



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
CURSO DE POSGRADO EN NEFROLOGÍA

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y
SEGMENTARIA (GEFyS) PRIMARIA:
CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN,
RESPUESTA AL TRATAMIENTO, DESENLACE DE
LA FUNCIÓN RENAL Y FACTORES
PRONÓSTICOS.

T E S I S

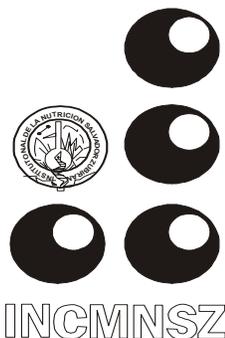
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:
NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO LUCAS PENAGOS

MÉXICO, D.F.

2006





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.

Agradecimientos

A Dios

Por su infinito amor y bendiciones
que son nuevas cada mañana, de él es
la sabiduría y por el somos.
Porque todo logro tiene sentido si estas
conmigo.

A Karla y Oscar Alfonso

Por ser la inspiración de mi vida
mis dos grandes tesoros
en los que radica mi verdadero éxito.

A mi Tía Victoria

Por ayudarme en todos mis proyectos
y enseñarme el amor de Dios
Por cuidarme y amarme siempre.

A mi Papá

Por su ayuda y ejemplo
Porque ahora que soy padre se
cuanto me ama.

A mi Mamá y Hermanos

Por su cariño
Por estar siempre conmigo.

A mis familiares y amigos

Por ser incondicionales y encontrar siempre
una mano extendida en ellos.

A mis maestros

Por enseñarme la excelencia académica
y compartir su conocimiento.

Al Instituto y pacientes

Por permitirme aprender cada día
y depositar en mi su confianza.

A Mauricio Paredes

Por su buena amistad y ayuda
en la realización de este proyecto.

| ÍNDICE | Página |
|--|---------------|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| I. RESUMEN | 3 |
| II. MARCO TEÓRICO | |
| 1.1 FISIOLÓGÍA PERITONEAL..... | 4 |
| 1.2 MEDICIÓN DE TRANSPORTE DE SOLUTOS..... | 8 |
| 1.3 TRANSPORTE DE AGUA..... | 11 |
| 1.4 FALLA DE ULTRAFILTRADO..... | 14 |
| 1.5 PRUEBA DE EQUILIBRIO PERITONEAL CON INTERCAMBIO HIPERTÓNICO | 15 |
| III. OBJETIVOS | 17 |
| IV. HIPÓTESIS | 18 |
| V. JUSTIFICACIÓN | 19 |
| VI. MATERIAL Y MÉTODOS | |
| 2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 21 |
| 2.2 POBLACIÓN..... | 21 |
| 2.3 UNIDAD DE OBSERVACIÓN..... | 21 |
| 2.4 PERÍODO DE ESTUDIO..... | 21 |
| 2.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 21 |
| 2.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 21 |
| 2.7 VARIABLES EVALUADAS..... | 21 |
| 2.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA..... | 24 |
| 2.9 DESCRIPCIÓN DE LA PEP DE 2.5% Y 4.25%..... | 25 |
| 2.10 MEDICIONES..... | 27 |
| 2.11 CÁLCULOS REALIZADOS..... | 27 |
| 2.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 28 |
| VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS | 29 |
| VIII. RESULTADOS | |
| 3.1 DESCRIPCIÓN DE PACIENTES..... | 30 |
| 3.2 COMPARACIÓN DEL TRANSPORTE DE SOLUTOS PEQUEÑOS ENTRE PEP DE 2.5% Y 4.25% | 31 |
| 3.3 DIFERENCIAS EN ULTRAFILTRACIÓN Y TRANSPORTE DE SODIO ENTRE LAS DOS FORMAS DE PEP..... | 33 |
| IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN | 38 |
| X. ANEXOS | 40 |
| XI. BIBLIOGRAFÍA | 42 |

INTRODUCCIÓN

La descripción de los principios básicos de diálisis peritoneal (DP) históricamente inicia a principios del siglo pasado., sin embargo su verdadera aplicación clínica no ocurrió hasta mediados de la década de los sesenta con el desarrollo del catéter de Tenckhoff y con el conocimiento de la fisiología peritoneal. Posteriormente, con la aparición de bolsas de polímeros plásticos que sustituyeron a frascos de vidrio y el desarrollo de tecnología de líneas de conexión, se comenzó a difundir su uso a partir de finales de los 70's.

Inicialmente la DP se realizó en forma intermitente y la prescripción se basaba en indicadores clínicos y niveles de azoados en sangre. Popovich y cols. sugirieron un esquema de 5 recambios de 2 litros al día en forma continua para tener un adecuado control bioquímico, libertad en la dieta y en la ingesta de líquidos, mejoría de la anemia e incremento del bienestar de los pacientes, quienes fueron capaces de tener mayor actividad física y social fuera del hospital (1).

El transporte peritoneal ha sido estudiado empleando modelos matemáticos de la cinética de diferentes solutos como nitrógeno ureico, creatinina, glucosa y urato. Estos modelos han permitido establecer las bases de la prescripción dialítica. La prueba de equilibrio peritoneal (PEP), estandarizada por Twardorski y cols. en 1987 (2), y típicamente realizada con solución glucosada al 2.5%, es la prueba más aceptada para valorar el transporte peritoneal de solutos en DP. El cociente dializado-plasma de creatinina (D/P Cr) y de nitrógeno ureico (NU) al final del procedimiento (4 horas), y el cociente de glucosa en el dializado a los 240 minutos sobre glucosa basal (D/D0) son usados y calculados como parámetros de transporte de solutos que permiten clasificar a los pacientes en 4 tipos de transporte: alto, promedio alto, promedio bajo y bajo (3).

En nuestra población mexicana se han desarrollado curvas de D/P Cr y de glucosa para el diagnóstico del tipo de transporte peritoneal (4) Dependiendo del tipo de

transporte peritoneal se puede sugerir tanto la modalidad dialítica como el tiempo de intercambio dialítico, por ejemplo: los pacientes con transporte alto y promedio alto (D/P de Cr a 4hrs >0.66) podrían usar DPCA y DPA con cambios cortos, mientras que en los pacientes con transporte bajo o promedio bajo (D/P de Cr a 4hrs <0.66) generalmente se prescribe DPCA e intercambios dialíticos prolongados (3).

Además del transporte de solutos, otro objetivo terapéutico es el control del estado de volemia, que depende tanto de la capacidad para obtener ultrafiltrado como de la remoción de sodio. Para cumplir con este objetivo también es imprescindible conocer el tipo de transporte peritoneal.

La falla a la ultrafiltración (FUF) se manifiesta a largo plazo, incrementa complicaciones cardiovasculares y pone en riesgo la técnica dialítica. La PEP con 4.25% se ha propuesto como el estándar de oro para el diagnóstico de FUF mediante la cuantificación del drenado de la cavidad abdominal a las 4 horas con un punto de corte arbitrario de 400 mL. (5,7)

En nuestro instituto se utiliza el PEP con solución glucosada al 2.5% para el diagnóstico del tipo de transporte peritoneal. Sin embargo esta prueba no permite evaluar si el paciente tiene FUF. Las manifestaciones clínicas de este desorden son inespecíficas (edema, descontrol de la presión arterial) y la presencia de función renal residual puede confundir su interpretación

En el estudio ADEMEX se evaluó si el incremento en la dosis de diálisis favorecía una mejor supervivencia. Esta hipótesis fue refutada (6) lo cual ha conducido a un creciente interés en el control del estado de volemia como objetivo terapéutico en diálisis peritoneal. Idealmente esto involucraría remoción de agua pura y de sodio, por lo que un conocimiento detallado de patrones de UF y transporte de Na en DP es de suma importancia.

RESUMEN

Prueba de equilibrio peritoneal (PEP): evaluación comparativa del transporte peritoneal y de la capacidad de ultrafiltración con solución hipertónica al 2.5% (prueba habitual) Vs 4.25%.

Introducción. El PEP al 2.5%, es el estándar de oro para el transporte de solutos y es utilizada ampliamente en la clínica, sin embargo, no evalúa suficientemente el transporte de agua. El PEP al 4.25% es útil para analizar la capacidad de ultrafiltración y es de elección para el diagnóstico de falla de UF. **Objetivo.** Comparar el transporte de solutos y ultrafiltrado de la PEP con solución de diálisis al 2.5% vs 4.25%. **Método.** Se hicieron 19 PEP al 2.5% y posteriormente de 1 a 4 semanas al 4.25%. En ambas pruebas se tomaron muestras en sangre y líquido de diálisis a las 0, 2 y 4 horas. Se midió lo siguiente: Nitrógeno ureico, CrS, glucosa y sodio. **Resultados.** La mediana de la edad 62 años (17-82), género 3 hombres y 16 mujeres. Las principales causas de IRC fueron: DM 7 (36.8%), HAS 4 (21%) y GMN 5 (26.3%). Modalidad dialítica: DPCA 10 y DPA 9. Tiempo en diálisis con mediana 24 meses (7-73). Tipo de transporte peritoneal: Alto 4, promedio alto 4, promedio bajo 5 y bajo 6. Dosis de diálisis: Kt/V_{urea} total 2.07 ± 0.56 y D_{cr} total 60 ± 29.7 L/sem/SC. Volumen drenado al final del PEP al 2.5% fue 2416 ± 251 mL y al 4.25% 2795 ± 254 mL. Correlación de transporte entre las dos pruebas: D/P de Cr al tiempo 4 (r 0.58, $P=0.009$) y D/D0 glucosa (r 0.24, $P=0.3$). Se realizó análisis de Blant-Altman para D/P de Cr a las 4 hrs encontrándose distribución alrededor de la media con un sesgo de 0.015, IC 95% 0.064-0.094. Correlación del D/P Na al tiempo 4 (r 0.61, $P=0.005$). En cuanto a ultrafiltración: Se encontró correlación negativa entre parámetros del Na con PEP al 4.25% y UF: Na tiempo 4 (r -0.45, $P=0.05$) y D/P de Na en tiempo 4 (r -0.61, $P=0.005$, Dip del D/P de Na (r -0.46, $P=0.06$))

Conclusión. Ambos tipos de PEP describen eficazmente el transporte de solutos pequeños y que la PEP con solución hipertónica al 4.25% permite medir de manera más sensible ΔD_{Na} y otros indicadores del cribado de sodio que constituyen importantes factores predictores de aparición de FUF

MARCO TEÓRICO

Fisiología peritoneal

El peritoneo es una estructura compleja con vías de intercambio paralelo así como resistencias en serie al flujo de sustancias. En el sujeto normal el transporte de sustancias hacia o desde el líquido peritoneal se rige por las leyes de Starling a nivel capilar, con relativo equilibrio entre las presiones hidrostáticas y osmóticas, aunque con balance favorable a la presión hidrostática intracapilar (17-25mm de Hg) que permite la filtración de una pequeña cantidad de líquido al intersticio y de éste a la cavidad peritoneal (8).

En la DP, al infundir solución de diálisis a la cavidad peritoneal, se presenta difusión de solutos del plasma al peritoneo y viceversa, hasta que se logra un equilibrio entre los dos compartimentos según el gradiente de concentración electroquímica (9). El movimiento de líquido a través de la membrana peritoneal también depende de la osmolalidad de la solución infundida y de la tasa de reabsorción por los linfáticos peritoneales.

Transporte de solutos y agua

Se han propuesto diversas teorías para comprender mejor los mecanismos de transporte peritoneal de solutos y de agua. La más aceptada es la teoría de los tres poros, pero otros elementos son de relevancia como la distancia de los capilares de la membrana peritoneal a la superficie del mesotelio.

TEORÍA DE TRES POROS

Este modelo, adecuadamente validado por observaciones clínicas, sugiere que la barrera crítica para transporte peritoneal es el capilar peritoneal y que el transporte de agua se realiza a través de poros de tres tamaños diferentes. Estos son:

1. Poros grandes con un radio de 20-40 nm. Son grandes hendiduras en el endotelio a través de las cuales se transportan por convección macromoléculas como las proteínas.

2. Poros pequeños con un radio de 4,0-6,0 nm. Existen en gran número, y probablemente también corresponden a hendiduras endoteliales. Son responsables del transporte de solutos pequeños, como urea, creatinina, sodio y potasio.

3. Ultraporos con un radio inferior a 0,8 nm. Son responsables de transporte de únicamente agua y se considera que corresponden a las acuaporinas, que están presentes en la membrana peritoneal.(10).

Este modelo, que en un inicio fue una descripción teórica y con elementos matemáticos, posteriormente se fue comprobando mediante estudios de cinética del transporte de diferentes solutos y de biología molecular. Esto ha permitido explicar diferentes hechos, entre los que se cuentan los siguientes:

1) La disminución de la concentración de Na en el dializado al inicio de un recambio hipertónico.

2) Los coeficientes de permeabilidad para moléculas de bajo peso molecular como la urea hasta la inulina (radios moleculares de 2,6 – 13 Å°).

3) El paso de macromoléculas a través de la membrana peritoneal es independiente de la ultrafiltración provocada por cristaloides ya que quedan confinadas a pasar por los poros grandes. Este hecho se ha observado en eventos de peritonitis, ya que su eliminación aumenta al incrementarse la permeabilidad microvascular y no por incremento de la ultrafiltración.

4) El incremento en la proporción de poros grandes con respecto a pequeños (de 1/15,000 a 1/1500) observada en peritonitis.

DISTANCIA DE LOS CAPILARES DE LA MEMBRANA PERITONEAL A LA SUPERFICIE DEL MESOTELIO.

Los estudios de fisiología peritoneal experimental han evidenciado que los capilares se hallan inmersos en el intersticio subyacente al mesotelio formando una red tridimensional y dispuestos a diferente profundidad. Por lo anterior, se han planteado dos teorías o modelos:

- a) modelo distribuido de la red capilar en el intersticio para explicar ciertas resistencias en el transporte peritoneal de solutos
- b) la hipótesis del “capilar más próximo” que hace referencia al diferente comportamiento de los capilares en función de su distancia de la cavidad peritoneal. Según esta última, los capilares próximos sufrirían un fuerte gradiente osmótico, alta fracción de filtración y alta difusión de solutos que tendría como consecuencia aclaramiento y ultrafiltración limitados unicamente por flujo capilar insuficiente. En cambio los capilares más distantes estarían poco afectados por el gradiente osmótico, tendrían fracción de filtración baja con la consecuente baja difusión de solutos (11 , 24).

MECANISMOS DE TRANSPORTE DE SOLUTOS

El transporte de solutos entre ambos compartimentos, los capilares y la cavidad peritoneal, se lleva a cabo mediante difusión y convección.

1. Difusión. El transporte por difusión a través de la membrana peritoneal es regido por la diferencia en la concentración del soluto a cada lado de la misma y ocurre en dirección de mayor a menor concentración 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 ($\Delta \chi$) (1ª ley de Fick de la difusión):

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

La difusión de un soluto se ve influida por su tamaño y su carga eléctrica. El grado de permeabilidad de un soluto, expresada 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 que 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 su relación existente entre un soluto y una membrana (12).

2. Convección. El agua que pasa por ultrafiltración desde los capilares al peritoneo arrastra consigo una cantidad de soluto según la concentración que éste posee en el plasma, pero limitada por los poros de la membrana peritoneal. 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 pequeños y en una proporción importante en el de moléculas medianas (13) y (14).

MECANISMOS DE TRANSPORTE DE AGUA Y DETERMINANTES DEL ULTRAFILTRADO

1. Ultrafiltración y ósmosis transperitoneal. La ultrafiltración se define como el paso del líquido desde los capilares a la cavidad peritoneal. Para que un soluto sea osmóticamente activo no debe atravesar la membrana peritoneal fácilmente. Si una molécula atraviesa con mayor facilidad la membrana su poder osmótico será menor. La acción osmótica de un soluto se refleja principalmente en el arrastre de líquido desde el capilar hacia la cavidad peritoneal (ultrafiltración). Por lo tanto, la fuerza osmótica de un soluto dependerá de su concentración y del tamaño molecular. La capacidad osmótica de una sustancia frente a una membrana se ha definido por el coeficiente osmótico o coeficiente de rechazo de Staverman y se

designa por σ , correspondiendo a $\sigma = 1$ a un rechazo máximo y por tanto una acción osmótica completa, y $\sigma = 0$ supone la ausencia de rechazo y de actividad osmolar. En el paciente urémico, las sustancias intracapilares osmóticamente más importantes son la albúmina y el resto de proteínas plasmáticas. La glucosa administrada en la solución de diálisis, a pesar de tener un σ bajo (≈ 0.3), tiene suficiente fuerza osmótica para ser un agente útil osmóticamente en la DP (15).

2. Reabsorción linfática. En los últimos años ha quedado claro el papel de los linfáticos en la diálisis peritoneal. La acción de los linfáticos no está sujeta a las leyes de la microcirculación peritoneal, y depende principalmente de los movimientos respiratorios del diafragma. Gracias a su sistema valvular el drenaje linfático siempre es en una sola dirección (desde la cavidad abdominal hacia los capilares peritoneales). La reabsorción de líquido linfático es isosmótica puesto que se ha comprobado que no induce variación del líquido peritoneal restante, no depende de ni condiciona variación de la concentración de líquido peritoneal y constituye la principal vía de transporte de partículas grandes (más de 20,000 daltones) (16). El ultrafiltrado final es la suma de la ultrafiltración menos la reabsorción linfática.

Medición del transporte de solutos

Existen varios métodos para el cálculo del transporte peritoneal de solutos entre los más importantes se encuentran la transferencia neta de masa, el aclaramiento plasmático, tiempo "Apex" o de cruce, y el coeficiente de transferencia de masa (CTMA).

En la práctica clínica por su facilidad de cálculo se utiliza el cociente D/P de Cr ó cociente dializado/plasma. Desde los inicios de la DP se conocen las curvas de concentración progresiva de los solutos que son dializados por el peritoneo, así como la curva descendente de la concentración de la glucosa. En la década pasada, Twardowski y cols estandarizaron la prueba de equilibrio peritoneal (PEP),

en la que se miden en líquido de dializado y en plasma, creatinina (Cr), nitrógeno uréico (BUN) y glucosa a tiempos definidos durante un recambio de 4 horas con concentración de glucosa al 2.5%. Su aplicación clínica se ha extendido rápidamente y en la actualidad es la prueba de elección para evaluar las características del transporte peritoneal. En el caso de los primeros dos solutos se calcula el cociente D/P y en el de la glucosa se calcula el porcentaje de su disminución durante el recambio. Al final de la prueba se mide el ultrafiltrado. Una vez calculado lo anterior, 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. La PEP permite conocer la velocidad con que se establece un equilibrio dializado/plasma de solutos a través de la membrana peritoneal. Su sencillez, su correlación con determinaciones más complejas y sus implicaciones diagnósticas y pronósticas, la han colocado como la prueba de transporte peritoneal de mayor empleo en la clínica.

Desde el punto de vista de investigación del transporte se utilizan varios métodos.

1. 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 determinado. 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, milimoles o miliequivalentes por minuto o por hora:

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

donde C_{de} es la concentración de soluto en el dializado V_e el volumen drenado (ml) y t el tiempo. Sin embargo este dato no nos informa acerca de la permeabilidad del sistema peritoneal, puesto que la cantidad de sustancia eliminada depende mucho de la concentración en plasma o mejor de la diferencia entre el plasma y el dializado (17).

2. Aclaramiento plasmático. El aclaramiento es el índice de eficacia usado con mayor frecuencia por los clínicos. Se calcula dividiendo la cantidad de soluto extraído en la unidad de tiempo (min) por la concentración media de soluto en plasma con lo que expresa la eficacia de la retirada de soluto, independientemente de la concentración plasmática:

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

ó:

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

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 es independiente de la concentración plasmática, esta influenciado por el área efectiva de la membrana peritoneal, el

flujo sanguíneo, el flujo del líquido de diálisis, las características físicas de la solución, los espacios de distribución del soluto, las capas del fluido adyacentes al mesotelio y endotelio y por las características de la membrana peritoneal (17)

3. 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 membrana peritoneal al aclaramiento de un soluto al inicio de un recambio, considerando que esto ocurre primariamente en función de la permeabilidad difusiva del peritoneo (18). 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 evolución de transporte peritoneal. Su cálculo requiere modelos complejos matemáticos, múltiples muestreos y complicados sistemas de computación.

Transporte de agua

El transporte de agua es un fenómeno pasivo que en las formulaciones de la termodinámica depende de la resultante de las presiones hidrostáticas, osmóticas cristaloides o coloidosmóticas de las proteínas.

La teoría de los tres poros permite diferenciar con mayor detalle la permeabilidad al agua de cada uno de ellos. En estudios se ha evidenciado que la glucosa actúa frente a las acuaporinas mientras que la poliglucosa tiene una acción predominante sobre los poros pequeños por lo que estas dos sustancias determinan diferentes ultrafiltraciones (19).

Se han desarrollado varios métodos para definir la capacidad de ultrafiltración o para identificar el transporte global de agua en forma indirecta: 1) mediante el D/P

Na ;2) la concentración de sodio en el dializado a las 4 horas y ;3) la disminución del sodio en relación al tiempo (descenso de sodio).

Basados en esta diferente acción según los poros, Krediet y colaboradores han propuesto 2 métodos para estimar el transporte de agua transcelular. El primero se basa en la diferencia de UF obtenida entre dos recambios de 4 horas con glucosa al 2.5% y al 4.25%, que refleja la capacidad de ultrafiltración transcelular que ha de ser superior a 400ml. El segundo se basa en el tamizado de sodio y se refiere a la ultrafiltración transcelular que pasa sin solutos y diluye la concentración intraperitoneal de Na en la primera hora de un recambio. Con glucosa al 4.25% normalmente el Na desciende a < 127 mmol/l en la 1ra hora, el D/P Na es por de bajo de 0,90 y el decremento de Na es mayor de 5mmol/l.

Si las acuaporinas están bloqueadas o alteradas no habrá paso de agua sin solutos y la ultrafiltración conseguida por los poros pequeños y grandes llevará sodio, por lo que no habrá dilución en la primera hora. Para aplicar correctamente el D/P de Na⁺ debería hacerse la corrección para agua plasmática, para el efecto Donan y además aplicar una corrección para restar el sodio transferido por difusión (20).

Además de su importancia en la ultrafiltración, se ha propuesto que el Na a 240' o el D/P Na⁺ 240' puede servir para clasificar el transporte de pequeños solutos y tiene buena correlación con la ultrafiltración. Así una sola determinación de Na en el dializado a los 240' permitiría clasificar el transporte de los pacientes (21).

Se ha desarrollado un método que muy sencillo que se utilizar en la práctica clínica que nos indica el transporte de agua mediado por acuaporinas. Este método reproduce fielmente la teoría de los tres poros solo en relación al transporte de agua por ultraporos.

El cribado (sieving) de sodio es un fenómeno asociado a la actividad de acuaporina-1. El transporte osmótico de agua por estos poros de muy pequeñas dimensiones que son impermeables a la glucosa (el agente osmótico) tamiza el sodio que permanece del lado sistémico de la membrana. El paso exclusivo de agua diluye el sodio en el dializado. Sin embargo el cribado de Na subestima el UF total debido a que la difusión de sodio a través de poros pequeños limita la reducción esperada para el sodio en el dializado (se han propuesto correcciones para este componente difusivo que tiende a equilibrar Na entre dializado y plasma). En la UFF, a pesar del rol sustancial de los cambios en el transporte a través de poros pequeños con el tiempo en DP también se ha sugerido que una reducción de la función de acuaporinas puede contribuir a la UFF que se observa a largo plazo en DP.

Es evidente por tanto que identificar y cuantificar las reducciones del transporte de agua libre a través del peritoneo es una estrategia de enorme utilidad práctica.

Una forma de evaluar se realiza por el método de La Milia y cols. que se basa en la siguiente fórmula:

$$UFSP = (RNa^+ / [Na^+]_p) * 1000$$

Donde $[Na^+]_p$ es la concentración plasmática de sodio y RNa^+ es la cantidad de sodio removida durante una prueba de equilibrio peritoneal (PEP) ultrarrápida (FAST-FAST PET) que dura 60 minutos y se realiza con solución de glucosa al 4.25% (29).

Falla de Ultrafiltración (FUF)

Se define como una ultrafiltración menor de 400 ml en 4 horas de intercambio hipertónico (22).

Existen diferentes tipos de falla a la ultrafiltración.

1. Falla de ultrafiltración tipo I o del peritoneo hiperpermeable.

Es el más frecuente y se presenta con aumento de transporte de pequeños solutos. Se produce absorción rápida de glucosa y por tanto disipación rápida de la osmolaridad peritoneal. Corresponde al aumento del producto permeabilidad por superficie sin poder diferenciar si hay aumento de capilares permeables, neoangiogénesis o hiperpermeabilidad. Puede presentarse con fibrosis intersticial poco severa. Típicamente se presentan en las peritonitis agudas. En algunos pacientes aparece al inicio de la DP con implicaciones de peor pronóstico. El fracaso de ultrafiltración tipo I es poco frecuente al inicio de la DP (menos del 3%) pero su prevalencia aumenta con el tiempo hasta (30% después de los 6 años).

2. Falla de ultrafiltración tipo II o de peritonitis esclerosante.

Cursa con disminución de la ultrafiltración y también disminución del transporte de solutos. El mecanismo supuesto es de disminución de la superficie peritoneal o del producto permeabilidad por superficie. Cursa con fibrosis intersticial importante, es poco frecuente, y se presenta en adherencias y peritonitis esclerosante.

3. Falla de ultrafiltración tipo III o por reabsorción linfática/intersticial.

Existe un incremento de la reabsorción del dializado desde la cavidad peritoneal debido al aumento del flujo linfático o la reabsorción que se produce en el interior de la pared abdominal. Otras teorías incluyen a alteraciones en la presión

intraperitoneal o por fallo en la secreción o acción de los fosfolípidos liberados por el mesotelio.

4. Fallo de la ultrafiltración tipo IV o transcelular.

Hay disminución de la ultrafiltración con normalidad del transporte de todos los solutos y reabsorción linfática normal. Se diagnostica por una diferencia entre un 2.5% y 4.25% a 4 horas menor de 400 ml o por un coeficiente D/P de Na mayor de 0,9 a los 60 min en un recambio al 4,25 %. Se atribuye a la pérdida de eficacia del agente osmótico. La hipótesis es que hay alteración o bloqueo de las acuaporinas por glicación no enzimática de las proteínas que forman su estructura .

Prueba de equilibrio peritoneal con intercambio hipertónico

Recientemente un comité de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal ha recomendado la utilización de un PEP modificado con intercambio hipertónico de 4,25% glucosa para evaluar la capacidad peritoneal de UF ⁽¹⁷⁾. El comité define el defecto de ultrafiltración como una ultrafiltración menor de 400 ml en 4 horas de intercambio hipertónico ⁽¹⁷⁾. El PEP hipertónico aporta también información sobre la causa del defecto de ultrafiltración, permite evaluar como el PEP clásico, la capacidad de transporte de solutos pequeños (glucosa y creatinina). Además permitiría utilizar la medida del sodio en el dializado para el estudio de ciertas formas de fracaso de la ultrafiltración, como el déficit de la permeabilidad al agua por acuaporinas ⁽²³⁾. El descenso del sodio del dializado es mas acusado con cambios de 4,25% glucosa con los de 2,5% lo que permitiría una mejor determinación de estados normales y patológicos ⁽²⁴⁾.

Se han realizado esfuerzos para definir falla de ultrafiltrado y las causas más comunes de falla de ultrafiltrado: 1) una alta permeabilidad del peritoneo con una rápida absorción de glucosa 2) Una área de superficie peritoneal reducida; 3) un incremento en la reabsorción del líquidos; 4) un deterioro transcelular (mediado

por acuaporina tipo 1) transporte de agua (25). El uso de una solución de diálisis a 4.25% ha sido propuesta (26) para valorar el transporte de agua de manera mas apropiada analizando tanto la ultrafiltración neta y la reducción de la concentración de sodio.

La primera evidencia de que el D/P de creatinina a las 4 horas no difería a pesar de emplear soluciones de diálisis con distinta concentración de glucosa fue publicada en 1994 (27) en un estudio de 30 pacientes en diálisis peritoneal que se sometieron a PEP en secuencia en el mismo día usando soluciones de diálisis al 2,5% y al 4,25% (0.64 ± 0.12 vs 0.63 ± 0.10 , $p=NS$).

OBJETIVOS

Primario:

Comparar el transporte de solutos pequeños mediante PEP con solución de diálisis al 2.5% (prueba habitual) vs solución al 4.25%

Secundario:

Comparar la ultrafiltración total y su relación con el D/P de Na, concentración Na, descenso de Na y cribado de sodio.

HIPÓTESIS

No existe una correlación superior a 0.60 del D/P creatinina a las 2, 4 horas del PEP de 2.5% y del PEP de 4.25%.

$$H_0 = r < 0.60$$

Existe una correlación superior a 0.60 del D/P creatinina a las 2, 4 horas del PEP de 2.5% y del PEP de 4.25%.

$$H_1 = r \geq 0.60$$

JUSTIFICACIÓN

La principal causa de mortalidad en diálisis es la de origen cardiovascular y sus factores de riesgo son los descritos tradicionalmente en población general. En el paciente en diálisis se suman factores de riesgo adicionales entre los cuales destaca la sobrecarga hídrica. Evidencias recientes sugieren que la expansión de volumen es el factor esencial en la génesis y mantenimiento de hipertensión arterial en pacientes con DP. La expansión de volumen se presenta cuando la función renal residual (FRR) disminuye o se pierde. En algunos pacientes, la expansión es atribuible a incremento de la permeabilidad capilar de la membrana peritoneal. Estos transportadores “altos” se caracterizan por pobre ultrafiltrado y muestran pobre sobrevida a pesar de tener depuración de NU y de creatinina aceptables . La pobre sobrevida se atribuye principalmente a la falla de ultrafiltración y consecuentemente a sobrecarga hídrica, lo cual conduce a hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y mayor mortalidad cardiovascular. La función renal residual (FRR) contribuye sustancialmente a la remoción de sodio. Una vez que la FRR se pierde, la remoción de sodio durante la DP depende principalmente de la convección y difusión. Existe evidencia de que los dos principales determinantes de la remoción de sodio son la ultrafiltración y la modalidad de diálisis. La remoción de sodio fue mayor en pacientes con DPCA que en DPA. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas, debido a que en los últimos años, el número de pacientes con DPA se ha incrementado (30). Se ha sugerido en recientes estudios que la adecuación de diálisis no se debe basar solo en valores específicos de depuración de creatinina semanal o Kt/V , sino que debe incorporar otras variables tales como el control de la presión arterial y normovolemia.

Debido a la relevancia de la caracterización del tipo de transporte peritoneal y la capacidad de ultrafiltración sobretodo en pacientes tratados crónicamente con DP que podrían presentar FUF, resulta importante evaluar comparativamente el

transporte de solutos y UF entre PEP habitual con solución al 2.5% y PEP al 4.25% (31).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es indispensable conocer para todos los pacientes el tipo de transporte peritoneal e identificar la capacidad de ultrafiltración. Si el estándar de oro para conocer falla de ultrafiltrado es la prueba con solución al 4.25%, entonces:

¿Los PEPs de 2.5% y 4.25% son comparables en cuanto a evaluación de transporte peritoneal?

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Transversal, observacional y comparativo.

Población: Pacientes del INCMNSZ en diálisis peritoneal y activos en la consulta externa.

Unidad de observación: Población programada para la realización de un PEP al 2.5%.

Período de estudio: Noviembre del 2005 a Agosto del 2006.

Criterios de Inclusión:

- 1) DPCA/DPA ambulatorios en consulta externa de terapia sustitutiva
- 2) Por lo menos 3 meses de permanencia estable en la técnica
- 3) Sin episodios de peritonitis en los últimos 3 meses
- 4) Contar con PEP estándar (no más de 6 meses antes de la prueba)
- 5) Consentimiento informado

Criterios de Exclusión:

- 1) Falla mecánica del catéter peritoneal
- 2) Condiciones intercurrentes: DM descompensada, Insuficiencia Cardíaca descontrolada, etc

Variables evaluadas

- a) Datos demográficos y antecedentes
- b) Datos clínicos y de laboratorio
- c) Causas de IRCT
- d) Tiempo en diálisis
- e) Fecha de colocación del catéter
- f) Volumen urinario

| Variable | Definición | Escala de medición | Categoría |
|--|---|---------------------------|-----------------------|
| Edad | Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento de inclusión del estudio | Cuantitativa Continua | Años |
| Género | Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer | Nominal | Masculino Femenino |
| Peso | Unidad de medición para determinar la masa de una persona | Cuantitativa Continua | Kilogramos |
| Talla | Unidad de medición para determinar la estatura de una persona | Cuantitativa Continua | Centímetros |
| Diabetes Mellitus | Cuando los pacientes se conocían con esta enfermedad y quedaba registrada en el expediente | Dicotómica | Si o NO |
| Hipertensión Arterial Sistémica | Cuando los pacientes se conocían con esta enfermedad y quedaba registrada en el expediente | Dicotómica | Si o No |
| Lupus Eritematoso Generalizado | Cuando los pacientes se conocían con esta enfermedad y quedaba registrada en el expediente | Dicotómica | Si o No |
| Glomerulonefritis | Cuando los pacientes se conocían con esta enfermedad y quedaba registrada en el expediente | Dicotómica | Si o No |
| Insuficiencia Renal Crónica de etiología desconocida | Cuando los pacientes se conocían con esta enfermedad y quedaba registrada en el expediente | Dicotómica | Si o No |
| Enfermedad Renal Poliquística Autonómica Dominante | Cuando los pacientes se conocían con esta enfermedad y quedaba registrada en el expedientes | Dicotómica | Si o No |
| Tipo de diálisis peritoneal | Tratamiento de sustitución de la función renal | Nominal | DPCA DPA |
| Tiempo en diálisis peritoneal | Es el periodo de tiempo de inicio de diálisis a la fecha de realización del estudio | Cuantitativa | Meses |
| Volumen Urinario | Cantidad de orina colectada en 24 horas | Cuantitativa Continua | Mililitros |
| Volumen de diálisis drenado | Cantidad de líquido de diálisis extraído en un recambio | Cuantitativa Continua | Mililitros |

| Variable | Definición | Escala de medición | Categoría |
|---------------------------------|---|---------------------------|------------------|
| D/P de creatinina al 2.5% t0 | Cociente dializado plasma de creatinina al tiempo 0 | Continua | Sin unidades |
| D/P de creatinina al 2.5% t120 | Cociente dializado plasma de creatinina al tiempo 120 | Continua | Sin unidades |
| D/P de creatinina al 2.5% t240 | Cociente dializado plasma de creatinina al tiempo 240 | Continua | Sin unidades |
| D/P de creatinina al 4.25% t0 | Cociente dializado plasma de creatinina al tiempo 0 | Continua | Sin unidades |
| D/P de creatinina al 4.25% t120 | Cociente dializado plasma de creatinina al tiempo 120 | Continua | Sin unidades |
| D/P de creatinina al 4.25% t240 | Cociente dializado plasma de creatinina al tiempo 240 | Continua | Sin unidades |
| D/P de Na al 2.5% t0 | Cociente dializado plasma de sodio al tiempo 0 | Continua | Sin unidades |
| D/P de Na al 2.5% t120 | Cociente dializado plasma de sodio al tiempo 120 | Continua | Sin unidades |
| D/P de Na al 2.5% t240 | Cociente dializado plasma de sodio al tiempo 240 | Continua | Sin unidades |
| D/P de Na al 4.25% t0 | D/P de Na al 4.25% t0 | Continua | Sin unidades |
| D/P de Na al 4.25% t120 | Cociente dializado plasma de sodio al tiempo 120 | Continua | Sin unidades |
| D/P de Na al 4.25% t240 | Cociente dializado plasma de sodio al tiempo 240 | Continua | Sin unidades |
| D/D0 de glucosa al 2.5% | Cociente de glucosa en el dializado entre t240 y t0 | Continua | Sin unidades |
| D/D0 de glucosa al 4.25% | Cociente de glucosa en el dializado entre t240 y t0 | Continua | Sin unidades |
| DIP de D/P Na | Descenso del D/P Na entre t0 y t240 | Continua | Sin unidades |
| DIP de Na | Descenso del Na entre t0 y t240 | Continua | Sin unidades |

| Variable | Definición | Escala de medición | Categoría |
|--------------------------|---|--------------------|------------------------------|
| Kt/V | Depuración peritoneal semanal de urea ajustada al volumen de distribución | Continua | Sin unidades |
| Dcr peritoneal | Depuración peritoneal semanal de creatinina | Continua | L/semanas/1.73m ² |
| Transporte alto | Cociente dializado/plasma de creatinina >0.80 | Continua | Sin unidades |
| Transporte promedio alto | Cociente dializado/plasma de creatinina <0.80 y >0.68 | Continua | Sin unidades |
| Transporte promedio bajo | Cociente dializado/plasma de creatinina <0.68 y >0.56 | Continua | Sin unidades |
| Transporte bajo | Cociente dializado/plasma de creatinina <0.56 y >0.41 | Continua | Sin unidades |

TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$H1 > 0 \text{ o } R > 0$$

$$H0 = 0 \text{ o } R = 0$$

$$\alpha=0.05$$

$$\beta=0.80$$

$$N= 19$$

$$\mu p = \frac{1}{2} \log [1 + p / 1 - P] + P \cdot 2(N - 1)$$

DESCRIPCIÓN DE LA PEP DE 2.5% Y 4.25% (Procedimiento)

Se comparó la prueba de equilibrio peritoneal con dos diferentes soluciones de diálisis: la convencional con 2.5% y con 4.25%. Evaluamos los diferentes parámetros de transporte y ultrafiltración.

Al mismo paciente fue sometido a dos pruebas de equilibrio peritoneal, la primera con solución al 2.5% y posteriormente con la de 4.25%. Todos los PEP del estudio fueron precedidos de un recambio al 1.5% que fue drenado en la mañana.

A todos los pacientes se les realizó un PEP inicial de 2.5% según la metodología descrita por Twardowski y colaboradores: el intercambio dialítico previo a la prueba duró entre 8 y 12 horas. Al inicio de la prueba el paciente drenó completamente este dializado en 20 minutos en posición sedente; al final del drenaje se registró el volumen del dializado y se mezcló adecuadamente mediante agitación manual para obtener una alícuota de 10ml, así como una muestra de sangre de 10ml. Posteriormente infundimos una bolsa de 2L de solución fresca al 2.5% (cuyo peso se registra previamente) en posición supina, en un tiempo de 10min; girando al paciente 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), 200ml fueron drenados hacia la bolsa y mezclados invirtiendo la bolsa en 3 ocasiones. Diez ml de muestra fueron obtenidos mientras que los 190ml restantes fueron regresados al peritoneo. El paciente debe 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 solución de diálisis en la cavidad peritoneal (tiempo 4), drenamos totalmente el líquido de diálisis en un tiempo máximo de 20 minutos en posición sedente. Obtuvimos una toma de sangre al final del drenaje con el procedimiento descrito previamente (mezcla y alícuota).. Finalmente medimos el volumen de líquido drenado.

Muestras obtenidas:

- 1) Sangre: tiempos 0 y 4 (10ml por muestra)
- 2) Dializado: noche anterior y tiempos 0,2,3 y 4 (10ml por muestra)

Posteriormente con el mismo procedimiento realizamos un PEP de 4.25%. Las muestras de KT/V y depuración de creatinina en el líquido de diálisis se obtuvieron de forma convencional.

Para realizar los cálculos de los PEP se corrigió la creatinina sérica (CrS) y del dializado (CrD) con la glucosa sérica y dializado respectivamente, para el PEP de 2.5% el factor de corrección fue (0.0001482) y para el PEP de 4.25% fue de (0.0001939).

MEDICIONES

SANGRE

- a) Basal: QS (Glucosa, Cr), Na
- b) T4hrs: QS(Glucosa, Cr), Na

DIÁLISIS

- T0 Glucosa, Cr, Na
- T120 Glucosa , Cr, Na
- T240 Glucosa, Cr, Na

Volumen de ultrafiltrado

CÁLCULOS REALIZADOS

- Remoción de solutos: D/P de Cr y Na+
- UF agua pura:
 - UF con 4.25% - UF con 2.5%
 - Variación porcentual de UF con 4.25% y 2.5%
- Remoción de Na+:
 - “DIP” de sodio = $[DNa+ \text{ a las 4 hrs}] - [DNa+ \text{ a las 0 hrs}]$
 - D/P de Na a las 4 hrs.
 - ”DIP” de D/P Na+ = $(D/P Na+ \text{ a las 4 hrs.} - D/P Na \text{ a las 0 hrs})$.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan como promedio \pm DE para datos paramétricos, mediana o rango para datos no paramétricos. Se realizó T pareada entre modalidades de PET al 2.5% y 4.25%.

Se utilizó correlación por Pearson para D/P Cr, Na y D/D0 de Glucosa entre ambas modalidades de PEP. Para concordancia se utilizó prueba de Bland-Altman.

Adicionalmente correlacionamos (Pearson) diversos indicadores de transporte de sodio (para ambos tipos de PEP) con el UF.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio no representó ningún riesgo mayor para el paciente al realizarle el PEP tanto de 2,5% como de 4,25%. La PEP es una prueba frecuentemente realizada en el departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Nutrición, y es empleada con fines diagnósticos y pronósticos en todos los pacientes del programa de diálisis peritoneal. Los pacientes fueron vigilados estrechamente con evoluciones clínicas tendientes a detectar tempranamente cualquier evento indeseable. Cada paciente dio su consentimiento informado por escrito y se explicó la finalidad del estudio.

RESULTADOS

1) Descripción de los pacientes

Analizamos los datos de 19 pacientes en diálisis peritoneal que cumplían los criterios de inclusión del estudio. La mayoría del sexo femenino con 16 pacientes del sexo femenino y 3 pacientes del sexo masculino. De los datos de somatometría observamos: Peso de 55.74 ± 18.8 Kgs, talla 65.48 ± 14.76 cm, superficie corporal de 1.65 ± 0.19 m², índice de masa corporal de 26.29 ± 5.77 Kg/m². Las causas de falla renal principalmente eran: DM tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. El rango de seguimiento en meses fue de 7 a 73. El resto de resultados se observan en el cuadro 1. Las categorías de transporte definidas por PEP de 2.5% y 4.25% se pueden apreciar en la figura 1.

| Variable | Promedio \pm DE |
|--|------------------------|
| Edad (años) | 55.7 (17-82) |
| Género n (%) H/F | 3 (15.7%) / 16 (84.2%) |
| Causas de Insuficiencia Renal n (%) | |
| Diabetes Mellitus | 7 (36.8%) |
| Hipertensión arterial | 4 (21%) |
| Glomerulonefritis F y S | 2 (10.5%) |
| LEG | 2 (10.5%) |
| ERPAD | 1 (5%) |
| Obstruktiva | 1 (5%) |
| Desconocida | 1 (5%) |
| Tiempo en DP (meses) | 24 (7-73) |
| Modalidad de diálisis | |
| DPCA | 10 (52.6%) |
| DPA | 9 (47.4%) |
| TA sistólica | 134.21 ± 21.16 |
| TA diastólica | 79.32 ± 9.31 |
| Volumen urinario (ml) | 339.84 ± 659.35 |
| Albúmina (mg/dl) | 2.92 ± 0.46 |
| Volumen drenado 2.5% (ml) | 2416.32 ± 251.47 |
| Volumen drenado 4.25% (ml) | 2795.37 ± 254.52 |
| Dcr peritoneal, L/sem/1.73m ² | 43.04 ± 14.14 |
| Dcr total, L/sem/1.73m ² | 60.4 ± 29.59 |
| Kt/V peritoneal | 1.75 ± 0.35 |

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

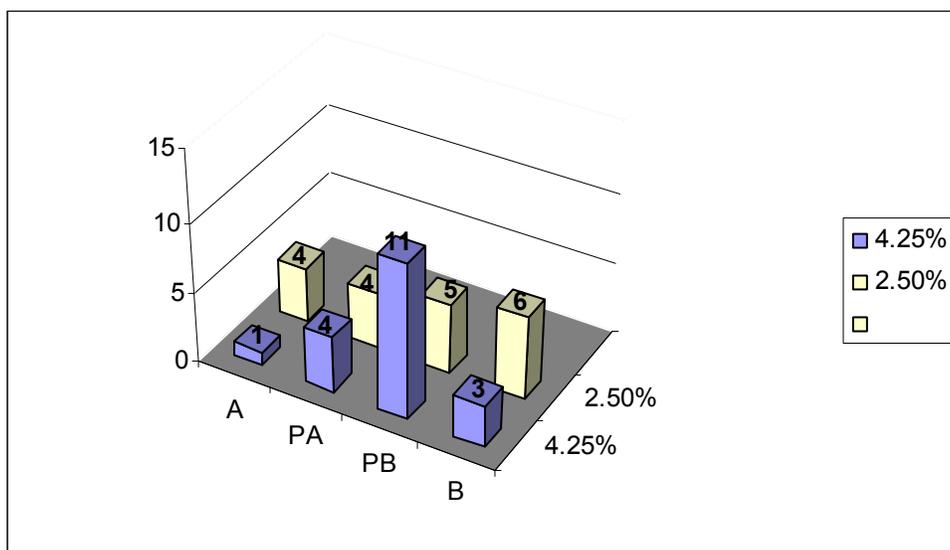


Figura 1. Tipos de transporte de acuerdo a PEP (blanco= PEP 2.5%, azul=PEP 4.25%), bajo= Transporte bajo, pb = Transporte promedio bajo, pa = Transporte promedio alto, alto = Transporte alto

2) Comparación del transporte de solutos pequeños entre PEP de 2.5% y 4.25%

En el cuadro 2 comparamos los promedios de D/P de Cr a las 4 hrs. y D4/D0 por los dos métodos. No existe diferencia significativa para transporte de solutos pequeños independientemente del tipo de PEP utilizado. El D/P de Cr a las 4hrs. por ambos tipos de PEP mostró una correlación significativa con $r=0.57$ y $p=0.009$. Esto se puede observar en la figura 2. Por otra parte, no existió correlación entre D4/D0 con 2.5% y D4/D0 con 4.25% ($r=0.24$, $p=0.3$). Analizamos la concordancia entre ambos tipos de PEP para D/P de Cr a las 4 hrs. por el método de Bland Altman (“gráfico de sesgo”) apreciando un sesgo de 0.015 con IC 95% -0.064 a 0.0949. Esto se puede apreciar en la figura 3 por el método que grafica diferencia versus promedio de los métodos.

| Indicador | 2.5% | 4.25% | P |
|-----------|-------------|--------------|-------|
| D/P Cr 0 | 0.14 ± 0.32 | 0.07 ± 0.31 | 0.038 |
| D/P Cr 2 | 0.45 ± 0.37 | 0.45 ± 0.9 | 0.001 |
| D/P Cr 4 | 0.69 ± 0.38 | 0.62 ± 0.09 | 0.318 |
| D/D0 0 | 0.62 ± 0.46 | 0.57 ± 0.011 | 0.71 |
| D/D0 4 | 0.51 ± 0.52 | 0.38 ± 0.021 | 0.18 |

Cuadro 2. Comparaciones de indicadores de transportes de solutos pequeños por los dos tipos de PEP.

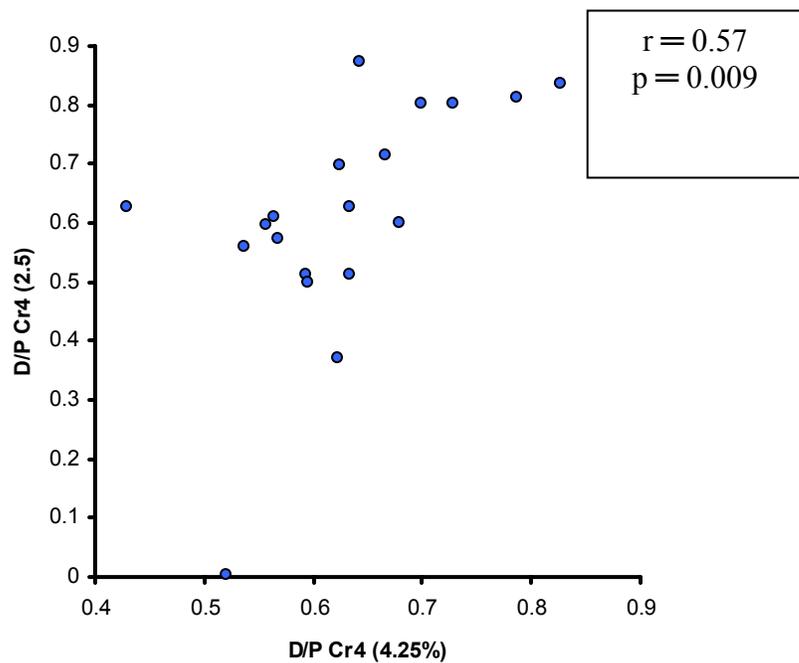


Figura 2. Correlación entre D/P de creatinina en PEP de 2.5% y PEP de 4.25%

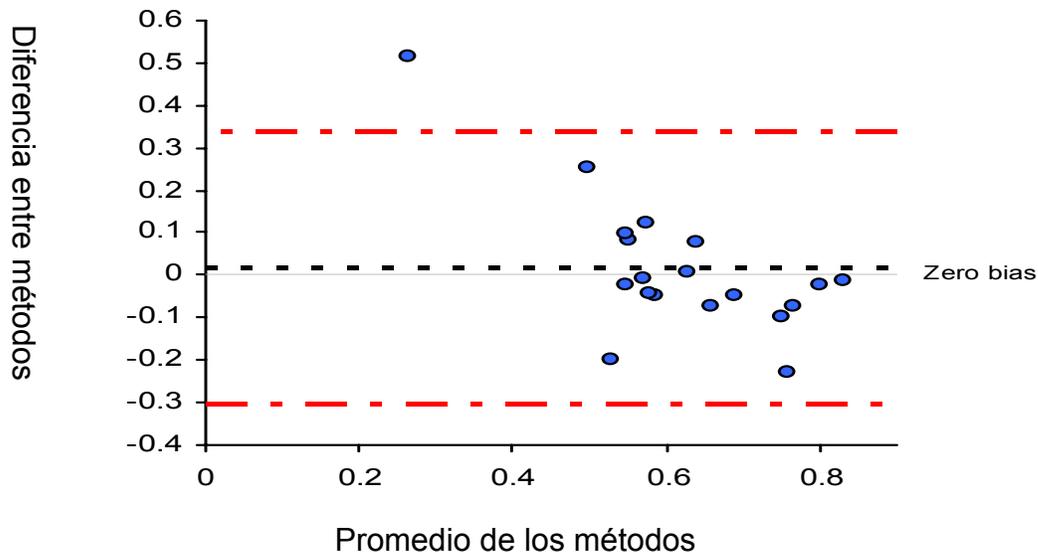


Figura 3. Gráfico de Bland Altman para D/P de creatinina en PEP de 2.5% y PEP de 4.25%

3) Diferencias en ultrafiltración y transporte de sodio entre las dos formas de PEP

- a) Ultrafiltración: Ninguno de los pacientes tuvo falla de ultrafiltración definida como UF menor a 400 mL en el PEP de 4.25% (promedio 795 ± 251.46 mL, rango=900 mL). La ultrafiltración con solución al 2.5% correlacionó pobremente tanto con el D/P Na de 2.5% como con el D/P Na de 4.25% ($r=-0.22$, $p=0.34$ y $r=0.42$, $p=0.07$, respectivamente) mientras que el UF con solución al 4.25% correlacionó significativa e intensamente con el D/P Na de 2.5% y el D/P Na de 4.25% ($r=-0.58$, $p=0.009$ y $r=-0.61$, $p=0.005$). Ver figura 4.

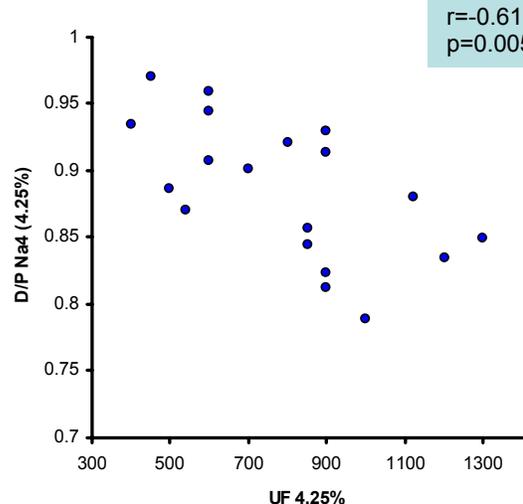
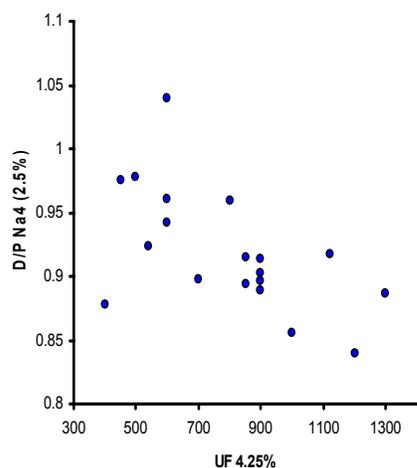


Figura 4. Correlación entre D/P de Na a las 4 hrs. y UF con 4.25%

La diferencia de UF entre 4.25% y 2.5% fue de 379.05 ± 255.38 mL (mínimo = -138 mL, máximo = 800 mL, rango = 938). Este indicador no presentó correlación con el D/P Na en el PEP de 2.5% ni con el D/P Na en el PEP de 4.25% ($r=-0.35$, $p=0.13$ y $r=-0.20$, $p=0.41$)

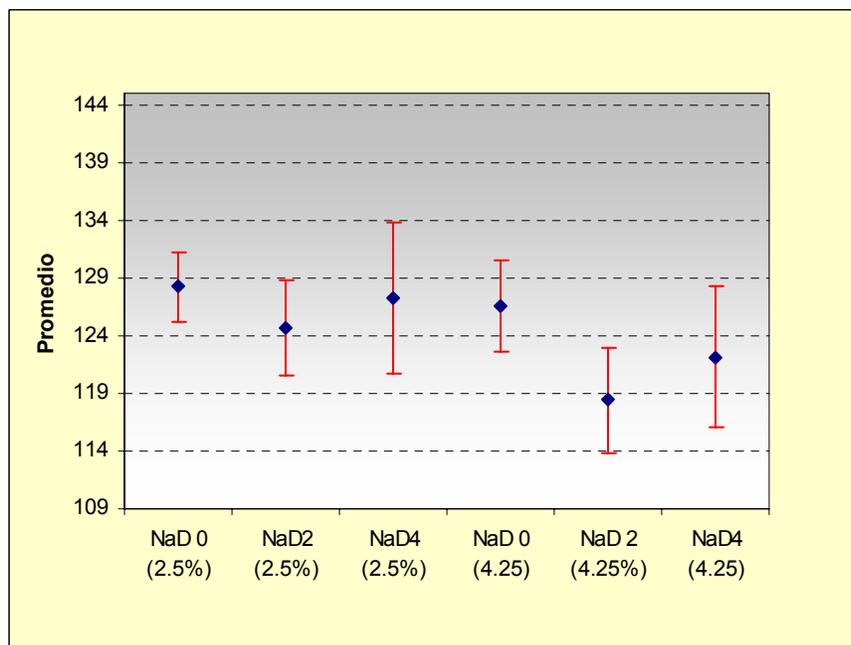


Figura 5. Promedios de sodio en el dializado en t0, t2 y t4 para PEP de 2.5% y 4.25%

b) Transporte de sodio: La figura 5 recuerda la curva de cribado de sodio con descenso inicial de la concentración de sodio en el dializado seguida de ascenso en el tiempo, fenómeno apreciable para ambos tipos de PEP (pero de mayor intensidad con solución al 4.25%). En el cuadro 3 se resumen las comparaciones entre grupos (PEP 2.5% vs PEP 4.25%).

| Tiempo | Sodio en el Dializado | | P |
|--------|-----------------------|---------------|---------|
| | 2.5% | 4.25% | |
| 0 | 128.22 ± 2.99 | 126.55 ± 3.99 | 0.15 |
| 2 | 124.66 ± 4.16 | 118.4 ± 4.56 | <0.0001 |
| 4 | 127.44 ± 6.59 | 122.14 ± 6.10 | 0.001 |

Cuadro 3. Comparaciones de sodio en el dializado entre grupos.

Como era de esperar no se apreció diferencia estadísticamente significativa en NaD al tiempo cero entre ambos tipos de PEP, pero sí en NaD a 2 y 4 hrs. En ambos tipos de PEP existió diferencia estadísticamente significativa entre el NaD basal y a las 2 hrs. y entre el NaD a las 2 y 4 hrs. Solo el PEP de 4.25% exhibió diferencia estadísticamente significativa entre NaD basal y a las 4 hrs. ($p=0.003$), fenómeno que no se observó con su contraparte al 2.5% ($p=0.54$).

También comparamos D/P de sodio a las 4 hrs (D/P Na), el descenso de sodio entre t_0 y t_4 (DIP Na) y el descenso del D/P de sodio (DIP D/P Na) entre ambos tipos de PEP obteniendo los promedios y DE que se listan en el cuadro 4. Sólo D/P Na y DIP Na fueron estadísticamente diferentes entre grupos. La correlación de D/P Na entre grupos fue estadísticamente significativa pero tenue ($r=0.57$, $p = 0.009$) mientras que la concordancia fue pobre con un sesgo de -0.03 (IC -0.055 a -0.011) tal como se puede apreciar en la figura 6. Por otra parte, la correlación del DIP Na y DIP D/P Na entre grupos fue pobre, con $r=0.35$; $p=0.14$ y $r=-0.19$; $p=0.44$, respectivamente.

| Tiempo | D/P de Sodio | | p |
|--------|--------------|-------------|---------|
| | 2.5% | 4.25% | |
| 0 | 0.93 ± 0.03 | 0.91 ± 0.03 | 0.24 |
| 2 | 0.91 ± 0.03 | 0.85 ± 0.04 | <0.0001 |
| 4 | 0.92 ± 0.04 | 0.88 ± 0.05 | <0.0001 |

Cuadro 4a. Indicadores del transporte de sodio entre grupos.

| Variable | Promedio DE | P |
|--|--------------|-------|
| Descenso de Na entre t0 y t4 (DIP Na) | | |
| 2.5% | -4.75 ± 6.59 | 0.001 |
| 4.25% | -0.9 ± 6.10 | |
| Descenso del D/P de Na (DIP D/P Na) | | |
| 2.5% | -4.28 ± 5.91 | 0.003 |
| 4.25% | -0.8 ± 5.56 | |

Cuadro 4b. Indicadores del transporte de sodio entre grupos.

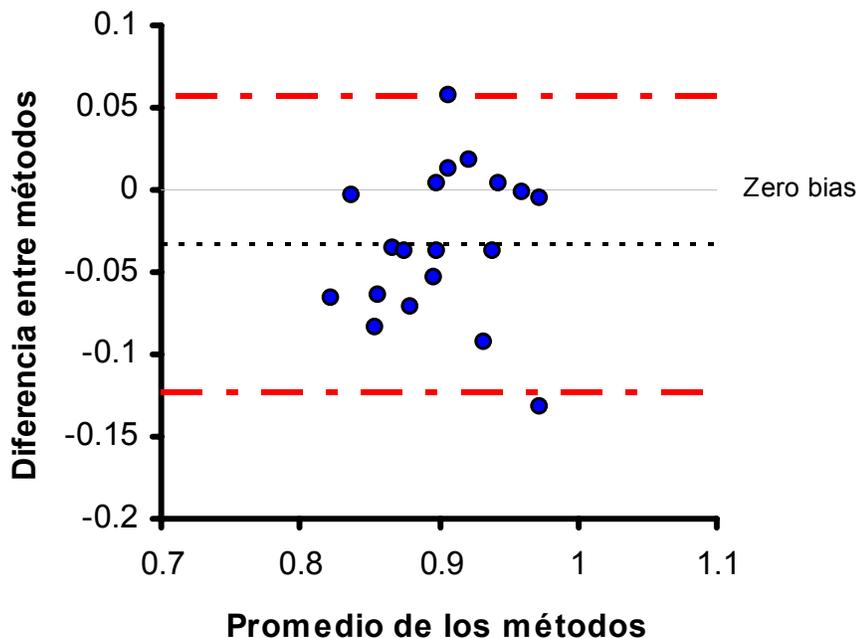


Figura 6. Gráfico de Bland-Altman para D/P Na a las 4 hrs. entre grupos de PEP.

La correlación entre NaD al t4 y el volumen de ultrafiltrado al 4.25% fue aceptable con una $r=-0.45$ y $p= 0.05$ (fig. 7). El D/P de Na t2 con el ultrafiltrado al 4.25% mostró buena correlación con valor de $r=-0.63$ y $p=0.003$ (fig 8). La correlación entre el DIP de Na y el DIP de D/P de Na fue importante con $r = - 0.45$ y $p =0.05$ y $r = - 0.43$ y $p=0.06$, (fig 9 y 10).

Na dializado al T4 y volumen de UF al 4.25%

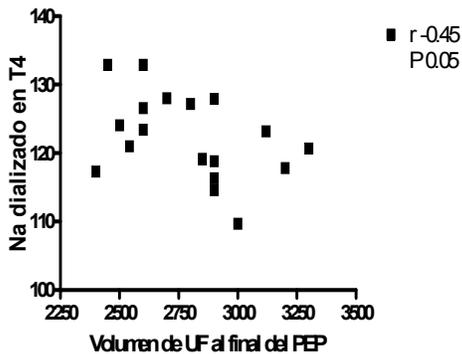


Figura 7

D/P de Na al T2 y UF al 4.25%

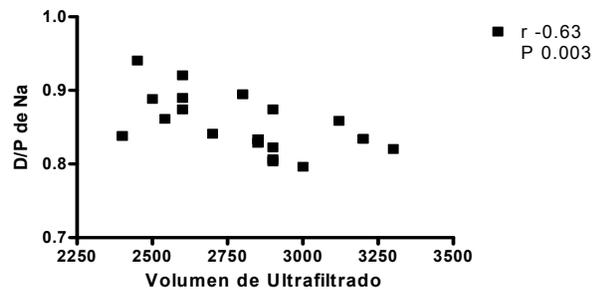


Figura 8

Dip de Na al 4.25% y volumen de UF

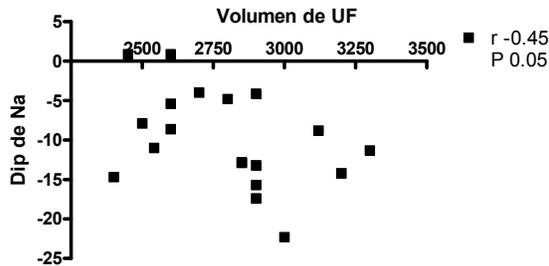


Figura 9

Dip de D/P de Na al 4.25% y volumen de UF

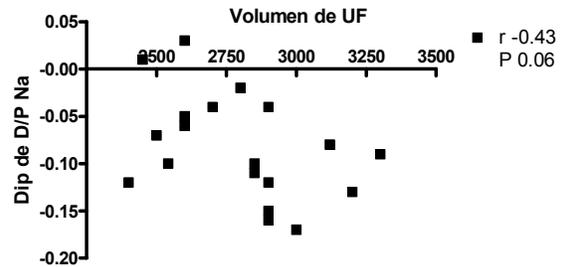


Figura 10

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La mayoría de nuestros pacientes presentaron transporte promedio bajo y bajo. Los indicadores de transporte de solutos no fueron significativamente diferentes entre ambos tipos de PEP. Específicamente, el D/P de Cr en PEP al 2.5% correlacionó significativamente con su contraparte a 4.25%. Aún más, existió concordancia entre esas variables según demostró la prueba de Bland Altman. Estos datos aportan evidencia para sugerir que ambos PEP evalúan de manera similar el transporte de solutos.

Ninguno de los pacientes tuvo FUF de acuerdo a los resultados del PEP con solución al 4.25%. En los pacientes tratados crónicamente con DP la pérdida de FRR y la reducción de la capacidad de UF provocan manifestaciones clínicas asociadas con el pobre control del estado de volemia que sin duda son matizadas por la mayor o menor eficacia de remover sodio durante la terapia sustitutiva con DP. Identificar los patrones de transporte de sodio y factores predictores que favorezcan la aparición de FUF parece ser el objetivo ideal de la evaluación del transporte peritoneal pero hasta la fecha no existe una sola prueba que por sí sola consiga evaluar estos aspectos de manera sencilla y reproducible. La identificación del tipo de transporte en pacientes incidentes en DP (que incluya no solo el manejo de solutos pequeños habituales como urea, creatinina y glucosa sino UF y remoción de sodio) y el análisis longitudinal de los cambios que sufren estos indicadores en el tiempo debe formar parte integral del seguimiento del paciente en DP. Pruebas como el PEP de 4.25% pueden informar respecto al transporte de solutos (UN y Cr) tan eficazmente como el PEP estándar de 2.5%. Al promover un intenso descenso del sodio en el dializado por efecto del cribado (es decir, por el mayor efecto osmótico) la sensibilidad de esta prueba para detectar alteraciones en la remoción de sodio es sin duda mayor. Específicamente, la literatura ofrece evidencia de la importancia de indicadores como la caída absoluta de la concentración de sodio en el dializado (ΔDNa). Un valor basal elevado de

Δ DNa parece ser protector contra el desarrollo de FUF. Este poder predictivo bien podría estar presente desde el inicio de TRR con DP.

Y de manera más importante el descenso de Δ DNa observado en el seguimiento es un indicador precoz que antecede a la aparición de FUF⁽³²⁾.

Concluimos que ambos tipos de PEP describen eficazmente el transporte de solutos pequeños y que la PEP con solución hipertónica permite medir de manera más sensible Δ DNa y otros indicadores del cribado de sodio que constituyen importantes factores predictores de aparición de FUF.

ANEXO 1

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PROTOCOLO

"ANÁLISIS DE EQUIVALENCIA DEL PEP CON SOLUCIÓN AL 2.5% Y SOLUCION AL 4.25%"

México DF, ____/____/2006

Yo _____

he sido invitado a participar en el protocolo "análisis de equivalencia del PEP con solución al 2.5% y solución al 4.25%". Los médicos responsables del estudio me han explicado los objetivos de la investigación y me han informado que los resultados servirán para definir la mejor forma de tratamiento mediante diálisis peritoneal. Se que seré sometido a muestreo (punción venosa) al inicio de la prueba, a los 60, 120, y 240 minutos. Simultáneamente los responsables del estudio obtendrán muestras del líquido de diálisis y este proceso no implicará riesgo de infección ni alguna otra molestia o daño para mi persona. Adicionalmente me han informado que los exámenes de laboratorio necesarios para el estudio serán gratuitos.

En conocimiento de esto, DOY CONSENTIMIENTO para ser incluido en el estudio y ser sometido al protocolo.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma testigo

Nombre y firma del médico responsable

ANEXO 2

TRANSPORTE DE SOLUTOS

D/P a las 0 hrs:

| | 2.5% | 4.25% |
|-------|-------|-------|
| Cr: | _____ | _____ |
| Urea: | _____ | _____ |
| Na+: | _____ | _____ |

D/P a las 2 hrs:

| | 2.5% | 4.25% |
|-------|-------|-------|
| Cr: | _____ | _____ |
| Urea: | _____ | _____ |
| Na+: | _____ | _____ |

D/P a las 4 hrs:

| | 2.5% | 4.25% |
|-------|-------|-------|
| Cr: | _____ | _____ |
| Urea: | _____ | _____ |
| Na+: | _____ | _____ |

Volumen UF

| | 2.5% | 4.25% |
|--|-------|-------|
| | _____ | _____ |

UF 4.25%-UF 2.5% _____

% de diferencia entre UF (4.25% y 2.5%) _____

Remoción de sodio

| | 2.5% | 4.25% |
|----------------|-------|-------|
| DIP Na+ | _____ | _____ |
| DIP del D/P Na | _____ | _____ |

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Popovich RP, Moncrief JW, Dechard JF, Bomar JV, Pyle WK. The definition of a novel portable wearable equilibrium dialysis technique. Abstract. Trans Am Soc Artif Int Organs 1976; 5 : 64
- 2 Twardowski ZJ, Nolph KD, Kanna R, Prowant BF, Peritoneal equilibration test. Perit Dial Bull 1987; 7: 138-47.
- 3 Twardowski ZJ. Clinical value of standardized equilibration test in CAPD patients. Blood Purif 1989; 7: 95-108.
- 4 Cueto Manzano AM, Gamba G, Abasta-Jimenez M, Correa-Rotter R. Consistency of the peritoneal equilibration test in a cohort of nonselected Mexican CAPD patients. Adv Perit Dial. 1995; 11, 114-18.
- 5 Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM y cols What really happens to people on long-term peritoneal dialysis?. Kidney Int Vol 54, 2207-17.
- 6 Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Guo A, Mujais S, Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Health-related quality of life predicts outcomes But is not affected by peritoneal clearance: The ADEMEX trial. Kidney Int 2005, Mar;67(3):1093-104.
- 7 Smit W, Schouten N, van den Berg N, Langedijk MJ, Struijk DG, Krediet RT The Netherlands Ultrafiltration Failure Study Group. Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long term peritoneal dialysis: A cross-sectional study. Perit Dial Int 2004; 24: 562-70.
- 8 Khana, R., Nolph, K.D., The Physiology of peritoneal dialysis, Am J Nephrol 9: 504-512, 1989.
- 9 Maher JF. Physiology of the peritoneum. Implications for peritoneal dialysis. Med Clin North Am 1990; 74: 985-96.
- 10 DeFlessner MF, Peritoneal transport physiology: insights from basic research. J Am Soc Nephrol. 1991 Aug;2(2):122-135.
- 11 Ronco, C., "The nearest capillary" hypothesis: a novel approach to peritoneal transport physiology, Perit. Dial Int., 16: 121-125, 1996.

12. Leypoldt JK, Henderson LW. Molecular charge influences transperitoneal macromolecule transport. *Kidney Int* 1993; 43: 837-44.
13. Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z, Moore H, Nolph KD. Contributions of Lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solutes clearances in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1311-17.
14. Pannekeet, M.M., Krediet, R.T. water channels in the peritoneum, *Perit Dial Int*. 16: 255-259, 1996.
15. Gokal, R. ultrafiltration in peritoneal dialysis. Chapter 6, pp 135-160.
16. Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z, Moore H, Nolph KD. Role of peritoneal cavity lymphatic absorption in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1987; 32: 165-72.
17. Krediet, R. T., Arisz, L. Fluid and solute transport across the peritoneum During Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD), *Perit Dial Int* 9: 15-25, 1989.
18. Henderson LW, Nolph KD. Altered permeability of the peritoneal membrane After hypertonic peritoneal dialysis fluid. *J Clin Invest* 1969; 48:992-1001.
19. Teixidó J.: Implicaciones clínicas del transporte peritoneal. *Nefrología* 20: 53-61, 2000.
20. Zweers M M, Imholz A L T, Struijk D G, Krediet RT: Correction of sodium sieving for diffusion from circulation. *Adv Perit Dial* 15: 65-72, 1999.
21. Wang T, Waniewski J, Heimbürger O, Bergström J, Weryński A, Lindholm B: A simple and fast method to estimate peritoneal membrane transport Characteristics using dialysate sodium concentration. *Perit Dial Int* 19: (Supl 2):S212-216, 1999.
22. Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, y cols.: Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 3 (Supl. 4): S5-S21, 2000.
23. Verkman AS, Mitra AK: Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F13-28, 2000.

24. Wang T, Waniewski J, Heimbürger O, Weryński A, Lindholm B: A quantitative analysis of sodium transport and removal during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 52: 1609-16, 1997.
25. Marples D. Aquaporins: Roles in renal function and peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13 (suppl 2): S35-8.
26. Pride ET, Gustafson J, Graham A, Mauck V, Brown P, Burkart JM. comparison of a 2.5% and 4.25% dextrose peritoneal equilibration test *Perit Dial Int* 2002; 22: 365-70
27. Virga G, Amici G, da Rin G, Vianello A, Calconi G, da Porto A. Comparison of fast peritoneal equilibration test with 1.36% and 3.86% dialysis solutions. *Blood Purif* 1994;113-20
28. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P et al Survival of functionally anuric Patients on automated peritoneal dialysis. The European APD outcome study *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2948-2957.
29. Vincenzo L Milia., Mini-peritoneal equilibration test: A simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane, *Kidney International*, Vol 68 (2005), pp. 840-846.
30. Kandelwal M, Kothai J, Krishnan M, Liakopoulos V, Tzivisko E, Sahu K. Volume expansion and sodium balance in peritoneal dialysis patients. Part I recent concepts in pathogenesis. *Advances in Peritoneal Dialysis*, Vol 19, 2003. 36-43.
31. Nolph K, Gokal R, Mujais S. ISPD Ad Hoc Committee on ultrafiltration management in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20(Suppl 4):S3-S4.
32. La Millia V, Pozzoni P, Virga G, Crepaldi M, Del Vecchio L, Andrulli S, Locatelli F. Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 4.25% glucose: A long-term prospective evaluation. *Kidney Int* (2006); 69, 927-933.