

11262 3
24



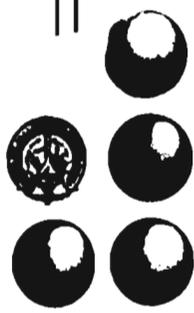
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

Cuantificación de las Pérdidas Proteicas en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria de Acuerdo al Tipo de Transporte de la Membrana Peritoneal y su Modificación con la Reducción de los Tiempos de Estancia del Dializante en la Cavidad Peritoneal

T E S I S
Que para obtener el Grado de
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS
p r e s e n t a

Alfonso Martin Cueto Manzano



INNSZ

México, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**CUANTIFICACIÓN DE LAS PÉRDIDAS PROTEICAS EN DIÁLISIS
PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA DE ACUERDO AL TIPO DE
TRANSPORTE DE LA MEMBRANA PERITONEAL Y SU MODIFICACIÓN
CON LA REDUCCIÓN DE LOS TIEMPOS DE ESTANCIA DEL
DIALIZANTE EN LA CAVIDAD PERITONEAL.**

Tesis que para obtener el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

presenta

Alfonso Martín Cueto Manzano

División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

Tutor Ricardo Correa Rotter
 Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
 Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán
 México, D F

Cotutor Gerardo Gamba
 Médico Adscrito del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
 Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán
 México, D F

A Lupita.

A mis padres.

Agradecimientos.

Mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas, sin las cuales no hubiera sido posible la realización de este trabajo

Dr. Ricardo Correa Rotter.

Dr. Gerardo Gamba Ayala.

Dra. Marcela Abasta Jiménez

Enfermera Josefina Loredo

Enfermera Rosa Taxis

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.	1
II. MORFOLOGÍA PERITONEAL.	2
A Endotelio capilar	3
B Intersticio peritoneal	3
C Mesotelio	4
D Linfáticos peritoneales	4
I. FISIOLÓGÍA PERITONEAL.	5
A. Transporte de solutos y líquido	5
1 Difusión	5
2 Convección	6
3 Ultrafiltración y osmosis transperitoneal.	6
4. Reabsorción linfática.	7
5 Papel de la carga eléctrica.	7
6 Otros factores que influyen en el transporte de solutos y líquido en la DP	8
a) Superficie peritoneal efectiva y flujo sanguíneo peritoneal	8
b) Flujo del dializante	8
c) Capas de líquido estacionario	8
d) Efectos de medicamentos	9
I. MEDICIÓN DEL TRANSPORTE DE SOLUTOS Y LÍQUIDO EN LA DIÁLISIS PERITONEAL.	9
D Transferencia neta de masa	9
E Aclaramiento o depuración plasmática	10
F Coeficiente de transferencia de masa por área	10
G Coeficientes dializado/plasma	10
V. EL LÍQUIDO DE DIÁLISIS PERITONEAL: SUS EFECTOS SOBRE LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS PERITONEALES.	14
A Biocompatibilidad del líquido de diálisis	14

B Nuevas soluciones de diálisis	16
VI. DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA EN LA DPCA.	16
F Factores asociados a desnutrición proteico-calórica en DPCA	16
G Relación entre las pérdidas de proteínas a través del peritoneo y la desnutrición proteico-calórica en la DPCA.	17
VII. MORBI-MORTALIDAD EN DPCA: PAPEL DE LA DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA Y LA ADECUACIÓN DE LA DIÁLISIS.	19
A Cuantificación de la prescripción de diálisis: los índices de los solutos pequeños.	20
1. Papel de la PEP.	20
2. Depuración dialítica de solutos.	21
3. Depuraciones semanales normalizadas	21
VIII. ABORDAJE TERAPÉUTICOS PARA MODIFICAR EL ESTADO DE NUTRICIÓN DE LOS PACIENTES EN DPCA.	22
IX. JUSTIFICACIÓN.	24
X. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	24
XI. OBJETIVOS.	25
XII. HIPÓTESIS.	25
XIII. PACIENTES Y MÉTODOS.	26
FASE I.	26
A Criterios de inclusión.	26
B Criterios de exclusión	26
C Criterios de eliminación	26
D Descripción de la PEP	27

FASE II.	29
MANIOBRA A.	30
MANIOBRA B.	30
MANIOBRA C.	30
XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	31
XV. CONSIDERACIONES ÉTICAS.	32
XVI. RESULTADOS DE LA PRIMERA FASE.	33
P. Características generales de la muestra	33
Q. Resultados de las pérdidas peritoneales de proteínas	35
R. Resultados de correlación: análisis univariado	39
S. Resultados de asociación: análisis multivariado	43
XVII. RESULTADOS DE LA SEGUNDA FASE.	45
XVIII. DISCUSIÓN.	50
XIX. CONCLUSIONES.	56
XX. APÉNDICE 1. Definiciones operacionales	57
XXI. APÉNDICE 2. Fórmulas generales	59
XXII. APÉNDICE 3. Cálculo del tamaño de la muestra	60
XXIII. BIBLIOGRAFÍA.	61

I. INTRODUCCIÓN.

La diálisis peritoneal (DP) es una modalidad ampliamente aceptada de terapia substitutiva de la función renal. Los inicios de la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) se remontan a 1976, cuando *Popovich* y *Moncrief* informaron los resultados obtenidos en un paciente con lo que denominaron *técnica de diálisis de equilibrio peritoneal*¹. En 1978 se describió la primera experiencia en 9 pacientes con esta nueva técnica de tratamiento dialítico y se acuñó el término DPCA². Posteriormente aparecieron múltiples informes en la literatura, y la intensa investigación desarrollada en torno suyo la han ubicado definitivamente como una modalidad terapéutica para la insuficiencia renal crónica terminal.

Al final de 1993 se estimaba que 535,100 pacientes en todo el mundo se mantenían en diálisis, y de éstos, cerca de 80,000 estaban en alguna forma de DP crónica³. De 1991 a 1992, la población mundial en hemodiálisis (HD) crónica creció 9%, mientras que la de DP crónica creció 16%. Si bien la mayoría de los pacientes en DP crónica están en DPCA, el empleo de técnicas automatizadas como la DP intermitente nocturna o la DP cíclica continua van en aumento³. En México la inmensa mayoría de pacientes en diálisis crónica se encuentran en DP (Figura 1) y sólo un pequeño porcentaje en HD. En mayo de 1996 había aproximadamente 15,000 pacientes en diálisis crónica en las instituciones hospitalarias públicas de nuestro país; de estos pacientes, el 64% estaba en DPCA, el 17% en DP intermitente, el 5% en DP automatizada y 14% en HD (Figura 2) (información proporcionada por fuentes comerciales). En el aumento en la preferencia a usar DPCA han jugado un papel importante algunos factores no médicos como: cuestiones económicas, situaciones relacionadas al estilo de vida y factores geográficos⁴; sin embargo, otros factores como el haber logrado una sobrevida similar a la observada en HD^{3,6}, sitúan a la DP como una eficaz opción de tratamiento substitutivo de la función renal.

No obstante la gran aceptación que ha tenido la DPCA en todo el mundo, esta modalidad dialítica no está exenta de problemas. Un hecho frecuentemente asociado a la DPCA es la desnutrición proteico-calórica, fenómeno adverso que en fechas recientes ha atraído importantemente la atención de la comunidad nefrológica. Múltiples estudios han informado una alta prevalencia de desnutrición proteico-calórica en pacientes en diálisis, tanto hemo como peritoneal^{7,12}. Más importante aún es que la desnutrición constituye un importante factor de riesgo para morbi-mortalidad de los pacientes en diálisis^{13,14}.

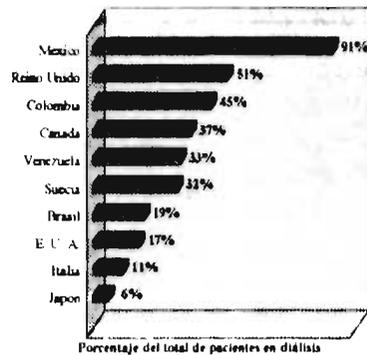


Figura 1. Porcentaje de utilización de la diálisis peritoneal alrededor del mundo a finales de 1992. Modificada de la referencia 3.

En México prácticamente no hay información acerca de la prevalencia de desnutrición en DPCA. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", se encontró una alta frecuencia de desnutrición proteico-calórica en una muestra de 90 pacientes en DPCA¹⁵ (82% tenía algún grado de desnutrición). La anterior es una de las más altas frecuencias de desnutrición informadas en la literatura⁷⁻¹², pero aun más importante es el hecho de que la mayor parte de los pacientes presentaban niveles de desnutrición moderada (24%) y grave (38%), patrón justamente opuesto al observado en las series extranjeras^{9,10}.

Antes de definir las relaciones existentes entre DPCA y desnutrición, es necesario hacer un repaso de la estructura y función del peritoneo. La información siguiente pretende definir los aspectos fundamentales que permiten el transporte de moléculas y líquido a través del peritoneo, lo que a su vez puede verse implicado en el desarrollo de desnutrición proteico-calórica.

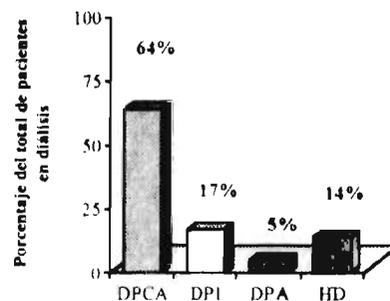


Figura 2. Utilización de las diferentes modalidades de diálisis crónica en nuestro país en mayo 1996 (fuentes comerciales). DPCA diálisis peritoneal continua ambulatoria, DPI diálisis peritoneal intermitente, DPA diálisis peritoneal automatizada, HD hemodíalisis.

II. MORFOLOGÍA PERITONEAL.

El peritoneo cubre la superficie interna de la pared abdominal (peritoneo parietal) y la mayoría de las vísceras (peritoneo visceral) (Figura 3). Debido a su extensa superficie (1-2 m² en adultos¹⁶) y a su alta capilarización y circulación sanguínea, el peritoneo se

puede utilizar como una membrana endógena de diálisis para remover toxinas uremicas y liquido en la insuficiencia renal crónica. La membrana peritoneal (MP) es una compleja estructura que comprende al menos 3 capas anatómicas a) las paredes y membranas basales de los capilares peritoneales y mesentéricos, b) el intersticio, y c) el mesotelio (Figura 4)

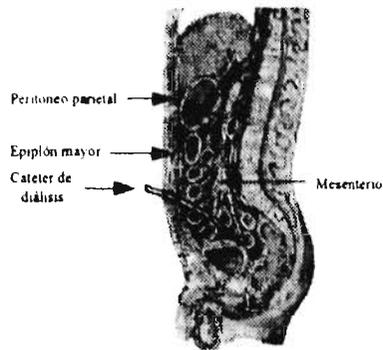


Figura 3 Corte sagital de la cavidad y vísceras abdominales recubiertas por la extensa membrana peritoneal

A. Endotelio capilar. El endotelio y el intersticio constituyen las barreras funcionalmente más importantes para el paso de solutos a uno y otro lado de la MP. En la microcirculación peritoneal se han identificado los 2 tipos de endotelio observados en otros sitios: continuo y fenestrado¹⁷, aunque la densidad del último tipo es mucho menor y su papel exacto no está completamente claro. El plasmalema luminal está recubierto de glucocalix¹⁸, que junto con la membrana basal subendotelial, posee cargas eléctricas negativas^{18,19} y contribuyen a la regulación del transporte de moléculas²⁰. Al ser eliminadas dichas cargas negativas (p. ej. durante una peritonitis infecciosa²¹) pudiera ocasionarse pérdida

notable de proteínas en el dializado. En las células endoteliales existe gran actividad de transporte, como puede interpretarse por la gran cantidad de vesículas endoplásmicas¹⁹.

Las sustancias liposolubles (CO_2 y O_2) atraviesan directamente el plasmalema endotelial, el agua²² lo hace en cierto grado a través de poros ultra-pequeños (radio 2-4 Å). Los dos mecanismos anteriores constituyen la vía transcelular. La principal ruta de intercambio transcapilar de agua y solutos pequeños es a través de las uniones intercelulares, comúnmente llamadas "poros pequeños" (40-55 Å)²³, que conforman la vía paracelular. Desde el descubrimiento de las vesículas plasmalémicas, se postuló que la mayoría del transporte de las moléculas grandes se daba por este mecanismo conocido como transcitosis²³. Aunque actualmente se asume que el transporte de macromoléculas ocurre a través del sistema de "poros grandes" (~250 Å)²⁴, aún permanece en debate si es la convección o la difusión su principal mecanismo de transporte durante la DP. Lo expresado en las líneas anteriores constituye el llamado "modelo de tres poros" de permeabilidad capilar que intenta explicar el transporte a través de la MP.

B. Intersticio peritoneal. El tejido submesotelial contiene fibroblastos, mastocitos, macrófagos, y ocasionalmente monocitos y precursores de células mesoteliales, embebidos en una matriz intersticial de 2 fases: gel (principalmente condicionada por mucopolisacáridos proteoglicano y ácido hialurónico) y sol²⁵. La difusión de solutos es

menor que en el líquido libre debido a la disposición de la fase rica en coloide y su interacción con los solutos²⁶. Las macromoléculas se restringen a un volumen intersticial mucho menor que las moléculas pequeñas, debido a un mecanismo de "exclusión o atrapamiento"²⁷. La difusión parece el mecanismo de transporte intersticial predominante para solutos pequeños, mientras que la convección lo es para los grandes^{26,27}.

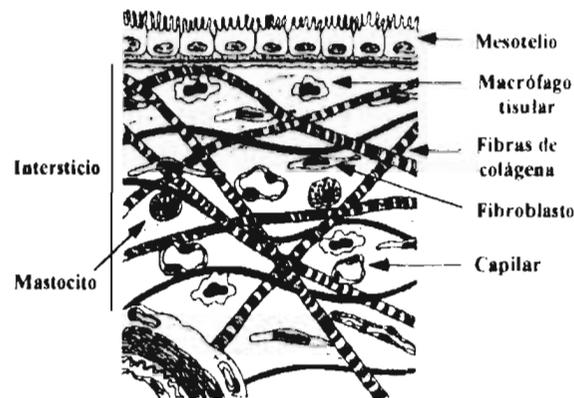


Figura 4 Diagrama esquemático de la histología de la membrana peritoneal

C. Mesotelio. La cara luminal del mesotelio tiene numerosas extensiones citoplasmáticas (microvellos) que aumentan notablemente su superficie. Se encuentra cargado negativamente y contiene numerosas vesículas plasmalémicas²⁸. En el citoplasma hay abundantes cuerpos lamelares (de Weibel-Palade) que contienen fosfatidilcolina, la cual es liberada por exocitosis de manera similar que en los neumocitos tipo II²⁹. La fosfatidilcolina juega un papel importante en el mantenimiento de la ultrafiltración durante la DPCA interactuando con los linfáticos subdiafragmáticos³⁰. El mesotelio reduce la fricción entre las vísceras al proporcionar una superficie suave y constantemente lubricada, y no parece ofrecer gran resistencia al transporte de solutos pequeños o grandes a través de la MP³¹.

D. Linfáticos peritoneales. El drenaje linfático de la cavidad peritoneal ocurre principalmente por los vasos linfáticos localizados en el peritoneo subdiafragmático³². En la región subdiafragmática existen unas estructuras denominadas lagunas linfáticas terminales, separadas de la cavidad peritoneal sólo por una delgada capa de células mesoteliales. Entre estas células existen hendiduras (estomas de von Recklinghausen), a través de las cuales pueden pasar partículas hasta del tamaño de los eritrocitos, para posteriormente ser transportadas a la sangre vía linfáticos retroesternales y el conducto linfático derecho³¹.

III. FISIOLÓGIA PERITONEAL.

El peritoneo es una compleja estructura que tiene vías de intercambio en paralelo, así como resistencias en serie al flujo de sustancias. Para conocer adecuadamente los procesos de transporte que rigen el intercambio de solutos y líquido entre la sangre y la cavidad peritoneal, todas estas resistencias y vías de intercambio deben ser consideradas.

En individuos normales la dinámica del líquido peritoneal está determinada, al igual que en la microcirculación de cualquier otro órgano, por las fuerzas de Starling³⁴. Existe un pequeño gradiente de presión en el lado arterial del capilar peritoneal que se invierte en el extremo venoso. Una pequeña parte del ultrafiltrado del plasma permanece en el intersticio o puede pasar a la cavidad peritoneal, pero el equilibrio final del líquido se logra gracias al papel de los linfáticos, que mantienen constante la cantidad del líquido peritoneal (alrededor de 100 mL^{34,35}). En la DP, al infundir solución de diálisis (SD) también ocurre difusión de solutos del plasma al peritoneo y viceversa, hasta que se logra un equilibrio entre los 2 compartimientos según el gradiente de concentración electroquímica³⁶. Asimismo, el movimiento de líquido a través de la MP dependerá de la osmolalidad de la SD infundida y la tasa de reabsorción por los linfáticos peritoneales. Estos 3 procesos: difusión, ultrafiltración y reabsorción linfática, gobiernan la DP³⁶.

A. Transporte de solutos y líquido.

El transporte de solutos entre la sangre y la cavidad peritoneal se lleva a cabo mediante la difusión y la convección (Figura 5).

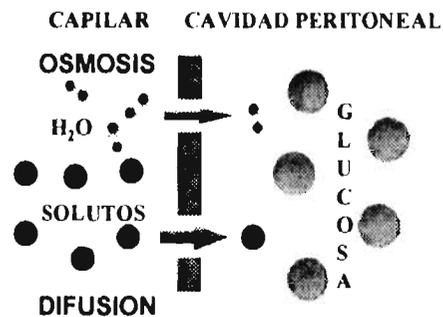


Figura 5 Representación esquemática de los mecanismos que gobiernan el transporte de solutos y líquido a través del peritoneo.

I. Difusión El transporte por difusión a través de una membrana es regido por la diferencia en la concentración del soluto a cada lado de la membrana y ocurre en la dirección del gradiente electroquímico. Si el transporte de un soluto no es restringido,

la tasa de transferencia de ese soluto (J_s) es directamente proporcional al gradiente de concentración (ΔC), a la constante de difusión del soluto (D) y a la superficie disponible para la difusión (A), e inversamente proporcional a la distancia efectiva para la difusión (Δx) (1ª ley de Fick de la difusión)

$$J_s = \frac{D}{\Delta x} \cdot A \Delta C$$

La difusión de un soluto se ve influida por su tamaño³⁷ y su carga eléctrica³⁸. El grado de permeabilidad a un soluto, expresado como el coeficiente de permeabilidad (S), es muy cercano a la inversa del coeficiente de rechazo de Staverman (σ) $S \approx 1 - \sigma$. Por lo tanto, $S = 1$ indica el paso de un soluto a través de la membrana sin restricción alguna (p. ej. el agua), en cambio $S = 0$ supone impermeabilidad total al soluto (p. ej. una macromolécula). El S expresa siempre la relación existente entre un soluto y una membrana, ya que las características de ésta son las determinantes de la permeabilidad para aquél. El coeficiente de rechazo σ no es fácil de determinar, y sólo se ha calculado el de algunos solutos de manera indirecta y poco satisfactoria³⁸.

2. **Convección.** Siempre que un soluto pueda atravesar los poros endoteliales, una cantidad variable de él será arrastrada por el agua ultrafiltrada desde los capilares peritoneales. La convección de un soluto es un fenómeno pasivo y su magnitud depende de la tasa de ultrafiltración, el promedio de la concentración del soluto a ambos lados de la membrana y el σ del soluto. La importancia de la convección radica en que contribuye aproximadamente con 16% del aclaramiento de solutos pequeños⁴⁰ y en una proporción importante en el de moléculas medianas.

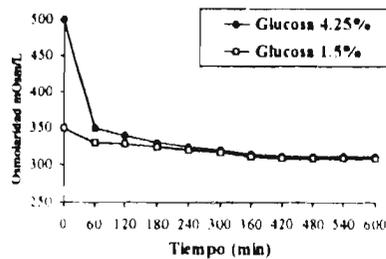


Figura 6. Cambios de osmolaridad intraperitoneal observada con el empleo de soluciones de diálisis con concentración de glucosa al 1.5% y 4.25; en ambos casos existe una disipación rápida de la osmolaridad (adaptada de la referencia 39).

3. **Ultrafiltración y osmosis transperitoneal.** La ultrafiltración (UF) en DP se define como el paso de líquido desde los capilares a la cavidad peritoneal. Puesto que en la insuficiencia renal aguda o crónica es necesario compensar la falta de diuresis, es necesario agregar un agente osmótico a la SD a fin de conseguir una UF positiva (volumen drenado mayor que el volumen infundido) y así contribuir al balance negativo de líquidos en el paciente. Para que un soluto sea osmoticamente

activo no debe atravesar la membrana, o hacerlo difícilmente. Si una molécula atraviesa la membrana, aunque sea parcialmente, su poder osmótico será menor. La capacidad

osmótica de una sustancia se define como el σ , correspondiéndole un valor de 1 si es completamente rechazada por la membrana (por lo tanto su capacidad osmótica será máxima). Un valor σ de 0 refleja una incapacidad total de la membrana para impedir el paso de un soluto, lo cual representa también una incapacidad del soluto para generar osmosis. En el paciente urémico, las sustancias osmóticamente más importantes son la albúmina y el resto de proteínas plasmáticas³⁹, que por su alto σ logran una presión coloidosmótica de 22.3 ± 2.62 mmHg⁴¹, la urea, aunque en altas concentraciones plasmáticas, difunde fácilmente a través de la MP ($\sigma \approx 0.2$) por lo que no es un soluto osmóticamente activo³⁹. La glucosa administrada en la SD, a pesar de tener un σ bajo (≈ 0.3)³⁹, genera suficiente fuerza osmótica para ser útil en la DP. El peritoneo no es una membrana semipermeable perfecta (que permita el paso de agua pero no de solutos), por lo que la glucosa es fácilmente transferida por difusión al plasma. Esta desaparición de la glucosa del dializante, junto con el efecto de dilución causado por la UF desde el intersticio y los capilares peritoneales, progresivamente disminuye la osmolalidad de la SD hasta igualarse con la del plasma a las 4 y 8 h, cuando se emplean soluciones al 1.5 y 4.25%, respectivamente (Figura 6)³⁹.

4. **Reabsorción linfática.** En los últimos años ha quedado claro el papel de los linfáticos en la DP. Existe mayor información del papel de los linfáticos subdiafragmáticos sobre los volúmenes peritoneales y la depuración de solutos⁴², que de los linfáticos del intersticio peritoneal. La acción de los linfáticos no está sujeta a las leyes de la microcirculación peritoneal, y depende principalmente de los movimientos respiratorios del diafragma⁴³. Gracias a su sistema valvular, el drenaje linfático siempre es en una sola dirección (desde la cavidad abdominal hacia los capilares peritoneales). La reabsorción linfática es isoosmótica, no depende ni condiciona variación de la concentración del líquido peritoneal y constituye la principal vía de transporte de partículas grandes ($> 20,000$ daltones)⁴³. Aunque existe controversia en cuanto a la tasa de reabsorción linfática, generalmente se acepta que el flujo por los linfáticos es constante durante la DP⁴⁴, pero aumenta cuando a su vez se incrementa la presión hidrostática, el volumen intraabdominal⁴⁵ o con la posición supina⁴³.
5. **Papel de la carga eléctrica.** Como se ha mencionado previamente, tanto las células endoteliales, como las mesoteliales y el intersticio, poseen una alta densidad de cargas eléctricas negativas, las cuales teóricamente afectarían el transporte de las moléculas cargadas negativamente^{38,46,47}. Aunque el transporte peritoneal es gobernado principalmente por el endotelio y el intersticio, el efecto global de esta membrana, respecto a la carga eléctrica, es altamente variable. No obstante, parece claro que esta limitación adicional al paso de sustancias cargadas negativamente se aplica sólo a las macromoléculas y su correspondiente vía de transporte, los denominados poros grandes²⁷. Así, la albúmina (cargada negativamente a pH neutro) tiene un transporte desde la sangre a la cavidad peritoneal, más restringido a través de poros con carga negativa, que lo predicho a través de poros sin revestimiento de carga eléctrica²⁴.

6. Otros factores que influyen sobre el transporte de solutos y líquido en la DP.
Otros factores que afectan el transporte de solutos y líquido en DP son los siguientes

- a) Superficie peritoneal efectiva y flujo sanguíneo peritoneal.** La superficie peritoneal efectiva está determinada por el área de la membrana en contacto con la SD y el número de capilares perfundidos. En pacientes en DP el flujo capilar peritoneal promedio es de 75 a 100 mL/min^{48,49}, y su regulación está determinada por factores intrínsecos y extrínsecos. La regulación intrínseca está mediada por factores metabólicos, miogénicos y sustancias producidas localmente⁵⁰. Los factores extrínsecos son principalmente la inervación simpática y las sustancias vasoactivas circulantes, como catecolaminas, vasopresina y angiotensina II⁵⁰. La estimulación adrenérgica α causa vasoconstricción, mientras que la β ocasiona vasodilatación. La vasopresina y la angiotensina II causan vasoconstricción generalizada con mayor reducción del flujo sanguíneo mesentérico⁵¹. En animales y en estudios *in vitro*, la administración de SD hipertónica y/o con pH ácido causa vasodilatación⁵². Los efectos vasoactivos de los dializantes comerciales que contienen glucosa parecen ser mayores durante los primeros momentos de su permanencia en la cavidad peritoneal, cuando la osmolalidad es mayor y el pH menor⁵³. La histamina puede tener un efecto en la superficie peritoneal efectiva y/o en la permeabilidad intrínseca a macromoléculas⁵⁴. Existen evidencias de que las prostaglandinas (6-ceto-PGF_{1 α} , PGE₂, PGF_{2 α} , TXB₂ y 13,14-dihidro-15-ceto-PGF_{2 α} ⁵⁵) y citocinas (TNF α ⁵⁶, IL-1⁵⁷, IL-6 e IL-8⁵⁸) se producen localmente en el peritoneo; se han encontrado notablemente elevadas en el dializado de pacientes con peritonitis⁵⁵⁻⁵⁸. El ácido araquidónico y las prostaglandinas vasodilatadoras ocasionan un incremento en la superficie peritoneal efectiva, mientras que la PGF_{2 α} vasoconstrictora la disminuye⁵⁹.
- b) Flujo del dializante.** En la DP intermitente se utilizan frecuentemente ciclos en los que 2 L de SD al 1.5% logran un drenaje de 2,100 o 2,200 mL durante un periodo de 70 minutos (10 min infusión / 30 min de estancia en cavidad / 20-30 min de drenado), lo que traduce una velocidad de flujo de aproximadamente 30 mL/min. Puesto que la urea no alcanza el completo equilibrio durante estos breves tiempos de estancia, el aclaramiento de urea por recambio es de 18-20 mL/min⁶⁰. En DPCA el flujo peritoneal puede aumentarse empleando SD de 3 L; también puede intentarse recambiar sólo una parte del volumen peritoneal, con lo que un volumen residual continúa con el proceso de diálisis y se evitan periodos con escaso líquido intraperitoneal en los que la eficacia dialítica es casi nula. Con este sistema llamado *diálisis en marea*, se obtienen aclaramientos de urea de 30-40 mL/min.
- c) Capas de líquido estacionario.** Cuando existen 2 soluciones con diferentes concentraciones separadas por una membrana, se forma una capa de líquido remansado adyacente en ambos lados de la membrana. Estas capas de líquido estacionario pueden afectar la difusión y convección a través de una membrana, y de hecho se consideran

como verdaderas resistencias, una situada adyacente al endotelio y la otra adyacente al mesotelio

d) Efecto de medicamentos. Varios medicamentos pueden alterar el transporte de solutos y agua en la MP. Muchas veces su mecanismo de acción es afectando la circulación peritoneal, pero otras lo que se afecta es la permeabilidad de la MP o la función linfática. La mayoría de los medicamentos tienen alguna acción solo si se administran intraperitonealmente, y no siempre los resultados son satisfactorios. Entre los medicamentos que pueden causar aumento del transporte de solutos se encuentran isoproterenol, nitroprusiato, dipiridamol, catecolaminas, péptidos gastrointestinales (secretina y glucagón), algunos vasodilatadores (diazóxido, tolazolina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, calcioantagonistas y prostaglandinas vasodilatadoras⁶⁰. Entre los que pueden aumentar la UF: dopamina, secretina, anfotericina B, calcioantagonistas, clorpromacina, fosfatidilcolina y neostigmina⁶⁰.

IV. MEDICIÓN DEL TRANSPORTE DE SOLUTOS Y LÍQUIDOS EN LA DIÁLISIS PERITONEAL.

Para lograr el objetivo primario de la DP es indispensable que los mecanismos de transporte (difusión, convección y UF) se mantengan adecuadamente. No obstante, la MP, al ser una **membrana viva** compuesta de diferentes capas que actúan como membranas independientes, presenta gran variabilidad interpaciente en el transporte de solutos y líquido (si bien se observa una gran consistencia intrapaciente). Para entender mejor estos procesos, se han desarrollado diferentes métodos de evaluación de la permeabilidad peritoneal. Algunos de ellos se mencionan a continuación:

A. Transferencia neta de masa. La transferencia neta de masa es la cantidad de soluto que se retira del organismo en un recambio o en un tiempo determinado⁶⁰. Es el producto de la concentración del soluto por el volumen retirado, es decir, el drenado peritoneal. La tasa de transferencia de masa (m') se relaciona con el tiempo y se expresa como mg, mmol o mEq por minuto o por hora⁶¹:

$$m' \text{ (mg/min)} = \frac{C_{de} \cdot V_e}{t}$$

donde C_{de} es la concentración del soluto en el dializado, V_e el volumen drenado (mL) y t el tiempo. Esta tasa no informa mucho de la permeabilidad peritoneal, puesto que la cantidad de la sustancia eliminada depende de la diferencia de concentración entre el plasma y el dializado.

B. Aclaramiento o depuración plasmática. La depuración es un índice de frecuente uso clínico. Representa la cantidad de plasma depurada o limpiada de una sustancia por unidad de tiempo. Se calcula dividiendo la cantidad de soluto extraído por unidad de tiempo entre la concentración media de soluto en plasma, lo que expresa la eficacia de extracción del soluto, independientemente de su concentración plasmática⁶⁰

$$\text{Depuración (mL/min)} = \frac{(C_{de} / V_e) / t}{(C_{bi} + C_{be}) / 2}$$

o:

$$\text{Depuración (mL/min)} = \frac{(C_{de} / C_{be}) V_e}{t}$$

donde C_{bi} es la concentración plasmática del soluto al inicio del recambio (mg/mL) y C_{be} al final. El aclaramiento de sustancias con mayor concentración en el peritoneo, como la glucosa (cuyo transporte lleva dirección peritoneo-plasma), se expresa

$$\text{Depuración (mL/min)} = \frac{(C_{de} / C_{di}) V_e}{t}$$

donde C_{di} es la concentración del soluto en el dializante al inicio del intercambio

El aclaramiento promedio, aunque independiente de la concentración plasmática, está influido por el área efectiva de la MP, el flujo sanguíneo, el flujo de dializado, las características físicas del dializante, la distribución del soluto, las capas de fluido adyacentes al endotelio y mesotelio y las características propias de la membrana⁶¹

C. Coeficiente de transferencia de masa por área. El coeficiente de transferencia de masa por área (CTMA) es un concepto que incorpora la superficie de la MP al aclaramiento de un soluto al inicio de un recambio, considerando que esto ocurre primariamente en función de la permeabilidad difusiva del peritoneo⁶². Este coeficiente representa el aclaramiento peritoneal máximo al tiempo 0 (es decir es la inversa de la resistencia peritoneal al paso del soluto) sin considerar la influencia de la convección ni la concentración plasmática del soluto. Al ser independiente de la modalidad de diálisis, representa el mejor parámetro de evaluación del transporte peritoneal de solutos⁶⁰. Su cálculo requiere complejos modelos matemáticos, múltiples muestreos y complicados sistemas de computación⁶¹, que ha impedido su amplia difusión en la clínica.

D. Coeficientes dializado/plasma. Estas relaciones o razones aritméticas se calculan dividiendo la concentración de un soluto en el dializado entre su concentración plasmática (relaciones D/P). Estas relaciones permiten trazar curvas a través del tiempo y establecer comparaciones inter e intrapaciente, obviando las diferencias de las

concentraciones absolutas. La *Prueba de Equilibrio Peritoneal (PEP)* es la prueba más ampliamente utilizada para evaluar la capacidad de transporte peritoneal para solutos de bajo peso molecular. En la década pasada, *Twardowski* y colaboradores⁶⁴ estandarizaron esta prueba, en la que se calculan las relaciones D/P de solutos como creatinina, urea y electrolitos, y en el caso de la glucosa, las relaciones de su concentración en el dializado/concentración en el dializado inicial (D/D_0), durante un periodo de 4 horas (tiempo de estancia de la SD en la cavidad abdominal similar al que se emplea en un esquema "estándar" de DPCA) (Figura 7) En este mismo lapso se evalúa también la UF. Una vez calculadas estas relaciones, se clasifica al paciente en uno de 4 tipos de transporte peritoneal: alto, promedio alto, promedio bajo y bajo. La delimitación de estos tipos de transporte peritoneal se hace considerando el promedio de las D/P, la desviación estándar (DE) y los valores mínimo y máximo, de tal suerte que en el caso de la creatinina, el transporte promedio alto se ubica entre la media + 1 DE, el alto entre + 1 DE y el valor máximo, el promedio bajo entre la media - 1 DE, y el bajo entre - 1 DE y el valor mínimo. La PEP permite conocer la velocidad con que se establece un equilibrio dializado/plasma de solutos a través de la MP. Su sencillez, su correlación con determinaciones más complejas^{65,66} y sus implicaciones diagnósticas y pronósticas⁶⁷, la han colocado como la prueba de transporte peritoneal de mayor empleo en la clínica.

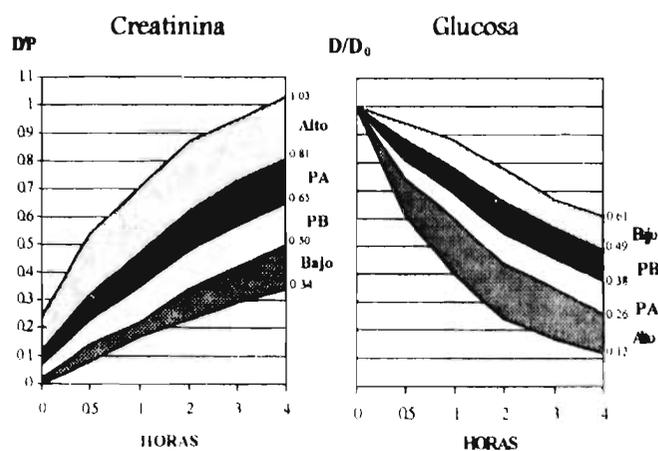


Figura 7. Valores de referencia de la prueba de equilibrio peritoneal estandarizada por Twardowski y colaboradores (referencia 64)

En el INNSZ hemos validado esta prueba y se han establecido valores de referencia propios (Figura 8)⁶⁸. Nuestros resultados no son significativamente diferentes de los descritos por *Twardowski* y colaboradores, lo que apoya la reproducibilidad de la prueba, previamente demostrada en modelos animales y en humanos^{64,69}.

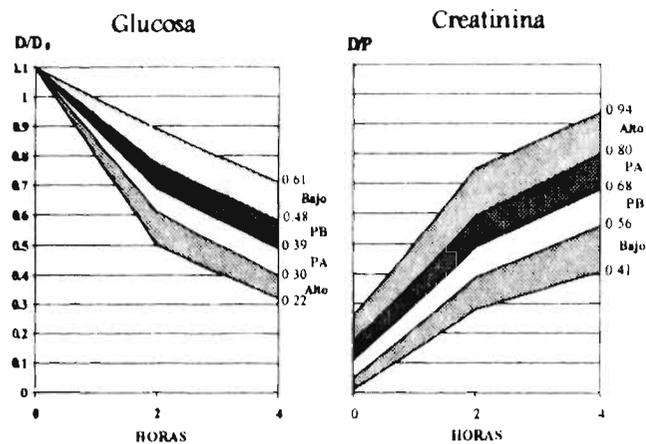


Figura 8. Valores de referencia obtenidos de 107 pruebas de equilibrio peritoneal, realizadas en 86 pacientes en DPCA del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (referencia 68).

El tipo de transporte peritoneal tiene claras implicaciones clínicas: los pacientes con transporte alto alcanzan el equilibrio D/P en corto tiempo, pero con tiempos de estancia prolongados presentan gran absorción de glucosa de la SD, por lo que al disiparse el gradiente osmótico disminuye notablemente el volumen de UF. Estos pacientes frecuentemente requieren de SD hipertónicas para incrementar el gradiente osmótico y corregir la sobrecarga hídrica e hipertensión arterial que habitualmente presentan^{64,69,70}. Son precisamente estos últimos problemas, los que pueden ocasionar eventualmente que los pacientes con transporte alto sean transferidos a HD. Los transportadores promedio alto generalmente tienen eficiencia dialítica y UF adecuadas con la prescripción estándar, aún cuando pierdan su función renal residual, la cual en pacientes en DP ayuda substancialmente a la depuración total de solutos y al balance hídrico. Estos pacientes han sido considerados los candidatos ideales para la DPCA^{64,69}, y junto con los pacientes con transporte alto son candidatos para intercambios dialíticos de tiempo corto (dialisis peritoneal nocturna o diurna) para mejorar su UF, alcanzando la misma depuración media de solutos/semana que otros pacientes con DPCA habitual que tienen otro tipo de

⁶⁸Ver Apéndice 1. Definiciones operacionales, p. 56

transporte⁷⁰ El grupo de transportadores promedio bajo, y particularmente los de tipo bajo, alcanzan el equilibrio D/P en un mayor tiempo, por lo que para una adecuada depuración de solutos requieren mayor tiempo de estancia del dializante en la cavidad abdominal, de una mayor cantidad de SD o de combinaciones de DPCA con diálisis peritoneal nocturna^{64,67}. Estos pacientes están predispuestos a desarrollar síntomas de diálisis inadecuada conforme pierden su función renal residual, sobre todo si poseen una superficie corporal grande (en DP la función renal residual contribuye significativamente a la depuración total de solutos de cualquier tamaño una tasa de filtración glomerular de 1 mL/min equivale a una depuración semanal de 10 L, lo cual, para un soluto pequeño como la creatinina, representa 20-25% de la depuración total semanal⁷⁷) Por otro lado, al absorber lentamente la glucosa del dializante, estos transportadores lentos mantienen por largo tiempo el gradiente osmótico, lo que genera una UF sostenida, y por ende no presentan problemas de retención hídrica^{64,67,71}. Una interpretación clínica de los tipos de transporte peritoneal se expresa de manera simplificada en la Tabla 1.

Tabla 1. Interpretación clínica de los tipos de transporte peritoneal de acuerdo a los resultados de la PEP

Tipo de transporte	Eficiencia dialítica	Ultrafiltración
Alto	++++	+
Promedio alto	+++	++
Promedio bajo	++	+++
Bajo	+	++++

En la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha, no se han encontrado diferencias en el tipo de transporte peritoneal en adultos respecto a edad, sexo o presencia de diabetes mellitus^{64,72,73}. No obstante, se acepta que la tasa de transporte peritoneal es mayor en los niños (específicamente los lactantes)⁷⁴. El resultado de la PEP es muy consistente cuando es realizado en diferentes ocasiones dentro de un intervalo corto^{64,65}. Sin embargo, aún no se conocen bien los cambios en el resultado de la prueba (o en el tipo de transporte peritoneal) a largo plazo. Algunos autores han informado cambios en la velocidad de transporte a través del tiempo^{66,75,77}, mientras que otros no^{65,73,78}. Aún en aquellos estudios en los que se ha encontrado cambio en el tipo de transporte, no se ha identificado ninguna influencia de factores tales como edad, sexo, diabetes mellitus, episodios de peritonitis infecciosa no complicada o tiempo en diálisis.

Algunos investigadores recomiendan la realización de la PEP al inicio de la DP con fines diagnósticos y pronósticos⁶⁴, pudiendo inclusive repetirla en diferentes ocasiones

como parte del seguimiento. Puesto que el catéter y la SD pueden producir fenómenos irritativos poco tiempo de haberse iniciado la DP, nosotros realizamos la primera prueba al menos 1 mes después de haberse instalado el catéter. Debido a que en nuestros pacientes no hemos encontrado cambios significativos en el tipo de transporte a través del tiempo, sólo repetimos nuevas pruebas cuando hay indicios clínicos o bioquímicos que sugieran algún cambio en el transporte peritoneal⁷¹.

V. EL LÍQUIDO DE DIÁLISIS PERITONEAL: SUS EFECTOS SOBRE LA ESTRUCTURA Y LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS PERITONEALES.

Las características ultraestructurales de la MP determinan el transporte de solutos y líquidos en la DP. La MP está formada por capilares, tejido intersticial y mesotelio, que interactúan con un líquido de diálisis, cuyos componentes a su vez alteran la estructura y función de los diferentes tejidos de la MP. Los efectos en el corto plazo son bien conocidos; no así los cambios a largo plazo sobre la estructura y función peritoneal, si bien es posible que ocurran de manera significativa⁷⁹⁻⁸³.

A. Biocompatibilidad del líquido de diálisis. Cuando la MP se somete a diálisis continua, puede presentar cambios reactivos en respuesta a un ambiente diferente al natural, los cuales afectan a todas sus líneas celulares (mesotelio, fibroblastos, leucocitos, endotelio), a las membranas basales de los vasos sanguíneos y al tejido intersticial⁸⁴. El espectro de lesiones secundarias a este procedimiento es amplio⁸⁴⁻⁸⁷, y puede llegar hasta el hallazgo histopatológico típico de la DP llamado "desierto acelular" (escasa población mesotelial y gran depósito de fibras colágenas en el intersticio), cuya aparición es más frecuente en relación a peritonitis⁸⁸. Es probable que estos cambios anatómicos tengan traducción en la magnitud y la velocidad del transporte de solutos y líquido a través de la MP, lo que aunado a los cambios funcionales que provoca el contacto de la SD, comprometería notablemente la viabilidad y función de dicha membrana. No obstante lo anterior, algunos estudios longitudinales no han mostrado alteraciones significativas en la capacidad de diálisis y UF de la delicada MP a través del tiempo^{73,89-93}.

Aunque el líquido de diálisis es producido por varias compañías farmacéuticas, en general, las concentraciones de sus constituyentes son similares. Sorprendentemente, hasta hace algunos años, su composición era similar a la que usara *Boehr* hace alrededor de 40 años⁹⁴ (Tabla 2). Los dializantes comerciales actuales tienen pH ácido, contienen lactato como amortiguador, diferentes concentraciones de glucosa como agente osmótico, y son esterilizados en autoclave. Hasta el momento se siguen produciendo en esta forma porque las SD con mezclas de bicarbonato, calcio, magnesio y glucosa son difíciles de preparar, esterilizar y almacenar, ya que debido a su alto pH, durante la esterilización con autoclave, el calcio y el magnesio precipitan como carbonatos y la glucosa se carameliza.

Tabla 2 Composición del líquido de diálisis peritoneal

Constituyentes		Boen ¹⁹	Soluciones comerciales
Na ⁺	(mmol/L)	134	132-135
K ⁺	(mmol/L)		0-2
Ca ⁺⁺	(mmol/L)	1.5	1.25-1.75
Mg ⁺⁺	(mmol/L)	0.75	0.25-0.75
Cl ⁻	(mmol/L)	107.5	95-106
Acetato	(mmol/L)	35	
Lactato	(mmol/L)		35-40
Glucosa	(g/dL)	2.0 y más	1.5-4.25

La primera acción de la SD al ser introducida en la cavidad abdominal, es diluir importantemente no sólo las cuentas de leucocitos, sino también todos los demás mecanismos de defensa del huésped^{95,96}, pero una acción más importante aún es que compromete notablemente la viabilidad y la función de todas las células que se encuentran en el peritoneo (Tabla 3). Los factores del dializante identificados que parecen participar en este efecto deletéreo son el pH bajo, las concentraciones de lactato, la osmolalidad y los solutos osmóticos tradicionalmente usados (primordialmente glucosa)⁹⁷. A pesar de que se han conocido con anterioridad los cambios en la MP, secundarios al empleo de la diálisis crónica y su posible relación con los componentes de la SD y/o con los eventos de peritonitis, no ha sido sino hasta los últimos años que se ha prestado interés en la compatibilidad del dializante con las funciones y la vida misma de las células residentes en el peritoneo⁹⁷.

Tabla 3. Principales efectos del dializado comercial fresco sobre las células peritoneales (referencia 97).

PMN	PMØ	Fibroblasto	Mesotelio
Citotoxicidad	Citotoxicidad	Citotoxicidad	Citotoxicidad
↓ Explosión respiratoria	↓ Explosión respiratoria	↑ Síntesis colágena	↑ Síntesis colágena
↓ Fagocitosis	↓ Fagocitosis		↓ Liberación IL-1β,
↓ Liberación LTB ₄	↓ Liberación TNFα		IL-6, 6-ccto-PGF _{1α}

PMN: Polimorfonuclear; PMØ: Macrófago

B. Nuevas soluciones de diálisis.

En los pacientes urémicos usualmente se requiere remover líquido del cuerpo, por lo que se adiciona un agente osmótico a la SD para lograr una presión osmótica que asegure el transporte convectivo hacia la cavidad peritoneal. Las soluciones actuales, aunque representan una mejoría en relación a sus precursoras, todavía están lejos de ser las soluciones ideales⁹⁹. En los últimos años ha habido una intensa investigación para el desarrollo de nuevas SD, con composiciones de solutos más fisiológicas, y empiezan a aparecer los primeros resultados de su aplicación clínica. Se han probado solutos osmóticos alternativos de la glucosa (v. gr. aminoácidos⁹⁹⁻¹⁰⁵ y polímeros de glucosa^{38,106-110}) y concentraciones más fisiológicas de calcio¹¹¹⁻¹¹⁵, y se ha reemplazado el lactato principalmente por bicarbonato¹¹⁶⁻¹²⁴ como amortiguador del dializado.

VI. DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA EN LA DPCA.

A. Factores asociados a desnutrición proteico-calórica en DPCA.

La desnutrición en DPCA es un fenómeno complejo, y una amplia gama de entidades pueden contribuir a este estado nutricional deteriorado que frecuentemente presentan los pacientes en DP^{10,125-128}; de éstas, las más importantes son:

1. **Metabolismo anormal de proteínas y aminoácidos** secundario a la uremia per se, a pérdida de la masa renal y/o proteinuria
2. **Pobre ingestión de proteínas** debida a anorexia, náusea y/o vómitos, a su vez debidos a toxicidad urémica.
3. **Enfermedades intercurrentes** tales como infecciones, hiperparatiroidismo, insuficiencia cardíaca congestiva o pericarditis, las que resultan en un estrés metabólico incrementado y a veces en un profundo hipercatabolismo
4. **Actividad biológica disminuida de hormonas anabólicas** como la insulina y somatomedinas, y **niveles circulantes elevados de hormonas catabólicas** como glucagón y hormona paratiroidea.
5. **Pérdidas dialíticas** de aminoácidos, vitaminas hidrosolubles y otros solutos pequeños esenciales
6. **Pérdidas de proteínas en el dializado**
7. **Tomas repetidas de muestras de sangre.**
8. **Actividad física disminuida**

9. El metabolismo energético celular anormal, la intolerancia a carbohidratos y el metabolismo alterado de lípidos. pueden contribuir a un balance negativo de energía

B. Relación entre las pérdidas de proteínas a través del peritoneo y la desnutrición proteico-calórica en DPCA.

La mayoría de los factores señalados en el apartado anterior están presentes desde antes de que los pacientes con insuficiencia renal crónica inicien alguna modalidad de terapia substitutiva de la función renal¹²⁹. La terapia de remplazo artificial renal, tanto HD como DP, mejora y contrarresta varios de los factores anteriores, pero no logra compensar suficientemente las alteraciones de la uremia¹³⁰. Por otro lado, la mayoría de estos factores de desnutrición se presentan en los pacientes en DP con grado y frecuencia variable, por lo que la evaluación del estado nutricional y su tratamiento específico en cada paciente se debe establecer en bases individuales. No obstante, interesantemente, la pérdida de proteínas en el dializado es un fenómeno que se presenta sin excepción en la DP, aunque con diferente magnitud. Teóricamente, este problema es susceptible de modificación, pero sólo en los últimos años ha recibido la atención que merece

A diferencia de los solutos de tamaño molecular pequeño y mediano (hasta el tamaño de la inulina) cuyo transporte peritoneal prácticamente no es restringido, el transporte de los solutos grandes como la β_2 -microglobulina, mioglobina y albúmina, parece ser claramente restringido²⁷. No obstante, la mayoría de las proteínas tienen la posibilidad teórica de perderse por vía peritoneal, y esto depende tanto del peso, tamaño molecular y concentración sérica, como de la permeabilidad peritoneal¹³⁰. Las pérdidas de proteínas a través del peritoneo presentan una gran variación interindividuos^{64,65,73,74}, pero por otro lado, un mismo paciente, en condiciones estables, tiene una pérdida de proteínas en el dializado bastante uniforme en determinaciones seriadas^{64-66,72,73,118,131-134}

En los primeros informes de pacientes tratados con DP intermitente se describieron pérdidas de proteínas en el dializado, del orden de los 25 a 200 g por tratamiento dialítico^{135,136}. Posteriormente, *Popovich* y colaboradores², documentaron una pérdida de proteínas en el dializado de 12 a 19 g/día en la DPCA. Sin embargo, en esta descripción inicial no se tomó en consideración la presencia de peritonitis, la cual posteriormente se demostró que incrementa importantemente el transporte de proteínas a través de la MP. *Katritzoglou* y colaboradores demostraron en pacientes con peritonitis, que la cantidad promedio de proteínas que se pierden en el dializado aumenta hasta en 100% en relación a su valor basal¹³⁷. Estas pérdidas peritoneales regresan a su nivel previo 4 a 6 semanas después de que un episodio de peritonitis se ha resuelto satisfactoriamente¹³⁸. En general se acepta que en DPCA, en ausencia de peritonitis, se pierden a través del peritoneo un promedio de 8.8 ± 1.7 (intervalo 3-20) g/día de proteínas totales, y de éstas, del 50 al 79 % corresponde a albúmina^{136, 139}. A su vez, las pérdidas diarias de aminoácidos en el dializado son del orden de 2 a 4 g^{125,140}

Además de la peritonitis, otros factores del sistema de diálisis influyen en la pérdida de proteínas en el dializado

1. La **tonicidad** del dializante utilizando tiempos de estancia de la SD en la cavidad abdominal semejantes (mismas horas), algunos autores han demostrado que a mayor tonicidad de la SD (y por ende, mayor UF lograda), mayor es la pérdida de proteínas en el dializado¹⁴¹; por el contrario, otros investigadores sólo han encontrado un mayor transporte a través del peritoneo de β_2 -microglobulina (pero no de albúmina, transferrina, IgG, IgA o α_2 -macroglobulina) cuando se emplea SD con concentración de glucosa de 3.86%, en comparación de cuando se usa SD al 1.36%¹⁴²
2. El **tiempo de estancia** del líquido de diálisis en la cavidad peritoneal en este aspecto parece existir consenso de que a mayor tiempo de estancia de la SD en la cavidad abdominal, mayores son las pérdidas proteicas a través del peritoneo^{64,141,142}
3. El **número de SD/día empleadas** cuando se emplean 5 recambios/día se puede producir mayor pérdida proteica en el dializado, que cuando se emplean 4^{142,143}. Evidentemente, esto es cierto siempre y cuando sean menos de 6 recambios/día, ya que un número mayor supondría menor permanencia en la cavidad abdominal de cada una de las SD
4. Cada vez hay mayor evidencia de que la **superficie corporal** es un factor que se asocia a mayores pérdidas proteicas en DPCA¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Aunque la superficie de la MP no ha sido medida directamente, evidencias indirectas sugieren que su extensión se aproxima a la de la superficie corporal¹⁶. Así, es esperado que con una mayor superficie disponible para el intercambio, exista un mayor transporte de proteínas.

Algunos estudios recientes han presentado evidencias de que la pérdida peritoneal de proteínas y su nivel sérico pueden estar relacionados con el tipo de transporte del peritoneo. En uno de ellos, *Kagan* y colaboradores¹⁴⁷ estudiaron 32 pacientes en DPCA y los clasificaron arbitrariamente de acuerdo a su concentración de proteínas en el líquido de diálisis (todos ellos tuvieron 8 horas de permanencia del dializante en la cavidad peritoneal). Dividieron a sus pacientes en 2 grupos: el grupo A de "alta permeabilidad", caracterizado por capacidad de UF baja, tasa de absorción peritoneal alta para la glucosa y elevada concentración de proteínas en el líquido peritoneal (> 2 g/L/1.73 m² de superficie corporal [incluyendo albúmina, inmunoglobulinas, complemento y HDL]); y el grupo B de "baja permeabilidad", que mostró justamente las características opuestas. Las concentraciones plasmáticas de albúmina, IgM y HDL fueron menores en el grupo de alta concentración proteica en el líquido de diálisis. Una serie creciente de estudios¹⁴⁴⁻¹⁴⁶, entre ellos uno realizado en nuestro Departamento, han demostrado que una menor albúmina sérica se asocia con una mayor tasa de transporte peritoneal (tipo de transporte peritoneal

alto) Estos últimos trabajos constituyen una evidencia indirecta de una probable relación entre hipoalbuminemia, tipo de transporte peritoneal y pérdida de proteínas en el dializado

VII. MORBI-MORTALIDAD EN DPCA: PAPEL DE LA DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA Y DE LA ADECUACIÓN DE LA DIÁLISIS.

La elevada prevalencia de desnutrición en DPCA⁷⁻¹², y su consecuente impacto negativo sobre la morbi-mortalidad¹³⁻¹⁴ se encuentran ampliamente demostrados. En fechas recientes han aparecido estudios que demuestran que, además de la desnutrición, una "dosis" insuficiente de diálisis se asocia también a mayores eventos morbidos y mortalidad^{148,149}. El término dosis de diálisis, estrechamente relacionado con la llamada adecuación de diálisis, se define como la cantidad de tratamiento dialítico que se le suministra a un paciente determinado. Sólo hasta recientemente, el tema de adecuación de diálisis peritoneal ha atraído la atención de manera importante. Posiblemente esto se haya debido a que la peritonitis y los problemas asociados al catéter de diálisis (v gr infecciones del sitio de salida o del túnel del catéter) habían sido el centro de atención, puesto que eran las principales razones de falla de la técnica de DPCA y de transferencia de pacientes a hemodiálisis²⁷. Con el advenimiento de notables progresos en los sistemas de conexión de la DP, como los "sistemas de desconexión en Y" y los "sistemas de bolsas gemelas", se ha logrado disminuir significativamente la incidencia de peritonitis con el consecuente favorable impacto en la sobrevida de la técnica de DPCA¹⁵⁰⁻¹⁵². En el pasado, el efecto combinado de trasplante renal, peritonitis y problemas relacionados al catéter, resultaba en una sobrevida de la técnica de DPCA de menos del 35% a 3 años¹⁵³. Actualmente no es irracional esperar que un número notable de pacientes en DP puedan permanecer en esta modalidad terapéutica por más de 3 años, lo que tiene al menos 2 importantes implicaciones. 1) la función renal residual puede declinar hasta niveles muy bajos, como para no contribuir más de manera importante a la remoción total de solutos y líquido¹⁵⁴, y 2) la prescripción inadecuada de diálisis seguramente se hará evidente y reflejará el efecto acumulativo en la morbilidad y la mortalidad en la población en DP.

Es más fácil definir una diálisis inadecuada que una adecuada. Diálisis inadecuada es la que se relaciona con sintomatología urémica y ausencia de sensación de bienestar del paciente²⁷. Lo contrario sería una diálisis adecuada, y al definirla se define también la dosis mínima aceptable de diálisis. La Tabla 4 muestra un ejemplo del abordaje clínico para determinar diálisis adecuada.

Tabla 4 Abordaje clínico para evaluar una diálisis adecuada.

- Ausencia de sintomatología urémica (insomnio, náusea, disgeusia, debilidad, etc).
- Hematocrito > 25% (sin anabólicos o eritropoyetina)
- Velocidad de conducción nerviosa estable.
- Presión arterial controlada

modificada de la referencia 81

Un enfoque más cuantitativo incluye además de la sintomatología, una serie de índices de depuración de solutos pequeños principalmente, los cuales se ajustan para conocer la depuración dialítica semanal normalizada. Estos índices han demostrado su utilidad y ocupan hoy en día un papel muy relevante en la prescripción dialítica.

Lo más difícil es definir una dosis *óptima* de diálisis, ya que ello forzosamente necesita incluir resultados a largo plazo como: sobrevida, rehabilitación y calidad de vida²⁰

A. Cuantificación de la prescripción de diálisis: los índices de solutos pequeños.

I. Papel de la PEP.

Se ha señalado anteriormente que la PEP es un método fácil y adecuado para definir las características de transporte de la MP. Esta prueba utiliza un abordaje que ha sido debidamente estandarizado, para estudiar las tasas de equilibrio de solutos pequeños como la creatinina y la glucosa, usando las relaciones del dializado al plasma (D/P), a intervalos consecutivos durante una permanencia de 4 horas del dializado en la cavidad peritoneal. Estas determinaciones son suficientes para clasificar a los pacientes dentro de uno de los cuatro tipos de transporte peritoneal: alto, promedio alto, promedio bajo y bajo⁶⁴. Este esquema de clasificación también permite al clínico decidir cual modalidad de DP (DPCA, diálisis peritoneal nocturna, diálisis peritoneal continua cíclica, etc.) le conviene más a un paciente determinado.

Muchas veces se confunde el papel que juega la PEP en la prescripción de la DP con lo que constituye la adecuación de la diálisis. Para hacer una analogía, en la HD la transferencia de solutos por área se da a través del dializador (una membrana artificial), jugando un papel muy importante los flujos de sangre y dializado, así como el tiempo del tratamiento. Todos estos factores son susceptibles de modificación en la HD, sin embargo, en la DP la capacidad de transporte de solutos y el flujo sanguíneo están predeterminados en el paciente, y lo único susceptible de modificación es el volumen del dializante usado por intercambio, el número de intercambios dialíticos y el tiempo de estancia de cada intercambio (en condiciones experimentales el flujo sanguíneo y el MTAC pueden ser manipulados farmacológicamente¹³⁵). La PEP mide únicamente las características de transferencia del dializador biológico (la MP).

* Ver Apéndice 1. Definiciones operacionales. p 56

2. Depuración dialítica de solutos.

La depuración o aclaramiento dialítico es el índice más clásico para medir el intercambio de solutos (K) desde la sangre a la cavidad peritoneal. Otra forma de definirse, además de la propuesta en la sección de Fisiología Peritoneal, es la siguiente^{27,60}:

$$K = (V_d/T) (D/P)$$

donde V_d es el volumen del dializado drenado al final del intercambio, T es la duración del intercambio y D/P es la relación diálisis/plasma para ese intercambio. De la fórmula anterior se desprende que

$$KT = V_d (D/P)$$

o sea, el producto depuración-tiempo es igual al volumen del dializado drenado por la relación diálisis/plasma. Puesto que la DPCA es un proceso continuo, el producto KT se calcula almacenando los volúmenes drenados de dializado durante un periodo de 24 horas, midiendo las concentraciones de solutos en dializado y plasma, y multiplicando el volumen drenado total por la relación D/P de solutos. Nótese que la relación D/P en este cálculo se aplica al volumen almacenado de 24 horas y no a 4 horas como ocurre con la PEP. El producto KT semanal se obtiene multiplicando por el número de sesiones por semana (7 días en la DPCA).

3. Depuraciones semanales normalizadas.

Para hacer comparaciones coherentes entre pacientes de diferente tamaño, así como para individualizar el tratamiento dialítico de acuerdo al tamaño del paciente, es necesario "normalizar" la depuración semanal de solutos por algún parámetro que represente el tamaño del paciente. Tradicionalmente el peso corporal ideal y la superficie corporal han sido algunos de los parámetros utilizados para tal normalización. En el caso de la depuración semanal de creatinina, se ha recomendado normalizarla a la superficie corporal, y estandarizarla a una superficie de 1.73 m^2 ¹⁵⁶. En el caso de la depuración semanal de urea, ha sido usado el volumen del agua corporal (en el cual se distribuye la urea). La ventaja de normalizar de esta manera la depuración de urea es que resulta en el parámetro KT/V que gobierna la cinética de remoción de urea en HD y que ya ha sido extensamente estudiado^{157,158}.

Las depuraciones de solutos pequeños más ampliamente utilizadas en la clínica son pues: la depuración de creatinina (DCr), expresada en L/semana/ 1.73 m^2 , y la depuración de urea (KT/V_{urea}), expresada en unidades sin dimensión por semana.

VIII. ABORDAJES TERAPÉUTICOS PARA MODIFICAR EL ESTADO DE NUTRICIÓN EN LOS PACIENTES EN DPCA.

Puesto que la pérdida de proteínas en el dializado es un fenómeno constante en DPCA, y puede intensificar la desnutrición proteico-calórica frecuentemente observada, las medidas tendientes a modificar esta pérdida son un punto de gran interés actualmente. Proporcionar la cantidad adecuada de proteínas y calorías en la dieta parece un punto de partida lógico. Se ha sugerido que para mantener a un paciente en DPCA en balance nitrogenado neutro o positivo, se requiere una ingesta de 35-40 Kcal/Kg de peso corporal de energía y de 1.2-1.5 g/Kg de peso de proteínas (preferentemente de alto valor biológico)^{125,159}. No obstante, en la práctica resulta difícil alcanzar estos requerimientos, y la mayoría de las veces la ingestión de nutrientes de los pacientes es considerablemente menor.^{123,160} Las razones para esta ingestión menor que la recomendada pueden incluir circunstancias inherentes al paciente (v. gr. náusea, vómito, hiporexia, etc.) o a la dieta per se, que por tener otras restricciones necesarias en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, pueden convertirla en una dieta poco apetecible y/o difícil de seguir.

Una estrategia reciente para mejorar el estado de nutrición de los pacientes en DPCA, ha sido el empleo de SD que contienen aminoácidos, cuyas propiedades osmóticas han sido demostradas⁹⁹. Estos dializantes, además de sustituir a la glucosa, cuentan con la interesante ventaja teórica de mejorar el estado nutricional de los pacientes en DP. Aunque las primeras experiencias con las SD con aminoácidos datan de 1968 en DP intermitente¹⁶², todos los estudios realizados hasta antes de los años noventa tuvieron un número pequeño de pacientes y/o emplearon SD con aminoácidos con diferentes concentraciones, fórmulas y prescripciones, lo cual generó una información difícil de interpretar¹⁶³⁻¹⁶⁵. Estos estudios previos sirvieron para conocer el balance adecuado entre aminoácidos esenciales y no esenciales que una SD con aminoácidos debería tener, así como su pH y su osmolalidad más convenientes. Utilizando la experiencia previa, a partir de los años noventa se han llevado a cabo 3 interesantes estudios prospectivos^{102,104}. Aunque con diferentes diseños metodológicos y tiempos de duración, estos últimos trabajos parecen mostrar una ventajosa respuesta anabólica, buena tolerancia y ausencia de efectos indeseables graves con las actuales SD con aminoácidos. Estos efectos benéficos sólo se han observado en pacientes con desnutrición grave, no así en pacientes con un estado nutricional conservado. Hoy en día con las pocas evidencias clínicas con que se cuenta, se sugiere emplear estas soluciones sólo en pacientes con diagnóstico claro de desnutrición, y usar únicamente una SD al día, con una concentración de aminoácidos de 1.1%, y con una formulación adaptada para pacientes con falla renal crónica¹⁰⁵. Se debe recalcar sin embargo, que hasta la fecha no se ha demostrado que el uso de SD que contienen aminoácidos afecte positivamente el estado de nutrición a largo plazo ni la supervivencia de los pacientes en DPCA. Desafortunadamente, hoy en día en nuestro país y en toda América, estas soluciones no se encuentran disponibles para uso clínico. Una circunstancia adversa que puede limitar en el futuro su difusión en el empleo es su costo, el cual es varias veces superior al de las SD que contienen glucosa como agente osmótico.

Este aspecto económico resulta de gran trascendencia en países en desarrollo como el nuestro, en donde ya de por sí el costo de la DPCA con soluciones convencionales resulta elevado y constituye una enorme limitante para su empleo

Otra posible estrategia hasta ahora muy poco investigada, es intentar disminuir las pérdidas proteicas en el dializado; esto necesariamente implica tener el debido cuidado de no disminuir a la vez el transporte de solutos de menor tamaño que las proteínas, puesto que equivaldría a prescribir una diálisis menos eficiente para remover toxinas urémicas. En principio, es válido suponer que las características de transporte de la MP podrían modificarse con el empleo de medicamentos. En un estudio experimental en ratas se observó que el empleo de verapamil intraperitoneal logró disminuir las pérdidas proteicas a través del peritoneo, y a la vez se observó un incremento en la depuración y las relaciones D/P de urea¹⁰⁶. Esto no ha sido confirmado posteriormente en ningún otro modelo experimental, y tampoco existen datos en humanos que lo apoyen. Quizá debido a lo poco predecible de la respuesta en el transporte de solutos pequeños con el uso de diferentes medicamentos⁵⁰, este posible abordaje terapéutico no ha sido explorado aún como una forma de disminución de las pérdidas de proteínas en la DP.

Desde nuestro punto de vista, otra estrategia para reducir las pérdidas proteicas peritoneales en DPCA, sin afectar posiblemente la eficiencia dialítica y sin incrementar ningún costo en el tratamiento dialítico, es disminuyendo el tiempo de estancia de la SD en la cavidad abdominal de pacientes con los tipos de transporte peritoneal más rápidos, los cuales, por un lado logran en menos tiempo el equilibrio D/P de los solutos más pequeños que aquellos pacientes con los tipos de transporte más lento⁷⁰ y por otro lado son los más afectados en sus niveles séricos de albúmina¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Hasta el momento, no hay información en la literatura mundial que trate sobre el posible papel que la disminución de los tiempos de estancia de la SD en los pacientes con los tipos de transporte peritoneal más rápido pudiera tener sobre las pérdidas de proteínas en la DP.

IX. JUSTIFICACIÓN.

No se ha caracterizado adecuadamente la cantidad y el tipo de proteínas perdidas en el dializado **de cada uno de los cuatro diferentes tipos de transporte peritoneal**. Tampoco se ha definido satisfactoriamente el patrón de aparición de las proteínas en el dializado (de acuerdo al tipo de transporte peritoneal) durante un periodo de 4 horas, lapso similar al de la PEP y al tiempo de permanencia de la SD en la cavidad abdominal de un paciente con esquema "habitual o estándar" de DPCA. Por otro lado, la evidencia de que la pérdida de proteínas a través del peritoneo aumenta con el tiempo de estancia de la SD en la cavidad abdominal, hace probable que las modalidades de diálisis que acortan la permanencia de los recambios dialíticos y que eliminan la estancia del líquido durante la noche (diálisis peritoneal ambulatoria diurna) o durante el día (diálisis peritoneal nocturna), ofrezcan ventajas teóricas si lograsen disminuir las pérdidas proteicas, sin alterar la eficiencia de la diálisis en pacientes con transporte peritoneal alto o promedio alto. El hecho de disminuir la permanencia del líquido de diálisis en la cavidad abdominal sugiere otras posibles ventajas: reducción del riesgo de peritonitis debido a una mejor preservación de los mecanismos de defensa locales¹⁶⁶, disminución de la absorción de glucosa, disminución de la pérdida de HDL en el dializado¹⁶⁷, mejora de la remoción de líquido en los pacientes con capacidad de UF baja⁷⁰ y mayor aceptación del paciente al disminuir tiempos de estancia y así dejar libre la cavidad abdominal por algunas horas al día. Una ventaja adicional, importante en nuestro medio, es que la modificación de la terapia dialítica propuesta en las líneas precedentes no implica ningún costo extra al paciente ni la administración de ningún medicamento adicional, lo cual pudiera lograr la aceptación de pacientes con grandes gastos económicos e ingesta de múltiples fármacos, como es el caso de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en DPCA.

X. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1. ¿Cuál es el patrón de pérdida de proteínas a través del peritoneo, durante un tiempo de estancia del líquido de diálisis en la cavidad abdominal similar al que un paciente usa habitualmente en DPCA (4 horas)? ¿Con qué factores se relaciona esta pérdida de proteínas peritoneales en la DPCA?
2. ¿Al reducir los tiempos de estancia del líquido de diálisis en la cavidad abdominal, en pacientes con los tipos de transporte peritoneal más rápidos se reducen las pérdidas peritoneales de proteínas sin disminuir la eficiencia dialítica para solutos más pequeños?

XI. OBJETIVOS

1. Cuantificar las pérdidas de diferentes proteínas a través del peritoneo en cada intervalo de 1 hora de una prueba de equilibrio peritoneal estandarizada de 4 horas, en pacientes con los cuatro tipos de transporte peritoneal
 - 1 A. Identificar si existe asociación entre las pérdidas de proteínas en el dializado, y las variables: tasa de transporte peritoneal, adecuación de la diálisis y otras variables clínicas

1. Cuantificar las pérdidas de diferentes proteínas en el líquido de diálisis peritoneal de 24 horas, de pacientes con tipo de transporte alto y promedio alto, cuando se utilizan esquemas de tratamiento dialítico que disminuyen el tiempo de estancia del dializado en la cavidad peritoneal.
 - 2 A. Identificar si en la respuesta observada con estos esquemas de tratamiento dialítico que disminuyen el tiempo de estancia del dializado en la cavidad peritoneal, influyen factores como el tipo de transporte peritoneal, la adecuación de diálisis u otras variables clínicas

XII. HIPOTESIS

1. La magnitud de la pérdida de proteínas a través del peritoneo durante la DPCA se asocia directamente con la tasa de transporte peritoneal, medida mediante la prueba de equilibrio peritoneal, y con el tiempo de estancia de la SD en la cavidad abdominal.

2. En los pacientes con los tipos de transporte peritoneal **alto** y **promedio alto**, las pérdidas proteicas disminuyen al reducir el tiempo de estancia de la solución de diálisis en la cavidad abdominal, sin disminuir significativamente la eficiencia dialítica de los solutos más pequeños.

XIII. PACIENTES Y MÉTODOS.

Este estudio fue dividido en dos fases consecutivas

FASE I. Esta primera fase fue un estudio transversal, descriptivo y observacional para desarrollar el objetivo 1 (cuantificar las pérdidas proteicas en el liquido de diálisis peritoneal en los pacientes con diferentes tipos de transporte peritoneal), en el cual se estudiaron pacientes en DPCA, de mayo de 1994 a julio de 1995, que cumplieron con los siguientes criterios

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Ambos sexos^{*}
2. Edad de 18 a 70 años^{*}
3. Con tiempo en DPCA desde un mes en adelante^{*}
4. Adecuado funcionamiento de la DPCA en el último mes^{*}
5. Que hayan otorgado su consentimiento informado por escrito

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Historia de peritonitis en los últimos 2 meses^{**}
2. Presencia de enfermedad grave o que pueda interferir con la mediciones del protocolo
 - insuficiencia cardiaca descompensada*: por su posible interferencia para llevar a cabo los estudios requeridos en el protocolo, su posible efecto sobre el flujo sanguíneo a nivel peritoneal y consecuentemente con el transporte de sustancias,
 - síndrome nefrótico*: por la pérdida de proteínas por vía renal y su efecto sobre los niveles séricos,
 - enfermedad hepática*: por su posible efecto sobre la síntesis de proteínas y sus niveles séricos,
 - síndrome de mala-absorción intestinal*: por su posible efecto sobre la absorción y niveles séricos de proteínas.

C. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Cuando por alguna razón no se haya terminado adecuadamente la PEP

^{*} Ver Introducción: Medición del transporte de solutos y líquidos en la diálisis peritoneal. D. Coeficientes dializado/plasma, pp 11-4

^{**} Ver Introducción: Desnutrición proteico-calórica en la DPCA: B. Relación entre las pérdidas de proteínas a través del peritoneo y la desnutrición proteico-calórica en DPCA, pp 17-9

D. DESCRIPCIÓN DE LA PEP.

En el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán se cuenta con una base de datos de pacientes en DPCA a quienes se les ha practicado una PEP, gracias a la cual se han clasificado en alguno de los tipos de transporte peritoneal. De dicha base de datos se seleccionaron al azar individuos de cada uno de estos grupos (alto, promedio alto, promedio bajo y bajo), que cumplieron con los criterios descritos. Se registraron los siguientes datos generales: edad, sexo, causa de insuficiencia renal terminal, fecha de colocación del catéter para DPCA, y número y fecha de episodios previos de peritonitis. Se realizó un examen clínico teniendo especial cuidado en los siguientes datos: peso, talla, superficie corporal (según fórmula de Du Bois¹⁶⁸), tensión arterial y funcionamiento del catéter.

A todos los pacientes se les realizó una nueva PEP según la metodología descrita por Twardowski y colaboradores⁶⁴ (Figura 9) el intercambio dialítico previo a la prueba

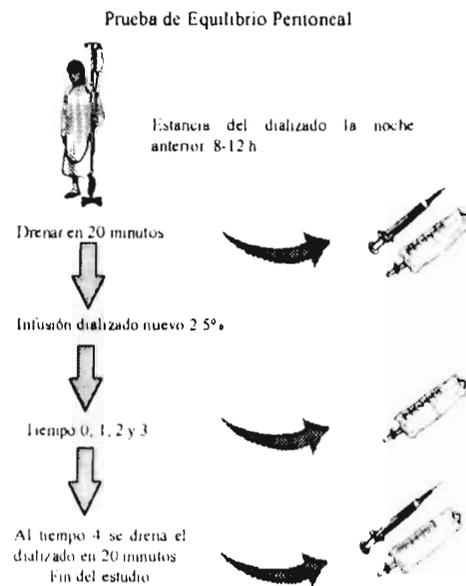


Figura 9 Metodología de la prueba de equilibrio peritoneal estandarizada, según referencia 64

debe durar en cavidad peritoneal entre 8 y 12 horas, al inicio de la prueba el paciente drena completamente este dializado en 20 minutos en posición sedente, al final del drenaje se registra el volumen del dializado, se mezcla adecuadamente mediante agitación manual y se obtiene una alícuota de 10 mL, así como una muestra de sangre de 10 mL. Una bolsa de 2 L de solución fresca al 2.5% (cuyo peso se registra previamente) se infunde al paciente en posición supina, en un tiempo de 10 minutos, el paciente gira de un lado hacia el otro para lograr una adecuada mezcla del volumen residual y la solución infundida. Diez minutos después de iniciada la infusión (tiempo de estancia 0), se drenan 200 mL hacia la bolsa, se mezclan invirtiendo la bolsa en 3 ocasiones, y se obtienen 10 mL para muestra, los 190 mL restantes se regresan al peritoneo. Al paciente se le indica deambular durante todo el

tiempo que dura la prueba, excepto durante las tomas de muestras. Se toman muestras del dializado con la misma técnica, a los tiempos de estancia 1, 2 y 3 (1, 2 y 3 horas después

de terminada la infusión, respectivamente) A las 4 horas de estancia de la SD en la cavidad peritoneal (tiempo 4), se drena totalmente el líquido de diálisis en un tiempo máximo de 20 minutos en posición sedente. Se toma una muestra de sangre al final del drenaje. Se mezcla el dializado, invirtiendo la bolsa 3 veces, y se toma una muestra de 10 mL, finalmente se mide el volumen del líquido drenado.

Muestras obtenidas:

- 1) sangre: tiempos 0 y 4 (10 mL por muestra)
- 2) dializado: noche anterior y tiempos 0, 1, 2, 3 y 4 (10 mL por muestra)

Cada una de las muestras se separó en dos alícuotas, una para medición inmediata de glucosa y creatinina y otra para la determinación de proteínas. Las muestras se procesaron para glucosa y creatinina para confirmar el tipo de transporte en cada paciente, durante el tiempo que transcurrió entre la toma de las muestras y la determinación de estos solutos (generalmente el mismo día) las alícuotas se refrigeraron a 4°C. La glucosa se analizó por el método de glucosa oxidasa en un analizador de química clínica RA-50 (Technicon, Miles Inc., W. Germany), y la creatinina por el método de ácido picrico en un analizador 2 de Beckman (Beckman, Fullerton, California). La glucosa interfiere con la determinación de creatinina, por lo que se determinaron valores corregidos para creatinina^{*}.

En cada una de las muestras de sangre y dializado, se cuantificaron además albúmina, IgG, IgM e IgA. Estas muestras se centrifugaron a 3000 rpm por 5 minutos para obtener el suero, el que se almacenó a -70°C hasta su empleo en la determinación de las proteínas. La albúmina y las inmunoglobulinas G, A y M se determinaron por nefelometría. Puesto que el transporte de proteínas a través de la MP se lleva a cabo por medio de difusión y convección, la concentración sérica de dichas sustancias puede afectar su pérdida en el dializado^{**}. Para controlar el efecto de la concentración sérica de las proteínas sobre su transporte a nivel peritoneal, en el análisis de estas sustancias se emplearon primordialmente las relaciones D/P^{***} en lugar de las concentraciones absolutas. Aunque las pérdidas diarias de proteínas en la DPCA son importantes, las concentraciones en el dializado (del orden de mg/dL) son significativamente menores que las concentraciones séricas (del orden de los g/dL), por tanto, los valores de las relaciones D/P se multiplicaron x 1000 con la finalidad de hacer más fácil y comprensible el manejo de los datos, lo cual es aceptado ampliamente en esta área de investigación.

El día anterior a la PEP, los pacientes recolectaron todo el dializado drenado y la orina de 24 horas, y la entregaron el mismo día de la PEP. En ambos líquidos se determinó

* Ver Apéndice 2 Fórmulas generales, p 58

** Ver Introducción: Fisiología peritoneal. A Transporte de solutos y líquidos. 1 difusión, p 6

*** Ver Introducción: Medición del transporte de solutos y líquidos en la diálisis peritoneal, D Coeficientes dializado/plasma, pp 11-14

la concentración de creatinina, por el método descrito antes, y la del nitrógeno de la urea, mediante el método ureasa-conductivimetría medido en un analizador 2 de Beckman (Beckman, Fullerton, California). En la primera muestra de sangre de la PEP se determinó también la concentración del nitrógeno de la urea. Con los datos anteriores se calcularon la DCr y el KT/V_{ura} renal, de la diálisis y los totales (diálisis + renal). Ambas depuraciones se multiplicaron x 7 para conocer las depuraciones semanales y se normalizaron como se recomienda en la literatura: la creatinina a 1.73 m^2 de superficie corporal¹⁵⁶ y la urea al volumen de distribución¹⁵⁸. Asimismo, la tasa catabólica proteica (PCR) fue calculada según la fórmula de Randerson¹⁶⁹, y luego "normalizada" para la superficie corporal (NPCR). La NPCR es ampliamente aceptada como una determinación indirecta de la ingestión de proteínas en pacientes estables en DPCA¹²⁸.

Las PEP fueron realizadas por el alumno de la Maestría auxiliado siempre por una misma enfermera especializada en el área de DP. Las determinaciones de glucosa se realizaron siempre por una sola persona en el Departamento de Diabetes y las de creatinina y nitrógeno de la urea por una misma persona del Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Las determinaciones de las proteínas fueron realizadas por el estudiante de la Maestría.

FASE II. Esta segunda parte del trabajo fue realmente un estudio prolectivo, longitudinal, experimental y comparativo, que tuvo por objeto conocer el efecto de la disminución del tiempo de estancia del líquido de diálisis en la cavidad peritoneal sobre la pérdida de proteínas (objetivo 2). Se planeó estudiar aquellos pacientes con tipo de transporte peritoneal alto y promedio alto incluidos en la Fase I, si alguno de estos no pudo estudiarse en esta segunda fase, no se eliminó del estudio, sino que se consideró solo en el análisis de la primera fase. Para estandarizar la ingestión de nutrientes y líquido durante esta segunda parte del estudio, una dieta específica para cada paciente fue prescrita por las nutriólogas asignadas al Departamento de Nefrología. Dicha dieta fue seguida por cada paciente, al menos durante las 3 semanas previas y durante toda la segunda parte del estudio, y tuvo las siguientes recomendaciones: 35-40 Kcal/Kg de peso ideal, 1.5 g de proteínas/Kg, 1500 mL de líquidos totales, 70 mEq de Na⁺, 50 mEq de K⁺ y menos de 1 g de fósforo. Los pacientes siguieron tomando sus medicamentos habituales a menos que se detectase algún evento clínico que justificase algún cambio. Durante toda esta segunda fase, los pacientes emplearon sólo 4 recambios dialíticos al día, con un volumen de 2 L y una concentración de glucosa al 1.5%, para intentar *homogeneizar* el estudio, y para semejar lo más posible las condiciones *habituales* en DPCA.

Posteriormente, a cada paciente se le indicó seguir las siguientes maniobras de tratamiento dialítico en forma consecutiva:

Maniobra A. Los pacientes fueron sometidos a 4 recambios dialíticos al día: los 3 primeros tuvieron 4 a 6 horas de permanencia en la cavidad abdominal, y el cuarto (nocturno) tuvo una permanencia de 8 a 12 horas. Esto es lo que se considera un

tratamiento dialítico "habitual o estándar" en DPCA. El paciente siguió este esquema por 2 a 3 días y el último día de esta maniobra recolectó todo el líquido de diálisis drenado en las 24 horas, guardándolo temporalmente en hielo o refrigerándolo a 4°C hasta que acudió al día siguiente a revisión; entonces se mezcló todo el dializado drenado, se midió el volumen y se tomó una alícuota del homogeneizado para su análisis posterior.

Maniobra B: Inmediatamente después de la maniobra A, todos los pacientes siguieron durante 5 días el siguiente esquema de tratamiento dialítico: cuatro recambios al día, cada uno con 3 horas de permanencia en la cavidad abdominal, y la "cavidad peritoneal seca" durante toda la noche. Esto es, el paciente drenó completamente su último recambio dialítico antes de acostarse y cerró su sistema de diálisis, durmiendo sin SD en su cavidad peritoneal. Durante el 5° día recolectó todo el líquido de diálisis drenado en las 24 horas, almacenándolo temporalmente a 4°C o refrigeración hasta su revisión al día siguiente, procediendo posteriormente de manera similar que en la maniobra A.

Inmediatamente después de terminar la Maniobra B, el paciente volvió al tratamiento dialítico "estándar" descrito en la Maniobra A. Esto fue un "período de lavado", que duró de 2 a 3 días. El último día de este período, el paciente nuevamente recolectó su líquido de diálisis drenado en 24 horas y se procedió de igual manera a lo descrito en la maniobra A.

Maniobra C: Inmediatamente después de terminado el "período de lavado" se inició la última maniobra de esta segunda fase del estudio, la cual se llevó a cabo durante 5 días y consistió en lo siguiente: cuatro recambios al día, cada uno con 2 horas de permanencia en cavidad peritoneal y con un período de "cavidad peritoneal seca" el resto del día y la noche completa. El paciente drenó entonces todo el dializado del último recambio, cerró su sistema de diálisis, y quedó sin SD en su cavidad peritoneal el resto del día y la noche. El último día de este esquema, recolectó todo el líquido de diálisis drenado en las 24 horas y se procedió de manera similar a lo descrito en la maniobra A.

En el momento en que el paciente acudió con su líquido de diálisis de 24 horas, recolectado al final de cada una de las maniobras, también se le extrajo una muestra de sangre (en ayuno), para realizar las mismas determinaciones que en el dializado.

Muestras obtenidas

- 1) sangre: una muestra al final de cada maniobra (10 mL por muestra)
- 2) dializado: alícuota de la mezcla de todas las bolsas de dializado de 24 horas al final de cada maniobra y período de lavado (10 mL de la mezcla)

En cada una de las muestras de líquido de diálisis de 24 horas y de sangre, se determinaron todas las sustancias señaladas en la fase previa (excepto la de glucosa).

albúmina, inmunoglobulinas G, A y M, y creatinina. También se determinaron las concentraciones de nitrógeno de la urea en sangre y dializado. Con las determinaciones de creatinina y urea en la sangre y el dializado se calcularon el aclaramiento semanal de la diálisis de estos mismos solutos, y se normalizaron como se describió en la fase previa^{156,158}

Debe recalarse que en esta fase sólo se determinó la contribución de la diálisis al aclaramiento de la creatinina (DCr) y de la urea (KT/V_{urea}), por lo tanto, la contribución de la función renal residual al aclaramiento de los solutos pequeños no fue considerada (evidentemente tampoco calculamos la depuración total)

Al igual que en la Fase I, se determinaron tanto los valores absolutos de las proteínas perdidas en el dializado de 24 horas, como sus relaciones D/P (en este caso de 24 horas), con la intención de eliminar el papel de la concentración plasmática sobre la pérdida peritoneal de proteínas

XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En el caso de las variables dimensionales, los resultados obtenidos fueron expresados como promedio \pm desviación estándar (DE) e intervalo (valores mínimo-máximo) o mediana (percentilas 25-75%), según si la distribución de los datos fue paramétrica o no paramétrica, o como número y porcentajes en el caso de variables nominales. Para conocer la normalidad de la distribución de los datos se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov

El análisis estadístico de la primera fase fue el siguiente: la comparación de variables continuas entre los cuatro grupos se llevó a cabo con ANOVA de una vía (en caso de distribución paramétrica) o con prueba de Kruskal-Wallis (en caso de distribución no paramétrica). La comparación de proporciones se llevó a cabo con prueba de χ^2 con corrección de Yates. El análisis de las pérdidas proteicas a través del tiempo durante la PEP estandarizada, se efectuó mediante ANOVA para mediciones repetidas en rangos (prueba de Friedman). Cuando se obtuvo algún modelo significativo de ANOVA, las comparaciones pareadas múltiples para identificar correctamente la diferencia entre los grupos fueron realizadas mediante el método de Student-Newman-Keuls. El análisis univariado de asociación entre la magnitud de pérdidas proteicas peritoneales y las diferentes variables consideradas se llevó a cabo mediante análisis de correlación de Pearson o Spearman (según si la distribución de los datos fue paramétrica o no paramétrica, respectivamente). El análisis multivariado, considerando las pérdidas peritoneales de proteínas como variable dependiente y la tasa de transporte peritoneal y el resto de variables como variables independientes, se llevó a efecto con el análisis de

regresión lineal múltiple, previa identificación de que no existía interacción significativa entre las variables independientes

El análisis de los resultados obtenidos en los diferentes esquemas de tratamiento dialítico de la segunda fase, se llevó a cabo mediante la prueba de *t* de Student para datos pareados o prueba de rangos señalados de Wilcoxon, dependiendo de si los datos tuvieron una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Finalmente, mediante análisis de regresión lineal múltiple, se correlacionaron las pérdidas de las proteínas a través del peritoneo, en cada uno de los esquemas de tratamiento dialítico, con las variables que mostraron ser importantes en la primera fase o que razonablemente se consideraron que podrían influir sobre las pérdidas de proteínas. Con este análisis se pretendió conocer que factores podrían predecir la respuesta observada con las maniobras dialíticas de reducción del tiempo de estancia

Se aceptó un nivel de significancia estadística $p < 0.05$, pero preferentemente se muestra el valor exacto.

XV. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El estudio no representó ningún riesgo mayor para el paciente al realizarle la PEP en la 1ª fase del estudio. La PEP es una prueba frecuentemente realizada en el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, y es empleada con fines diagnósticos y pronósticos en todos los pacientes del programa de DPCA. Las maniobras realizadas en la 2ª fase del trabajo no representaron, a priori, un riesgo mayor de infradiálisis según lo observado por otros autores que las han empleado con la finalidad de mejorar la UI- de pacientes con edema pulmonar o periférico importante⁷⁰, de cualquier manera, y aunque la duración del estudio fue relativamente corta para provocar infradiálisis con repercusión clínica y/o en la sobrevida, los pacientes fueron vigilados estrechamente con evaluaciones clínicas y de laboratorio tendientes a detectar tempranamente cualquier evento indeseable.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación en Humanos del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, y se efectuó después de que cada paciente dio su consentimiento informado por escrito.

XVI. RESULTADOS DE LA PRIMERA FASE.

A. Características generales de la muestra.

En la primera fase se incluyeron 37 pacientes: 8 con transporte alto, 12 con promedio alto, 11 con promedio bajo y 6 con transporte bajo. Aunque se intentó que todos los grupos tuvieran un número de pacientes similar, fue imposible lograr que los tipos de transporte extremos (transportes alto y bajo) tuvieran un número mayor*, debido a alguna de las siguientes razones: algunos pacientes seleccionados en base a los resultados de una PEP previa no quisieron participar en el estudio, otros habían fallecido o no fueron localizados, y otros tuvieron un tipo de transporte peritoneal diferente en la nueva PEP realizada en este trabajo. Cuatro pacientes con tipo de transporte alto tuvieron un tipo de transporte promedio alto en la nueva PEP, y cuatro con tipo de transporte bajo previo cambiaron a promedio bajo. Todos los pacientes que cambiaron su tipo de transporte al momento de la nueva PEP, fueron incluidos en este estudio de acuerdo a su tipo de transporte actual.

Hubo 26 (70.3%) mujeres y 11 (29.7%) hombres en este estudio. La etiología de la IRCT se encuentra descrita en la Figura 10.

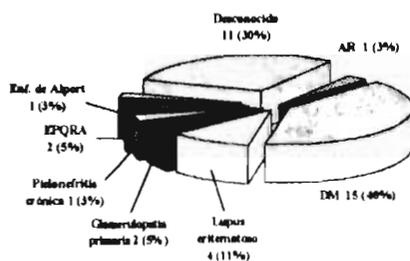


Figura 10. Etiología de la IRCT en la muestra estudiada.

En la muestra completa, la edad promedio fue 45.9 ± 16.5 (20-76) años, la superficie corporal 1.62 ± 0.17 (1.24-2.0) m^2 , el tiempo en diálisis 26.9 ± 18 (2.5-74.3) meses, la tensión arterial sistólica 150.54 ± 24.49 (110-200) mmHg, la tensión arterial diastólica 90.0 ± 12.96 (60-110) mmHg y la frecuencia de peritonitis de 0.52 ± 0.66 (0.0-2.4) episodios/paciente/año. Como muestra completa, los pacientes tuvieron los siguientes resultados de adecuación de diálisis: DCr renal 16.2 ± 34.7 (0.0-134.2) L/sem/1.73 m^2 , DCr de la diálisis 47.3 ± 11.4 (24.3-81.6) L/sem/1.73 m^2 y DCr total 63.5 ± 38.1 (24.3-196.4) L/sem/1.73 m^2 , mientras que los resultados del KT/V_{urca} semanal fueron: renal 0.13 ± 0.28 (0.0-1.13), de la diálisis 1.66 ± 0.50 (0.67-2.68) y total 1.76 ± 0.52 (0.67-2.68). Cuando se analizaron los datos de acuerdo al tipo de transporte peritoneal de los pacientes, no se observó ninguna diferencia en las variables clínico-demográficas (Tabla 5), mientras que en relación a las variables de adecuación de la diálisis (Tabla 6), la DCr de la diálisis fue

* Ver Apéndice 3. Cálculo del tamaño de la muestra, p. 59.

significativamente mayor en los pacientes con el tipo de transporte alto que en los de tipo de transporte promedio bajo y bajo

Tabla 5. Resultados de las variables clínico-demográficas entre los diferentes tipos de transporte peritoneal. Los datos se presentan como porcentajes, promedio \pm DE o mediana (percentiles 25-75%), según fueron analizados por χ^2 con corrección de Yates, ANOVA de una vía o prueba de Kruskal-Wallis, respectivamente

Variable	Alto (n 8)	Promedio alto (n 12)	Promedio bajo (n 11)	Bajo (n 6)	p
Edad (años)	51.3 \pm 18.5	41.9 \pm 17.5	47.8 \pm 16.1	43.5 \pm 13.8	0.63
Hombres / Mujeres n (%)	3 (37) / 5 (62)	3 (25) / 9 (75)	4 (36) / 7 (64)	1 (17) / 5 (83)	0.78
Superficie corporal (m ²)	1.60 \pm 0.23	1.61 \pm 0.15	1.63 \pm 0.18	1.65 \pm 0.15	0.95
TA sistólica (mmHg)	146.3 \pm 22.6	156.7 \pm 26.7	150.9 \pm 24.3	143.3 \pm 25.8	0.69
TA diastólica (mmHg)	83.8 \pm 15.1	97.1 \pm 10.3	90.0 \pm 11.6	84.2 \pm 12.8	0.08
Diabetes mellitus: no / sí (%)	4 (50) / 4 (50)	8 (67) / 4 (33)	5 (45) / 6 (54)	5 (83) / 1 (17)	0.41
Tiempo en diálisis (meses)	28.3 \pm 23.8	19.0 \pm 12.3	25.8 \pm 11.9	42.8 \pm 21.3	0.06
Peritonitis (episod./pac./año)	1.01 (0.3-1.4)	0.0 (0.0-0.6)	0.0 (0.0-0.8)	0.27 (0.0-0.5)	0.16

Tabla 6. Resultados de las variables de adecuación de la diálisis entre los diferentes tipos de transporte peritoneal. Los datos se presentan como promedio \pm DE o mediana (percentiles 25-75%), según fueron analizados por ANOVA de una vía o prueba de Kruskal-Wallis, respectivamente

Variable	Alto (n 8)	Promedio Alto (n 12)	Promedio Bajo (n 11)	Bajo (n 6)	p
DCr renal (L/sem/1.73 m ²)	3.83 (0.0-50.4)	0.30 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-8.1)	0.30 (0.0-27.2)	0.64
DCr diálisis (L/sem/1.73 m ²)	53.1 (49.4-67.5)*	47.4 (41.3-52.4)	43.3 (41.3-45.4)	38.8 (35.3-39.3)	0.002
DCr total (L/sem/1.73 m ²)	62.8 (53.4-)	0.0 (0.0-0.03)	0.0 (0.0-0.11)	0.01 (0.0-0.13)	0.47
KT/V _{urea} renal (sem)	116.9)	1.49 \pm 0.44	1.64 \pm 0.51	1.78 \pm 0.32	0.43
KT/V _{urea} diálisis (sem)	0.05 (0.0-0.80)	1.53 \pm 0.45	1.74 \pm 0.54	1.85 \pm 0.35	0.14
KT/V _{urea} total (sem)	1.85 \pm 0.66	0.83 (0.7-1.0)	0.88 (0.8-0.9)	0.90 (0.8-1.0)	0.82
NPCR (g/Kg peso/día)	2.06 \pm 0.59				
	0.87 (0.8-1.1)				

* diferencia significativa sólo entre alto Vs bajo y alto Vs promedio bajo, NPCR: tasa catabólica proteica normalizada

B. Resultados de las pérdidas peritoneales de proteínas durante la PEP.

Puesto que la máxima capacidad de transporte peritoneal durante la PEP se logra al tiempo 4 h, y con la intención de ganar claridad en la presentación de los datos, se muestran sólo los concernientes a este último periodo de la PEP

Al analizar las concentraciones absolutas de las diferentes proteínas medidas en el suero y el líquido de diálisis se observaron interesantes resultados (Tabla 7) Hubo una tendencia clara a presentar menores niveles séricos de albúmina conforme más rápido fue el tipo de transporte peritoneal, esta tendencia no se observó en relación a las inmunoglobulinas G, A y M Como era de esperarse por la breve duración de la PEP⁶⁴, no hubo ninguna diferencia entre los niveles séricos de las proteínas al inicio y al final de la prueba (datos no mostrados). En relación a las pérdidas de proteínas, los transportadores más rápidos tuvieron mayores concentraciones de albúmina y de inmunoglobulinas en el dializado Debe hacerse notar que la IgM no pudo determinarse exactamente en el líquido de diálisis de todos los pacientes, puesto que el método nefelométrico empleado sólo detectó concentraciones mayores a los 0.2 mg/dL Sólo 11 pacientes tuvieron niveles detectables de IgM en el dializado a las 4 horas de la PEP 5 del tipo de transporte alto, 4 promedio alto y 2 bajo, de éstos, sólo en 4 se detectaron niveles > 0.2 mg/dL antes del tiempo 4 h de la PEP Aunque en las dos terceras partes de los pacientes no se detectó IgM en el dializado, no tenemos la certeza de que su concentración real haya sido de cero Por lo anterior expuesto, se decidió no hacer un mayor análisis de la pérdida peritoneal de IgM

Tabla 7 Concentraciones absolutas de albúmina e inmunoglobulinas G, A y M en suero y diálisis al final de la PEP (tiempo 4 h) en los diferentes tipos de transporte peritoneal

Tiempo	Alto (n 8)	Promedio alto (n 12)	Promedio bajo (n 11)	Bajo (n 6)
Albúmina suero g/dL	2.93 ± 0.56	3.27 ± 0.82	3.67 ± 0.48*	3.92 ± 0.13*
Albúmina dializado mg/dL	73.0 ± 25.8	38.9 ± 13.3*	34.3 ± 17.3*	27.7 ± 7.9*
IgG suero g/dL	1.57 ± 0.78	1.28 ± 0.44	1.61 ± 0.73	1.24 ± 0.25
IgG dializado mg/dL	21.3 (13.6-28.2)	6.85 (4.8-11.6)	5.50 (3.7-9.9)*	3.80 (3.1-4.6)*
IgA suero g/dL	0.28 (0.2-0.4)	0.33 (0.2-0.4)	0.27 (0.2-0.3)	0.26 (0.2-0.5)
IgA dializado mg/dL	3.12 ± 1.42	1.62 ± 0.84*	0.76 ± 0.52*	0.65 ± 0.61*
IgM suero g/dL	0.11 (0.1-0.2)	0.15 (0.1-0.2)	0.16 (0.1-0.2)	0.13 (0.1-0.2)
IgM dializado mg/dL (n 11)**	0.35 (0.0-0.8)	0.0 (0.0-0.2)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.2)

*p < 0.05 Vs alto, ** El método de nefelometría empleado sólo fue capaz de detectar el nivel de IgM al tiempo 4 h de la PEP en 11 pacientes

Puesto que las pérdidas peritoneales de albúmina y de las inmunoglobulinas G y A no tuvieron una distribución paramétrica, el análisis de muestras repetidas se llevó a cabo mediante un ANOVA de muestras repetidas en rangos (prueba de Friedman). Los datos descriptivos de las relaciones D/P de la albúmina y las inmunoglobulinas G y A a las 4 horas de la PEP se muestran en las Tablas 8, 9 y 10. Considerando a todos los pacientes de este estudio, las proteínas evaluadas tuvieron un patrón de pérdida peritoneal continuo y con incrementos progresivos a lo largo de toda la PEP. Aunque hubo gran variación interpaciente, reflejada en una amplia dispersión de los datos, ésto no fue obstáculo para que se observaran diferencias significativas a cualquier tiempo de la prueba respecto del tiempo 0 (basal) y del tiempo previo inmediato. Los resultados del análisis de varianza de mediciones repetidas de las pérdidas peritoneales de albúmina, IgG e IgA se muestran en las Figuras 11, 12 y 13, respectivamente.

Tabla 8 Datos descriptivos de las relaciones D/P de albúmina obtenidas en la PEP de todos los pacientes estudiados (n 37).

Tiempo	D/P 0 h	D/P 1 h	D/P 2 h	D/P 3 h	D/P 4 h
Promedio \pm DE	2.49 \pm 2.97	6.54 \pm 5.03	8.66 \pm 6.57	10.79 \pm 7.37	13.44 \pm 9.30
Mediana (percentiles 25-75%)	0.0 (0.0-4.6)	5.32 (3.5-7.7)	5.90 (4.7-9.6)	7.83 (6.0-13.4)	10.65 (7.3-15.6)
Intervalo mínimo-máximo	0.0-10.1	0.0-24.2	0.0-32.3	3.76-37.4	4.89-48.5
Sesgado	0.86	1.60	1.86	1.91	2.15
Kurtosis	-0.25	3.26	3.94	4.23	5.42
valor de p (K-S)	<0.0001	0.004	<0.0001	0.001	0.002

D/P. relación dializado/plasma; K-S. prueba de Kolmogorov-Smirnov

Tabla 9. Datos descriptivos de las relaciones D/P de IgG obtenidas en la PEP de todos los pacientes estudiados (n 37)

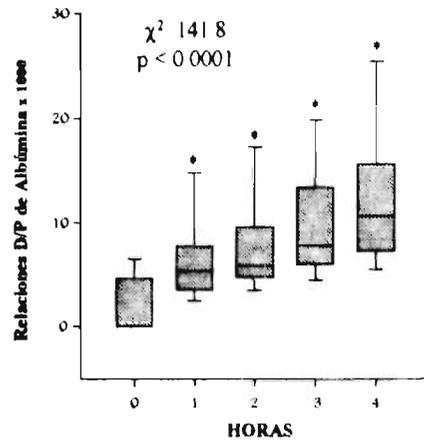
Tiempo	D/P 0 h	D/P 1 h	D/P 2 h	D/P 3 h	D/P 4 h
Promedio \pm DE	1.89 \pm 1.39	3.79 \pm 3.43	5.17 \pm 4.71	6.19 \pm 5.78	7.69 \pm 6.95
Mediana (percentilas 25-75%)	1.44 (0.9-2.7)	2.30 (1.7-4.2)	3.40 (2.5-6.4)	4.30 (2.9-7.7)	4.71 (3.7-8.6)
Intervalo mínimo-máximo	0.0-5.4	1.1-16.2	1.4-22.7	1.6-27.4	1.9-33.2
Sesgado	0.74	2.20	2.40	2.42	2.20
Kurtosis	-0.17	4.82	6.01	6.04	4.97
valor de p (K-S)	0.013	<0.0001	0.0002	<0.0001	<0.0001

D/P: relación dializado/plasma; K-S: prueba de Kolmogorov-Smirnov

Tabla 10. Datos descriptivos de las relaciones D/P de IgA obtenidas en la PEP de todos los pacientes estudiados (n 37).

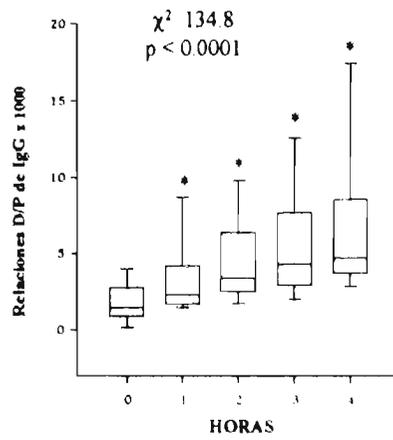
Tiempo	D/P 0 h	D/P 1 h	D/P 2 h	D/P 3 h	D/P 4 h
Promedio \pm DE	1.19 \pm 1.28	2.69 \pm 2.74	3.39 \pm 3.35	4.16 \pm 3.72	4.80 \pm 4.20
Mediana (percentilas 25-75%)	1.06 (0.0-2.3)	1.66 (1.2-3.4)	2.38 (1.3-4.8)	2.84 (1.9-5.4)	3.77 (2.2-5.8)
Intervalo mínimo-máximo	0.0-3.7	0.0-10.1	0.0-15.0	0.0-17.6	0.0-17.6
Sesgado	0.49	1.50	1.76	2.08	1.78
Kurtosis	-1.31	1.57	3.51	4.89	2.87
valor de p (K-S)	<0.0001	0.002	0.0007	<0.0001	<0.0001

D/P: relación dializado/plasma; K-S: prueba de Kolmogorov-Smirnov



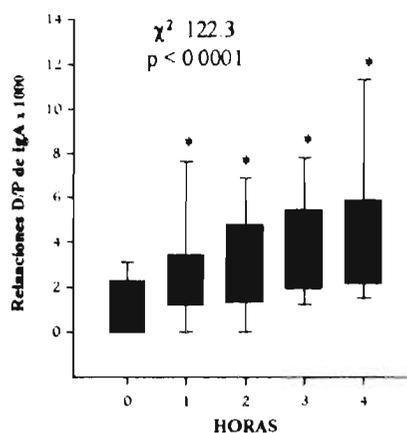
* $p < 0.05$ vs basal y vs valor inmediato previo

Figura 11. Resultados del ANOVA de muestras repetidas en rangos para las relaciones D/P de **albúmina** obtenidas de la PEP de la muestra completa (n 37).



* $p < 0.05$ vs basal y vs valor inmediato previo

Figura 12. Resultados del ANOVA de muestras repetidas en rangos para las relaciones D/P de **IgG** obtenidas de la PEP de la muestra completa (n 37).



* $p < 0.05$ vs basal y vs valor inmediato previo

Figura 13. Resultados del ANOVA de muestra repetidas en rangos para las relaciones D/P de IgA obtenidas de la PEP de la muestra completa (n 37).

C. Resultados de correlación: análisis univariado.

En este análisis de correlación se asociaron las relaciones D/P de proteínas, y la tasa de transporte peritoneal, es decir la relación D/P de creatinina. La relación D/P de creatinina es la variable dimensional a partir de cuyo valor se clasifica a los pacientes en los diferentes tipos de transporte peritoneal*, las variables clínicas y de adecuación de diálisis también fueron consideradas en el análisis de correlación.

Aunque la creatinina y la glucosa tienen un transporte en direcciones opuestas durante la DPCA, éste se encuentra estrechamente relacionado (Figura 14). En la práctica diaria generalmente resulta más útil considerar la D/P de creatinina porque es más fácil relacionarla con el transporte de las toxinas uremicas. La Tabla 11 muestra los resultados descriptivos de las relaciones D/P de creatinina, las cuales presentan una distribución paramétrica. Aunque en este trabajo se muestran sólo los resultados obtenidos de las relaciones D/P de creatinina y proteínas al tiempo 4 h, debe mencionarse que los resultados de los otros tiempos de la PEP mostraron un patrón similar.

* Ver Introducción. Medición del transporte de solutos y líquidos en la diálisis peritoneal. D. Coeficientes dializado/plasma. pp 11-14

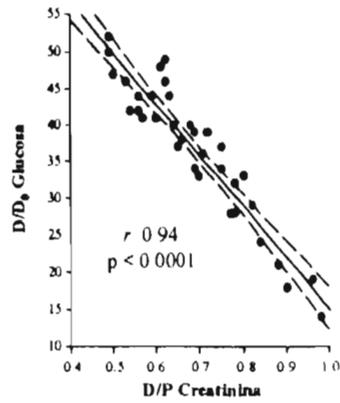


Figura 14. Análisis de correlación entre las relaciones D/P de creatinina y D/D₀ de glucosa al tiempo 4 h de la PEP. Las líneas punteadas representan el intervalo de confianza 95%.

Tabla 11. Datos descriptivos de las relaciones D/P de creatinina obtenidas en la PEP de la muestra estudiada (n 37).

Tiempo	D/P 0 h	D/P 1 h	D/P 2 h	D/P 3 h	D/P 4 h
Promedio ± DE	0.10 ± 0.05	0.36 ± 0.10	0.51 ± 0.13	0.60 ± 0.13	0.69 ± 0.13
Mediana (percentilas 25-75%)	0.09 (0.7-0.1)	0.37 (0.3-0.4)	0.50 (0.4-0.6)	0.59 (0.5-0.6)	0.68 (0.6-0.8)
Intervalo mínimo- máximo	0.0-0.22	0.24-0.75	0.34-0.90	0.39-0.97	0.49-0.98
Sesgado	0.25	1.54	1.12	0.77	0.49
Kurtosis	-0.22	4.06	1.81	0.56	-0.21
valor de p (K-S)	0.16	0.08	0.17	0.18	0.69

D/P relación dializado/plasma, K-S, prueba de Kolmogorov-Smirnov

Las asociaciones más importantes fueron las encontradas entre la tasa de transporte peritoneal (D/P de creatinina) y las relaciones D/P de albúmina ($r = 0.81$, $p < 0.0001$), D/P de IgG ($r = 0.77$, $p < 0.0001$) y D/P de IgA ($r = 0.82$, $p < 0.0001$), las Figuras 15, 16 y 17 representan estas correlaciones observadas a las 4 horas de la PEP. A una mayor tasa de transporte peritoneal (o a un tipo de transporte peritoneal más rápido), mayores fueron las pérdidas peritoneales de albúmina, IgG e IgA. Otras correlaciones significativas (o cerca de ser estadísticamente significativas) fueron las de las relaciones D/P de albúmina, IgG e IgA a las 4 horas, con las siguientes: edad ($r = 0.37$, $p = 0.02$, $r = 0.35$, $p = 0.03$, y $r = 0.31$, $p = 0.059$, respectivamente), DCr de la diálisis ($r = 0.60$, $p < 0.0001$; $r = 0.61$, $p < 0.0001$, $r = 0.68$, $p < 0.0001$, respectivamente) y DCr renal ($r = 0.32$, $p = 0.05$, $r = 0.33$, $p = 0.05$, $r = 0.30$, $p = 0.07$, respectivamente).

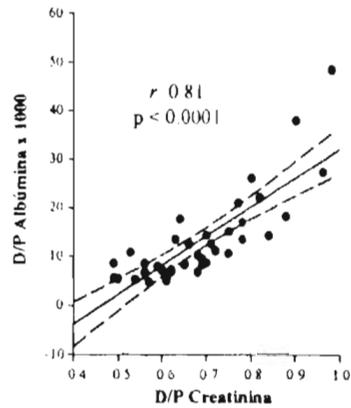


Figura 15 Análisis de correlación entre la tasa de transporte peritoneal (D/P creatinina) y las pérdidas peritoneales de albúmina (D/P albúmina) al tiempo 4 h de la PEP. Las líneas punteadas representan el intervalo de confianza 95%.

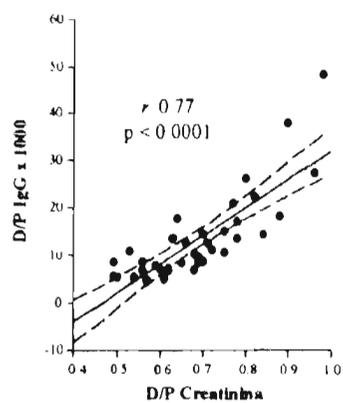


Figura 16. Análisis de correlación entre la tasa de transporte peritoneal (D/P creatinina) y las pérdidas peritoneales de IgG (D/P IgG) al tiempo 4 h de la PEP. Las líneas punteadas representan el intervalo de confianza 95%.

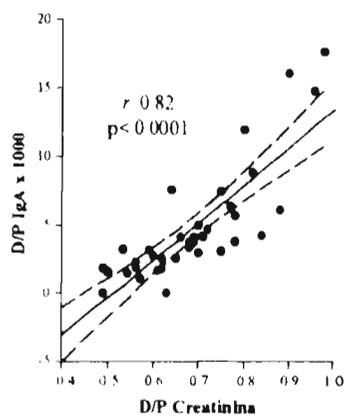


Figura 17. Análisis de correlación entre la tasa de transporte peritoneal (D/P creatinina) y las pérdidas peritoneales de IgA (D/P IgA) al tiempo 4 h de la PEP. Las líneas punteadas representan el intervalo de confianza 95%.

D. Resultados de asociación: análisis multivariado.

En el análisis de regresión múltiple se consideraron las relaciones D/P de las proteínas a las 4 horas de la PEP como variables dependientes y las siguientes variables independientes: D/P de creatinina a las 4 horas, edad, superficie corporal, presencia de diabetes mellitus, DCr de la diálisis o KT/V_{ura} de la diálisis y tasa catabólica proteica normalizada (NPCR). La razón por la que estas variables independientes fueron escogidas, es porque mostraron ser estadísticamente importantes en el análisis univariado antes descrito, o bien porque se consideraron razonablemente importantes desde el punto de vista clínico. Puesto que la adecuación de diálisis se midió tanto con el parámetro DCr como con el KT/V_{ura} , se corrieron 2 modelos diferentes para cada una de las proteínas, en consecuencia, hubo 6 modelos diferentes para el análisis de regresión múltiple de las pérdidas proteicas en el dializado. Los modelos con resultados significativos en el análisis de regresión múltiple para las D/P de las proteínas medidas se muestran en las Tablas 12, 13 y 14. Puesto que no se encontró interacción significativa entre las variables, los modelos de las tablas anteriores corresponden a los modelos cortos (sin interacciones).

Tabla 12. Resultados del análisis de regresión múltiple de las pérdidas peritoneales de albúmina tomando en cuenta las dos variables de adecuación de diálisis: DCr diálisis (Modelo 1) y KT/V_{ura} diálisis (Modelo 2)

Variable	Modelo 1 (R 0.85, R ² 0.73, p<0.001)		Modelo 2 (R 0.84, R ² 0.70, p<0.001)	
	Coefficiente	p	Coefficiente	p
Constante	-36.14	0.008	-32.34	0.03
D/P Creatinina	46.57	<0.0001	57.04	<0.0001
Edad	0.16	0.02	0.14	0.06
Superficie corporal	2.33	0.69	0.12	0.98
Diabetes mellitus	-1.94	0.40	-1.85	0.44
DCr diálisis	1.97	0.09		
KT/V_{ura} diálisis			0.74	0.75
NPCR	-2.21	0.58	-0.45	0.92

D/P: relación diálisis/plasma, DCr: depuración de creatinina, NPCR: tasa catabólica proteica normalizada

Tabla 13 Resultados del análisis de regresión múltiple de las pérdidas peritoneales de IgG tomando en cuenta las dos variables de adecuación de diálisis: DCr diálisis (Modelo 1) y KT/V_{urea} diálisis (Modelo 2)

Variable	Modelo 1 (R 0.83, R ² 0.69, p<0.001)		Modelo 2 (R 0.80, R ² 0.64, p<0.001)	
	Coefficiente	p	Coefficiente	p
Constante	-33.95	0.002	-31.38	0.01
D/P Creatinina	29.62	0.0004	41.09	<0.0001
Edad	0.13	0.02	0.10	0.08
Superficie corporal	4.96	0.30	3.15	0.56
Diabetes mellitus	-1.80	0.33	-1.71	0.39
DCr diálisis	2.13	0.03		
KT/V_{urea} diálisis			1.31	0.49
NPCR	-2.14	0.50	-0.61	0.86

D/P relación diálisis/plasma, DCr depuración de creatinina, NPCR tasa catabólica proteica normalizada

Tabla 14 Resultados del análisis de regresión múltiple de las pérdidas peritoneales de IgA tomando en cuenta las dos variables de adecuación de diálisis: DCr diálisis (Modelo 1) y KT/V_{urea} diálisis (Modelo 2)

Variable	Modelo 1 (R 0.87, R ² 0.75, p<0.001)		Modelo 2 (R 0.85, R ² 0.73, p<0.001)	
	Coefficiente	p	Coefficiente	p
Constante	-16.54	0.005	-17.56	0.009
D/P Creatinina	19.76	<0.0001	26.44	<0.0001
Edad	0.05	0.10	0.03	0.25
Superficie corporal	0.22	0.93	0.13	0.96
Diabetes mellitus	-0.43	0.66	-0.40	0.70
DCr diálisis	1.19	0.02		
KT/V_{urea} diálisis			1.55	0.13
NPCR	-0.32	0.85	-0.05	0.98

D/P relación diálisis/plasma, DCr depuración de creatinina, NPCR tasa catabólica proteica normalizada

Como puede observarse, respecto a las pérdidas peritoneales de albúmina, IgG e IgA, la tasa de transporte peritoneal (D/P de creatinina) fue el factor predictor más importante, con los mayores coeficientes y significancias estadísticas. En el caso de la albúmina, la edad fue un predictor significativo en el modelo 1, mientras que en el modelo 2 su significancia fue sólo marginal, en cualquiera de los 2 modelos su coeficiente fue sumamente pequeño. Ninguna de las variables de adecuación de diálisis fue un importante predictor de las pérdidas peritoneales de albúmina. En relación a las pérdidas de IgG, la edad mostró un patrón similar al que tuvo con la albúmina, es decir, con pobres coeficientes, mientras que la DCr de la diálisis predijo significativamente las pérdidas de esta inmunoglobulina (aunque en menor grado que la tasa de transporte). Finalmente, en relación a las pérdidas de IgA, la edad no tuvo ningún efecto aparente, mientras que la DCr de la diálisis fue un predictor significativo, aunque menor que la D/P de creatinina. El resto de las variables no predijeron significativamente las pérdidas peritoneales de ninguna de las proteínas evaluadas.

XVII. RESULTADOS DE LA SEGUNDA FASE.

No fue posible estudiar a todos los pacientes con tipos de transporte alto y promedio alto reclutados en la fase anterior. De los 8 pacientes con transporte alto, uno presentó disfunción del catéter y peritonitis infecciosa recurrente; otro recuperó función renal suficiente para permanecer fuera de diálisis por algún tiempo más, y puesto que presentó disfunción del catéter y peritonitis infecciosa, se decidió retirarle el catéter y mantenerlo en vigilancia estrecha sin diálisis. De los 12 pacientes con transporte promedio alto, uno falleció; otro tuvo un trasplante renal de donador cadavérico y otro presentó peritonitis recurrente, falla de UF, descontrol diabético y desistió de seguir participando en el estudio. Por lo anterior, en esta segunda parte sólo se incluyeron 6 pacientes con tipo de transporte alto y 9 con promedio alto. La edad promedio de los participantes en esta fase fue de 45.0 ± 19.7 años (20-76) y el tiempo en diálisis fue de 33.3 ± 20.3 meses (10.5-86.3). Un paciente con tipo de transporte alto no tuvo registro de datos clínicos en ninguno de los esquemas de tratamiento, ni se obtuvo la muestra de sangre correspondiente de los esquemas B y C, por lo que las relaciones D/P de estos esquemas están calculadas con un número de 14 pacientes. Sólo en un paciente con tipo de transporte alto, se detectaron niveles de IgM en el dializado, en el resto de pacientes no se detectaron niveles de IgM en ninguno de los dializados recolectados al final de los tratamientos dialíticos.

Los resultados clínicos y de adecuación de diálisis de los 15 pacientes de esta fase se muestran en la Tabla 15 y los de las pérdidas de proteínas en la Tabla 16. Puesto que el *periodo de lavado* no fue significativamente diferente en ningún aspecto clínico, de adecuación de diálisis o de pérdidas de proteínas, en relación al esquema A, las comparaciones de los esquemas B y C se hicieron con el esquema A (basal). En ninguno

de los tratamientos de diálisis empleados en este estudio se hicieron evidentes diferencias significativas en el peso o la tensión arterial sistémica de los pacientes, ni se observaron síntomas o signos atribuibles a infradiálisis.

La depuración de creatinina de la diálisis disminuyó significativamente tanto con el esquema B como con el esquema C, mientras que el KT/V_{urea} solo mostró una disminución significativa con el esquema C (cuando el tiempo de estancia se redujo al máximo en este estudio).

Todas las relaciones D/P de las proteínas evaluadas (excepto la IgA durante el esquema B) disminuyeron significativamente con ambos esquemas de reducción del tiempo de estancia del dializado en la cavidad abdominal. Notablemente, la albúmina (la proteína más pequeña de las tres evaluadas) presentó la mayor disminución de las relaciones D/P conforme se redujo el tiempo de permanencia del dializado.

Tabla 15. Resultados clínicos y de adecuación de la diálisis de los pacientes con tipo de transporte alto y promedio alto incluidos en la segunda fase del estudio*.

Variable	ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DIALÍTICO							
	A	B	p	"LAVADO"	p	C	p	
Peso (Kg)	60.1±13.3	59.8±12.8	0.46	60.1±12.6	0.98	60.8±12.2	0.56	
TA sistólica (mmHg)	164.3±21.0	155.7±27.6	0.15	157.1±24.0	0.21	156.8±26.6	0.27	
TA diastólica (mmHg)	96.0±15.8	89.6±16.5	0.11	89.4±10.0	0.11	91.1±15.3	0.34	
Dializado drenado 24 hr (L)	8.5±0.49	8.8±0.33	0.08	8.5±0.32	0.86	8.8±0.25	0.07	
DCr Diálisis (L/sen/1.73m ²)	52.4±6.6	41.5±6.9	0.0004	51.0±8.1	0.56	35.1±8.2	<0.0001	
KT/V _{urea} (sem)	1.78±0.5	1.63±0.4	0.21	1.64±0.5	0.19	1.49±0.4	0.02	

* El análisis se hizo mediante prueba de t de Student para datos pareados, las comparaciones se hicieron Vs el esquema A (esquema estándar basal).

Tabla 16 Resultados de las relaciones D/P de albúmina, IgG e IgA de los pacientes con tipo de transporte alto y promedio alto incluidos en la segunda fase del estudio

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DIALÍTICO							
Variable	A	B	p	"LAVADO"	p	C	p
D/P de Albúmina (x1000)	23.7 ± 6.0	18.1 ± 6.3	0.002	21.7 ± 6.6	0.23	15.7 ± 6.1	0.0007
D/P de IgG (x1000)	12.7 ± 5.1	9.8 ± 4.5	0.04	11.9 ± 4.5	0.71	9.1 ± 4.0	0.012
D/P de IgA (x1000)	7.8 ± 2.4	6.0 ± 3.1	0.088	6.5 ± 3.2	0.45*	5.2 ± 2.9	0.014

D/P: relación diálisis/plasma. * Comparación hecha mediante prueba de Wilcoxon, para facilitar la interpretación este dato se muestra como promedio ± DE. El resto de comparaciones fueron hechas mediante prueba de *t* de Student para datos pareados, las comparaciones se hicieron Vs el esquema A (esquema estándar, basal).

En el análisis de regresión múltiple, las relaciones D/P de las proteínas se consideraron como variables dependientes, mientras que como variables independientes se tomaron en cuenta el tipo de transporte peritoneal (alto 0, y promedio alto 1), la edad y las variables de adecuación de diálisis KT/V_{urea} y DCr. La razón para haber escogido estas variables independientes fueron las siguientes: fue indiscutible el papel importante que jugó la tasa de transporte peritoneal en las pérdidas de proteínas de la fase anterior, como en esta fase no realizamos una PEP, se consideró sólo el tipo de transporte peritoneal, establecido en la PEP de la fase previa. La edad fue otra variable significativa en el análisis multivariado de la fase anterior, por lo que decidimos considerarla en este otro análisis. Aunque sólo la DCr de la diálisis resultó ser un factor predictor de las pérdidas peritoneales en la fase anterior, decidimos incluir las dos variables que miden adecuación de diálisis, puesto que la dosis de diálisis se relaciona con la cantidad de dializado drenado, y esto último a su vez, pudiera relacionarse con las pérdidas peritoneales de proteínas^{141,170,171}. De manera similar que en la fase anterior, puesto que son dos maneras de medir una misma entidad, se calcularon 2 modelos de regresión para cada una de las relaciones D/P de albúmina, IgG e IgA, uno empleando el KT/V_{urea} de la diálisis y otro empleando la DCr de la diálisis.

Los resultados de estos modelos de regresión múltiple se muestran en la Tabla 17, en donde puede observarse esencialmente que sólo en el esquema con la mayor reducción del tiempo de estancia del dializado en la cavidad abdominal (el esquema C), se observó que las pérdidas peritoneales de albúmina e IgG fueron predichas por la interacción simultánea de las variables independientes empleadas en el modelo. La IgA mostró una asociación marginal con las variables independientes en este esquema C sólo cuando la variable de adecuación fue el KT/V_{urea} . Analizando a fondo cada uno de estos modelos

significativos de regresión múltiple del esquema C (Tabla 18), se observa que en realidad el tipo de transporte peritoneal fue el único factor predictor significativo de la disminución en la pérdida peritoneal de proteínas durante las modificaciones del tratamiento dialítico empleadas en esta segunda parte del estudio. Ni la edad ni las variables de adecuación de la diálisis fueron factores predictores significativos de la respuesta observada.

Tabla 17 Resultados del análisis de regresión múltiple entre las relaciones D/P de albúmina, IgG e IgA y el tipo de transporte peritoneal, la edad y las variables de adecuación de diálisis. Puesto que la adecuación de diálisis fue medida tanto con KT/V_{urea} como con DCr, se presentan los resultados de dos modelos independientes para cada una de las relaciones D/P de las proteínas en los esquemas A, B y C.

Variable		A	B	C
D/P de Albúmina	DCr	R 0.59, p=0.20	R 0.69, p=0.08	R 0.78, p=0.03
	KT/V	R 0.70, p=0.07	R 0.42, p=0.57	R 0.78, p=0.03
D/P de IgG	DCr	R 0.60, p=0.20	R 0.67, p=0.13	R 0.79, p=0.03
	KT/V	R 0.60, p=0.19	R 0.64, p=0.17	R 0.77, p=0.03
D/P de IgA	DCr	R 0.40, p=0.61	R 0.51, p=0.37	R 0.70, p=0.12
	KT/V	R 0.38, p=0.66	R 0.47, p=0.46	R 0.74, p=0.06

D/P: relación diálisis/plasma

Tabla 18 Resultados en detalle de los modelos de regresión múltiple del esquema C (reducción del tiempo de estancia de la SD en la cavidad abdominal a 2 horas) presentados en la Tabla 17

Variable dependiente	Variables independientes	Modelo con DCr		Modelo con KT/V_{urea}		
		Coficiente	p	Variables independientes	Coficiente	p
D/P de Albúmina	Tipo	-8.69	0.06	Tipo	-10.01	0.006
	Edad	-0.03	0.63	Edad	-0.04	0.56
	DCr diálisis	0.10	0.66	KT/V_{urea} diálisis	0.37	0.92
D/P de IgG	Tipo	-4.23	0.11	Tipo	-5.68	0.009
	Edad	-0.006	0.87	Edad	-0.007	0.86
	DCr diálisis	0.13	0.38	KT/V_{urea} diálisis	1.19	0.60
D/P de IgA	Tipo	-3.31	0.17	Tipo	-3.43	0.04
	Edad	0.01	0.74	Edad	-0.003	0.93
	DCr diálisis	0.04	0.75	KT/V_{urea} diálisis	2.45	0.21

Tipo: tipo de transporte peritoneal (alto 0, promedio alto 1)

XVIII. DISCUSIÓN.

En el cálculo del tamaño de la muestra habíamos considerado un total de 5 pacientes por grupo para poder identificar la diferencias en las pérdidas proteicas entre los tipos de transporte peritoneal*. En un principio consideramos factible captar 10 pacientes por grupo, por lo que la meta inicial fueron 40 pacientes. Por las razones explicadas en el apartado de resultados, en los grupos de los extremos no se alcanzó el número planeado, no obstante, en todos los tipos de transporte peritoneal (aún en el grupo de los transportadores bajos que tuvieron el menor número de pacientes), se mantuvo la cifra necesaria estimada para lograr una adecuada potencia estadística del estudio (inclusive tomando en cuenta 20% de posibles pérdidas). Los grupos intermedios promedio alto y promedio bajo, tuvieron más de 10 pacientes incluidos debido a que algunos pacientes de los grupos de los extremos presentaron cambio de su tipo de transporte previo. El porcentaje de cambio del tipo de transporte peritoneal observado en esta muestra fue mayor de lo esperado de acuerdo a los resultados de trabajos previos, incluyendo uno realizado en nuestros propios pacientes^{65,73,78}. La explicación no es clara, pero de alguna manera puede relacionarse al hecho de que en una cohorte de supervivientes (como es nuestra cohorte de pacientes en DPCA), los pacientes con los tipos de transporte alto y bajo tienen menor probabilidad de permanecer un tiempo largo en DP.

En la muestra de pacientes de este estudio hubo una mayor proporción de mujeres que de hombres, lo cual es diferente de lo observado en nuestra cohorte completa (hombres 201, mujeres 209)¹⁷². No fue posible lograr un equilibrio entre sexos, quizá debido a que las mujeres mostraron una mayor colaboración, sin embargo, consideramos poco probable que esta distribución no balanceada influya en nuestros resultados, porque este predominio del sexo femenino estuvo presente en todos los tipos de transporte peritoneal (y no fue estadísticamente diferente), y también porque en otros estudios no se ha documentado ninguna influencia del género sobre el transporte al menos de solutos pequeños^{65,66,73,75-78}. Así mismo, algunas medidas empleadas en este estudio, podrían servir de control para algunas diferencias atribuibles indirectamente al sexo, p. ej. la posible influencia de la mayor masa corporal se controló ajustando los datos a una superficie corporal estándar de 1.73 m², y la posible influencia sobre los niveles séricos de proteínas se ajustó mediante las relaciones D/P en vez de valores absolutos. El resto de las variables clínicas en esta muestra no fueron diferentes de las observadas en nuestra población completa de pacientes en DPCA¹⁷².

En la primera fase del estudio tampoco hubo diferencias entre los tipos de transporte peritoneal, en relación a la tensión arterial, la superficie corporal, los eventos de peritonitis, el tiempo en diálisis, la presencia de diabetes mellitus, la etiología de la insuficiencia renal crónica y las variables de adecuación de diálisis, a excepción hecha de la DCr de la diálisis que fue mayor en los transportadores altos que en los promedio bajo y los bajos. Esta diferencia es esperable, porque si bien es conocido que la adecuación de la

* Ver Apéndice 3. Cálculo del tamaño de la muestra. p. 59

diálisis depende principalmente de otros factores^{170,171}, el tipo de transporte peritoneal más rápido puede condicionar también un mayor aclaramiento de solutos. El día previo a la PEP, cuando los pacientes recolectaron su dializado de 24 horas para la determinación de los parámetros de adecuación de la diálisis, todos los pacientes realizaron un tratamiento estándar de diálisis (3 recambios diurnos y uno nocturno), con SD de 1.5% de concentración de glucosa y 2 L de volumen, por lo tanto, puesto que el número, el volumen, la concentración de la SD y el tiempo de estancia de los intercambios dialíticos fueron semejante en todos los pacientes, lo único diferente que pudiera afectar la depuración de solutos por la diálisis es precisamente el tipo de transporte de la MP. El hecho de que sólo hubiera diferencia en la DCr y no en el KT/V_{urea} de la diálisis, se debe probablemente a que la urea tiene un tamaño molecular más pequeño que la creatinina, y esto condiciona una menor restricción en su transporte peritoneal durante el tiempo que dura la PEP estandarizada^{37,170,171}; esto explicaría que la urea haya logrado un mayor equilibrio y se haya visto menos afectada en su aclaramiento que la creatinina.

Como se ha señalado en el apartado de métodos, decidimos emplear las relaciones D/P de proteínas (como medida de la pérdida de estas macromoléculas) en vez de su concentración absoluta, debido a que la concentración sérica de estos solutos influye en su aparición en el dializado. Así, p. ej. un paciente determinado, con tipo de transporte alto, podría tener menores concentraciones absolutas de proteínas en su dializado que otro con tipo de transporte lento, sólo por el hecho de tener menores concentraciones séricas de proteínas. Por lo tanto, al determinar las relaciones D/P se controla para el efecto de las concentraciones séricas sobre las concentraciones en el dializado. Por otro lado, se eligieron las relaciones D/P al tiempo 4 h de la PEP, por ser la máxima capacidad de transporte obtenida durante esta prueba, si bien las comparaciones hechas en los demás tiempos mostraron un patrón similar.

Puesto que no se detectaron los niveles exactos de IgM en el dializado (el método nefelométrico empleado sólo detectó concentraciones superiores a los 0.2 mg/dL) no se pudo calcular sus relaciones D/P, y por consiguiente, no pudo hacerse un análisis más amplio de esta inmunoglobulina. La IgM, seguramente por su mayor tamaño molecular, tampoco ha sido encontrada en el dializado de pacientes con tiempos de estancia de 1, 4 y 8 horas¹⁷². Las pérdidas peritoneales de las proteínas restantes albúmina e inmunoglobulinas G y A, no tuvieron una distribución paramétrica durante el tiempo que duró la PEP, por lo tanto, el análisis se llevó a cabo mediante un ANOVA de muestras repetidas en rangos (o Friedman). Se observó que en la muestra completa de pacientes (incluidos todos los tipos de transporte peritoneal), las pérdidas peritoneales de albúmina, IgG e IgA, dependen del tiempo de estancia de la SD en la cavidad abdominal. A mayor tiempo de estancia del dializante en la cavidad abdominal, mayores son las pérdidas peritoneales de proteínas. Puesto que en este estudio los pacientes no tenían ningún otro factor conocido que incrementara las pérdidas de proteínas (v. gr. peritonitis o SD hipertónicas), las pérdidas peritoneales pueden ser atribuidas, al menos parcialmente, al

* Ver Introducción: Fisiología peritoneal. A. Transporte de solutos y líquido, pp. 5-9

tiempo de estancia del dializante en la cavidad abdominal. Este mismo hallazgo fue encontrado por *Twardowski* y colaboradores⁶⁴, aún cuando ellos solo midieron las proteínas totales durante una PEP estandarizada. *Kagan* y colaboradores¹⁷¹ demostraron que los aclaramientos peritoneales de albúmina, IgG e IgA y de otros solutos, dependen de su tamaño molecular y del tiempo de estancia del dializado, ellos únicamente midieron el aclaramiento peritoneal de estas sustancias a 1, 4 y 8 horas de estancia del dializado en la cavidad abdominal, y concluyeron que la pérdida más importante de proteínas ocurre en la primera hora, con una meseta en el periodo comprendido entre 1 y 4 horas, y un leve incremento posterior hasta las 8 horas. En un interesante estudio de cinética peritoneal, *Imholz* y colaboradores¹³², corroboraron estos hallazgos, y adicionalmente informaron que la depuración de las macromoléculas no depende de la osmolaridad de la SD. Aunque ellos sí realizaron mediciones horarias durante un periodo de 4 horas, solo compararon 2 mediciones, una abarcando el periodo comprendido entre 0 y 1 horas y otro abarcando de 1 a 4 horas; concluyeron que las pérdidas peritoneales de albúmina e IgG son significativamente mayores en la primera hora de estancia del dializado, y sugirieron un posible efecto vasodilatador de la SD. En contraste, nosotros encontramos que la pérdida de proteínas, si bien es notable durante la primera hora de estancia del dializado, tiene un patrón de incremento continuo en las siguientes horas, y nunca alcanza una meseta durante una estancia de 4 horas en la cavidad abdominal. Quizá esta diferencia pueda deberse a que en los trabajos anteriormente señalados no se hizo un análisis de muestras repetidas adecuado, por otro lado, en ninguno de ellos se tomó en consideración el papel adicional que puede jugar la tasa de transporte peritoneal.

En el análisis univariado, el otro factor implicado en las pérdidas peritoneales de las proteínas evaluadas en este estudio fue la tasa de transporte peritoneal. A mayor tasa de transporte peritoneal, mayores son las pérdidas peritoneales de albúmina, IgG e IgA. Entonces, además de las características propias del soluto y de la SD, las características de la MP parecen determinar claramente el transporte peritoneal de macromoléculas. Otras correlaciones encontradas en el análisis univariado, aunque menos significativas desde el punto de vista estadístico, merecen mencionarse: a mayor edad hubo una mayor pérdida peritoneal de albúmina y de IgG, así como una tendencia a perder más IgA en el dializado, a mayor DCr de la diálisis hubo mayores pérdidas de todas las proteínas, e interesantemente, a una mayor DCr renal hubo una tendencia a presentar mayores pérdidas peritoneales de proteínas. La correlación encontrada entre las pérdidas de proteínas y la edad pudiera verse influida por la mayor edad que tuvieron los pacientes con tipo de transporte alto en este estudio, y probablemente representa sólo una observación sesgada, puesto que en estudios más grandes realizados en nuestra propia población^{68,73,132,144} no hemos encontrado que la edad influya en el tipo de transporte peritoneal o en el nivel de albúmina sérica de los pacientes con los tipos de transporte más rápido. Previamente se ha informado una asociación entre la pérdida peritoneal de proteínas totales y la DCr de la diálisis^{141,174}, probablemente este hallazgo está en relación a un mayor transporte convectivo debido a una mayor UF^{170,171}. Por otro lado, el hallazgo de la tendencia a presentar mayores pérdidas peritoneales de proteínas con mayores valores de DCr renales

(significancia estadística alcanzada sólo con albúmina e IgG) es un dato interesante y merecería la pena estudiarse posteriormente. Esto podría sugerir que los pacientes con mejor función renal residual pueden llegar a perder mayor cantidad de proteínas durante la DPCA, la razón no es clara, y aunque se ha sugerido que una mayor función renal residual de pacientes en diálisis peritoneal se asocia con un mejor estado de nutrición^{148,149}, el hecho de que en este estudio se hayan empleado las relaciones D/P en vez de las concentraciones absolutas, hace menos factible que los pacientes con función renal mejor preservada, por mantener más altos niveles séricos pudieran tener mayores pérdidas de proteínas en el dializado.

Con el análisis univariado no puede descartarse alguna(s) interacción(es) entre las diferentes variables independientes, que pudieran influir en los resultados observados. Más aún, en cualquier situación clínica, múltiples eventos o circunstancias afectan a los pacientes al mismo tiempo. Por ello es recomendable realizar un análisis multivariado, cuya intención es diseccionar el papel de una variable, cuando interactúa con otras variables en un paciente determinado¹⁷⁵. Con mucho, la tasa de transporte peritoneal fue el factor predictor más importante de las pérdidas peritoneales de albúmina, IgG e IgA durante la PEP. La edad fue un factor significativo para predecir las pérdidas peritoneales de albúmina e IgG, aunque notablemente más débil (muy bajos coeficientes) que la tasa de transporte. La DCr de la diálisis también predijo significativamente las pérdidas peritoneales de IgG e IgA (pero no de albúmina), aunque su grado de asociación fue mucho menor que la tasa de transporte peritoneal. Otras variables como la diabetes mellitus, la superficie corporal, la ingesta proteica (evaluada como NPCR) y la otra variable de adecuación de la diálisis (KT/V_{urea}), no estuvieron asociadas significativamente con las pérdidas peritoneales de ninguna de las proteínas evaluadas en este estudio.

Es conocido que la hipoalbuminemia y la desnutrición son importantes factores de riesgo para que los pacientes tengan pobres respuestas clínicas y sobrevida en DPCA. Aunque se conocen los requerimientos mínimos necesarios para que un paciente en DP mantenga un balance nitrogenado neutro o positivo^{125,159}, es difícil que se logre la ingesta recomendada de calorías y proteínas^{125,160}. Por lo tanto, es válido buscar otras alternativas tendientes a mejorar el estado de nutrición de los pacientes en DPCA, que consecutivamente podría influir de manera positiva sobre su sobrevida. Esta medida sería todavía más útil si no significara un costo extra o sacrificio para el paciente. De la primera fase de este estudio se desprende que principalmente la tasa de transporte peritoneal y el tiempo de estancia de la SD en la cavidad peritoneal determinan las pérdidas de albúmina, IgG e IgM en el dializado, por lo tanto, el siguiente paso sería intentar disminuir dichas pérdidas proteicas mediante el empleo de tiempos cortos de estancia de la SD, en aquellos pacientes en los que exista la posibilidad de no disminuir significativamente el aclaramiento de las toxinas urémicas. El efecto de la reducción del tiempo de estancia sobre las pérdidas de proteínas fue investigado en la segunda fase de este estudio, en la cual, aunque sólo se incluyeron 15 pacientes (6 altos y 9 promedio altos), se mantuvo la cantidad de pacientes necesaria para obtener resultados confiables; más aún, el hecho de que cada paciente haya sido su propio control le confiere una mayor solidez al estudio. Como los resultados

obtenidos en el *periodo de lavado*, llevado a cabo entre los esquemas B y C, fueron similares a los resultados basales (esquema A), se puede considerar que durante el último **periodo de estudio (esquema C)** no hubo efectos remanentes del tratamiento previo (esquema B). Por esta razón, las comparaciones de los resultados de los esquemas de reducción del tiempo de estancia del dializado, se hicieron con los resultados del esquema A.

Aunque no hubo diferencias significativas en los resultados clínicos de los pacientes entre los diferentes esquemas de tratamiento dialítico, se observó una discreta **tendencia a la disminución de la TA (diastólica y sistólica)** con la reducción del tiempo de estancia de los intercambios dialíticos en relación al basal. Quizá esto se debió al aumento discreto de la UF durante estos mismos esquemas, ya que los pacientes con los tipos de transporte más rápidos frecuentemente presentan algún grado de sobrecarga hídrica con el esquema estándar de DPCA que mejora con la reducción de la permanencia del dializado en la cavidad abdominal^{64,70}.

Se demostró claramente que al reducir el tiempo de estancia de las SD en la cavidad peritoneal en los pacientes con los tipos de transporte alto y promedio alto, disminuyen notablemente las pérdidas peritoneales de albúmina, IgG e IgA. Mas aun, al reducir el tiempo de estancia de la SD en estos pacientes (que recibieron el mismo número de recambios dialíticos, con concentraciones y volúmenes similares), el análisis multivariado mostró que la disminución en las pérdidas peritoneales de proteínas es predicha esencialmente por el tipo de transporte peritoneal. Aunque no se determinó la NPCR en cada esquema de tratamiento dialítico de esta segunda fase, puesto que no se midió el nitrógeno uréico en la orina, no parece posible que la disminución de las relaciones D/P de albúmina se haya debido a mayores niveles séricos de albúmina por una mayor ingesta o una mayor síntesis de proteínas, ya que por un lado, todos los pacientes cumplieron con una dieta estándar (incluyendo proteínas) antes y durante toda esta parte del estudio, y por otro lado la síntesis de proteínas requiere de más tiempo del empleado en la segunda fase del estudio^{128,129,139}. Con la reducción del tiempo de estancia de la SD, se observó una disminución significativa de la DCr de la diálisis, especialmente durante el esquema C (que fue el de mayor reducción). El KT/V_{ura} se redujo significativamente sólo con el esquema C. Evidentemente, por las mismas razones explicadas en los primeros párrafos de esta discusión, el aclaramiento de la creatinina se vio más afectado que el de urea. Al disminuir el tiempo de estancia de la SD en la cavidad abdominal de todos los pacientes, existe la posibilidad teórica de disminuir discretamente la eficiencia dialítica de los solutos pequeños, puesto que como puede observarse durante la PEP^{64,68}, las curvas de equilibrio dializado/plasma no son completamente planas en la parte final del estudio. No obstante, la pendiente de las curvas de las relaciones D/P es mucho más pronunciada en el transcurso de las primeras 2 horas, más aun, los tipos de transporte alto y promedio alto logran aproximadamente el mismo equilibrio D/P de solutos pequeños a las 2 horas, que lo que el tipo de transporte bajo logra en 4 horas. Algunos trabajos clínicos en los que se han empleado diálisis con tiempos cortos de estancia en el peritoneo, con la intención de mejorar problemas de UF, problemas de presión intra abdominal elevada (hernias

abdominales) o sencillamente por preferencia de los pacientes, no han hecho evidentes problemas significativos de infradiálisis^{70,176}. En ningún momento durante las maniobras de reducción del tiempo de estancia en el presente estudio, hubo síntomas atribuibles a infradiálisis, sin embargo, éstos no son parámetros de identificación temprana de diálisis inadecuada, y es preferible mantener una mayor vigilancia sobre los índices de solutos pequeños^{157,170,171}.

En consecuencia, los esquemas de tratamiento dialítico con disminución del tiempo de estancia de la SD en la cavidad abdominal en los pacientes con los tipos de transporte más rápidos, logran una disminución notable de las pérdidas peritoneales de proteínas, si bien es cierto que también disminuyen la capacidad de depuración de la diálisis para solutos pequeños. La opción de Diálisis Peritoneal Continua Cíclica, que es similar a la Diálisis Peritoneal Nocturna, excepto que durante todo el día (10-12 horas) el paciente mantiene una SD en su cavidad peritoneal¹⁷⁷, tendría la ventaja de que conseguiría un adecuado aclaramiento de solutos pequeños¹⁷⁶, sin embargo, puesto que el intercambio diurno tiene una permanencia larga, el posible efecto benéfico sobre la pérdida de proteínas de los intercambios nocturnos con tiempos cortos de estancia, se vería contrarrestado por el intercambio diurno. Debe hacerse hincapié en que en la **segunda fase** de este estudio sólo se midieron la DCr y el KT/V_{urea} de la **diálisis**, no evaluamos los parámetros obtenidos por la función renal residual, puesto que no fue parte de nuestros objetivos. Por lo tanto, los resultados mostrados corresponden sólo a los parámetros de aclaramiento logrados por la diálisis, y no deben confundirse con parámetros totales. Los estudios que versan sobre la relación de la sobrevida y la adecuación de la diálisis consideran la depuración total de solutos (diálisis + renal), y no exclusivamente la lograda a través de la diálisis^{148,149}.

Nuestros resultados sugieren que los esquemas de tratamiento dialítico que utilizan tiempos cortos de estancia de la SD en la cavidad abdominal, como la Diálisis Peritoneal Diurna o la Diálisis Peritoneal Nocturna, pueden ser útiles para disminuir las pérdidas peritoneales de proteínas. El impacto que estas modalidades dialíticas pueden tener sobre la sobrevida o el estado de nutrición de los pacientes en DP a largo plazo, deben ser estudiados prospectivamente en estudios con mayor tiempo de duración y mayor número de pacientes. En nuestra opinión, la modalidad dialítica a elegir con este fin, debe ser aquella que emplee esquemas con reducción del tiempo de estancia a no menos de 3 horas, vigilando estrechamente la función renal residual y su contribución a la depuración total de solutos.

XIX. CONCLUSIONES

19. Las pérdidas peritoneales de albúmina, IgG e IgA en la diálisis peritoneal, dependen principalmente de la tasa de transporte peritoneal y del tiempo de estancia de la solución de diálisis en la cavidad abdominal, cuando otras variables como la concentración de glucosa, el volumen y el número de recambios de la solución de diálisis se mantienen controladas
20. Las pérdidas peritoneales de IgM no pudieron cuantificarse con exactitud mediante el método de nefelometría empleado en este estudio. La menor concentración de IgM en el dializado probablemente está relacionada al mayor tamaño molecular de esta inmunoglobulina.
21. Al reducir el tiempo de estancia de la solución de diálisis en la cavidad abdominal de pacientes con tipo de transporte alto y promedio alto, disminuyeron significativamente las pérdidas peritoneales de albúmina, IgG e IgA. No obstante, también se observó una reducción de la depuración de solutos pequeños por la diálisis, sobre todo con la reducción del tiempo de estancia a 2 horas.
22. El papel definitivo de las modalidades dialíticas con reducción del tiempo de estancia sobre el estado de nutrición y/o la sobrevida a largo plazo de los pacientes en diálisis peritoneal, deberá investigarse en estudios prospectivos de mayor duración y con mayor número de pacientes.

XX. APÉNDICE I.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

1. **Diálisis peritoneal intermitente (DPI):** diálisis peritoneal en la que generalmente se realizan ciclos con SD de 2 L, los cuales duran en su forma clásica alrededor de 70 minutos (10 minutos de infusión / 30 minutos de estancia en la cavidad abdominal / 20-30 minutos de drenado)⁶⁰ Un programa típico de DPI realiza 35-40 horas/semana de diálisis, y debido al elevado número de recambios, requiere de una máquina automática de DP (ciclador)¹⁷⁷
2. **Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA):** Este concepto de diálisis peritoneal permite la presencia continua de SD en la cavidad abdominal, interrumpida sólo por breves periodos requeridos para el drenado y la infusión de nuevo dializante^{1,2,177} El esquema "estándar" en DPCA incluye generalmente 4 recambios de SD de 2 L. Los recambios diurnos permanecen en la cavidad abdominal 4-6 horas cada uno, y un nocturno permanece 8-12 horas
3. **Diálisis peritoneal automatizada (DPA):** El concepto DPA incluye el empleo de máquinas cicladoras que tienen la ventaja teórica de disminuir el riesgo de peritonitis al disminuir el número de conexiones-desconexiones manuales del sistema. Cada parte del ciclo (infusión, estancia, drenado) es gobernada en forma automática por el ciclador^{70,177}
4. **Diálisis peritoneal continua cíclica (DPCC):** Es una modalidad de DPA en la que múltiples recambios son automáticamente hechos durante la noche en un tiempo aproximado de 10 horas. Antes de la desconexión en la mañana, una cantidad predeterminada de SD es dejada en la cavidad abdominal, la cual permanece todo el día en contacto con la MP (~ 14 horas) hasta el siguiente ciclo^{70,177}
5. **Diálisis peritoneal nocturna (DPN):** Se trata de una DPI realizada durante la noche, en un tiempo aproximado de 8-10 horas. Durante todo el día el paciente no realiza ningún recambio dialítico y su cavidad peritoneal permanece "seca" hasta la siguiente noche^{70,177}
6. **Diálisis peritoneal diurna (DPD):** Es una DPI realizada en sentido inverso de la DPN, es decir, el paciente realiza los recambios dialíticos durante el día y permanece con la "cavidad abdominal seca" durante la noche⁷⁰
7. **Diálisis peritoneal en marea (DPT):** Es una variación de la DPA que consiste en mantener un volumen de SD de reserva constante en la cavidad abdominal, y un

volumen adicional corriente de dializante es intermitentemente reciclado adentro y afuera de la cavidad abdominal¹⁷⁷

- 8. Adecuado funcionamiento de la DPCA:** Se refiere un adecuado funcionamiento de la DPCA cuando el líquido de diálisis en su totalidad se instila en menos de 15 minutos y drena totalmente en menos 20 minutos, y cuando no se demuestran fugas del líquido de diálisis internas o externas en el sujeto.
- 9. Fuga de líquido de diálisis:** Cuando el líquido de diálisis no permanece (generalmente de manera parcial) en la cavidad peritoneal; a) **Interna** cuando la fuga es hacia la pared abdominal o hacia algún saco herniario (por ejemplo escrotal), b) **Externa** cuando la fuga es alrededor del catéter blando, a través del túnel, desde el peritoneo hacia el exterior del paciente
- 10. Peritonitis:** Cuando existen 2 de los tres siguientes hallazgos: signos y síntomas, líquido drenado turbio y microorganismos en el dializado drenado¹⁷⁸

XXI. APÉNDICE 2.

FÓRMULAS GENERALES.

A. Fórmula para calcular creatinina corregida (CCr) de acuerdo a los niveles de glucosa⁶⁴

$$CCr \text{ (mg/dL)} = Cr \text{ (mg/dL)} - \text{glucosa (mg/dL)} \times 0.0002505$$

B. Fórmula para calcular las relaciones dializado/plasma de creatinina y las diferentes proteínas evaluadas en el estudio⁶⁴

$$D/PST = 2 \text{ DST} / \text{PS1} + \text{PS2}$$

donde.

D/PST = relación de la concentración dializado/plasma de un soluto (S) en un tiempo dado (T) de estancia en cavidad

DST = concentración del dializado (D) de un soluto (S) en un tiempo dado (T) de estancia en cavidad

PS1 = concentración sérica pre-equilibrio de un soluto (S)

PS2 = concentración sérica post-equilibrio de un soluto (S)

- La relación de glucosa en el dializado entre la concentración inicial (D_0) y la concentración a cualquier otro tiempo de estancia en cavidad (DT), se calcula de la siguiente forma⁶⁴.

$$D/D_0T = DT / D_0$$

C. Fórmula de Du Bois para calcular superficie corporal¹⁶⁸

$$S = 71.84 w^{0.425} \times L^{0.725}$$

donde.

S = superficie corporal en cm^2

w = peso en Kg

L = talla en cm.

XXII. APÉNDICE 3.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó en consideración el trabajo de *Kagan* y colaboradores¹⁴⁷, en el cual se dividió a los pacientes en dos grupos: Grupo A con pérdidas proteicas peritoneales $> 2 \text{ gr/L/1.73 m}^2$ de superficie corporal y con características compatibles con transporte peritoneal rápido (pobre UF y adecuada depuración de azoados), y Grupo B con pérdidas proteicas peritoneales $< 2 \text{ gr/L/1.73 m}^2$ de superficie corporal y características compatibles con transporte peritoneal lento.

El grupo A tuvo pérdidas proteicas peritoneales (promedio \pm EE) de $3.05 \pm 0.15 \text{ g/L/1.73 m}^2$ de superficie corporal, mientras que el grupo B tuvo $1.65 \pm 0.05 \text{ g/L/1.73 m}^2$ de superficie corporal. El primer grupo incluyó 23 pacientes y el segundo 26.

Se utilizó la fórmula para comparación de promedios para variables dimensionales^{179,180}.

$$n = \frac{2s^2 (Z\alpha + Z\beta)^2}{\delta^2}$$

Convertimos el EE del grupo A (nuestro interés se centró en los pacientes con los tipos de transporte más rápidos) en DE: $0.15 = 0.72$, y consideramos la diferencia de pérdidas proteicas entre los 2 grupos: $3.05 - 1.65 = 1.40$. Se calculó una $Z\alpha$ (2), $0.05 = 1.96$, y una $Z\beta$ (1), $0.2 = 0.84$.

Reemplazando los valores en la fórmula:

$$n = \frac{2(0.72)^2 \times (1.96 + 0.84)^2}{(1.4)^2} = 4.15 + 20\% \text{ posibles pérdidas (0.83)}$$

$$= \mathbf{5 \text{ pacientes por grupo.}}$$

Inicialmente consideramos factible estudiar 10 pacientes por cada grupo, lo cual finalmente no se logró. No obstante, en todos los grupos se mantuvo el número de pacientes adecuado para cumplir con lo aquí expuesto.

* Ver Resultados de la primera fase: A Características generales de la muestra, p.33

XXIII. BIBLIOGRAFÍA.

- 1 Popovich RP, Moncrief JW, Decherd JF, Bomar JB, Pyle WK. The Definition of a novel portable/wearable equilibrium dialysis technique. Abstract Trans Am Soc Artif Int Organs 1976, 5: 64
- 2 Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski Z, Pyle WK. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Ann Int Med 1978, 88: 449-56
- 3 Westman J. Worldwide Dialysis Update. Annual Survey by Baxter Healthcare Inc, Deerfield, IL 1993
- 4 Nissenson AR, Prichard SS, Cheng IKP, Gokal R, Kuboya M, Maiorca R, Riella M, Rottembourg J, Stewart JH. Nonmedical factors that impact on ESRD modality selection. Kidney Int 1993; 43 (suppl 40): S120-7.
- 5 Excerpts from United States Renal Data System, 1991 Annual Data Report. Am J Kidney Dis 1991, 18 (suppl 2): 1-127.
- 6 Gokal R, King J, Bogel S. Outcome of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: four year analysis of a prospective multicenter study. Lancet 1987: 1105-8
- 7 Lazarus JM. Nutrition in Hemodialysis Patients. Am J Kid Dis 1993, 21: 99-105
- 8 Bilbrey GL, Cohen TL. Identification and treatment of protein calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients. Dial Transplant 1989; 18: 669-77.
- 9 Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh EF, De Vecchi A, Scalamogna A, Anderson GH, Bergstrom J, DiChiro J, Gentile D, Nissenson A, Sakhrani L, Brownjohn AM, Nolph KD, Prowant BF, Algrim CE, Martis L, Serkes KD. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: An international study. Am J Kidney Dis 1991; 17: 462-71.
- 10 Lindholm B, Bergström J. Nutritional aspects on peritoneal dialysis. Kidney Int 1993, 42 (Suppl 38): 165-71.
- 11 Teehan BP, Schleifer CR, Brown JM, Sigler MH, Raimondo J. Urea kinetic analysis and clinical outcome on CAPD: A five year longitudinal study. Adv Perit Dial 1990; 6: 181-5.
- 12 Harty J, Gokal R. Nutritional status in peritoneal dialysis. J Ren Nut 1995; 5: 2-10.
- 13 Spiegel DM, Anderson M, Campbell U, Hall K, Kelly G, McClure E, Breyer JA. Serum albumin: A marker for morbidity in peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 1993; 21: 26-30
- 14 Gamba G, Mejia JL, Saldivar S, Peña JC, Correa-Rotter R. Death risk in CAPD patients. Nephron 1993; 65: 23-7
- 15 Espinosa MA, Cueto-Manzano AM, Velázquez-Alva Consuelo, Hernández A, Cruz N, Zamora B, Chaparro A, Irigoyen E, Correa-Rotter R. Prevalence of Malnutrition in Mexican CAPD Diabetic and Non-diabetic Patients. Adv Perit Dial 1996; 12: 302-6
- 16 Esperanca MJ, Collins CL. Peritoneal dialysis efficiency in relation to body weight. J Paediatric Surg 1966; 1: 162-9

17. Gotloib L, Shustak A, Bar-Sella P, Eiali V. Fenestrated capillaries in human parietal and rabbit diaphragmatic peritoneum. *Nephron* 1985; 41: 200-2.
18. Gotloib L, Bar Sella P, Jaichenko J, Shustack A. Ruthenium-red-stained polyanionic fixed charges in peritoneal microvessels. *Nephron* 1987; 47: 22-8.
19. Gotloib L, Shustack A. Ultrastructural morphology of the peritoneum. New findings and speculations on transfer of solutes and water during peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 119-29.
20. Schneeberger EE, Hamelin M. Interactions of serum proteins with lung endothelial glycocalyx: its effect on endothelial permeability. *Am J Physiol* 1984; 247: H206.
21. Gotloib L, Shustak A, Jaichenko J. Loss of mesothelial electronegative fixed charges during murine septic peritonitis. *Nephron* 1989; 51: 77-83.
22. Curry FE, Mason JC, Michel CC. Osmotic reflection coefficients of capillary walls to low molecular weight hydrophilic solutes measured in single perfused capillaries of the frog mesentery. *J Physiol* 1976; 261: 319-36.
23. Simionescu N. Cellular aspects of transcapillary exchange. *Physiol Rev* 1983; 63: 1536-79.
24. Rippe B, Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls. The two-pore theory. *Physiol Rev* 1994; 74: 163-219.
25. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993; 73: 1-78.
26. Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JD. A distributed model of peritoneal plasma transport: analysis of experimental data in the rat. *Am J Physiol* 1985; 248: F413-24.
27. Rippe B, Krediet RT. Peritoneal physiology-transport of solutes. En. Gokal R, Nolph KD (eds.) *The Textbook of Peritoneal Dialysis*, 1st edition. Kluwer Academic Publishers, Amsterdam 1994. pp 69-113.
28. Gotloib L, Shustack A, Jaichenko J. Ruthenium-stained anionic charges of rat and mice mesothelial cells and basal lamina: the peritoneum is a negatively charged dialyzing membrane. *Nephron* 1988; 48: 65-70.
29. Grahame GR, Torchia MG, Dankewich KA, Ferguson IA. Surface-active material in peritoneal effluent of CAPD patients. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 109-11.
30. Breborowicz A, Sombolos K, Rodela H, Ogilvie R, Bargman J, Oreopoulos D. Mechanism of phosphatidylcholine action during peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 6-9.
31. Flessner MF. Peritoneal transport physiology. Insights from basic research. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 122-35.
32. French JE, Florey HW, Morris B. The absorption of particles by the lymphatics of the diaphragm. *Q J Exp Physiol* 1960; 45: 88-103.
33. Bettendorf U. Lymph flow mechanism of the subperitoneal diaphragmatic lymphatics. *Lymphology* 1978; 11: 111-6.
34. Khanna R, Nolph KD. The Physiology of Peritoneal Dialysis. *Am J Nephrol* 1989; 9: 504-12.
35. Khanna R, Mactier R, Twardowski ZJ, Nolph KD. Peritoneal cavity lymphatics. *Perit Dial Bull* 1986; 6: 113-21.

36. Maher JF. Physiology of the peritoneum. Implications for peritoneal dialysis. *Med Clin North Am* 1990; 74: 985-96
37. Krediet RT, Boeschoten EW, Zuiderhoudt FMJ, Arisz L. Peritoneal transport characteristics of water, low-molecular weight solutes and proteins during long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1986; 6: 61-5
38. Leyboldt JK, Henderson LW. Molecular charge influences transperitoneal macromolecule transport. *Kidney Int* 1993; 43: 837-44
39. Leyboldt JK, Mistry CD. Ultrafiltration in peritoneal dialysis. In: Gokal R, Nolph KD (eds) *The Textbook of Peritoneal Dialysis*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1994, pp 135-60
40. Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z, Moore H, Nolph KD. Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solutes clearances in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1311-7
41. Stelin G, Rippe B. A phenomenological interpretation of the variation in dialysate volume with dwell time in CAPD. *Kidney Int* 1990; 38: 465-72
42. Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z, Moore H, Nolph KD. Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1311-6
43. Mactier RA, Khanna R, Twardowski ZJ, Nolph KD. Role of peritoneal cavity lymphatic absorption in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1987; 32: 165-72
44. Nolph KD, Mactier R, Khanna R, Twardowski ZJ, Moore H, McGary T. The kinetics of ultrafiltration during peritoneal dialysis: the role of lymphatics. *Kidney Int* 1987; 32: 219-26
45. Twardowski ZJ, Khanna R, Nolph KD, Scalamogna A, Metzler MH, Schneider TW, Prowant BF, Ryan LP. Intra-abdominal pressures during natural activities in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 44: 129-35
46. Haraldsson B, Moxham BJ, Rippe B. Capillary permeability to sulphate-substituted and neutral dextran fractions in the rat hindquarter vascular bed. *Acta Physiol Scand* 1982; 115: 397-404
47. Haraldsson B, Ekholm C, Rippe B. Importance of molecular charge for the passage of endogenous macromolecules across continuous capillary walls, studied by serum clearance of lactate dehydrogenase (LDH) isoenzymes. *Acta Physiol Scand* 1983; 117: 123-30
48. Nolph KD, Popovich RP, Ghods AJ, Twardowski ZJ. Determinants of low clearances of small solutes during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1978; 13: 117-23
49. Grzegorzewska AE, Antoniewicz K. An indirect estimation of effective peritoneal capillary blood flow (EPBF) in peritoneally dialyzed uremic patients. *Perit Dial Int* 1992; 12 (suppl 2): S3
50. Crissinger KD, Grager DN. Gastrointestinal blood flow. In: Yamada T (ed.) *Textbook of Gastroenterology*. Lippincott, Philadelphia 1991, pp 447-74
51. Rocha E, Silva M, Rosemberg M. The release of vasopressin in response to haemorrhage and its role in the mechanism of blood pressure regulation. *J Physiol* 1969; 202: 535-57

52. Miller FL, Nolph KD, Joshua IG, Wregman DL, Harris PD, Andersen DB. Hyperosmolality acetate and lactate: dilatory factors during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981, 20: 397-402
53. Duwe AK, Vas SI, Weatherhead JW. Effects of the composition of peritoneal dialysis fluid on chemiluminescence, phagocytosis, and bactericidal activity in vitro. *Infect Immun* 1981; 33: 130-5.
54. Shostak A, Chakrabarti E, Hirszel P, Maher JF. Effects of histamine and its receptor antagonists on peritoneal permeability. *Kidney Int* 1988, 34: 786-90
55. Steinhilber HB, Schollmeyer P. Prostaglandin-mediated loss of proteins during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1986, 29: 584-90
56. Zemel D, Imholz ALT, Koomen GCM, Struijk DG, Krediet RT. TNF α in stable patients treated CAPD. *Perit Dial Int* 1993, Suppl 1 S61
57. Shaldon S, Dinarello CA, Wyker DJ. Induction of interleukin-1 during CAPD. *Contr Nephrol* 1987, 57: 207-12
58. Lin CY, Lin CC, Huang TP. Several changes of interleukin-6 and interleukin-8 levels in drained dialysate of uremic patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis during peritonitis. *Nephron* 1993, 63: 404-8
59. Maher JF, Hieszel P, Lasrich M. Prostaglandins effects on peritoneal transport. En: Gahl GM, Kessel M, Nolph KD (eds). *Adv Peritoneal Dial, Excerpta Medica, Amsterdam* 1981 pp 64-9
60. Teixidó PJ, Borrás SM, Caralps RA. Fundamentos teóricos de la diálisis peritoneal. En: Cruz C, Montenegro J, Olivares MJ (eds). *Diálisis Peritoneal, Editorial Trillas, México* 1994, pp 51-101
61. Nolph KD. Peritoneal anatomy and transport physiology. En: Maher JF (ed). *Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publishers* 1989, Dordrecht, pp 516-36.
62. Henderson LW, Nolph KD. Altered permeability of the peritoneal membrane after hypertonic peritoneal dialysis fluid. *J Clin Invest* 1969, 48: 992-1001
63. Randerson GH, Farrell PC. Mass transfer properties of the human peritoneum. *ASAIO* 1980, 3: 140-6
64. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP. Peritoneal Equilibration Test. *Perit Dial Bull* 1987, 7: 138-47
65. Davies SL, Brown B, Bryan J, Russel GI. Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test. A population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 1993, 8: 64-70
66. Procaccini PA, Querques M, Tappi A, Strippoli P. Peritoneal clearances. Long-term study. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1988, 34: 437-40
67. Twardowski ZJ. Clinical value of standardized equilibration test in CAPD patients. *Blood Purif* 1989, 7: 95-108
68. Cueto-Manzano AM, Gamba G, Correa-Rotter R. Validation of peritoneal equilibration test in a cohort of mexican CAPD patients. *Proceedings of the XIIIth Congress of the International Society of Nephrology, July 1995* pp 453

- 69 Twardowski ZJ. New approaches to intermittent peritoneal dialysis therapies. En Nolph KD (ed) *Peritoneal Dialysis*, 3rd edition. Kluwer Academic Publishers, Toronto 1989. pp 188-201
- 70 Twardowski ZJ, Khanna R, Nolph KD. Peritoneal dialysis modifications to avoid CAPD drop-out. En Khanna R (ed) *Advances in Peritoneal Dialysis*. Peritoneal Dialysis Publications, Inc., 1988. pp 171-8
- 71 Diaz-Buxo JA. Low peritoneal clearances -differential diagnosis and treatment. *Adv Perit Dial* 1989, 5: 31-5
- 72 Teixido M, Borrás M, Bonet J, Galimany G, Biosca C, Caralps A. Peritoneal function tests: usefulness of simplified methods. En Khanna R (ed) *Advances in Peritoneal Dialysis*. Peritoneal Dialysis Publications, Inc., 1988. pp 177-80
- 73 Cueto-Manzano AM, Gamba G, Abasta-Jiménez M, Correa-Rotter R. Consistency of Peritoneal Equilibration Test in a Cohort of Mexican CAPD patients. *Adv Peritoneal Dial* 1995; 11: 114-8.
- 74 Mendley SR, Majkowski NL. Peritoneal equilibration test results are different in infants, children, and adults. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6: 1309-12
- 75 Kush RD, Hallett MD, Ota K. Long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis: mass transfer and nutritional and metabolic stability. *Blood Purif* 1990, 8: 1-18.
- 76 Lo WK, Brendolan A, Prowant BF, Moore HL, Khanna R, Twardowski ZJ, Nolph KD. Changes in the peritoneal equilibration test in selected chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994, 4: 1466-74
- 77 Lamb EJ, Worrall J, Buhler R, Harwood S, Cattell WR, Dawnay AB. Effect of diabetes and peritonitis on the peritoneal equilibration test. *Kidney Int* 1995, 47: 1760-7
- 78 Blake PG, Abraham G, Sombolos K. Changes in peritoneal membrane transport rates in patients on long-term CAPD. *Adv Peritoneal Dial* 1989, 5: 3-7
- 79 Nolph KD. The peritoneal dialysis system. *Contr Nephrol* 1979; 17: 44-56
- 80 Dobbie JW. Monitoring peritoneal histopathology in peritoneal dialysis: the role of a biopsy registry. *Dial Transplant* 1989; 18: 319-21
- 81 Maher JF. Physiology of the peritoneum. *Med Clin North Am* 1990; 74: 985-1002
- 82 Krediet RT, Arisz L. Fluid and solute transport across the peritoneum during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 1989, 9: 15-18
- 83 Gotloib L, Shustack A. Ultrastructural morphology of the peritoneum: new findings and speculations on transfer of solutes and water during peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1987, 7: 119-25.
- 84 Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA. Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. En Khanna R, Nolph KD, Prowant B (eds), *Advances in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*, University of Toronto Press, Toronto 1990, pp 3-12
- 85 Dobbie JW. Morphology of the peritoneum in CAPD. *Blood Purification* 1989, 7: 74-85

- 86 Gotloib I, Bar Sella P, Shostak A. Reduplicated basal lamina of small venules and mesothelium of human parietal peritoneum. Ultrastructural changes of reduplicated peritoneal basal membrane. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 212-5.
- 87 Di Paolo N, Sacchi G. Peritoneal vascular changes in continuous ambulatory peritoneal dialysis: An in vivo model for the study of diabetic microangiopathy. *Perit Dial Int* 1989; 9: 41-5.
- 88 Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12: 14-27.
- 89 Dombros N, Digenis GE, Sombolos K, Abraham G, Balaskas E, Oreopoulos DG. Long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1993; 39: 70-4.
- 90 Maiorca R, Cancarini GC, Brunori G, Camerini C, Manili L. Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl 40): S4-15.
- 91 Maiorca R, Vonesh EF, Cancarini GC, Cantaluppi A, Manili L, Brunori G, Camerini C, Feller P, Strada A. A six-year comparison of patient and technique survivals in CAPD and HD. *Kidney Int* 1988; 34: 518-24.
- 92 Ataman R, Burton PR, Gokal R, Brown CB, Marsh FP, Walls J. Long-term CAPD - some UK experience. *Clin Nephrol* 1988; 30: S71-5.
- 93 Lameire NH, Vanholder R, Veyt D. A longitudinal five year survey of urea kinetic parameters in CAPD patients. *Kidney Int* 1992; 42: 426-32.
- 94 Boen ST. History of peritoneal dialysis. En: Nolph KD (ed), *Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1989, pp 1-12.
- 95 Coles GA, Lewis SL, Williams JD. Host defenses and effects of solutions on peritoneal cells. En: Gokal R, Nolph KD. *The Textbook of Peritoneal Dialysis*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1994, pp 503-28.
- 96 Montenegro MJ, Martinez FI, Saracho RR. Peritonitis bacteriana. En: Cruz C, Montenegro J, Olivares MJ, (eds) *Diálisis Peritoneal*, Editorial Trillas, México 1994, pp 251-96.
- 97 Cueto-Manzano AM, Correa-Rotter R. Biocompatibilidad en diálisis peritoneal. *Nefrología (España)* 1996; 16: 15-22.
- 98 Pru C. Soluciones de diálisis peritoneal. En: Cruz C, Montenegro J, Olivares MJ (eds). *Diálisis Peritoneal*, Editorial Trillas, México 1994, pp 103-110.
- 99 Oreopoulos DG, Crassweller P, Katirtzoglou A. Amino acids as an osmotic agent (instead of glucose) in continuous ambulatory peritoneal dialysis. En: Legrain M (ed), *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*. Excerpta Medica, Amsterdam 1980, pp 335-40.
- 100 Brulez HF, Heezius EC, de Fijter CW, Oe LP, Verhoef J, Verbrugh HA. *In vitro* compatibility of a 1.1% amino acid containing peritoneal dialysis fluid with phagocyte function. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 241-4.
- 101 Schenk U, Kiefer T, Hubel E, Weber J, Mettang T, Passlick-Deetjen J, Kuhlmann U. In vitro effects of amino-acid-based versus glucose-based continuous ambulatory peritoneal dialysis fluids on peritoneal macrophage function. *Nephron* 1994; 68: 338-46.

102. Jones MR, Hagen T, Vonesh E, Moran J, the Nutrineal® Study Group. Use of a 1.1% amino acid dialysis solution to treat malnutrition in peritoneal dialysis patients (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 580
103. Kopple JD, Bernard D, Messana J, Swartz R, Bergström J, Lindholm B, Lim V, Brunori G, Leiserowitz M, Bier DM, Stegink LD, Martis L, Algrim C, Serkes KD, Vonesh E, Jones MR. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 1995; 47: 1148-57
104. Faller B, Aparicio M, Faict D, De Vos C, de Precigout V, Larroumet N, Guiberteau R, Jones M, Peluso F. Clinical evaluation of an optimized 1.1% amino acid solution for peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1432-37.
105. Faller B. Amino acid-based peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int* 1996; 50 (Suppl 56): S81-5.
106. de Fijter CW, Oe PL, Verbrugh HA, Peters DE, van der Meulen J, Donker AJ, Gokal R. Glucose polymers as osmotic agent in CAPD fluids: A more favorable effect on peritoneal macrophage (PMØ) function than glucose-based solutions. *Kidney Int* 1991; 40: 978
107. de Fijter CW, Verbrugh HA, Oe LP, Heezius E, Donker JM, Verhoef J, Gokal R. Biocompatibility of a glucose-polymer-containing peritoneal dialysis fluid. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 411-8
108. Mistry CD, Gokal R, Peers E. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solution in CAPD. *Kidney Int* 1994; 46: 496-503.
109. Stein A, Peers E, Hattersley J, Harris K, Feehally J, Walls J, The MIDAS Study Group. Clinical experience with icodextrin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1994; 14: S51-4.
110. Vanholder RC, Lameire NH. Osmotic agents in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1996; 50 (Suppl 56): S86-91
111. Weinreich T, Passlick-Deetjen J, Ziegelmayr C, Ritz E. Experience with low D-Calcium concentration in CAPD (LCa 1mM) -A randomized controlled multicenter trial. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl 1): S38.
112. Kiefer T, Schenk U, Hubel E, Weber J, Passlick-Deetjen J, Kuhlmann U. Effects of low-calcium (L-Ca) dialysate on peritoneal-macrophage (PMØ) functions (Abstract). *Kidney Int* 1993; 44: 251
113. Carozzi S, Nasini MG, Caviglia PM, Petrucci A. Effects of peritoneal dialysis solution pH and Ca⁺⁺ concentration on peritoneal macrophage and mesothelial cell activation. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl 1): S68
114. Hutchison AJ, Freemont AJ, Boulton HF, Gokal R. Low calcium dialysis fluid and oral calcium carbonate in CAPD. A method of controlling hyperphosphatemia whilst minimizing aluminium exposure and hypercalcemia. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1219-25
115. Weinreich T. *Kidney Int* 1996; 50 (Suppl 56): S92-6

116. Manahan FJ, Ing BL, Chan JC, Zhou FQ, Rajman MA, Daugirdas JT. Effects of bicarbonate-containing versus lactate-containing peritoneal dialysis solutions on superoxide production by human neutrophils. *Artif Organs* 1989; 13: 495-7.
117. de Fijter CW, Verbrugh HA, Peters ED. *In vivo* exposure to the currently available peritoneal dialysis fluids decreases the function of peritoneal macrophages in CAPD. *Clin Nephrol* 1993; 39: 75-80.
118. Jörres A, Tploey N, Witowski J, Libereck T, Gahl GM. Impact of peritoneal dialysis solutions on peritoneal immune defense. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl 2): S291-4.
119. André A, Egle B, Dobos GJ, Lubrich-Birkner I, Schollmeyer P, Steinhauer HB. Comparison of lactate and bicarbonate buffered peritoneal dialysis fluids: effect on human peritoneal macrophages. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl 1): S24.
120. Jörres A, Gahl GM, Ludat K, Frei U, Pablick-Deetjen J. *In vitro*-biocompatibility assessment of Aminobic, a novel bicarbonate-buffered amino acid solution for CAPD (Abstract). *Perit Dial Int* 1995; 15 (Suppl 1): S78.
121. Yatzidis H. Effects on the peritoneal membrane of rabbits of a single bicarbonate solution containing glycylglycine. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 251-5.
122. Jörres A, Gahl GM, Topley N, Neubauer A, Ludat K, Müller C, Passlick-Deetjen J. *In vitro*-biocompatibility of alternative CAPD fluids: comparison of bicarbonate-buffered and glucose-polymer-based solutions. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 785-90.
123. Di Paolo N, Garosi G, Traversari L, Di Paolo M. Mesothelial biocompatibility of peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl 2): S109-12.
124. Feriani M. Buffers: bicarbonate, lactate and pyruvate. *Kidney Int* 1996; 50 (Suppl 56): S75-80.
125. Lindholm B, Bergström J. Nutritional requirements of peritoneal dialysis patients. En Gokal R, Nolph KD (eds.) *The textbook of peritoneal dialysis*, 1ª edición. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994; pp 443-72.
126. Bergström J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis: How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl 40): 39-50.
127. Guarnieri G, Toigo G, Situlin R, Faccini L, Coli U, Lannini S, Bazzato G, Dardi F, Campanacci L. Muscle biopsy studies in chronically uremic patients: evidence for malnutrition. *Kidney Int* 1983; 24 (Suppl 16): 187-93.
128. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Grodstein GP, Coburn JW. Nitrogen and urea metabolism during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981; 20: 78-82.
129. Harvey KB, Blumenkrantz MJ, Levine SE, Blackburn GL. Nutritional assessment and treatment of chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1586-94.
130. Mejia GM, Moreno SV. La nutrición en diálisis peritoneal. En Cruz C, Montenegro J, Olivares JM (eds.) *Diálisis Peritoneal*. Editorial Trillas, México 1994; pp 485-504.
131. Gokal R. Peritoneal dialysis. En Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds.) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford 1992; pp 1477-505.

- 132 Cueto-Manzano A, Gamba G, Guerrero I, Correa-Rotter R. Correlation between Peritoneal Transport Type and Peritoneal Protein Losses (Abstract) *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 595.
- 133 Wieczorowska K, Khanna R, Moore HL, Nolph KD, Twardowski ZJ. Reproducibility of peritoneal equilibration test (PET) in rats. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 33.
- 134 Zemel D, Raymond T, Krediet RT, Gerardus CM, Koomen GCM, Struijk DG, Arisz L. Day-to-day variability of protein transport used as a method for analyzing peritoneal permeability in CAPD. *Perit Dial Int* 1991; 11: 217-23.
- 135 Gordon S, Rubini ME. Protein losses during peritoneal dialysis. *Am J Med Sci* 1967; 253: 283-6.
- 136 Blumenkrantz MJ, Gahl GM, Kopple JD, Kamdar AV, Jones MR, Kessel M, Coburn JW. Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981; 19: 593-602.
- 137 Katirtzoglou A, Oreopoulos DG, Leung HM, Ogilvie R, Dombros N. Reappraisal of protein losses in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1980; 26: 230-3.
- 138 Rubin J, Nolph KD, Arfania D, Brown P, Prowant B. Follow-up peritoneal clearances in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1979; 16: 619-24.
- 139 Young GA, Brownjohn AM, Parsons FM. Protein losses in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1987; 45: 196-201.
- 140 Kopple JD, Blumenkrantz MJ, Jones MR, Moran JK, Coburn JW. Plasma amino acid levels and amino acid losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 395-402.
- 141 Rubin J, Nolph KD, Arfania D, Prowant B, Fruto L, Brown P, Moore H. Protein losses in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1981; 28: 218-25.
- 142 Imholz ALT, Koomen GCM, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Effect of dialysate osmolality on the transport of low-molecular weight solutes and proteins during CAPD. *Kidney Int* 1993; 43: 1339-46.
- 143 Twardowski ZJ, Ksiazek A, Majdan M, Janicka L, Bochenska NE, Sokolowska G, Gutka A, Zbikowska A. Kinetics of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) with four exchanges per day. *Clin Nephrol* 1981; 15: 119-23.
- 144 Díaz AA, Gamba G, Abasta-Jiménez M, Correa-Rotter R. Serum albumin and body surface area are the strongest predictors of the peritoneal transport type. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 47-51.
- 145 Blake PG, Flowerdew G, Blake RM, Oreopoulos DG. Serum albumin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis -predictors and correlations with outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1501-7.
- 146 Nolph K, Khanna R, Twardowski Z, Moore HL. Predictors of serum albumin concentration in CAPD (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 416.
- 147 Kagan A, Bar-Khayim Y, Schafer Z, Fainaru M. Heterogeneity in peritoneal transport during continuous ambulatory peritoneal dialysis and its impact on

- ultrafiltration, loss of macromolecules and plasma level of proteins, lipids and lipoproteins *Nephron* 1993, 63: 32
- 148 Maiorca R, Brunori G, Zubani R, Cancarini GC, Manili L, Camerini C, Movilli E, Pola A, d'Avolio G, Gelatti U. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 2295-305
- 149 CANADA-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis: association with clinical outcomes *J Am Soc Nephrol* 1996, 7: 198-207
- 150 Port FK, Held PJ, Nolph KD, Turenne MN, Wolf RA. Risk of peritonitis and technique failure by CAPD connecton technique: a national study *Kidney Int* 1992, 42: 967-74
- 151 Canadian CAPD Clinical Trials Group. Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Randomized clinical trial comparing the Y connector disinfectant system to standard systems. *Perit Dial Int* 1989, 9: 159-64
- 152 Fellin G, Gentile MG, Manna GM, Redaelli L, D'Amico G. Peritonitis prevention: a Y-connector and sodium hypochlorite. Three years experience. Report of the Italian CAPD Study Group. In: Khanna R, Nolph KD, Prowant B, Twardowski ZJ, Oreopoulos DG (eds.), *Advances in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*. Peritoneal Dialysis Bulletin, Inc., Toronto 1987, pp 114-8
- 153 Nolph KD. Clinical results with peritoneal dialysis and hemodialysis -registry experiences. In: Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Stein J (eds). *Contemporary Issues in Nephrology: Peritoneal Dialysis*. Churchill-Livingston, New York 1990, pp 127-44.
- 154 Lysaught M, Vonish E, Ibels L. Decline of residual renal function in hemodialysis and CAPD patients: a risk adjusted growth function analysis *Nephrol Dial Transplant* 1989, 10: 494.
- 155 Hirszel P, Maher JF. Pharmacological alteration of peritoneal transport. In: Nolph KD (ed.). *Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1989 pp 184-98
- 156 Twardowski Z, Nolph KD. Peritoneal dialysis: how much is enough? *Sem Dial* 1988, 1: 75-6.
- 157 Lowrie EG, Laird NM, Parker TF. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity: Report from the National Cooperative Dialysis Study *N Engl J Med* 1981, 305: 1176-81.
- 158 Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS) *Kidney Int* 1985, 28: 526-34
- 159 Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1982, 21: 849-61
- 160 Bergstrom J, Furst P, Alvestrand A, Lindholm B. Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1993; 44: 1048-57
- 161 Gjessing J. Addition of amino acids to peritoneal dialysis fluid. *Lancet* 1968, ii: 812

162. Williams PF, Marliss EB, Oren A, Stein AN, Khanna R, Pettit J, Brandes L, Rodeela H, Lori M, Dombros N, Oreopoulos DG. Amino acid absorption following intraperitoneal administration in CAPD patients. *Perit Dial Bull* 1982; 2: 129-30.
163. Oren A, Wu G, Anderson GH, Marliss R, Pettit J, Mupas L, Rodella H, Brandes L, Roncari DA, Kakis G, Harrison J, McNeil K, Oreopoulos DG. Effective use of amino acid dialysate over four weeks in CAPD patients. *Perit Dial Bull* 1983; 3: 66-73.
164. Dombros N, Prutis K, Tong M, Anderson GH, Harrison J, Sombolos K, Digenis G, Pettit J, Oreopoulos DG. Six-month overnight intraperitoneal amino acid infusion in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. No effect on nutritional status. *Perit Dial Int* 1990; 10: 79-84.
165. Lal SM, Nolph KD. Pharmacologic manipulations of peritoneal transport. En: Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R (eds.). *Peritoneal Dialysis*, Churchill Livingstone, New York 1990; pp 53-66.
166. Harrison M. Host defense mechanisms in chronic ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Seminars Dial* 1989; 2: 117-21.
167. Kagan A, Bar-Kayum Y, Schafer Z, Fainaru M. Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD II. Lipoprotein leakage and its impact on plasma lipid level. *Kidney Int* 1990; 37: 980-90.
168. Du Bois D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arc Intern Med* 1916; 17: 863.
169. Randerson DH, Chapman GV, Farrell PC. Amino acid and dietary status in CAPD patients. En: Atkins RC, Farrell PC, Thomson N (eds.). *Peritoneal Dialysis*. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1981: 180-91.
170. Keshaviah P. Adequacy of peritoneal dialysis. In Gokal R, Nolph KD (eds.). *The textbook of peritoneal dialysis*, 1st edition. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994; pp 419-42.
171. Goth FA, Keen ML. Kinetic Modeling in Peritoneal Dialysis. En: Nissenson AR, Fine NR, Gentile DE (eds.). *Clinical Dialysis*, 3rd edition. Appleton and Lange, Norwalk, 1995: 342-75.
172. Quintana E, Tovar J, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A. Diálisis peritoneal continua ambulatoria. Experiencia de 12 años en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán y factores pronósticos de mortalidad. Resúmenes de la XLV Reunión Anual del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, A. C. 1996.
173. Kagan A, Bar-Khayim Y, Schafer Z, Fainaru M. Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD: I. Different characteristics for low and high molecular weight proteins. *Kidney Int* 1990; 37: 971-9.
174. Blake PG, Flowerdew F, Blake RM, Oreopoulos DG. Serum albumin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis -predictors and correlations with outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1501-7.
175. Zar JH (ed.). *Biostatistical Analysis* 2nd edition. Prentice Hall, New Jersey, 1984: 328-60.
176. Strauss FG, Holmes DL, Dennis RL, Nortman DF. Short-dwell peritoneal dialysis. increase use and impact on clinical outcome. *Adv Perit Dial* 1993; 9: 49-51.

177. Diaz-Buxo J. Clinical use of peritoneal dialysis. En Nissenson AR, Fine NR, Gentile DE (eds.) *Clinical Dialysis*, 3rd edition. Appleton and Lange, Norwalk, 1995. 376-425.
178. Vas S. Microbiological aspects of CAPD. *Kidney Int* 1983, 23: 83-6.
179. Wallenstein S, Zucker CL, Fleiss JL. Some statistical methods useful in circulation research. *Circulation Res* 1980; 47: 1-7.
180. Young MJ. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. *Ann Intern Med* 1983, 99: 248-52.