápidamente su gradiente osmótico para la ultrafiltración. Tienen una pérdida de proteínas más elevada en el dializado y tendencia a valores menores de albumina sérica.
2. Transportadores bajos. En contraste, presentan un equilibrio más lento para solutos pequeños como la urea y la creatinina, reflejando la baja permeabilidad de la membrana o la menor área de superficie peritoneal efectiva. Por otro lado, pierden de forma lenta el gradiente osmótico lo que le permite tener mayor ultrafiltración.
3. Transportadores promedio-altos y promedio-bajos. Tienen valores intermedios para estos índices, para la ultrafiltración y para la pérdida de proteínas.



Los transportadores altos tienden a dializarse de manera relativamente correcta, pero su tasa de ultrafiltración es pobre, mientras que los transportadores bajos ultra filtran de manera correcta pero la depuración de solutos es pobre. A pesar de ello, estos resultados a menudo quedan enmascarados mientras se mantiene una función renal residual sustancial. En teoría, los pacientes transportadores altos se manejan mejor en regímenes de diálisis peritoneal que utilizan intercambios frecuentes con permanencias cortas, de manera que se maximiza la ultrafiltración. Contrariamente, los transportadores bajos deberían manejarse mejor con

regímenes basados en intercambios de larga duración con grandes volúmenes de permanencia, de manera que se maximiza la difusión. Sin embargo, en la práctica clínica habitual en muchas unidades, es el estilo de vida del paciente y otros factores no médicos los que se valoran a la hora de prescribir las pautas de diálisis peritoneal, más que el tipo de transporte peritoneal que presenta el paciente

La indicación de la diálisis peritoneal como técnica de depuración pasa por la absoluta normalidad anatómico funcional de la membrana peritoneal. Por tanto, en una primera aproximación se podría establecer que estaría indicada en cualquier situación donde la membrana peritoneal mantiene estas características intactas, la diálisis peritoneal es el método de tratamiento sustitutivo de la función renal de elección para el paciente pediátrico con enfermedad renal crónica (1). Existen algunas condiciones que el paciente debe cumplir para determinar si este método es el adecuado como la existencia de enfermedades asociadas, edad, estado nutricional, entorno sociofamiliar, aceptación de la técnica, grado de información, preferencia del paciente y su familia.

Existen diversas modalidades de DP, los procesos de infusión y de eliminación del dializado se puede automatizar en una cicladora de DP.

DP continua ambulatoria. La diálisis peritoneal crónica se divide en DPCA (diálisis peritoneal continua ambulatoria) y en diálisis peritoneal automatizada (DPA). La DPCA consiste típicamente en cuatro intercambios diarios, de 4-8 h de duración. En la DPA se instilan entre 3 y 10 intercambios durante la noche a través de una cicladora automática. Durante el día, el paciente puede o no quedarse con un último intercambio en permanencia que drena cada noche antes de empezar con la cicladora automática. (2)

La Diálisis peritoneal automatizada (DPA) hace referencia al empleo de sistemas mecánicos (cicladoras o monitores).

Todas las técnicas de DPA están pensadas para realizarse durante la noche mientras el paciente duerme. En función del esquema de tratamiento establecido la DPA ofrece dos variedades, que son: intermitente, donde existen periodos de tiempo en los que la cavidad peritoneal permanece sin líquido (seca); y continua, donde siempre existe líquido en su interior. Dentro de cada una de ellas existen diversas modalidades

Técnicas intermitentes

DPI (diálisis peritoneal intermitente): el tratamiento se realiza en periodos de 10-12 h diarias. La cavidad peritoneal permanece vacía hasta la sesión siguiente. Se realizan múltiples cambios automatizados de corta duración entre 4-5 generalmente.

DPN (diálisis peritoneal nocturna): el tratamiento se realiza todas las noches o de forma alterna, con una duración de 8-12 horas por sesión. La dosis diaria es de 15-20 litros. Durante el día la cavidad peritoneal permanece vacía.

Técnicas continuas

DPCC (diálisis peritoneal continua con cicladora): Consta de 2 periodos: el ciclo nocturno y el ciclo diurno que suele durar unas 14 horas, debido a su larga duración es preciso utilizar soluciones dialíticas con alta concentración de glucosa o icodextrina para ultra filtrar más. Los ciclos de la noche son de corta duración de 2 a 3 horas con un tiempo total de 9 o 10 horas, el número de cambios se puede aumentar dependiendo de la necesidad de Ultrafiltración o de intercambio de solutos. Suelen ser 3 a 5. Al final de la diálisis la cicladora deja en peritoneo una última infusión que estará dentro todo el día hasta que por la noche se conecte a la cicladora de nuevo y drenándola entonces. (día húmedo). Incrementa los aclaramientos por el cambio diurno.

1. Dentro de esta existen variaciones de la técnica original que consisten en añadir uno o más ciclos durante el día para aumentar el aclaramiento de solutos de tamaño medio. La leve mejora en la depuración de solutos y su mayor coste limitan su aplicación DPA-ampliada o DP-plus: esta técnica combina cualidades de la DPCA y de la DPA, con 3-4

intercambios nocturnos con cicladora, con el volumen más alto que tolere el paciente, y más de un intercambio diurno realizado de forma manual o con la propia cicladora (8)

ELIMINACIÓN DE FOSFORO MEDIANTE DIÁLISIS PERITONEAL

La adecuación de la diálisis se ha enfocado en índices de pequeños eliminación de soluto como Kt / V urea. Aunque es relevante, la depuración de creatinina peritoneal a menudo se descuida como un objetivo en la adecuación, y además de esto el aclaramiento de fosfato peritoneal no se ha tomado como un parámetro para adecuación de la diálisis peritoneal (7)

El fosfato es predominantemente un anión intracelular con un peso molecular de 96 Da, pero a medida que se carga con el agua se forma un caparazón, comportándose como una molécula mucho más grande, y por lo tanto se difunde mucho más lento de lo esperado. Hasta un 5% de fósforo está ligado a aniones pequeños y aproximadamente un 10-20% de fósforo circulante está unido a proteínas, reduciendo la eliminación de fosfato. Después de corregir la unión del fosfato a las proteínas, los parámetros de transporte estimados para el fosfato se encuentran dentro del rango esperado. (14)

La diálisis peritoneal elimina aproximadamente 300/mg día de fosforo en los tratamientos con un régimen de diálisis peritoneal continua ambulatorio de cuatro intercambios. En pacientes con diálisis peritoneal para lograr los objetivos de fosfato sérico, El balance de fosfato varía entre los pacientes y es complejo, dependiendo de la ingesta de fosfato en la dieta se les aconseja restringir la ingesta de fosfato en la dieta al mismo tiempo mantener una dieta con adecuada ingesta de proteínas para prevenir la malnutrición, el uso de quelantes de fosfato , y la eliminación de fosfato por función renal residual y peritoneal Por lo tanto, el manejo dialítico hace una contribución importante a la eliminación de fosfato y por ende al fosforo sérico el cual debe ser monitoreado.

Los pacientes anúricos en diálisis peritoneal son reconocidos por tener una peor supervivencia en comparación con aquellos que presenta función renal residual. Por lo tanto, una mayor comprensión del comportamiento del fosforo peritoneal nos permitirá optimizar las

prescripciones de diálisis peritoneal, para mejorar la eliminación de fosfato y lograr los objetivos recomendados de fosfato sérico.

Ha habido una serie de informes de estudios pequeños en el que el tipo de transportador peritoneal y la depuración de fosforo, no tienen efecto significativo (22) otros más han observado que tienen efecto solo para transportadores lentos anúricos.

Una proporción relevante de pacientes que alcanzaron el objetivo para un Kt / V urea adecuada eran hiperfosfatémicos y tenían menor tasas de eliminación de fosfato peritoneal, que es una variable que se puede mejorar, Por lo tanto, para abordar estos problemas, los médicos deben recordar tener en cuenta el equilibrio de fosfato en la diálisis peritoneal. Se documenta en una serie de artículos de transporte de fosfato que la permeabilidad del soluto fue 13,6 ml / min, y se informó que la depuración de fosfato se correlaciona con el fosfato sérico, también encontraron que la eliminación masiva del fosfato se correlaciona con el aclaramiento de creatinina peritoneal y no con el volumen UF. Otros han encontrado también que a pesar de una mayor cantidad diaria de absorción de fósforo y un Kt / V similar de 2, un aclaramiento de creatinina peritoneal > 60l / semana se asoció con una mayor eliminación de fosfato y niveles séricos de fosfato más bajos. La eliminación de fosforo en la diálisis peritoneal, y en particular cómo se ve influenciada por las características de transporte peritoneal del fosforo estimadas mediante la prueba de equilibrio peritoneal (PET), y su correlación con el aclaramiento peritoneal de la creatinina ha sido objeto de algunos estudios.

Existen diversos estudios que demuestran que la disminución de la hiperfosfatemia puede disminuir la mortalidad hasta en un 38%, de los pacientes en Diálisis peritoneal (DP) más del 40% tienen cifras séricas de fósforo por encima de lo recomendado según en las guías KDIGO.

En este sentido, se han desarrollado trabajos para conocer los factores que pueden contribuir a una mayor depuración de fósforo en pacientes en diálisis peritoneal, en los que se evalúa la eliminación urinaria y peritoneal de fósforo, así como los factores relacionados con

ambas, y, por otra parte, se analiza el aclaramiento de fósforo según el tipo de diálisis y membrana peritoneal.

La Dra. A. Wang publicó sendos estudios^{9,10} en los que deja patente la relación entre ausencia de FRR y mortalidad, asociando la FRR con mejor balance hídrico, mejor control de fósforo, eliminación de toxinas urémicas y prevención de la calcificación vascular e HVI y, su ausencia, con anemia, inflamación y malnutrición. Además, establece que el aclaramiento urinario de sustancias no es equivalente al peritoneal.

El aclaramiento de fósforo con cualquier tipo de técnica de diálisis es limitado y así ocurre también con la DP. Se sabe que la molécula de fósforo se equilibra de forma lenta a través de la membrana peritoneal (24). Hay estudios que han demostrado que la eliminación de fósforo con técnicas automatizadas cíclicas no continuas como la diálisis peritoneal nocturna (DPN) es peor que con la técnica estándar manual de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Esto tiene su importancia ya que cada vez es más frecuente la utilización de cicladoras en el tratamiento de diálisis peritoneal (25)

Gallar P publicó en la revista Nefrología en el año 2000, un estudio en el que comparaba dos grupos de pacientes, 33 en DPCA y 37 en diálisis peritoneal automatizada (DPA), objetivando que el aclaramiento peritoneal de fosforo depende de los niveles plasmáticos, del volumen de dializado diario y de las características de transporte de la membrana. Y que puede aumentarse el aclaramiento aumentando la cantidad de líquido, con técnicas de DPA, o introduciendo un cambio a mitad del día (sin necesidad de aumentar el volumen total). Recordando que la difusión, es el mecanismo principal de eliminación peritoneal de fósforo, favorecida por intercambios de larga permanencia (12)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen escasos estudios de la capacidad de eliminación de fósforo en la diálisis peritoneal crónica; siendo de vital importancia optimizarla cuando se pierde la función renal residual, de lo contrario se favorece el desarrollo de hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario, enfermedad ósea metabólica y de mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares.

JUSTIFICACION

Desde el inicio de la Diálisis Peritoneal Automatizada, se ha incrementado la supervivencia del paciente con ERC en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal; esto se ha atribuido principalmente a la mejoría de la ultrafiltración reduciéndose así la sobrecarga hídrica, y no precisamente a un mejor aclaramiento de toxinas urémicas. Hasta la actualidad sólo se utilizan como parámetros de adecuación de diálisis la depuración de urea y creatinina, sin considerarse los niveles de fósforo en sangre, un factor fundamental en la génesis del hiperparatiroidismo secundario y de riesgo cardiovascular. El déficit de calcitriol y la retención de fósforo son dos mecanismos fundamentales en la patogenia de la enfermedad mineral ósea con repercusiones más severas en el hueso en crecimiento de los pacientes pediátricos.

Se sabe que la molécula de fósforo se equilibra de forma lenta a través de la membrana peritoneal. Existen escasos estudios al respecto, sin embargo, se ha demostrado que la eliminación de fósforo con técnicas automatizadas cíclicas no continuas como la diálisis peritoneal nocturna (DPN) es menor que con la técnica estándar manual de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA); siendo la difusión el mecanismo principal de eliminación peritoneal de fósforo se ha sugerido que es favorecida por intercambios de larga permanencia (15).

En los pacientes pediátricos, la primera elección de terapia sustitutiva es la diálisis peritoneal por la dificultad de obtener accesos vasculares permanentes en este tipo de pacientes. Es por ello por lo que es preciso conocer la excreción de fósforo en los diversos tipos de transporte peritoneal, con el objeto de favorecer estrategias en los diferentes casos que logren optimizar la eliminación peritoneal de fósforo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿CUÁL ES LA EXCRECIÓN DE FÓSFORO EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIÁLISIS PERITONEAL CRÓNICA EN RELACIÓN CON EL TIPO DE TRANSPORTE PERITONEAL?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA:

Existen diferencias en la excreción de fósforo en pacientes pediátricos en diálisis peritoneal automatizada en relación con el tipo de transporte peritoneal

HIPÓTESIS NULA:

No existen diferencias en la excreción de fósforo en pacientes pediátricos en diálisis peritoneal automatizada en relación con el tipo de transporte peritoneal

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

DETERMINAR LA EXCRECIÓN DE FÓSFORO EN DIALISIS PERITONEAL EN LOS DIFERENTES TIPOS DE TRANSPORTE PERITONEAL.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

DETERMINAR EL TIPO DE TRANSPORTE PERITONEAL

DETERMINAR LA EXCRECION DE FOSFORO EN DP AUTOMATIZADA

DETERMINAR LA DEPURACION DE FOSFORO EN DP AUTOMATIZADA

DETERMINAR LA FRACCION EXCRETADA DE FOSFORO EN DP AUTOMATIZADA

COMPARAR LA ELIMINACIÓN DE FOSFORO EN CADA UNO DE LOS TIPOS DE TRANSPORTE PERITONEAL

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR

Unidad de Diálisis peritoneal del Servicio de Nefrología Pediátrica del HG CMN La Raza

DISEÑO DE INVESTIGACION

- Por la manipulación de las variables: **Observacional**
- Por la presencia de un grupo control: **Analítico (comparativo)**
- Por la temporalidad: **Prospectivo**
- Por la captación de la información: **Ambilectivo**
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: **Transversal**

Es un estudio observacional, transversal, prospectivo y analítico.

POBLACIÓN

Pacientes pediátricos con ERC en programa de diálisis Peritoneal automatizada en el Servicio de Nefrología Pediátrica.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Serán incluidos todos los pacientes que se encuentren actualmente en el programa de Diálisis Peritoneal Automatizada, que cumplan con los criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos en diálisis peritoneal automatizada del CMN la raza de 2 a 16 años de ambos géneros
- Pacientes que cuenten con Prueba de equilibrio peritoneal en los últimos 6 meses.
- Pacientes anúricos

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 2 años y mayores de 16 años 11 meses
- Paciente con cuadro reciente de peritonitis en los últimos 3 meses
- Pacientes con PTH mayor de 1000pg o paratiroidectomía
- Pacientes con volumen urinario mayor de 100ml/24 horas

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que decida salir del estudio en cualquier momento.
- Pacientes con estudios de laboratorio incompletos.

TIPOS DE VARIABLES:

Variables Demográficas:

- Genero:
 - *Definición conceptual:* Es el conjunto de características Físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos que los definen como hombre o mujer
 - *Definición operativa:* se establecerá de acuerdo al fenotipo del paciente en masculino o femenino
 - *Tipo de Variable:* Cualitativa Nominal
 - *Escala de Medición:* Dicotómica
 - *Codificación:* masculino o femenino

- Edad:
 - *Definición conceptual:* Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el tiempo real
 - *Definición operativa:* años cumplidos del paciente obtenidos del expediente clínico
 - *Tipo de Variable:* Cuantitativa discreta
 - *Escala de Medición:* De Razón
 - *Codificación:* Número de año cumplidos

- Peso
 - *Definición Conceptual:* fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo. Parámetro para la valoración del crecimiento y el estado nutricional del individuo
 - *Definición operacional:* Peso determinado en kg en báscula de la consulta externa, sin zapatos y si contar el líquido de diálisis en cavidad peritoneal
 - *Tipo de Variable:* Cuantitativa continua

- *Escala de Medición:* De Razón o ´proporción
- Codificación: Kg

- Talla
 - *Definición Conceptual:* Medición en centímetros de la altura corporal
 - *Definición operacional:* medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo, registrada en la última consulta
 - *Tipo de Variable:* Cuantitativa continua
 - *Escala de Medición:* De Razón o proporción
 - *Codificación:* centímetros

Variables de Interés.

1. Variable Independiente:

Tipo de transporte peritoneal

- **Alto**
 - *Definición Conceptual:* tipo de peritoneo que difunde rápidamente las moléculas urémicas y las proteínas y por este mismo mecanismo pierde rápidamente el gradiente osmótico de la glucosa intraperitoneal.
 - *Definición Operacional:* Determinado de acuerdo con el cociente de creatinina en el líquido de diálisis y en el plasma D/P creatinina mayor 0.81. Ver anexo de PET.
 - *Variable:* Cualitativa
 - *Escala de medición:* Ordinales
 - *Codificación:* Alto, bajo, promedio bajo, promedio alto.

- **Bajo**

- Definición Conceptual: tipo de peritoneo que difunde lentamente las moléculas urémicas y las proteínas y tiene un equilibrio más lento.
- Definición Operacional: Determinado de acuerdo con el cociente de creatinina en el líquido de diálisis y en el plasma D/P creatinina menor 0.45 Ver anexo de PET.
- Variable: Cualitativa
- Escala de medición: Ordinales
- Codificación: Alto, bajo, promedio bajo, promedio alto

- **Promedio alto**

- Definición Conceptual: tipo de peritoneo que tiene valores intermedios para la depuración y la ultrafiltración.
- Definición Operacional: Determinado de acuerdo con el cociente de creatinina en el líquido de diálisis y en el plasma D/P creatinina 0.69-0.81 Ver anexo de PET.
- Variable: Cualitativa
- Escala de medición: Ordinales
- Codificación: Alto, bajo, promedio bajo, promedio alto

- **Promedio Bajo**

- Definición Conceptual: tipo de peritoneo que tiene valores intermedios para la depuración y la ultrafiltración.
- Definición Operacional: Determinado de acuerdo con el cociente de creatinina en el líquido de diálisis y en el plasma D/P creatinina menor 0.57-0.68. Ver anexo de PET.
- Variable: Cualitativa
- Escala de medición: Ordinales
- Codificación: Alto, bajo, promedio bajo, promedio alto

Variables Dependientes:

- Excreción de Fosforo
 - *Definición conceptual:* Cantidad de fosforo eliminada en la solución de diálisis.
 - *Definición operacional:* Cantidad de fosforo en mg determinada en el volumen total del dializado
 - *Tipo de Variable:* Cuantitativa continua
 - *Escala de medición:* De Razón o proporción
 - *Codificación:* mg/día, mg/kg/día

- Depuración de creatinina
 - *Definición conceptual:* Volumen de plasma que queda libre de creatinina en la unidad de tiempo.
 - *Definición operacional:* Se obtendrá mediante la fórmula:
$$\frac{\text{Creatinina en sol. Diálisis (mg\%)} \times \text{Vol. Total de dializado (ml/min)}}{\text{Creatinina sérica}}$$
 - *Tipo de Variable:* cuantitativa, continua
 - *Escala de medición:* De Razón
 - *Codificación:* ml/min/1,73

- Fracción excretada de Fosforo:
 - *Definición conceptual:* fracción porcentual de eliminación de fósforo
 - *Definición operacional:* Se obtendrá mediante la siguiente fórmula:
(fósforo orina x creatinina sérica) / (fósforo sérico x creatinina orina) x 100, y el resultado se expresa como porcentaje (%).
 - *Tipo de Variable:* Cuantitativa discreta
 - *Escala de medición:* De intervalo
 - *Codificación:* porcentaje

- Depuración de Fosforo:
 - *Definición conceptual:* Volumen de plasma que queda libre de fosforo en una unidad de tiempo.
 - *Definición operacional:* Se obtendrá con la siguiente fórmula:
$$\frac{\text{Fosforo en sol. Diálisis (mg\%)} \times \text{Vol. Total de dializado (ml/min)}}{\text{Fósforo sérico}}$$
 - *Tipo de Variable:* cuantitativa continua
 - *Escala de medición:* De Razón
 - *Codificación:* ml/min/ 1.73

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se revisarán los registros de la Unidad de Diálisis para identificar los pacientes pediátricos ingresados en programas de Diálisis peritoneal Crónica del Servicio de Nefrología Pediátrica que cumplan con los criterios de selección. Posteriormente se realizará la revisión de los expedientes clínicos, de los registros de laboratorio y de la Unidad de diálisis para recolectar la información de los pacientes incluidos de las variables descriptoras: edad, género, causa de la insuficiencia renal, anuria y del tipo de transporte peritoneal de acuerdo con la prueba de equilibrio peritoneal en los últimos 6 meses.

Se explicará a los pacientes el objetivo del estudio, y previa aceptación de consentimiento informado para su participación, se solicitarán determinaciones en sangre y líquido de diálisis de fósforo, creatinina y urea instruyendo a la madre para la medición del volumen y recolección de la muestra del líquido de diálisis tanto diurno como nocturno.

Con los reportes de laboratorio se calcularán de acuerdo a las fórmulas la excreción de fósforo en 24 horas, la depuración de fósforo, de creatinina, de urea, y la fracción excreta de fosforo en la diálisis. Los resultados obtenidos se registrarán los datos en una base de datos de Excel para su posterior análisis estadístico.

Los pacientes que cumplan con los criterios de selección se incluirán en el estudio, que constará de dos fases en el mismo tiempo primero se determinara el tipo de transporte peritoneal y la realización de una medición de fosforo, creatinina y urea en el liquido dializado de 24 horas (ver anexos)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se utilizará estadística descriptiva con frecuencias y proporciones para las variables cualitativas y medidas de tendencia central con promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas. Para la comparación de diferencias entre las variables cuantitativas se utilizará t-student o U de Mann Whitney de acuerdo con la distribución de los datos. Se utilizará el programa estadístico SPSS v 20.

ASPECTOS ÉTICOS

Según la DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos:

Riesgo de la Investigación

Este estudio se encuentra regido por el artículo 17 del reglamento de la ley general de salud.

I.- Investigación con riesgo mínimo: ya que solo se tomarán estudios de sangre y del líquido del dializado como se realiza de manera habitual durante la atención médica de los pacientes en diálisis peritoneal crónica.

Contribuciones y beneficios del estudio

La información que se genere en este estudio permitirá contar con experiencias médicas que se puedan aplicar en nuestros futuros pacientes, para ofrecer la mejor modalidad de diálisis peritoneal de acuerdo con la individualización del paciente, evitar las complicaciones más frecuentes asociadas a I metabolismo de fosforo para mejorarla calidad de vida de estos pacientes

Confidencialidad

Se mantendrá en todo momento el anonimato del paciente, únicamente los autores manejaran el nombre con fines de identificación para el seguimiento.

Condiciones de solicitud del consentimiento y/o asentimiento informado

Una vez aprobado el protocolo se realizará el registro de los pacientes que cumplan con los criterios de selección

Los investigadores invitaran a participar al paciente los pacientes que cumplan con los criterios mencionados, posteriormente se les entregará la carta de consentimiento informado (en el caso de pacientes analfabetas se les leerá clara y detenidamente para que la paciente decida o no su participación en el estudio)El padre tendrá la opción de participar o no en el estudio.

RECURSOS:

Físicos: expediente clínico y de laboratorio de pacientes, así como registros de pacientes propios de la Unidad de Diálisis.

Materiales: Hojas blancas, lápices, equipo de cómputo, programa estadístico. Todos los recursos financieros serán absorbidos por los investigadores.

Humanos: Médicos Residentes, enfermeras y adscritos del servicio de nefrología pediátrica a cargo del programa de diálisis peritoneal

Financiero: no se requiere ningún financiamiento externo, ya que los estudios se realizara con los estudios de rutina y control de los pacientes que se cuentan en esta unidad. En caso de generarse algún gasto extra en el transcurso del estudio será cubierto por los investigadores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fernández Camblor Carlota, Marta Melgosa Hijosa. Enfermedad Renal Crónica En La Infancia. Diagnostico Y Tratamiento. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:385-401
2. Manual de Diálisis 4th Edition Authors John T. Daugirdas MD Clinical Professor of Medicine
3. Determinación del transporte peritoneal de fósforo como herramienta para el control del fósforo sérico Eduardo A. López-Guerra, Víctor H. Rodríguez-García, Francisco E. Rodríguez-Castellanos Servicio de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Ciudad de México, Distrito Federal (México) Nefrología 2014;34(5):584-90.
4. Phosphorus in peritoneal dialysis: factors that influence the clearance and clinical implications. Ma Ángeles Rodríguez-Pérez. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España nt J Artif Organs 2016; 39(12): 596-602 ISSN 0391-3988.
5. Navarro JF, Muros M, Mora C, Macía M, Getino MA, García J. Independent relationship between Phosphorus and Inflammatory Parameters in Chronic Kidney Disease Patients. 2008.ASNF-PO1805.
6. Phosphate Removal By Peritoneal Dialysis: The Effect Of Transporter Status And Peritoneal Dialysis Prescription Cecile Courivaud¹ and Andrew Davenport² Department of Nephrology,¹ Dialysis and Renal Transplantation, Besançon University Hospital, Besançon, France; and UCL Centre for Nephrology,² Royal Free Hospital, London, UK
7. Peritoneal phosphate removal varies by peritoneal dialysis regimen: an underestimated parameter of phosphate control Carlos Botelho ^{1,2} Anabgues. NEPHROL 2013;26(01):183-190
8. Indicaciones y modalidades de diálisis peritoneal Francisco coronel Díaz, Manuel Macía Heras. Capitulo 33

9. Block GA, Port FK. Re evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patient recommendation for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35 (6): 1226-1237.
10. Ansell D. Serum phosphate and outcomes in PD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(2): 667-668
11. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Annu Rev Physiol* 2003;65:531-42.
Sedlacek M, Dimaano F, Uribarri J. Relationship between phosphorus and creatinine clearance in peritoneal dialysis: clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2000;36(5):1020-4
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
13. Phosphate Removal By Peritoneal Dialysis: The Effect Of Transporter Status And Peritoneal Dialysis Prescription Cecile Courivaud¹ And Andrew Davenport² Department Of Nephrology,¹ Dialysis And Renal Transplantation, Besançon University Hospital, Besançon, France; And Ucl Centre For Nephrology,² Royal Free Hospital, London, Uk
14. Phosphate equilibration rate and daily clearance in patients on CAPD, CCPD and APD. Rafael Gomez. (5)
15. Ansell D. Serum phosphate and outcomes in PD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):667- 668.
16. Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients
17. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int*. 2004;24:10-27

18. Schmitt CP, Borzych D, Nau B, WühlE, Zurowska A, Schae-fer F. Dialytic phosphate removal: a modifiable measure of dialysis efficacy in automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2009;29(4):465-471.
19. Badve S, McCormick B. Phosphate balance on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008;28 :S26-32S
20. Cupisiti Adamasco, Gallieni Maurizio, Rizzo Maria Antonietta Phosphate control in dialysis. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2013;6 193–205.
21. Nolph KD, Twardowski ZJ, Popovich RP, Rubin J. Equilibration of peritoneal dialysis solutions during low-dwell exchanges. *J lab Clin Med.* 1979;93:246---56.
22. Twardowski ZJ, Prowant BF, Nolph KD, Khanna R, Schmidt LM, Satalowich RJ. Chronic nightly tidal peritoneal dialysis. *ASAIO Trans.* 1990;36:M584---8.
23. Harambat Jérôme , van Stralen Karlijn J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* (2012) 27:363–373
24. Greenbaum LA, Warady BA, Furth SL, Current advances in chronic kidney disease in children: growth, cardiovascular, and neurocognitive risk factors. *Semin Nephrol* 2009 29:425–434
25. Shroff R, Ledermann S, Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatr Nephrol* 2009 24:463–474
26. Rees L Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009 24:475–484

ANEXOS

Cronograma de Actividades

Actividad	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Búsqueda de bibliografía	RE	RE										
Elaboración del protocolo			RE	RE								
Presentación del protocolo ante el Comité de Ética e Investigación						PR	PR					
Aprobación del protocolo.							PR					
Selección de pacientes							PR	PR				
Análisis de resultados.							PR	PR				
Discusión.								PR				

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

EDAD: _____

PESO: _____

TALLA: _____

SC: _____

ACT: _____

TIEMPO EN DIALISIS _____

PREESCRIPCION DE DIALISIS _____

FECHA DE PET: _____

TIPO DE TRANSPORTADOR: _____

LIQUIDO DEL EFLUENTE PERITONEAL DE 24 HORAS:

FOSFORO _____ UREA _____ CREAT _____ VOLUMEN NOCTURNO _____ VOL.
DIURNO _____

MUESTRA SERICA:

FOSFORO _____ UREA _____ CREAT _____ PARATHORMONA _____

INSTRUCTIVO PARA REALIZACION DE kt/V

1. En caso de realizarse recambio vespertino con bolsa gemela, conecte la bolsa gemela , realice el drenaje de la última infusión (que dejen la máquina cicladora), infunda la solución de diálisis de la bolsa gemela como habitualmente lo hace, posterior a la Desconexión recolecte el líquido drenado en un recipiente limpio, conectarse a la maquina de manera habitual y por la mañana al realizar la desconexión mezclar el liquido drenado de la terapia nocturna con el liquido de la bolsa gemela , mezclar y tomar con una jeringa una muestra de 10 a 20 ml.
2. En caso de no realizarse recambio con la bolsa gemela, solo deberá anotarse el volumen drenado al finalizar el tratamiento nocturno y tomar de ese líquido una muestra de entre 10 a 20 ml.
3. Acudir en ayuno para la toma de muestras



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	EXCRECION DE FOSFORO Y TIPO DE TRANSPORTE PERITONEAL EN NIÑOS EN DIALISIS PERITONEAL CRÓNICA EN EL CMN LA RAZA
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México Distrito Federal a _____ de _____ del 2018
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar la cantidad de fósforo eliminado en la diálisis durante un día de tratamiento de diálisis habitual y relacionarlo con la capacidad de la membrana peritoneal de su paciente para eliminar creatinina.
Procedimientos:	Se tomaran datos de su expediente clínico y se le solicitará que realice la medición del volumen de diálisis y entregue una muestra de 10 ml del líquido de diálisis al laboratorio el día que acude a la toma de muestra sanguínea de sus exámenes bimensuales habituales.
Posibles riesgos y molestias:	Su hijo sólo tendrá la molestia de la punción para la toma de muestras sanguíneas, como lo hace cuando se realiza sus análisis de rutina. Tendrán que traer al laboratorio dos muestras del líquido del dializado .
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se le informará resultados de las pruebas de su paciente y si fuese conveniente realizar algún cambio de su prescripción de diálisis
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se le informará resultados de las pruebas de su paciente y si fuese conveniente realizar algún cambio de su prescripción de diálisis
Participación o retiro:	El paciente podrá libremente acceder o negarse a participar en el estudio, así como podrá retirarse en el momento que lo desee, sin que ello afecte la atención médica que se le brinda.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos obtenidos en este estudios, serán utilizados para el análisis de los mismos y en ningún momento se dara a conocer la identidad de su paciente.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en
derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: DRA CIRCE GOMEZ TENORIO O DRA PALOMA RUIZ SILVA (teléfonos)

Colaboradores: DRA MARIA DEL CARMEN DIAZ LEAL CRUZ

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o
tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013