

# Connotaciones históricas de la hemodiálisis

La idea de eliminar las sustancias tóxicas del organismo por medio de su difusión en agua, es muy antigua.

Los romanos trataban a los pacientes renales con baños calientes en los que la piel actuaba como membrana y las toxinas podían difundirse en el agua del baño, así mismo los manuales de medicina árabe aconsejan que la "escarcha urémica" que aparece en la piel de algunos pacientes, debe eliminarse sumergiendo a éste en agua caliente, con lo que se consigue, no sólo eliminar las toxinas de la piel, sino también aliviar el organismo de los tóxicos de su interior. De forma totalmente empírica estas rudimentarias y poco efectivas formas de tratamiento apuntan ya hacia el intercambio de moléculas de un área de alta concentración a otra menor.

El concepto de osmosis fue descrito por Graham en 1854 que explica el movimiento de solutos en diferentes concentraciones a través de membranas. Casi paralelamente Adolph Fichz en 1855 describe las características del colodio como membrana semipermeable que permite la difusión de partículas de peso molecular inferior a 5.000 lo que abarca a la mayor parte de las toxinas que pueden perjudicar al organismo humano.

Richardsen en 1889 fue el primero en descubrir de forma experimental in vitro la función del colodio en la difusión de partículas de la sangre.

A principios del presente siglo un grupo de científicos de la Universidad de Baltimore, Abel, Nowntree y Trumer, iniciaron los trabajos para la creación del primer hemodializador de la historia y en 1913 descubrieron la técnica de su "vividifusión" que es lo que hoy conocemos por "hemodiálisis".

El dializador diseñado por este grupo, es básicamente similar a los que conocemos actualmente, de forma cilíndrica y formado por varios tubos de colodio que se introducían en una cubeta con la solución dializante. Como anticoagulante usaron hirudine, que si bien demuestra una actividad correcta para la descoagulación, crea numerosos problemas en las proteínas humanas.

Este riñón artificial no se usó nunca en experimentación humana, y todos los estudios se hicieron con perros. También se hizo tan solo experimentación animal con el dializador diseñado por Hess en 1914, en el que estudió la difusión de la glucosa a través de tubos de colodio.

Casi paralelamente en Europa aparecen las primeras experiencias y Hass en Alemania en 1915 diseña el primer dializador en el cual la sangre es impulsada por una rudimentaria bomba eléctrica.

También en Oriente se trabaja con la técnica de la diálisis, y en 1915 Nechels en la Universidad de Pekín, realizó experiencias que han servido para el diseño de los modernos aparatos.

Nechels, usó como membrana semipermeable peritoneo de oveja, que al ser muy flexible se expendía al introducir a presión la sangre en el interior. Para evitar esta expansión ideó la técnica de "placas", que consiste en mantener la membrana entre dos placas rígidas que impedían su expansión y controlaban la superficie. Esta técnica de placas fue la primera que permitió trabajar con áreas de difusión efectivas.

1937 es otra fecha histórica para la diálisis, ya que por primera vez se usa en experimentación animal material manufacturado como membrana, ya que en Alemania Thalheimer descubre el uso de un acetato de celulosa, el celofán, para la diálisis de sangre de perro con solución isotónica.

Vemos pues que la etapa experimental de la diálisis toca a su fin al haberse solventado ya los problemas técnicos y haberse demostrado de forma práctica las teorías físico-químicas en las que se basa.

Lola Andreu

## BIBLIOGRAFIA

- J.P. Merrill "The artificial insidney", New England Med. 1952 v. 246 pág. 17-27.
- A.V. Wolf "Artificial Sdiney funtions". Kimetics of hemodiálisis. J. Clin Imest 1951 V. 30 pág. 1062.
- P.T. Mc. Bride "Genesis of the artificial Kidney" Travenol Laboratorios 1979.

# 2.º PREMIO SORIN BIOMEDICA

## 2.ª EDICION

### Determinación de la permeabilidad peritoneal. Estudios cinéticos en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD)

Olga Celadilla, M.<sup>a</sup> Angeles Carballo, Victoria Martínez, Carmen del Olmo y Vicenta Velasco.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria "La Paz" Madrid-34.

#### Introducción

La utilidad de la Diálisis Peritoneal para mantener pacientes urémicos a largo plazo va a venir determinada por sus tasas de morbilidad y mortalidad y por la eficacia del peritoneo como membrana dialítica. Con el desarrollo de la CAPD, que conlleva el contacto continuo con un líquido de diálisis (LD) hipertónico y una incidencia variable de peritonitis (P), se han realizado diversos estudios para determinar la capacidad dialítica peritoneal. Esta puede medirse mediante aclaramientos peritoneales (Cp) (engloba transportes difusivo y convectivo) o mediante coeficiente de transferencia de masas (MTC) o aclaramiento o flujo infinito de LD (estudio cinético del transporte difusivo). La prueba para la obtención de los datos que permiten el cálculo del MTC debe ser realizada con todo cuidado para no introducir errores de medida por una enfermera que conozca los principios básicos de esta determinación.

Con la puesta en marcha de nuestro programa de CAPD, y conocidas las características individuales de cada paciente, hemos realizado un protocolo de cinética peritoneal que nos permita evaluar cada 6-12 meses la membrana peritoneal y asegurar una prescripción adecuada de diálisis.

#### MATERIAL Y METODOS

##### Pacientes

Hemos realizado el protocolo en 35 pts en CAPD (permanencia en programa entre 1 y 35 meses) entre 1 y 4 veces (total 87 estudios). Como controles hemos elegido 15 pts en su primer mes de tratamiento y sin P previas (grupo I), el grupo II lo constituyen 20 pacientes tratados durante una media de 18 meses y con 0-7 P.

##### Protocolo de la prueba

Se realiza la prueba una vez descartada la existencia de P las 4 semanas previas. Los pts acuden al hospital en ayunas, habiendo suspendido los medicamentos hipotensores el día previo y recogido LD y orina de 24 horas (para determinación de tasas de generación de solutos). Se hace infusión i.v. de 5 gr. de Inulina y a la hora se realiza el primer intercambio del día con dos litros de Dianeal 1.5%. Se toman la T.A y el peso antes y después de finalizada la prueba (270 minutos de permanencia intraperitoneal). Se toman muestras de sangre pre, post, y a los 135 minutos y muestras de LD cada 15-30-60 minutos. Una vez finalizado el intercambio se mide el volumen drenado.

Las determinaciones analíticas de Urea, Creatinina y Acido Úrico se

han hecho mediante métodos habituales y las de PTH e Inulina por métodos específicos.

Hemos considerado valorables los cambios en un 204 de aumento o disminución respecto a la media del MTC.

##### Modelo matemático

Está definido por las ecuaciones de transferencia peritoneal de masas (suma de transportes convectivo o ultrafiltración dependiente y difusivo simple) y del principio de conservación de masa (por el cual todo lo que se produce o se pierde o se acumula). Aplicando los valores obtenidos en la prueba a dichas ecuaciones se intenta ajustar a una curva teórica de valores (los que se obtendrían con flujo de LD infinito) y mediante la resolución de las ecuaciones de forma iterativa obtener la incógnita MTC; se utiliza un método computarizado (ordenador IBM).

##### Modelo matemático (Apéndice)

El proceso de la diálisis peritoneal consiste en el intercambio de solutos entre la sangre y el líquido de diálisis a través de una membrana de peculiares características. Los solutos generados por el paciente (alimentos y producción endógena) y acumulados por la falta de función renal, se distribuyen por su organismo en un volumen que podemos

considerar único y constante ( $V_B$ ) y alcanzan una concentración ( $C_B$ ) que puede ser medida. Al otro lado de la membrana se encuentra el líquido de diálisis con un volumen conocido (generalmente 2 litros) ( $V_D$ ) y con una concentración cero inicial ( $C_D$ ) de soluto en estudio; esta concentración ira creciendo progresivamente durante el tiempo de mantenimiento del líquido en peritoneo (éste es el proceso de la transferencia de masas) (MT). Este proceso es cuantificado habitualmente por un simple balance de masas, es decir: diferencia entre lo que existía antes y después de la diálisis, en cuanto a cantidad de un determinado soluto. El fenómeno de la transferencia es más complicado y requiere ser analizado más en detalles; básicamente se produce en base a dos tipos de transporte con influencias diferentes en el resultado final: transporte difusivo (principal implicado en diálisis peritoneal) y transporte convectivo (de escasa transcendencia para la eliminación final de solutos pero de fundamental influencia para el balance de agua a obtener). El transporte difusivo sucede por la existencia de gradientes de concentración entre sangre y líquido de diálisis que facilitan el paso desde aquélla a éste. El convectivo tiene lugar porque existe una alta concentración de glucosa en el compartimento peritoneal que atrae y retiene agua de la sangre; lógicamente, este agua arrastra solutos de la sangre en la misma concentración que en ella se encuentren. Ambos transportes son cuantificables y dependientes de diversas variables:

T. Difusivo =  $MTC (C_B - C_D)$  donde MTC es el coeficiente de transferencia de masas (nuestra incógnita pues representa la medida de la máxima capacidad de difusión peritoneal; es llamada también aclaramiento máximo, por ser calculado considerando un flujo infinito de líquido de diálisis que es la condición que conseguiría el mantenimiento constante de un máximo gradiente). La diferencia entre las concentraciones

(B y D) del soluto representa la cuantificación del gradiente real.

Transporte convectivo: es el producto  $T_R O_U C_B$  donde  $T_R$  es el coeficiente de transmitancia o tamizado peritoneal (medida de la permisividad peritoneal al paso de un determinado soluto; no se modifica como el MTC por el estado de la vascularización peritoneal ni por la cuantía del área peritoneal útil para la transferencia de solutos. Ha sido calculado por Pyle et al para diversos solutos y puede obtenerse en general mediante:

$$T_R = \exp(-0.0609 \times \text{peso molecular}^{1/3})$$

El valor de  $T_R$  empleado ha sido: Urea, creatinina y ácido úrico: 1; Inulina y PTH; 0.34.

$Q_U$ : es la tasa de ultrafiltración producida durante el procedimiento, es decir el volumen de líquido que se ha añadido al infundido. En resumen, la transferencia de masas por el peritoneo será la suma de los dos transportes:

$$\frac{d(V_D C_D)}{dt} = MTC (C_B - C_D) + T_R Q_U C_B$$

Por otra parte sabemos que todo el soluto que existe en un momento en el sujeto (parte izquierda de la siguiente ecuación) depende de lo que genere por unidad de tiempo (G) (t: tiempo), más lo que ya existiera en su sangre ( $C_B V_B$ ), más lo que existiera en el líquido de diálisis ( $C_D V_D$ ), menos lo que perda por su riñón ( $K_R C_B$ ) donde  $K_R$  es el aclaramiento renal de creatinina del sujeto. Es decir:

$$V_D D_D + V_B C_B = Gt = C_B V_B + C_D V_D - K_R C_B$$

si derivamos toda esta ecuación con respecto al tiempo y consideramos constante  $V_B$  y  $C_B$  (derivada igual a cero), esta ecuación se iguala con la de transferencia de masas.

A partir de esta igualdad podemos despejar la concentración en lí-

quido de diálisis para ver de qué y cómo depende y obtenemos:

$$\frac{dC_D}{dt} = \frac{1}{V_D} (\text{alfa}_1 \text{alfa}_2 + \text{alfa}_1 G t - (MTC + Q_U + \text{alfa}_1 V_D) C_D)$$

$$\text{donde } \text{alfa}_1 = \frac{MTC + Q_U T_R}{V_B + K_R t}$$

$$\text{y } \text{alfa}_2 = C_B V_B + C_D V_D$$

De esta manera vemos cómo se puede obtener el  $C_D$  de cada momento conociendo todo lo demás. Así se nos podrían plantear una infinita cantidad de ecuaciones desde  $C_{D_0}$  hasta  $C_{D_n}$  (o último valor).

En todas las ecuaciones MTC sería la incógnita.

Para resolver esta incógnita recurrimos a un método matemático de ajuste de dos curvas; la primera de ellas es la que nosotros hemos obtenido al realizar nuestra prueba y medir seriamente concentraciones en el líquido de diálisis; la segunda será una curva calculada a partir de la primera transferencia (inmediatamente de entrar el líquido al peritoneo se trasfiere el soluto y lo medimos) y será una estimación de lo que debería ser en caso de no saturación progresiva del líquido (aclaramiento máximo o a flujo infinito). Con la última ecuación se obtendrán sucesivos valores teóricos de  $C_D$  que se compararán matemáticamente con los valores reales para calcular el error existente (diferencias entre calculados y hallados) entre ellos. El mejor ajuste de los datos se obtendrá cuando dicho error sea igual a cero (ajuste mediante el método de los mínimos cuadrados). Así el cálculo de los cuadrados de las sucesivas diferencias entre valores podrá derivarse respecto de la única incógnita existente (MTC) e igualarlo a cero; despejando la incógnita obtendremos su valor.

## Resultados

No encontramos diferencias en las propiedades difusivas peritoneales entre los enfermos control (grupo

I) y los que llevaban 18 meses en CAPD (grupo II). Las medidas de MTC de los dos grupos fueron: Urea 20.9 y 18.9; Creatinina 9.6 y 9.49; Acido Úrico 10.02 y 7.72; Inulina 2.1 y 2.3; PTH 1.16 y 0.72 ml/mn respectivamente.

De forma individual en 7 pacientes encontramos variaciones en el MTC. En 3 hubo un aumento (2 pacientes en todos los MTC estudiados) y en 4 pacientes disminución en 1 ó 2 de los MTC. Estos hechos sugieren que la membrana peritoneal no es inmune al paso del tiempo y/o de las infecciones; la calidad y cantidad del cambio a efectos de una o ambas entidades, si fue variable para cada paciente y dentro de cada paciente para cada soluto.

Efecto del primer episodio de peritonitis sobre la cinética del peritoneo:

Fue examinado en 13 pacientes que sufrieron su primer episodio dentro del intervalo de 6 meses entre dos exámenes; diez de los trece mantuvieron alguno de sus MTC intactos (5 en uno, 4 en uno, 3 en tres, 2 en un caso, 1 en cuatro casos); en los otros 3 pacientes todos sus MTC mostraron cambios que además fueron permanentes (es decir, se confirmaron un año después de sucedidos).

Efecto de sucesivos episodios de peritonitis:

Fue estudiado en 12 de los pacientes a lo largo de diferentes periodos de tiempo, pues su incidencia de infecciones fue variable. Tan solo dos de los pacientes no mostraron ningún cambio; el resto sufrió modificaciones en alguno o todos sus MTC. Sólo en tres de este último grupo los cambios fueron permanentes.

Finalmente nos ha llamado la atención la ausencia de relación entre el número de cambios, su permanencia o transitoriedad y su cantidad con el tipo y/o duración de la peritonitis; esto lógicamente habla en favor de la existencia de condiciones individuales para afrontar y responder a la infección del peritoneo, más o menos como existe con otras infecciones a otros niveles orgánicos.

### Discusión

Los estudios publicados sobre el seguimiento de la capacidad dialítica peritoneal muestran un mantenimiento de la misma medida mediante  $C_p$  a los 12 meses para Urea, Creatinina e Inulina y de los MTC a los 14 meses para Urea, Creatinina y Vitamina B-12. Nuestros resultados siguen la misma tendencia al comparar las medias de MTC en los grupos establecidos. Estudios previos de nuestro grupo de seguimiento a los 6 meses no revelaron variaciones significativas en el MTC de pequeñas moléculas (Urea, Creatinina y Acido Úrico) ni de medias moléculas (Inulina y PTH).

Sin embargo se han descrito cambios individuales en la cinética peritoneal que justifican sobradamente realizar el protocolo de cinética cada 6-12 meses. Asimismo dada la posibilidad de obtener altos  $C_p$  a expensas de importantes volúmenes de ultrafiltración sin existir paralelamente altos MTC creemos imprescindible determinar ambos para tener mayor conocimiento de las propiedades de transferencia de masas peritoneales y en último término del proceso dialítico global.

### Conclusiones

La realización de la prueba de cinética peritoneal es un método laborioso pero sencillo que permite valorar la capacidad difusiva peritoneal de una forma segura. Su aplicación a la CAPD contribuirá a asegurar una prescripción de diálisis adecuada.

La ausencia de modificaciones significativas en la transferencia de masas a medio plazo en CAPD a pesar de episodios de P sugieren que la membrana peritoneal puede permitir diálisis efectiva a medio-largo plazo. Serán necesarios más estudios para confirmarlo.

El hallazgo en nuestro estudio de cambios significativos de la capacidad de difusión peritoneal en aislados pacientes obliga a monitorizar este parámetro periódicamente.