

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

**Posible Asociación de la Aldosterona Sérica en la Fisiopatología de la Falla de la
Membrana Peritoneal. Estudio de Cohorte de pacientes en Diálisis Peritoneal**

Tesis para obtener el Título de la Subespecialidad en Nefrología

PRESENTA:

Dr. Rafael Valdez Ortiz

TUTOR DE TESIS

Dr. Ricardo Correa Rotter

México, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Ricardo Correa Rotter

Asesor de Tesis

Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Directo de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DEDICATORIA:

A Dios, por darme la oportunidad de construir o reconstruir un camino, una vida y una esperanza.

A mi Familia, motivación constante para salir adelante, son mi ejemplo, mi alegría y mi sentido

A Thalpa, mujer excepcional, a la que admiro, respeto y amo

AGRADECIMIENTO:

A mis maestros de Nefrología:

Dr. Ricardo Correa, Dr. Gerardo Gamba, Dra Josefina Alberú, Dra, Norma Bobadilla,
Dra Marcela Abasta, Dr. Luis E. Morales y Dr. Harold I.Ayala.

Mi respeto, admiración y amistad

Al **Biol Cristino Cruz**, persona invaluable de nuestro Instituto, muchas gracias **por su confianza y apoyo** para la realización de este trabajo.

A todas las personas que laboran Nutrición, seres llenos de pasión y entrega.

***No permitas que la vida te pase a tí sin que la vivas
Vive con intensidad tu vida y no dejes nunca de soñar...***

Walt Whitman

INDICE

Marco teórico	6
Planteamiento del problema y justificación	11
Objetivos	12
Pacientes y métodos	13
Resultados	18
Discusión	23
Conclusiones	26
Anexo	27
Bibliografía	28

MARCO TEORICO

La diálisis peritoneal es el método de reemplazo de la función renal mas utilizado en nuestro país (1). En esencia, la diálisis peritoneal implica el transporte de agua y solutos a través del peritoneo, luego de introducir a la cavidad peritoneal soluciones que típicamente contienen sodio, cloro, lactato y que resulta hiperosmolar por la adición de una alta concentración de glucosa. La membrana peritoneal actúa como un dializador, ya que se trata de una membrana heterogénea con múltiples poros semipermeables que facilitan la difusión de solutos y la ultrafiltración consecuencia de los distintos gradientes de concentración y osmótico respectivamente.

El transporte de agua y solutos en la membrana es distinto en cada paciente y depende de múltiples factores (superficie peritoneal efectiva, resistencia intrínseca de la membrana peritoneal, etc.), sin embargo su eficacia resulta fundamental para un adecuada ultrafiltración y depuración de solutos.

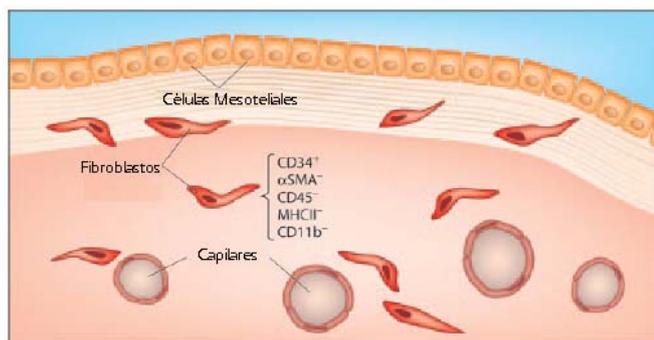
De forma experimental se han diseñado mecanismos de evaluación de la membrana peritoneal (coeficiente de área de transferencia de masa y conductancia hidráulica), que en la práctica médica resultan demasiado complejas para ser utilizadas de forma sistemática. Por lo anterior se ha diseñado una evaluación clínica llamada prueba de equilibrio peritoneal (PEP) la cual se basa en el cálculo de cocientes de equilibrio entre el dializado y el plasma para la creatinina, urea y sodio (2). Por convención, el transporte peritoneal de los pacientes se clasifica principalmente según el cociente de creatinina D/P a las 4 horas, pudiendo pertenecer a una de las cuatro categorías: alto, bajo, promedio alto y promedio bajo. Estos valores están basados en la velocidad de transporte al tiempo referido, siendo el transporte promedio alto aquel que se encuentran por arriba de la media y hasta una desviación estandar y el promedio bajo por debajo de la media y también hasta una desviación estandar. Por arriba o por debajo de estos valores, el transporte se clasifica en alto o bajo respectivamente (3).

Por otro lado la PEP permite evaluar el grado de disfunción de la membrana peritoneal para la ultrafiltración. La falla de la ultrafiltración se caracteriza por presentar un bajo volumen de ultrafiltrado, con la consecuente retención de volumen y la necesidad de modificar el tipo de diálisis peritoneal o incluso el cambio de los pacientes a hemodiálisis.

En la fisiopatología del fracaso de la membrana peritoneal, estudios de biopsias peritoneales sugieren la presencia vasculopatía hialinizante y angiogenesis como los hallazgos patológicos mas frecuentes en

pacientes con importante daño peritoneal (4). La utilización de líquido de dializado bioincompatible aunado a la presencia de episodios de peritonitis o hemoperitoneo, induce el desarrollo de procesos de inflamación aguda y crónica que van generando daño en la membrana peritoneal (Figura 1).

A) Peritoneo Normal



B) Peritoneo de pacientes en Diálisis Peritoneal

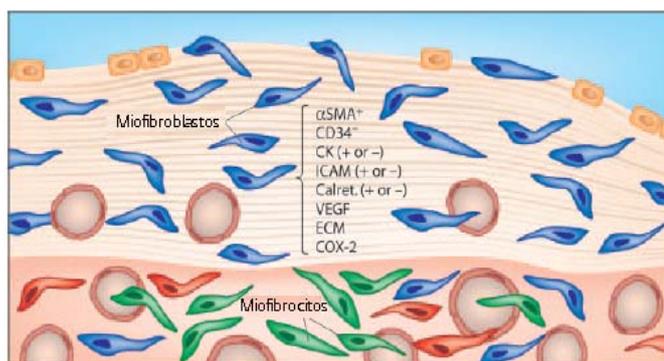


Figura 1. (A) La morfología del peritoneo normal consiste en una simple capa de células mesoteliales, sobre una región submesotelial compuesta de tejido conectivo, pocos fibroblastos y algunos vasos. (B) En pacientes en DP existen anomalías de la membrana peritoneal que incluyen la pérdida de la monocapa de células mesoteliales, el incremento en el número de fibroblastos, la fibrosis submesotelial y el aumento en el número de vasos. (Imágenes tomadas y modificadas de: J Am Soc Nephrol 18: 2004–2013, 2007)

Esta respuesta peritoneal inmune implica la infiltración de macrófagos, linfocitos y otras células mononucleares, todas las cuales producirán una amplia variedad de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, los cuales pueden participar en el daño peritoneal progresivo. Mucho de estos mediadores inflamatorios tales como TNF- α , IL-1, IL-8, TGF- β y factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2) tienen

quizás un papel en el desarrollo de fibrosis peritoneal al estimular la proliferación de fibroblastos y proteínas de matriz extracelular. Por otro lado IL-8, FGF-2 y especialmente el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) inducen un incremento del número de capilares peritoneales y probablemente en la permeabilidad capilar causando un incremento en el transporte de solutos pequeños, característica del fracaso peritoneal (5, 6)

Por otro lado se ha demostrado que la prolongada exposición a soluciones glucosadas hipertónicas, situación claramente bioincompatible, promueve también una inflamación peritoneal a través de un mecanismo dependiente de leptina. Este proceso se da cuando los adipocitos se exponen a la glucosa y entonces producen leptina, la cual a su vez promueve la producción del TGF- β por las células mesoteliales (5,7). Un novedoso mecanismo implicado en la fisiopatología del daño peritoneal es el mediado por la angiotensina II (8). Se han encontrado niveles incrementados de angiotensina II, durante los episodios de peritonitis, mientras que modelos *in vitro* han demostrado que la angiotensina II induce la expresión del TGF- β y fibronectina por las células mesoteliales, en tanto el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en modelos animales disminuye la producción del VEGF.

Un resumen de los modelos moleculares hasta ahora conocidos de daño en la membrana peritoneal se muestran en la figura 2.

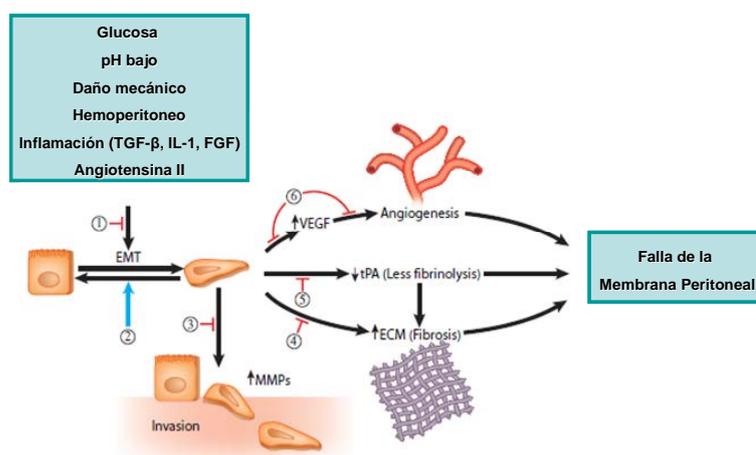


Figura 2. Mecanismos hasta ahora demostrados que inducen daño en la membrana peritoneal. Matriz extracelular (EMT), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), metaloproteinasas (MMPs), activador del plasminógeno tisular (tPA) (Imagen tomada y modificada de: J Am Soc Nephrol 18: 2004–2013, 2007).

La aldosterona es una hormona esteroidea descubierta hace más de 50 años por Simpson y colaboradores (9). Su síntesis tiene lugar en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales y su regulación depende directamente de factores que regulan la secreción de renina y la producción de angiotensina II, principalmente depleción de sodio, del líquido intravascular y la hiperkalemia; sin embargo existen otros factores identificados que también participan y estimulan la síntesis local de aldosterona como el sistema β -adrenérgico, la angiotensina y ciertas prostaglandinas (10)

La acción mineralocorticoide de la aldosterona se presenta luego de interactuar con su receptor nuclear (10), esto genera una mayor expresión del cotransportador NaCl y de los canales epiteliales de sodio (ENaC) en la nefrona distal. Estos favorecerán una mayor reabsorción de sodio; a su vez la aldosterona aumenta la expresión de canales ROMK y favorece así la secreción distal de potasio (12, 13).

Como fue señalado anteriormente, la secreción de aldosterona depende principalmente de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal se ha demostrado un aumento de la secreción de la aldosterona por vías independientes de renina.

En los pacientes en diálisis peritoneal, estudios experimentales y clínicos han informado niveles elevados de aldosterona sérica, lo cual se ha tratado de explicar por la variación en los niveles séricos de sodio que presentan estos pacientes y posiblemente una mayor actividad del sistema nervioso β -adrenérgico (14-18).

En años recientes ha habido un incremento progresivo en las evidencias que muestran que la aldosterona tiene efectos profibróticos que juegan un papel importante en el desarrollo de cardiopatías y nefropatías (19). Se ha demostrado la asociación de la aldosterona con el daño renal asociado al uso de ciclosporina en modelos animales (20) y en modelos experimentales de isquemia-reperfusión, por vías que incluyen disminución de enzimas antioxidantes, activación de sintasas de óxido nítrico (eNOS) y de la procaspasa-3 (21). Así mismo, los hallazgos recientes de *Leopold* y *cols* implican a la aldosterona en el daño endotelial directo al disminuir los niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y con ello generar un incremento de los radicales libres (22). En la misma ruta se han publicado, ensayos clínicos controlados donde se ha demostrado que el bloqueo de los receptores de mineralocorticoides con espironolactona o con eplerenona mejora la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca, reducen la proteinuria y la tasa de progresión hacia IRCT en pacientes con diabetes mellitus (23-25).

Por todo lo anterior consideramos que existe suficiente evidencia clínica y experimental para investigar la posible asociación de la aldosterona con el fallo de la membrana peritoneal de pacientes en diálisis peritoneal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe alguna correlación entre los niveles séricos de la aldosterona y el tipo de transporte de la membrana peritoneal?

OBJETIVOS

1.1 General:

Correlacionar los niveles séricos de aldosterona con los distintos tipos de transporte peritoneal y ultrafiltrado de pacientes en diálisis peritoneal.

1.2 Particulares:

1.- Cuantificar los niveles séricos de aldosterona en pacientes en diálisis peritoneal durante una prueba de equilibrio peritoneal en tiempo cero y a las cuatro horas.

2.- Describir los niveles séricos de aldosterona en los distintos tipos de transporte peritoneal.

3.- Describir los niveles de aldosterona sérica en los pacientes con falla del ultrafiltración.

JUSTIFICACION

El fracaso en la ultrafiltración es una complicación asociado al uso prolongado de diálisis peritoneal. Este fracaso se relaciona generalmente a una fibrosis peritoneal progresiva, la cual a su vez es secundaria a múltiples factores conocidos (peritonitis, hiperosmolaridad de las soluciones, etc.). Estudios experimentales y clínicos han demostrado niveles incrementados de aldosterona sérica en algunos pacientes con diálisis peritoneal. Son conocidos los efectos profibróticos de la aldosterona, sin embargo, no se ha evaluado el posible papel de la aldosterona sérica sobre el transporte peritoneal y ultrafiltración. En caso de demostrarse alguna asociación se establecería una novedosa ruta de entendimiento en la fisiopatología de la pérdida de la membrana peritoneal y podrían establecerse posibles alternativas terapéuticas futuras como el bloqueo a receptores de mineralocorticoides en la prevención de ésta pérdida.

PACIENTES Y METODOS

1) Diseño del estudio:

Estudio transversal descriptivo de una cohorte de pacientes en diálisis peritoneal.

2) Lugar de realización del estudio:

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

3) Grupos de estudio y tamaño de la muestra.

Se trata de un estudio de cohorte exploratorio de 20 pacientes, los cuales serán divididos y pareados en dos grupos de acuerdo con una prueba de equilibrio peritoneal en pacientes con transporte peritoneal alto y bajo respectivamente. Para lo anterior, se revisó la base de datos de pruebas de equilibrio peritoneal del departamento y los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a dichas pruebas.

4) Análisis de laboratorio:

4.1 Aldosterona:

La aldosterona se determinó en suero al inicio de la prueba de equilibrio peritoneal (tiempo 0) y al final de la misma (tiempo 4) por medio del método de radioinmunoanálisis.

4.2 Sodio y Potasio:

El sodio y el potasio se determinaron en suero al inicio de la prueba de equilibrio peritoneal (tiempo 0) y al final de la misma (tiempo 4) por el método ion-selectivo utilizando el aparato analizador de electrolitos Nova-4.

4.3 Prueba de Equilibrio Peritoneal:

Se realizó una prueba de equilibrio peritoneal de acuerdo al protocolo establecido en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (Anexo 1) y que está en concordancia con lo descrito originalmente por Twardowski y colaboradores.

5) Variables analizadas:

5.1 Independiente:

Niveles séricos de aldosterona al tiempo cero y a las 4 horas de inicio de la prueba de equilibrio peritoneal.

5.2 Dependientes:

Edad, fecha de nacimiento, género, etiología de insuficiencia renal crónica terminal (diabetes mellitus, hipertensión arterial, lupus eritematoso generalizado, glomerulonefritis, y causas desconocidas), comorbilidades (diabetes, hipertensión, dislipidemia, y cardiopatía isquémica), tipo de diálisis peritoneal (diálisis peritoneal automatizada o DPA, diálisis peritoneal continua ambulatoria o DPCA y formas híbridas), ultrafiltración, depuración de creatinina (peritoneal, renal y total), Kt/V (peritoneal, renal y total), tipo de transporte peritoneal (alto o bajo si el valor se encontraba por arriba o por debajo de una desviación estandar de la media, de acuerdo a valores estandarizados para población mexicana (3), función renal residual, creatinina sérica, sodio sérico, potasio sérico, presión arterial media, presencia de edema y episodios de peritonitis. Las variables referidas fueron definidas en la siguiente tabla:

Variables	Definición	Escala	Categoría
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento del estudio	Cuantitativa continua	Años
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Nominal	Masculino Femenino
Causas de IRCT	Enfermedad que origina una disminución progresiva del filtrado glomerular y reducción de la masa renal con retención de productos de desecho nitrogenado y alteración del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.	De acuerdo a la enfermedad	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Lupus eritematoso sistémico Rechazo crónico Glomerulonefritis primaria Nefropatía obstructiva Otros causas de IRCT Causa desconocida
Diabetes mellitus	Síndrome metabólico alterado, caracterizado por una glucosa plasmática de 126 mg/dl o mayor después de un ayuno de 8 horas o cifras de 200 mg/dl dos horas después de 75 g de glucosa administrados por vía oral. (Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2001)	Nominal	Dicotómica Sí o No
Hipertensión arterial sistémica	Determinación en más de dos ocasiones de cifras de presión arterial mayor de 140/90. (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003).	Nominal	Dicotómica Sí o No
Lupus eritematoso sistémico	Determinación de 4 o más criterios diagnósticos de la ARA para lupus eritematoso sistémico. (Criteria for de classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982)	Nominal	Dicotómica Sí o No
Dislipidemia	Nivel sérico de colesterol total > 200 mg/ dl, HDL < 35 mg/ dl, LDL > 100 mg/dl o triglicéridos > 150 mg/dl en pacientes en terapia sustitutiva y /o bajo tratamiento hipolipemiente. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease, 2003.	Nominal	Dicotómica Si o No
Cardiopatía isquémica	Angor estable, inestable o infarto al miocardio (Q ó no Q) que hayan sido documentados con algún estudio de gabinete (electrocardiograma, gamagrama, prueba de esfuerzo o cateterismo.	Nominal	Dicotómica Sí o No

Causa desconocida de IRCT	Causa no determinada de disminución de la tasa de filtración glomerular con reducción de la masa renal. (US Renal Data System: USRDS 1997 Annual Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 1997)	Nominal	Dicotómica Sí o No
DPCA	Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria: Modalidad de diálisis peritoneal en donde el proceso de diálisis se realiza con intercambios de líquido de diálisis de forma continua y ambulatoria al no estar conectado a una máquina.	Nominal	Dicotómica Sí o No
DPA	Diálisis Peritoneal Automatizada: Modalidad de diálisis peritoneal en donde el proceso de diálisis se realiza con el apoyo de una máquina cicladora programada para realizar las infusiones del líquido de diálisis con un tiempo programado de drenaje del mismo.	Nominal	Dicotómica Sí o No
Híbrida	Modalidad de diálisis peritoneal en donde el proceso de diálisis surge de utilizar DPCA y DPA en un mismo paciente.	Nominal	Dicotómica Si o No
Ultrafiltración	La ultrafiltración es la eliminación del agua plasmática mediante un gradiente de presión osmótica, utilizando la membrana peritoneal como barrera semipermeable y soluciones hiperosmolares respecto al plasma.	Nominal Continuo	Mililitro/ minuto
Fracaso en la Ultrafiltración	Disminución de la eliminación de agua plasmática a menos de 400 ml luego de infundir una solución de diálisis al 4% o a menor de 250 ml después de infundir una solución de diálisis al 2.5%.	Nominal	Dicotómico Si ó No
Depuración de creatinina	Tasa de eliminación de la creatinina sérica, mediante la función renal, peritoneal y la suma de ambas. Se obtiene de la fórmula: (Creatinina x Volumen)/ (Tiempo x Creatinina)	Nominal Continua	Mililitros/ minutos
Kt/V	Método matemático para el cálculo de la dosis de diálisis adecuada. Su fórmula: Kt/V donde K= coeficiente de depuración del dializado, t= tiempo de diálisis y V= volumen de distribución de urea.	Nominal Continuo	Sin unidades
Función Renal Residual	Porcentaje de función renal en pacientes en terapia sustitutiva, y que participa en la depuración de moléculas de mediano y alto peso molecular. Se caracteriza por una producción urinaria en 24 horas.	Nominal Continuo	Mililitro/ minutos

Presión Arterial Media (TAM)	Forma de evaluación de la presión arterial que resulta de la suma: Presión Sistólica (2 x Presión Diastólica)/ 3	Nominal Continuo	Milímetros de mercurio (mmHG)
Episodios de Peritonitis	Historia pasada o reciente de eventos de peritonitis con o sin evidencia en cultivo de líquido de diálisis pero que ameritaron tratamiento con antibiótico.	Nominal	Dicotómica Si o No
Edema	Es la acumulación de líquido en el espacio tisular intercelular o intersticial y también en las cavidades del organismo. Apreciable porque al apretar fuerte con el dedo y soltar el hundimiento permanece un tiempo.	Nominal	Dicotómica Si o No

6) Análisis Estadístico

Se utilizó estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de variables. En la comparación de promedios se empleó t de Student no pareada, en tanto para variables nominales u ordinales dicotómicas se usó número de casos y porcentajes. Se determinó significancia estadística con ANOVA y prueba exacta de Fisher o prueba U de MannWhitney según fuera el caso, con intervalo de confianza del 95% y nivel de significancia $p < 0.05$ bimarginal.

RESULTADOS

Las características demográficas de la población se muestran en la Tabla 1. Se observó una alta prevalencia de hipertensión, dislipidemia y diabetes, siendo ésta última la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal. La principal modalidad de terapia sustitutiva fue DPCA y solo un 26.3% de la población tenía antecedentes de peritonitis al momento de estudio.

La población fue dividida y pareada en dos grupos de acuerdo a los resultados de la prueba de equilibrio peritoneal, en transportadores altos y bajos respectivamente (Tabla 2). El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 31.7 ± 27.88 meses, sin haber diferencia estadística entre los dos grupos. Se observó una menor función renal residual en la población de pacientes con transporte peritoneal alto de acuerdo a la depuración de creatinina renal (ml/ min) con un RR 2.8 (IC95% 1.02-7.95, $P = 0.035$). Así mismo los pacientes con transporte peritoneal alto presentaban un menor Kt/V total (1.8 vs 2.1) sin diferencia estadística significativa y un mayor porcentaje de pacientes con fracaso en la ultrafiltración (60% vs 10%) con un RR 13.5 (IC95% 1.19-152.2, $P = 0.02$). Se observó una presión arterial media mayor al inicio de la prueba de equilibrio peritoneal (104.4 mmHg vs 96.9 mmHg) en la población total, con diferencia estadística marginal ($P = 0.06$), en tanto no hubo diferencia estadística significativa en la presencia clínica de edema.

En cuanto al perfil bioquímico no se demostró diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos de potasio ni al principio (T0) ni al final de la prueba (T4) en ambos grupos de pacientes, mientras que en cuanto a sodio sérico, solo se observaron menores niveles al final de la prueba (T4) en los pacientes con transporte peritoneal alto.

En relación con la aldosterona sérica, se demostraron cifras mas elevadas tanto al inicio como al final de la prueba de equilibrio peritoneal en los pacientes con transporte peritoneal alto (T0 = 196.4 vs 102.2 y T4 = 186.5 vs 107.1), aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa

Cuando los niveles séricos de aldosterona se dicotomizaron en mayores o menores de 150 pg/ml (Tabla 4), nuevamente se observaron cifras mas altas de aldosterona en pacientes con transporte peritoneal alto (RR 2.2, IC95% 1.02-4.9, $P = 0.02$) y en aquellos con una presión arterial media mas elevada al inicio de la prueba de equilibrio peritoneal (RR 1.5, 0.9-2.8, $P = 0.04$), sin embargo estas cifras de aldosterona no mostraron asociación estadísticamente significativa con la comorbilidad o los

niveles séricos de potasio a pesar que estos últimos eran mas elevados que las cifras de potasio de los pacientes con aldosterona menor de 150 pg/ ml (T0 = 5.4 vs 5.8 y T4 = 5.0 vs 4.2).

Por otro lado no se demostró diferencia estadística significativa en relación a la intención de tratar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los niveles séricos de aldosterona. Así mismo, tampoco se demostró una asociación en la presión arterial media y en el número de fármacos antihipertensivos utilizados, ya que si bien la tendencia fue a utilizar un promedio de fármacos mayor en los pacientes con aldosterona elevada, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 1. Características Generales de la Población en Estudio

Variables	General
Genero (H/M)	9/11
Edad X (DE)	51 (16.9)
Peso X (DE)	68.2 (13.8)
Comorbilidades (%)	
<i>Diabetes</i>	10 (50)
<i>Hipertensión</i>	20 (100)
<i>Lupus</i>	2 (10)
<i>Dislipidemia</i>	18 (90)
<i>Cardiopatía isquémica</i>	4 (20)
Etiología Insuficiencia Renal Crónica (%)	
<i>Desconocida</i>	4 (20)
<i>Diabetes</i>	10 (50)
<i>Glomerulopatías primarias</i>	2 (10)
<i>Lupus Eritematoso Generalizado</i>	2 (10)
<i>ERPA</i>	1 (5)
<i>Reflujo Vesicoureteral</i>	1 (5)
Terapia Sustitutiva (%)	
<i>DPCA</i>	14 (70)
<i>DPA intermitente</i>	4 (20)
<i>DPA continua</i>	2 (10)
Episodios de Peritonitis	
<i>0</i>	14 (73.7)
<i>1</i>	3(15.8)
<i>2</i>	2 (10.5)

Tabla 2. Relación de los tipos de transporte peritoneal con variables de interés

Variables	General	Transporte Alto n = 10	Transporte Bajo n = 10	P
Prueba de equilibrio peritoneal:				
<i>Tiempo de seguimiento (meses) X ± DE</i>	31.7 (27.88)	31.3 (29.11)	32.15 (27.88)	NS
<i>Depuración de creatinina renal X ± DE</i>	18 (45.7)	11.28 (33.4)	25.5 (57.7)	0.03
<i>Depuración de creatinina peritoneal X ± DE</i>	44 (13.7)	44.3 (17.3)	43.9 (9.4)	NS
<i>Depuración de creatinina total X ± DE</i>	62 (45.6)	55.6 (33.9)	69.2 (57.2)	NS
<i>Kt/V renal X ± DE</i>	0.25 (0.57)	0.18 (0.53)	0.32 (0.64)	NS
<i>Kt/V peritoneal X ± DE</i>	1.68 (0.51)	1.57 (0.57)	1.79 (0.44)	NS
<i>Kt/V total X ± DE</i>	1.9 (0.69)	1.8 (0.66)	2.1 (0.71)	NS
<i>Fracaso en la Ultrafiltración (%)</i>	7 (35)	6 (60)	1 (10)	0.04
<i>Función Renal Residual n (%)</i>	11 (55)	3 (30)	8 (80)	0.03
<i>Edema (%)</i>	12 (60)	7 (70%)	5 (50)	NS
Presión arterial: X ± DE				
<i>Presión Arterial Media T0 (mmHg)</i>	100.7 (11.4)	104.4 (14.2)	96.9 (6.5)	0.06
<i>Presión Arterial Media T4 (mmHg)</i>	99.7 (10.9)	102.1 (13.1)	97.3 (8.4)	0.28
Perfil bioquímico: X ± DE				
<i>Sodio sérico T0 (mEq/L),</i>	139.3 (3.4)	138.2 (2.9)	140.2 (3.7)	NS
<i>Sodio sérico T4 (mEq/L),</i>	140 (4.1)	137.7 (3.9)	142.3 (2.6)	0.04
<i>Potasio sérico T0 (mEq/L),</i>	5.0 (1.1)	5.2 (1.3)	4.8 (0.83)	NS
<i>Potasio sérico T4 (mEq/L)</i>	4.5 (1.0)	4.6 (1.3)	4.4 (0.7)	NS
Aldosterona sérica: (pg/ml)				
<i>Aldosterona sérica T0</i>	149.3 (158.6)	196.4 (177.6)	102.2 (129)	NS
<i>Aldosterona sérica T4</i>	146.7 (188)	186.5 (173.8)	107.1 (203.6)	0.08

Tabla 3. Relación de niveles séricos de aldosterona sérica con variables de interés

Variables	General	Aldosterona < 150 pg/ ml	Aldosterona > 150 pg/ ml	RR IC (95%)	P
Genero (mujeres)	11	9	2	-	0.08
Comorbilidades (%)					
<i>Diabetes</i>	10	8	2	-	NS
<i>Hipertensión</i>	20	13	7	-	NS
<i>Lupus</i>	2	2	0	-	NS
<i>Dislipidemia</i>	18	11	7	-	NS
<i>Cardiopatía isquémica</i>	4	2	2	-	NS
Prueba de equilibrio peritoneal					
<i>Función Renal Residual (%)</i>	11	7	4	-	NS
<i>Transporte Peritoneal Alto</i>	10	4	6	2.2 (1.02-4.9)	0.02
<i>Fracaso en la Ultrafiltración (%)</i>	7	3	4	-	NS
<i>Edema</i>	12	8	4	-	NS
Perfil bioquímico: X ± DE					
<i>Sodio sérico T0 (mEq/ L),</i>	139.3 (3.4)	138.8 (3.6)	140.2 (3.1)	-	NS
<i>Sodio sérico T4 (mEq/L),</i>	139.9 (4.0)	140.8 (3.4)	138.1 (4.7)	-	NS
<i>Potasio sérico T0 (mEq/ L),</i>	5.1 (1.1)	4.8 (1.2)	5.4 (1.1)	-	NS
<i>Potasio sérico T4 (mEq/ L)</i>	4.5 (1.0)	4.2 (0.89)	5.0 (1.1)	-	NS
Presión arterial: X ± DE					
<i>TAM T0 (mmHg)</i>	99.7 (10.9)	97.03 (8.5)	107.5 (13.7)	1.5 (0.9-2.8)	0.04
<i>TAM T4 (mmHg)</i>	100.7 (11.4)	97.5 (10.3)	103.7 (11.7)	-	NS
<i>Numero de antihipertensivos</i>	1.95 (1.1)	1.71 (1.5)	2.08 (0.86)	-	NS
<i>Uso de IECAS (%)</i>	4 (20)	2	2	-	NS

DISCUSION

La aldosterona sérica es un mediador reconocido que participa en el proceso de fibrosis tisular en diversos tejidos y existen evidencias que sugieren indirectamente que esto también podría estar sucediendo a nivel peritoneal (8). Así mismo, la sobreexpresión local del sistema renina-angiotensina-aldosterona pudiera participar en el proceso de deterioro estructural y esclerosis renal. Por otra parte, la eficiencia dialítica del peritoneo, membrana interna utilizada para la terapia de diálisis peritoneal, depende de la integridad de dicha membrana, hecho fundamental para mantener el transporte de solutos y agua a través del peritoneo. Este transporte a su vez puede verse influido por factores endógenos varios, siendo particularmente importantes aquellos que participan en cambios estructurales a corto o mediano plazo.

Nuestros resultados muestran que los pacientes con transporte peritoneal alto tienen, en promedio niveles mas elevados de aldosterona. Por otra parte, estos pacientes con transporte alto también presentan, como era de esperarse, un mas pobre control de la presión arterial.

En base a estos resultados de carácter descriptivo, surgen una diversidad de preguntas de carácter funcional que abren campo para investigaciones futuras, que busquen probar que efectivamente en el paciente con transporte peritoneal alto existe una mayor secreción de aldosterona y establecer si ésta hormona está asociada o no al daño peritoneal acompañante de la pérdida de ultrafiltración. Por otra parte, podría especularse una potencial participación de concentraciones elevadas de aldosterona en la acelerada pérdida de la función renal residual observada en pacientes con transporte peritoneal alto.

Hasta el momento no contamos con una explicación para esta mayor concentración sérica de aldosterona en los pacientes con transporte peritoneal alto. Los principales estímulos fisiológicos para la secreción de aldosterona son hipovolemia e hiperkalemia. Sin embargo ambos fenómenos se encontraron ausentes en los pacientes con niveles mas elevados de aldosterona, no demostrándose asociación estadísticamente significativa con valores de potasio ó con indicadores clínicos de depleción de volumen. De hecho, los pacientes presentaban evidencia subjetiva que sugería sobrecarga de volumen como son la presencia clínica de edema e hipertensión arterial, hallazgos frecuentes y

característicos de la población con transporte elevado y pérdida parcial de la capacidad de ultrafiltración peritoneal. Sería sin embargo recomendable hacer una evaluación mas precisa del estado de volumen utilizando procedimientos como los vectores de impedanciometría, que confirmarían la aparente sobrecarga de volumen observada en ésta población.

Por otro lado es importante recordar que el principal mecanismo fisiopatológico de hipertensión asociada a la aldosterona, es un incremento en la reabsorción renal de sal, a través principalmente de los ENAC, canales que son inducidos luego de la interacción intracelular de la aldosterona con su receptor de mineralocorticoides, éste proceso implicaría una adecuada y relativa función renal. Sin embargo como fue demostrado, los pacientes con aldosterona mayor a 150 pg/ml y con transporte peritoneal alto, tenían una menor función renal residual (todos con menos de 1 ml/min de depuración de creatinina renal), por lo que el mecanismo por el cual son hipertensos es independiente de los niveles séricos de aldosterona y mas bien pudieran estar relacionaba a la mayor sobrecarga hídrica , sobrecarga que no solo esta relacionada a una menor función renal residual sino también a una mayor frecuencia de fracaso en la ultrafiltración. Por lo anterior éstos pacientes tienen disminuida su capacidad de excreción de agua con la consecuente retención volumétrica y subsecuente aumento de la presión hidrostática y presión arterial.

Hasta la fecha no se ha demostrado la presencia de receptores de aldosterona en las estructuras diversas de la membrana peritoneal, sin embargo, debemos recordar que la misma es una estructura heterogénea con un importante componente vascular, lo cual hace altamente probable su presencia. La búsqueda de receptores de éste mineralocorticoide en el peritoneo es técnicamente posible empleando anticuerpos específicos contra éste receptor. Por otra parte, es ampliamente conocida la existencia de receptores a mineralocorticoides en riñón donde además de ejercer sus funciones fisiológicas se han demostrado que la activación de éstos receptores asocian negativamente a la aldosterona con distintas nefropatías, por ejemplo la inducción de daño glomerular disminuyendo la síntesis de nefrina y con ello favorecer la proteinuria (26), daño tubulointersticial como en la nefropatía por ciclosporina (20) y en daño vascular en modelos experimentales de isquemia reperusión (21).

Es evidente que en la población estudiada, no hubo asociación entre transporte peritoneal alto y mayor tiempo en diálisis o a más eventos de peritonitis, ya que ambos fenómenos no mostraron diferencias estadísticas significativa con relación a los pacientes con transporte peritoneal bajo.

La presencia de un nivel más elevado de aldosterona en los transportadores altos no se asocia a lo anterior. Será importante desarrollar un modelo experimental de diálisis peritoneal que nos permita manipular el sistema renina-angiotensina-aldosterona en diversas maneras, con la finalidad de evaluar el papel de la aldosterona en el transporte de solutos y agua a través de la membrana peritoneal y particularmente su participación en una de las complicaciones más graves de esta modalidad de tratamiento que es la falla de ultrafiltración.

CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que los pacientes en diálisis peritoneal que tienen transporte alto, de acuerdo a una prueba de equilibrio peritoneal, tienen en promedio niveles más elevados de aldosterona en suero. El transporte peritoneal alto se asocia a una mayor frecuencia de falla de ultrafiltración, descontrol hipertensivo y pérdida de la función renal residual.

Este hallazgo constituye una ruta potencial para el estudio y entendimiento de la fisiología del transporte peritoneal y en particular de la pérdida de la ultrafiltración observada en pacientes con aumento en la velocidad de transporte. La realización de estudios posteriores en el ámbito clínico así como estudios experimentales a nivel tisular utilizando técnicas de biología molecular será de vital importancia, para posteriormente evaluar el impacto clínico de posibles maniobras terapéuticas tales como el bloqueo de receptores de mineralocorticoides en pacientes en diálisis.

ANEXO

Protocolo de Prueba de Equilibrio Peritoneal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

- 1.- Preparar 2000 ml de una solución de diálisis peritoneal al 2.5%, calentada a temperatura corporal.
- 2.- Drenar el intercambio nocturno (8-12 horas de permanencia, al 2.5%), en 20 minutos con el paciente en posición sentada. Tomar una muestra sanguínea de 10 cc para determinación basal de glucosa, BUN y creatinina.
- 3.- Infundir 2000 ml de la solución de diálisis preparada 400 ml cada 2 minutos con un total exacto de 10 minutos. El paciente estará en posición decúbito supino y realizará dos giros uno hacia el decúbito lateral izquierdo y otro al derecho cada 400, 800, 1200 y 2000 ml. El tiempo 0, es aquel donde se ha completado la infusión.
- 4.- Se recogerán muestras de sangre y del dializado al tiempo 0 y a las 2 horas, para BUN, glucosa y creatinina del siguiente modo:
 - 4.1 Se drenarán 200 ml a la bolsa mezclando bien la muestra
 - 4.2 Esterilizar bien el puerto de la bolsa para la medicación
 - 4.3 Extraer 10 ml del dializado y reinfundir los restantes
 - 4.4 Transferir la muestra a un tubo seco
- 5.- Obtener una muestra de sangre para BUN, glucosa y creatinina solo al tiempo 0.
- 6.- A las 4 horas se drena el líquido de dializado en 20 minutos con el paciente en posición sentado y se recoge 10 cc del dializado para la determinación de BUN, glucosa y creatinina. Pesar y medir la bolsa drenada para el cálculo del ultrafiltrado.
- 7.- El paciente deberá traer orina de 24 horas del día anterior para determinación de glucosa, BUN y creatinina de orina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. Perit Dial Int. 2007 Mar-Apr;27(2):142-8.
- 2.- Twardowski ZJ. Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. Blood Purif. 1989;7(2-3):95-108.
- 3.- Cueto-Manzano AM, Díaz-Alvarenga A, Correa-Rotter R. Analysis of the peritoneal equilibration test in Mexico and factors influencing the peritoneal transport rate. Perit Dial Int. 1999 Jan-Feb;19(1):45-50.
- 4.- Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, Mackenzie RK, Williams GT: Morphologic changes in the peritoneal membrana of patients with renal disease. J Am Soc Nephrol 13: 470-479, 2002.
- 5.- Yanez-Mo M, Lara Pezzi E, Selgas R, Ramirez-Huescas M, Dominguez-Jimenez C, Jimenez-Hefferman JA, Aguilera A, Sanchez Tomero JA, Bajo MA, Alvarez V, Castro MA, del Peso G, Cirujeda A, Gamllo C, Sanchez-Madrid F, Lopez Cabrera M: Peritoneal dialysis and epithelial to mesenchymal transition of mesothelial cells. N Engl J Med 348:403-413, 2003.
- 6.- Axelsson J, Carrero JJ, Avesani CM, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P: Adipokine signaling in the peritoneal dialysis patient. Contrib Nephrol 150: 166-173, 2006.
- 7.- Aroire LS, Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, Bajo MA, del Peso G, Jimenez-Heffernan JA, Selgas R, Lopez-Cabrera M. Epithelial to Mesenchymal Transition and Peritoneal Membrane Failure in Peritoneal Dialysis Patients: Pathologic Significance and Potential Therapeutic Interventions. J Am Soc Nephrol 18: 2004–2013, 2007

- 8.- Leung JC Chan LY, Tang SC, Chu KM, Lai KN: Leptin induces TGF-beta synthesis through functional leptin receptor expressed by human peritoneal mesothelial cell. *Kidney Int* 69: 2078-2086, 2006.
- 9.- Kiribayashi K, Masaki T, Naito T, Ogawa T, Ito T, YOrioka N, Kohno N: Angiotensin II induces fibronectin expression in human peritoneal mesothelial cells via ERK1/2 and p38 MAPK. *Kidney Int* 67: 1126-1135, 2005.
- 10.- Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Von Euw J, Reichstein T: Isolation from the adrenals of a new crystalline hormone with especially high effectiveness on mineral metabolism. *Experientia*. 9: 333-335, 1953.
- 11.- MacKenzie SM, Fraser R, Connell JM, Davies E: Local renin-angiotensin systems and their interactions with extra-adrenal corticosteroid production. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2002 Dec;3(4):214-21.
- 12.- Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, Evans RM: Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 237: 268-275, 1987.
- 13.- Lalioti MD, Zhang J, Volkman HM, Kahle KT, Hoffmann KE, Toka HR, Nelson-Williams C, Ellison DH, Flavell R, Booth CJ, Lu Y, Geller DS, Lifton RP. Wnk4 controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubule. *Nat Genet*. 2006 Oct;38(10):1124-32.
- 14.- Steven C. Hebert, Gary Desir, Gerhard Giebisch, and Wenhui Wang
Molecular Diversity and Regulation of Renal Potassium Channels
Physiol Rev, Jan 2005; 85: 319 - 371.

- 15.- Mitra S, Genuth SM, Berman LB, Vertes V: Aldosterone Secretion in Anephric Patients. *N Engl J Med* 286: 61-64, 1973.
- 16.- Spät A, Nagy K, Tarjan E: Hyperaldosteronism in sodium-depleted rat: Mechanism of aldosterone stimulation by peritoneal dialysis with glucose solution. *J Endocr* (1979), 82, 17-25.
- 17.- McCaa RE, Bower JD, McCaa CS: Relative influence of acute sodium and volumen depletion on aldosterone secretion in nephrectomized men. *Circulation Research* 33, 555-562, 1973.
- 18.- Zabetalis PM, Kumar DN, Gleim GW, Gardenswartz MH, Agrawal M, Robinson AG, Michelis MF: Increased levels of plasma rennin, aldosterone, catecholamines and vasopressin in chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Clin Nephrol*. 1987 Sep; 28 (3):147-51.
- 19.- Ripley EB, Gehr TW, Kish CW, Sica DA: Hormonal, blood pressure and peritoneal transport response to short-term ACE inhibition. *Perit Dial Int*. 1994; 14 (4): 378-83.
- 20.- Dluhy RG, Williams GH: Aldosterone — Villain or Bystander?. *N Engl J Med* 351:8, July 1, 2004
- 21.- Pérez-Rojas JM, Derive S, Blanco JA, Cruz C, Martínez de la Maza L, Gamba G, Bobadilla N. Renocortical mRNA expression of vasoactive factors during spironolactone protective effect in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol* 289:1020-1030, 2005.
- 22.- Mejia-Vilet JM, Ramirez V, Cruz C, Uribe N, Gamba G, Bobadilla NA. Renal ischemia-reperfusion injury is prevented by the mineralocorticoid receptor blocker spironolactone. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jul;293(1):F78-86.

- 23.- Leopold JA, Dam A, Maron BA, Scribner AW, Liao R, Handy DE, Stanton RC, Pitt B, Loscalzo J. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. Nat Med. 2007 Feb;13(2):189-97. 2007.
- 24.- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone , a selective Aldosterone Blocker, in patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 348: 1309-21, 2003.
- 25.- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 341:709, September 2, 1999
- 26.- Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(3):536-42. 2006.
- 27.- Nagase M, Yoshida S, Shibata S, Nagase T, Gotoda T, Ando K, Fujita T. Enhanced Aldosterone Signaling in the Early Nephropathy of Rats with Metabolic Syndrome: Possible Contribution of Fat-Derived Factors. *J Am Soc Nephrol* 17: 3438–3446, 2006.