

Conferencia Inaugural del XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica

Avances en nefrología

Alfonso Palma

Servicio de Nefrología
Hospital Univ. Virgen Macarena. Sevilla

Intentar resumir en un plazo corto de tiempo los avances habidos en Nefrología no es tarea fácil. En muchos aspectos de la Nefrología se han producido mejorías en el conocimiento que han originado cambios en nuestra actitud bien diagnóstica o terapéutica. Sin ánimo de hacer una lista completa recordemos: Los avances en Biología Molecular que han mejorado el conocimiento de la patogenia de muchas enfermedades renales. El desarrollo de técnicas exploratorias como la TAC y sus modalidades, la Resonancia Nuclear Magnética, la arteriografía digital, etc. Los avances en el tratamiento de la hipertensión arterial con su gran repercusión en la prevención de las nefropatías. El desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores que han permitido mejorar la supervivencia de los trasplantes renales. El desarrollo de fármacos destinados a tratar complicaciones de la insuficiencia renal crónica, como la eritropoyetina, que realmente ha marcado un hito. Los avances en las técnicas de diálisis, con el desarrollo de conceptos como la biocompatibilidad, diálisis adecuada, diálisis automatizada, etc. etc.

Con la intención de ser prácticos nos vamos a ocupar de determinados avances habidos en las técnicas de diálisis, bien hemodiálisis o diálisis peritoneal.

HEMODIÁLISIS

Entre las innovaciones aparecidas en la técnica de hemodiálisis vamos a referirnos aquí a dos tipos de registro en tiempo real de dos parámetros fundamentales en la diálisis: la dosis de diálisis y el volumen plasmático.

Monitorización de la dosis de diálisis.- Desde el estudio cooperativo americano la concentración de urea en sangre es considerada un parámetro marcador de sín-

drome urémico y su aclaramiento es utilizado para cuantificar la dosis de diálisis. La fórmula superconocida es Kt/V , donde K =aclaramiento de urea del dializador, t = tiempo de duración de la sesión de diálisis y V = volumen de agua del paciente que es equivalente al volumen por el que se distribuye la urea. El Kt/V debe ser superior a 1,2-1,3 y la forma más simple de calcularlo es $Kt/V = \ln \text{BUN1/BUN2}$, esto logaritmo neperiano del BUN pre dividido por el BUN postdiálisis. Pero esta medida tan simple tiene muchos problemas de exactitud y además, una vez medido un Kt/V en un paciente y prescrita una pauta de diálisis según esa medida, no podemos estar seguros de que esta "dosis" corresponda realmente a la diálisis administrada. Diversos factores como periodos de hipotensión intradiálisis y de menor flujo sanguíneo, recirculación, coagulación de capilares, reducción del tiempo efectivo de diálisis, etc. hacen que la diálisis prescrita no corresponda a la diálisis administrada. Para evitar este problema se han desarrollado en los últimos años los monitores de urea, artilugios que analizan el aclaramiento real del dializador durante la diálisis y, por tanto, proporcionan datos fiables, "in situ", sobre el Kt/V que se está consiguiendo en la sesión de diálisis. Estos monitores analizan la urea extraída en el líquido de diálisis y a partir de ella, calculan el valor del Kt y del Kt/V en varios momentos durante la diálisis y al final de ella. El método utilizado para medir la urea es diferente de unos monitores a otros. Por ejemplo, el Biostat de Baxter, el UMS de Belco o el DQM 200 de Gambro utilizan un electrodo con ureasa que escinde la urea del líquido de diálisis y a partir de ahí hacen la medida. El Diascan de Hospal mide, por conductividad eléctrica, el aclaramiento de electrolitos, que es igual al aclaramiento de urea.

Las ventajas de los monitores de urea son evidentes: permiten medir el Kt/V en tiempo real, no precisan muestras sanguíneas y los cálculos se basan en múltiples muestras, lo que aumenta su fiabilidad. En definitiva permiten

administrar una dosis adecuada de diálisis y han supuesto, por tanto, una ayuda importante para la adecuación del tratamiento dialítico. El problema fundamental hoy día es el económico, que no permite la amplia implantación de la monitorización continua de la dosis de diálisis en todas las unidades.

Control del volumen.- A pesar del desarrollo actual de la hemodiálisis siguen siendo muy frecuentes los problemas intradiálisis como hipotensión, calambres, vómitos, cefalea, etc. No hay nada más que entrar en una unidad de hemodiálisis para darse cuenta como el personal de enfermería está continuamente atendiendo a los pacientes, por problemas que fácilmente pueden escapar a la atención de los médicos. Estos síntomas son debidos prácticamente siempre a un descenso del volumen plasmático superior a un 10% y aparecen en el 20 al 30% de las sesiones de diálisis. Para evitarlos se ha desarrollado el concepto de "diálisis fisiológica" uno de cuyos principales aspectos es el control de la volemia. Cuando se extrae volumen desde el compartimento sanguíneo, durante una sesión de diálisis-ultrafiltración, los vasos deben rellenarse a la misma o parecida velocidad para que no se produzca hipovolemia. Esto es difícil que ocurra durante una diálisis corta y, además, se ve dificultado por el sodio bajo en el dializante. En estos casos el agua pasa del plasma al dializante por ultrafiltración, mientras el sodio lo hace por difusión merced a un gradiente de concentración. Si se aumenta el sodio en el dializante se produce paso de este ión al espacio intravascular por difusión, con lo que el volumen se conserva a expensas de aumentar el sodio en el paciente, favoreciendo la sed, el aumento de peso y la hipertensión. Los episodios de hipotensión intradiálisis se resuelven bajando la ultrafiltración y/o aumentando volumen con la administración de salino habitualmente. Cuando esta situación se repite se compromete la pérdida de volumen, se administra sodio en cuantía no conveniente, se producen períodos de interrupción de la diálisis que no siempre se recuperan, etc.

La "diálisis fisiológica" intenta realizar la tarea depuradora adecuada sin producir efectos secundarios. Para ello el control del volumen intravascular es fundamental. Recientemente se está incorporando a la hemodiálisis la tecnología necesaria para monitorizar continuamente el volumen plasmático. La base de esta medida está en que durante una extracción de volumen el paciente pierde agua desde el espacio vascular, pero no hematíes. Por lo tanto, el hematocrito y la hemoglobina inicial aumentarán paralelamente a la pérdida de volumen y este aumento servirá como medida del porcentaje de volumen extraído. Los monitores actualmente en el mer-

cado (por ej. Hemoscan de Hospal) miden la concentración de hemoglobina, por fotoabsorción, con un sensor colocado en la línea arterial. Gracias a ello se van registrando las modificaciones en el volumen y se puede conocer cuando se produce una hipovolemia y, por tanto, se puede prevenir el desarrollo de hipotensión mediante la toma de las medidas pertinentes: reducir la ultrafiltración, modificar el sodio en el dializante, infundir volumen, etc.

DIÁLISIS PERITONEAL

El advenimiento de la Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua (DPCA) en 1977 supuso un paso adelante en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal porque significó poder ofrecer otra técnica dialítica además de la hemodiálisis. Sin embargo, las expectativas se frustraron un tanto debido a las complicaciones, las peritonitis fundamentalmente, y los problemas relacionados con la función peritoneal.

El éxito de la DP depende de distintos factores según sea a corto, a medio o a largo plazo. 1) A corto plazo el éxito de la DP depende de la prevención de las infecciones y de la aparición de complicaciones técnicas. 2) A medio plazo, cuando ya no hay función renal restante, los factores condicionantes son la capacidad dializante de la técnica y la malnutrición. 3) A largo plazo la DP depende de las alteraciones estructurales y funcionales de la membrana peritoneal. Vamos a analizar a continuación los avances en cada uno de estos campos con las soluciones que se proponen.

1.- Las *peritonitis* siguen siendo la causa principal por la cual un paciente abandona la DP. Las conexiones entre catéter y líneas o prolongador y entre líneas y bolsa son puerta de entrada de gérmenes. La introducción en los años 80 del sistema en "Y" (o de desconexión o de doble bolsa o de lavado antes de infundir) supuso un descenso, para algunos modesto, del número de peritonitis. La realidad es que se consiguió un descenso de las infecciones por gérmenes. Gram positivos, aunque las peritonitis por Gram negativos no se modificaron. Mas recientemente se han desarrollado avances en la "conectología" que se están demostrando útiles en la lucha frente a las infecciones (sistemas "L3 fast", "stay-safe" y otros).

2.- La *capacidad dializante* de la DP depende de tres factores: la red capilar, la membrana peritoneal y el dializante. Es evidente que no podemos actuar sobre los dos primeros. Si queremos mejorar la capacidad de diálisis

de la DP solo podemos actuar sobre el dializante modificando el volumen en cada intercambio y/o el número de intercambios. Ante la imposibilidad de realizar esto con la técnica manual de la DPCA, en los años 80 se desarrollan por Diaz-Buxó y por Suki las técnicas de Diálisis Peritoneal Cíclica Continua (CCPD), que iniciaron lo que hoy llamamos Diálisis Peritoneal Automatizada (DPA).

La CCPD consiste en revertir el ritmo de la DPCA, en vez de varios intercambios durante el día y uno de noche, hacer varios durante la noche (en concreto tres) y uno durante el día. Los intercambios nocturnos los hace una cicladora de la que el paciente se desconecta por la mañana, después de infundirse un nuevo volumen, y a la que vuelve a conectarse por la noche, después del "día húmedo". Esa técnica, que puede mejorar la calidad de vida del paciente, sin embargo, tiene una capacidad limitada de aclaramiento de solutos de bajo peso molecular en pacientes anúricos. Ello ha motivado desarrollo de nuevas formas de DPA.

DPIN: Diálisis Peritoneal Intermitente Nocturna. Durante el día no hay diálisis ("día seco"). Para que la diálisis sea eficaz se necesitan un mínimo de 35 litros de volumen de dializante, (17-18 intercambios de 2 litros) algo totalmente intolerable pues precisa una noche de 17-18 horas.

DPOC: Diálisis Peritoneal Optimizada Continua. También llamada CCPD de alta dosis o más frecuentemente PD-plus. Combina la diálisis cíclica nocturna con un intercambio manual durante el día, con lo que puede alcanzar los 15 litros (3-4 intercambios nocturnos con volúmenes altos, 2,5-3,5 litros, y dos diurnos de 1,5-2 litros).

DPTC: Diálisis Peritoneal Tidal Continua. Propuesta para aprovechar el hecho de que la mayor parte (un 80%) de cada intercambio peritoneal se hace en los primeros 5 a 7 minutos, propone el acortar el tiempo de vaciado/lleñado, con lo que un 20% aproximadamente del volumen del dializante queda siempre en el abdomen. Con ello se aumentan los tiempos de estancia y la eficacia dializante. La técnica requiere que los intercambios sean de volumen alto (3 litros) de los que solo se renueva una parte. La palabra "tidal" se traduce por marea, por lo que esta modalidad también se llama diálisis peritoneal por marea. Puede hacerse aislada en sesiones de unas 8 horas y 18 a 20 litros o como técnica añadida a cualquiera de las otras modalidades de DPA.

DPTN: Diálisis Peritoneal Tidal Nocturna. Variedad entre la Tidal y la DPIN se trata de una diálisis peritoneal nocturna tidal con día seco.

DPFC: Diálisis peritoneal de Flujo Continuo. Consiste en mantener un volumen constante de infusión y salida a través de dos catéteres peritoneales. El flujo debe ser de 200-250 ml/min. o 90-110 litros/8 horas. Los resultados en términos de aclaramiento son similares a la HD. Es una técnica actualmente en desarrollo.

La DPA, en sus distintas variedades algunas no bien desarrolladas todavía, permite mejorar la eficacia de la DP debido a los siguientes comportamientos fisiológicos: Los solutos se eliminan sobre todo en la primera parte de cada ciclo, con lo que el aumento en el número de ciclos en el mismo tiempo es beneficioso. La difusión de solutos aumenta con el flujo de dializante, mayores volúmenes y más intercambios suponen más difusión. La posición en supino favorece la transferencia de solutos por aumentar la superficie peritoneal útil. Los cambios más cortos favorecen la ultrafiltración al evitar el paso de glucosa desde el dializante al plasma. Los límites de la DPA hoy día son: la pobre permeabilidad peritoneal y la gran superficie corporal.

El objetivo a conseguir con la DP debe ser, según el estudio CANUSA, un Kt/V de 2,1 y un aclaramiento de creatinina semanal de 70 l/1.73 m² de superficie corporal.

Los pacientes con IRC en diálisis sufren, con frecuencia, una *malnutrición* calórico-protéica. En DP ocurren dos hechos en relación con la nutrición: 1) se absorbe glucosa desde el dializante, especialmente en los intercambios de larga duración, y 2) hay una permanente pérdida de proteínas. Se pierden de 8 a 15 g. de proteínas y de 2 a 4 g. de aminoácidos esenciales (AAEE) al día, lo que equivale a una pérdida total de proteínas de 0,2 g/kg/día. Por ello, los requerimientos protéicos de un paciente en DP son mayores que en una persona normal en 0,2-0,3 g/kg/día. Para mantener un buen estado de nutrición los pacientes en DP deben comer una dieta rica en proteínas, que contenga 1,2-1,3 g/kg/día, con unas 35-40 kcal/kg/día. Tomar estas proteínas es difícil, porque habitualmente los pacientes no tienen gusto por la carne o el pescado y los productos lácteos los tienen restringidos por el aporte de fósforo que suponen. La solución debe ser, pues, la administración de proteínas con el dializante.

La adición de AAEE a los líquidos de diálisis ha supuesto un prometedor avance en el tratamiento de estos pacientes. Se ha conseguido una solución de AAEE que aporta, por absorción peritoneal, una cantidad suficiente para equilibrar las pérdidas. La solución actualmente en el mercado (Nutrineal de Baxter) contiene AAEE al 1,1%. Una bolsa de dos litros permite una absorción de unos 14 g. de AAEE sin fósforo ni potasio, con lo que se equilibran las pérdidas diarias. Los resultados, en términos de diálisis

y ultrafiltración son similares a los dializantes standard. La solución contiene AAEE y no esenciales en una relación 60/40, el pH es 6,2 y el lactato se eleva a 40 mmol/l.

La administración de aminoácidos ha de ir asociada a otras fuentes de energía no proteicas. Por ello no se utilizan solos, sino asociados a glucosa, aunque no en la misma bolsa porque es imposible la esterilización por calor de ambas soluciones juntas. Los AA se utilizan en una bolsa al día porque en caso contrario producen inflamación peritoneal. Las indicaciones de estas soluciones nutrientes son los pacientes desnutridos, los diabéticos y aquellos con peritonitis frecuentes.

3.- Como consecuencia de la exposición crónica al dializante se desarrollan a largo plazo *alteraciones estructurales de la membrana peritoneal*, cuya consecuencia funcional es la pérdida de ultrafiltración y la consecuencia clínica la retención líquida con la aparición de edemas. Esta intolerancia al dializante es debida a la bioincompatibilidad de estas soluciones y afecta aproximadamente a un 20% de los pacientes en DP, aunque en algunos casos es recuperable tras un periodo de reposo peritoneal de 3-4 semanas. En todo caso, la pérdida de ultrafiltración es la causa más importante de salida de DP a largo plazo y se debe definir como una ultrafiltración menor de 400 ml después de una estancia en peritoneo de 2 litros de una solución de glucosa al 3,86% durante 4 horas.

La causa de la pérdida de ultrafiltración es la esclerosis peritoneal y su consecuencia fisiopatológica es la aparición de un transporte aumentado de solutos de bajo peso molecular: urea y creatinina hacia el líquido peritoneal y glucosa hacia la sangre. Esto se ve favorecido en los intercambios largos y conlleva una pérdida del gradiente osmótico y, por tanto, una incapacidad para extraer agua desde el plasma. La esclerosis del peritoneo se debe fundamentalmente a la exposición crónica de la membrana peritoneal a soluciones dializantes escasamente biocompatibles debido al bajo pH, al tampón lactato y a la glucosa. Factores de menor importancia son el material de la bolsa (PVC), las peritonitis y otros.

En cuanto al dializante la investigación se centra en buscar una solución más biocompatible que preserve la integridad del peritoneo. Como sustitución de las soluciones hipertónicas de glucosa se propone en estos últimos años las soluciones de *polímeros de la glucosa*. La más conocida (Icodextrina) es una mezcla de oligosacáridos que, a pesar de ser isosmótica con el plasma consigue una buena ultrafiltración, incluso después de 8 a 10 horas de permanencia. El agua pasa a través de los poros intercelulares y la ausencia de hiperosmotalidad convier-

te a esta solución en más biocompatible. Los estudios clínicos (como el estudio MIDAS) realizados hasta ahora han demostrado su utilidad aumentando la ultrafiltración sobre las soluciones de glucosa. Las indicaciones de los polímeros de la glucosa son: los intercambios largos (diurnos en DPA y nocturnos en DPCA); la pérdida de ultrafiltración; el mantenimiento de UF durante episodios de peritonitis.

Otro factor lesivo para el peritoneo es la utilización de lactato como tampón en las soluciones dializantes. El lactato parece ser tóxico para las células mesoteliales de la membrana peritoneal y se pretende sustituir por un tampón más biocompatible, en este caso el *bicarbonato*. Algunos estudios han utilizado mezclas de lactato y bicarbonato o, al igual que en hemodiálisis, soluciones que se mezclan en el momento de la infusión, para impedir la precipitación del Calcio y el Magnesio. Aunque los resultados han sido esperanzadores, los problemas relacionados con la fabricación y estabilidad de la solución no han sido resueltos todavía.

Recientemente el *material utilizado en la fabricación de las bolsas* para contener las soluciones también se ha involucrado en el concepto de biocompatibilidad. Efectivamente, el PVC parece ser escasamente biocompatible, por lo que se están desarrollando nuevos materiales para sustituirlos. El Clear-Flex (constituido por tres capas de polietileno, nylon y polipropileno), comparado con el PVC habitual, parece estimular menos la síntesis de colágeno (menor producción de interferón-gamma) y no inhibe la producción de sustancias antagonistas de la proliferación celular, como la prostaglandina E2.

Para finalizar debemos hacer algún comentario sobre otras soluciones que se proponen recientemente para diálisis peritoneal y que no están relacionadas con la biocompatibilidad. Nos referimos, a las soluciones bajas en sodio. Durante el proceso de ultrafiltración debido a sustancias hiperosmóticas (glucosa hipertónica) el agua pasa hacia el peritoneo a través de las células de la membrana, atravesando poros ultra pequeños llamados "canales de agua" creados por proteínas específicas, aquaporinas, que actúan como transportadoras de las moléculas de agua. El paso de agua se produce al principio de cada ciclo y es seguido más tarde por el sodio que pasa gracias a un mecanismo de difusión. En ciclos cortos, como los de DPA, esta transferencia de sodio puede no producirse en cantidad adecuada. Por ello se proponen soluciones con concentraciones de sodio inferior a las habituales. Con ello se aumenta la extracción de sodio, al aumentar la diferencia de concentración plasma-dializante, y se podrá controlar mejor la presión arterial.