

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.^a 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 20% 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 aquella 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 $T_R Q_U C_B$ donde T_R es el coeficiente de trasmittancia 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; Insulina 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:

$$V_D D_D + V_B C_B = G t = C_B V_B + C_D V_D - K_R C_B$$

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 seriadamente 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

l) 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 Urico 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 indomne 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 comprar 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 Urico) 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.