

Coeficiente de transferencia de masas (MTC) peritoneal de parathormona (PTH) en pacientes tratados con diálisis continua ambulatoria (DPCA)

A. RODRIGUEZ-CARMONA, R. SELGAS, M. E. MARTINEZ, F. ORTI, J. L. MIGUEL, M. SALINAS, M. A. AUMENTE y L. SANCHEZ SICILIA.

Servicio de Nefrología y Departamento de Laboratorio «Ciudad Sanitaria La Paz Centro Coordinado Universidad Autónoma-IBM». Ciudad Sanitaria La Paz - Universidad Autónoma. Madrid. España.

RESUMEN

Estudios recientes han demostrado que los coeficientes de transferencia de masas (MTC) de moléculas de pequeño y medio peso molecular se mantienen, a medio plazo, en pacientes tratados con DPCA. Hemos estudiado el coeficiente de transferencia de masas de la PTH (peso molecular, 5.500-6.000) de 25 enfermos en DPCA (12 de ellos con 2 evaluaciones separadas por 6 meses; en 10 casos añadiendo 4,5 mg/l. de nitroprusiato al líquido de diálisis y en 2 casos durante un episodio de peritonitis).

Se utilizó un modelo bicompartimental, con ultrafiltración lineal, calculando las tasas de generación por balance de masas. La determinación del MTC se realizó por minimización del error cuadrático por el método de Runge-Kutta.

Los valores medios de MTC fueron: urea, 20; creatinina, 8,7; inulina, 2,1 y PTH, 0,7 ml/min. Encontramos una correlación en el límite de la significación estadística entre MTC-inulina y MTC-PTH. Existe una correlación directa entre MTC-PTH y aclaramiento peritoneal de PTH e inversa entre MTC-PTH y la cifra de PTH sérica. No existió correlación del coeficiente de transferencia de masas de inulina, ni del de PTH con los meses de empleo de la membrana peritoneal, ni con los episodios de peritonitis.

No encontramos variaciones significativas a corto plazo en el MTC de pequeñas moléculas de inulina ni de PTH. La administración intraperitoneal de nitroprusiato y las peritonitis inducen un aumento significativo del MTC de PTH.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Coeficiente de transferencia de masas peritoneal.

SUMMARY

We evaluated peritoneal mass transfer for Urea, Creatinine, Parathormone (PTH) and Inulin in 25 patients treated with CAPD from 1 to 22 months.

Quantitation of peritoneal mass transfer properties was obtained from serial measurements of dialysate solute concentration and mathematical modelling of the dialytic process. Mass transfer coefficient (MTC) was obtained by using a 4th order Runge-Kutta solution to the differential equations and optimizing MTC to give least square fit to the serially obtained data.

Mean values of MTC-urea was $20,2 \pm 5,9$; MTC-Creatinine $8,7 \pm 4$; MTC-PTH $0,7 \pm 0,6$ and MTC-Inulin $2,1 \pm 1$ (ml/min.). There was a poor relationship between MTC-PTH and MTC-Inulin ($r: 0,4$). There was a good relationship between MTC-PTH and peritoneal clearance of PTH ($r: 0,72$; $p < 0,05$) but not with time of treatment ($r: -0,06$) or incidence of peritonitis ($r: 0,07$ NS). In a six month period, in 12 patients, MTC-PTH decreased from $0,9 \pm 0,4$ to $0,4 \pm 0,3$ ml/min (NS). Intraperitoneal administration of sodium Nitroprusside (4,5 mg/l.) in 10 patients, increased MTC-PTH from $0,35 \pm 0,2$ to $1,2 \pm 0,45$ ml/min. ($p < 0,001$). During two episodes Staph. Epidermidis peritonitis in 2 patients, MTC-PTH was 1,9 and 1,7 ml/min respectively.

These results confirm that peritoneal permeability for middle molecules, as PTH, is not adversely modified by CAPD nor peritonitis in our patients. During peritonitis MTC-PTH increased. Peritoneal vascular reactivity was preserved in 10 patients as showed by Nitroprusside test.

Key words: Peritoneal Dialysis. Peritoneal mass transfer coefficient.

INTRODUCCION

Aunque recientes estudios sobre la transferencia de masas peritoneal de moléculas de pequeño y medio peso molecular en paciente tratados con DPCA^{1,2,3,4} demuestra la conservación de las propiedades de permeabilidad de la membrana a medio plazo; el estudio de FILKENSTEIN y col.⁵ demostró una disminución con el tiempo de los aclaramientos peritoneales de urea en pacientes tratados con IPD.

El estudio por nuestro grupo⁶ de los aclaramientos peritoneales de PTH (molécula en rango superior a las medias; pm 5.500-6.000) en pacientes en DPI y DPCA demostró la existencia de destacables pérdidas de PTH por esta vía.

La tipificación de la transferencia de masas peritoneal de esta molécula podría tener, pues un doble sentido: confirmar primero nuestros hallazgos⁶ y caracterizar a la membrana peritoneal con respecto a una nueva molécula.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó el estudio en 25 enfermos (8 varones y 17 hembras) mantenidos en DPCA, y en 12 de ellos de forma iterativa (6 meses). El tiempo de estancia en CAPD osciló entre 1 y 21 meses, su superficie corporal entre 1,4 y 2,15² y el número de peritonitis entre 0 y 7.

Se descartó la existencia de peritonitis mediante técnicas ya descritas⁷. Durante el día previo al estudio se suspendieron los hipotensores; antes y durante la prueba se mantuvieron en ayunas. Se utilizó el primer intercambio de la mañana infundiendo dos litros de líquido de diálisis (LD) con glucosa al 1,36% (el intercambio previo fue de la misma concentración). Una hora antes de realizar el intercambio se infundieron por vía i.v. 5 gr. de Inulina disuelta en 50 c.c. de suero salino. Se tomaron muestras de sangre al comenzar la infusión de LD, a los 150 minutos (para Inulina) y al drenar LD. Al terminar la infusión de LD y tras 4 entradas y salidas de unos 50 c.c. del mismo se tomó una muestra; posteriormente, y de la misma manera, cada 30 minutos hasta completar 270 minutos. Se determinó tensión arterial y peso antes y después del intercambio. Al finalizar el mismo se midió el volumen drenado. Se recogió volumen de orina y LD de 24 horas para determinar aclaramiento residual y tasas de generación.

En 10 casos se realizó, además, el mismo estudio añadiendo 4,5 mg/litro de nitroprusiato al LD, protegiéndole durante la infusión de la luz.

En dos casos se hizo la misma prueba durante dos episodios de peritonitis por S. Epidermidis.

Las determinaciones analíticas de urea y creatinina se realizaron mediante autoanalizador, de Inulina por el método de Walser y col.⁸ y de PTH C-terminal mediante Kit IRE.

Los aclaramientos peritoneales fueron calculados mediante la siguiente fórmula:

$$C_p = \frac{C_D \times V_D}{C_{b_i} + C_{b_e}} \times \frac{1}{t}$$

Basándonos en los modelos cinéticos descritos por otros autores^{2,9} hemos utilizado un modelo bicompartimental para los cuatro solutos estudiados definido por las ecuaciones de transporte y conservación de masa expuestas en la tabla I.

La tasa de generación en enfermos en CAPD se consideró como la suma de las pérdidas de LD y orina de 24 horas (balance de masas). Los volúmenes de distribución de soluto para urea y creatinina fueron de 40/70 por peso corporal y para PTH e Inulina de 20/70 por peso corporal.

Se realizó la integración de las ecuaciones diferenciales y determinación de K_{BD} por minimización del error cuadrático (error entre las concentraciones de soluto en LD calculadas y medidas) por el método de Runge-Kutta, con adaptación del intervalo de integración (subrutina DEF de la biblioteca de programas PL-MATH-IBM). La minimización se llevó a cabo con un método de Powell (subrutina FMND de la misma biblioteca). El intervalo de integración fue de 1 minuto y el número de iteraciones para obtener el mínimo de 4.

Se utilizó el test de Student para datos apareados y el coeficiente de correlación lineal.

RESULTADOS

Los valores medios de K_{BD} (Fig. 1) fueron de urea 20,18 ± 5,9, creatinina 8,7 ± 4, inulina 2,1 ± 1 y PTH 0,7 ± 0,6 ml/min. El aclaramiento peritoneal (Fig. 2) fue: urea 7,4 ± 0,8, creatinina 5,5 ± 0,6, inulina 1,8 ± 0,7 y PTH 0,98 ± 0,3 ml/min. Encontramos una débil correlación lineal entre MTC de inulina y MTC de PTH (Fig. 3), r = 0,40 (0,1 > p > 0,5).

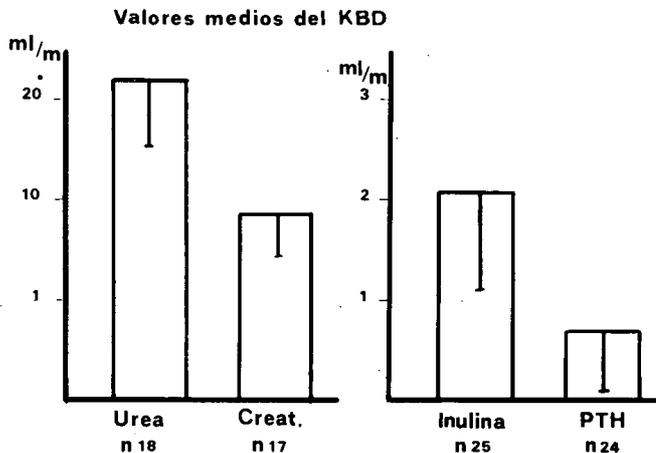


Fig. 1.—Valores medios MTC de urea, creatinina, inulina y PTH en el conjunto de los pacientes.

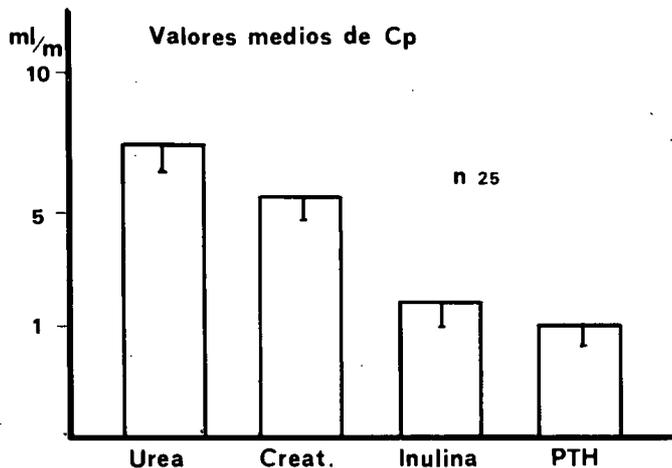


Fig. 2.—Valores medios de aclaramiento peritoneal de urea, creatinina, inulina y PTH en el conjunto de los pacientes.

En la figura 4 está representada la correlación entre MTC, PTH y Cp PTH ($r = 0,71$, $p < 0,01$).

Existe una correlación inversa entre la cifra de PTH sérica y el MTC de PTH ($r = -0,54$, $p < 0,05$) (Fig. 5).

Tanto el MTC de inulina como el de PTH no guardan correlación con los meses de empleo de la membrana peritoneal ($r = -0,20$ y $r = -0,06$, respectivamente, no significativas), ni con el número de peritonitis ($r = 0,02$ y $r = 0,07$, respectivamente; no significativas).

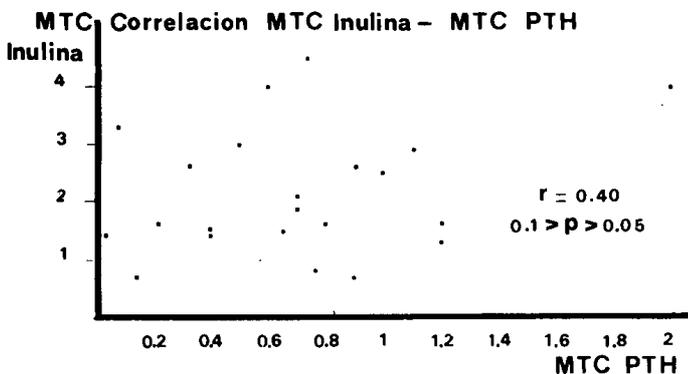


Fig. 3.—Correlación entre MTC-inulina y MTC-PTH.

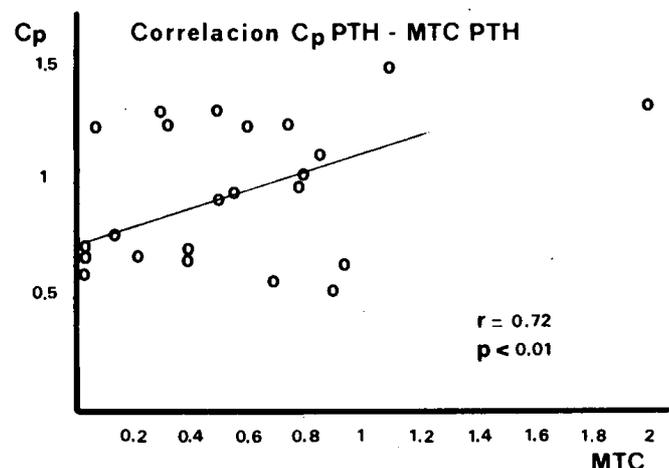


Fig. 4.—Correlación entre aclaramiento peritoneal de PTH y MTC de PTH.

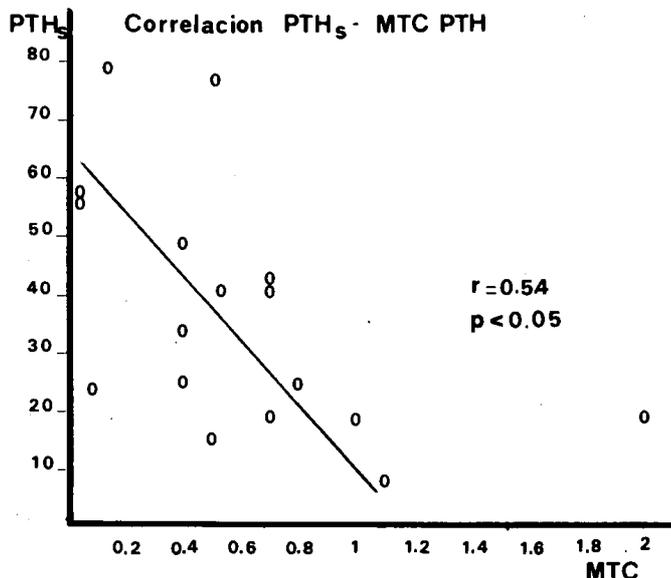


Fig. 5.—Correlación entre MTC-PTH y PTH sérica.

En aquellos enfermos con dos estudios seriados (intervalo de 6 meses) no encontramos diferencias significativas en el coeficiente de transferencia de masas de moléculas pequeñas, medias ni PTH (Fig 6 y 7). Los valores de MTC de urea fueron $20,5 \pm 4,9$ y $20,9 \pm 7,8$ ml/min ($n = 12$); MTC creatinina ($n = 12$) $10,3 \pm 3$ y $9,5 \pm 4$ ml/min; MTC inulina ($n = 9$) $2,1 \pm 1,1$ y $1,6 \pm 0,6$ ml/min. y MTC PTH ($n = 12$) $0,9 \pm 0,4$ y $0,4 \pm 0,3$ ml/min.

La administración intraperitoneal de un vasodilatador, nitroprusiato, indujo un aumento significativo en el MTC de PTH ($n = 10$), siendo el control sin nitroprusiato de $0,35 \pm 0,27$ ml/min. y tras la administración del mismo $1,22 \pm 0,45$ ml/min. ($p < 0,001$) (Fig. 8).

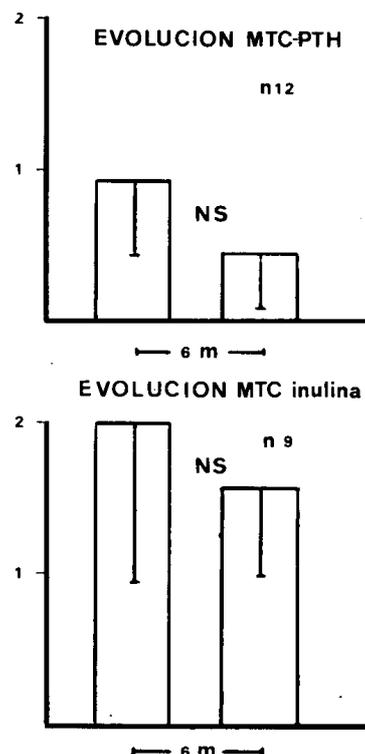


Fig. 6.—Evolución secuencial MTC-PTH y MTC-inulina.

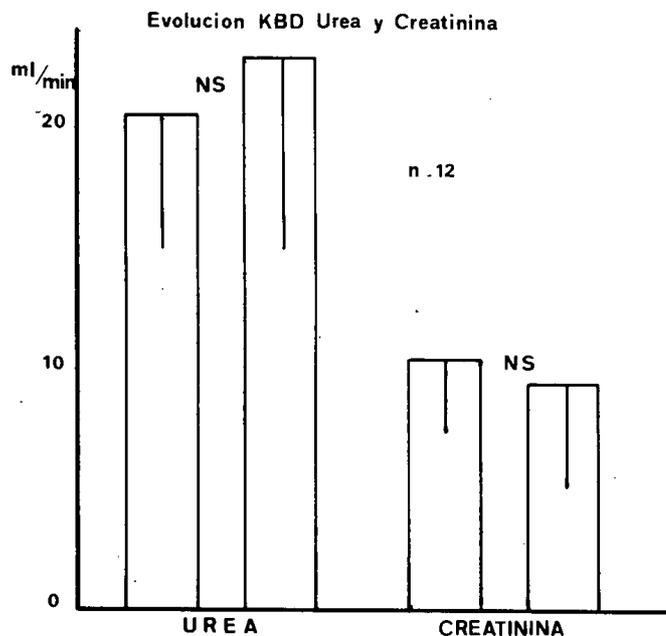


Fig. 7.—Evolución secuencial MTC-urea y MTC-creatinina.

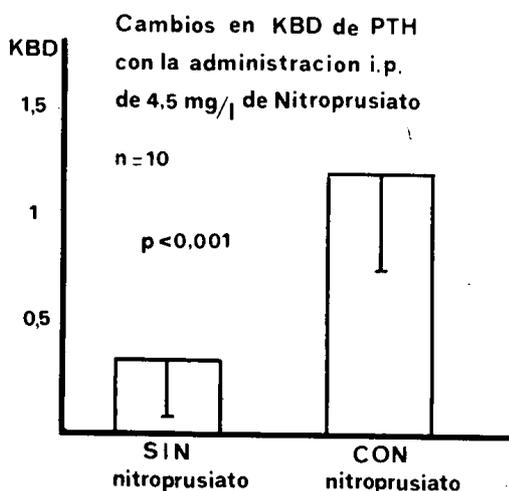


Fig. 8.—Modificación del MTC-PTH con nitroprusiato i.p.

Los dos pacientes que fueron estudiados durante la fase inicial de un período de peritonitis mostraron un MTC de PTH de 1,9 y 1,7 ml/min., respectivamente, significativamente superior a los datos fuera de peritonitis.

DISCUSION

El modelo matemático empleado por nosotros está basado fundamentalmente en los usados por otros autores^{2,9}. Con respecto a ello queremos decir que hemos introducido pequeñas modificaciones que pueden conducir a unos hallazgos no idénticos. En cualquier forma, el intentar tipificar la difusión de la PTH a través de la membrana peritoneal, como el de cualquier nueva molécula, implica modificaciones en el modelo inevitables. Creemos que el interés en estudiar el comportamiento de esta molécula estriba en dos hechos: primero, el significativo aclaramiento peritoneal de la PTH demostrado por

nuestro grupo⁶ con la influencia que ello puede tener sobre la valoración de las cifras plasmáticas de estos pacientes; y segundo, el interés que supone conocer el comportamiento del peritoneo frente a una nueva molécula, endógena, en la vía común de intentar profundizar en el comportamiento de esta membrana, cuya utilidad para la diálisis a medio y largo plazo empieza a ser cada vez más cierta.

En la tabla I se encuentran las dos ecuaciones básicas del modelo matemático, cuya resolución para obtener el K_{BD} se expone en el apartado de material y métodos. Con respecto a los trabajos de otros autores^{2,9} encontramos diferencias en los siguientes puntos:

Primero: Empleamos una tasa de ultrafiltración lineal en lugar de exponencial; admitiendo que el fenómeno del transporte convectivo sucede de forma exponencial durante un intercambio de 5 horas, la influencia que esto tiene desde el punto de vista matemático puro sobre el modelo es mínima en relación con una consideración li-

TABLA I

TEORIA

MODELO BICOMPARTIMENTAL

$$\frac{d(V_D C_D)}{dt} = K_{BD}(C_B - C_D) + T_R \frac{dV_D}{dt} C_B$$

(transporte)

$$\frac{d(V_D C_D + V_B C_B)}{dt} = G - K_R C_B$$

(Conservación de masa)

- V_D : Volumen Dializante.
- C_D : Concentración soluto dial.
- K_{BD} : Coef. transferencia de masas (MTC).
- V_B : Volumen distribución de soluto.
- C_B : Concentración soluto sangre.
- T_R : Coeficiente de permeabilidad = $\exp. (-0,0609 \times Pm^{1/3})$
- K_R : Aclaramiento renal residual.
- Q_U : Tasa de ultrafiltración.
- t : Tiempo.
- G : Tasa de generación (Coef. variabilidad: 3,2 %)

neal del fenómeno; al final el resultado de K_{BD} sería similar. La influencia del volumen de ultrafiltración es determinada por RANDERSON², el cual demuestra que el error en la determinación K_{BD} es menor de 1 y un 0,4 % cuando es de 20 ml/min.

Segundo: Coeficiente de trasmittancia (T_R : para moléculas pequeñas 1; y para las medias (PTH e inulina) 0,34. Esto ha sido realizado en base a dos hechos: primero, que como demuestra RANDERSON², para las pequeñas moléculas el predominio del transporte difusivo sobre el convectivo permite simplificar el modelo, eligiendo como coeficiente de permeabilidad la unidad; y segundo, y para la PTH y la inulina, basado en los trabajos de PYLE³, que determina el coeficiente de reflexión (es decir, 1-coeficiente de permeabilidad o trasmittancia) para varios solutos, en función del diámetro o del peso molecular, elegimos un coeficiente de 0,34.

Tercero: La tasa de generación de PTH es, evidente-

mente, difícil de determinar teniendo en cuenta que se están cuantificando metabolitos de la hormona activa, muchos de los cuales están acumulados por la falta de función renal; ante las dificultades que supone asegurar perfectamente cuál es la verdadera tasa de generación de PTH, optamos por aplicar a nuestro modelo tasas de generación variables en cada paciente, tomando como dato definitivo aquella obtenida de la eliminación en 24 horas a través de orina y líquido de diálisis. Siguiendo este método encontramos que para K_{BD} de 1 el coeficiente de variabilidad era de 0,7 % y para K_{BD} de 0,04 ml/min. oscilaba entre 5 y 10 %. La magnitud de estas cifras revela por sí sola la escasa influencia que este parámetro tiene sobre la certeza del dato a obtener (K_{BD}). Al final, y como era de esperar, el mayor determinante del K_{BD} fue el índice de saturación peritoneal (CD/DB) alcanzado a lo largo de la prueba, hecho corroborado por nuestros hallazgos durante la administración de nitroprusiato y durante las peritonitis.

Los valores de aclaramiento peritoneal y coeficiente de transferencia de masas obtenidos para urea, creatinina e inulina son similares a los referidos en la literatura^{1,2,3,4,5,10,11}. Los valores de C_p y K_{BD} de PTH hallados son inferiores a los de la inulina, como corresponde a su mayor peso molecular¹² ($p < 0,001$ $p < 0,001$, respectivamente).

En el cálculo de la correlación entre la cifra de PTH sérica y MTC de TPH se excluyeron 6 pacientes que no habían alcanzado 6 meses de permanencia en CAPD, período mínimo para considerar estable la cifra de PTH⁶. Como hemos visto en los resultados, existe una correlación inversa entre la PTH sérica y MTC de PTH. Para valorar la posibilidad de una saturación y/o deterioro del transporte difusivo de la PTH en 12 enfermos repetimos estudio después de un período de 6 meses. El MTC de PTH sufrió un decremento no significativo entre las dos evaluaciones y el porcentaje de disminución no guardó correlación con el porcentaje de aumento de la PTH sérica. El hecho de analizar enfermos con distinto tiempo de permanencia en DPCA y de ser un estudio preliminar no permite extraer conclusiones definitivas.

La integridad de la membrana peritoneal en el tiempo y tras peritonitis ya ha sido estudiada por otros autores^{2,3,13}. Nuestro trabajo corrobora dicha integridad en el tiempo tanto en números absolutos de meses como en estudios seriados para los cuatro solutos analizados. Las peritonitis tampoco alteran la capacidad difusiva a medio plazo de la membrana peritoneal^{2,3,13} según los resultados encontrados en nuestros pacientes.

Los estudios realizados durante las peritonitis² muestran un aumento en el MTC de urea, creatinina y vitamina B₁₂. De la misma forma nosotros hemos encontrado un aumento en el MTC de PTH en el período inicial de dos peritonitis por S. Epidermidis. Como es sabido, durante dicha fase se produce un aumento de permeabilidad de la pared capilar y probablemente un aumento en el número de capilares perfundidos que incrementa el área

efectiva de transporte. Ambos hechos justifican los aumentos en el coeficiente de transferencia de masas.

La administración de un vasodilatador intraperitoneal produce un efecto similar en el K_{BD} de PTH. El hecho de emplear nitroprusiato, venodilatador fundamentalmente, fue con el propósito de tipificar el lugar de paso de la PRH. Según la hipótesis de la heteroporosidad peritoneal¹⁵ dicho lugar sería el extremo venoso capilar. La conservación de la respuesta al nitroprusiato sugiere que la microcirculación peritoneal no está alterada a pesar de las peritonitis y del continuo contacto con líquido de diálisis hipertónico¹⁰. El aumento del K_{BD} con vasodilatadores podría deberse a aumento del área capilar efectiva o a aumento del tamaño de los poros¹⁴. Los estudios en animales y humanos apoyan más la primera posibilidad debido a un aumento mayor de C_p o MTC de moléculas de mediano o gran peso molecular que del de moléculas de pequeño peso molecular (cociente MTC inulina/MTC urea)^{9,16}. No se descarta por ninguno de ellos la segunda.

BIBLIOGRAFIA

1. RANDERSON, D. H., y FARRELL, P. C.: «Cinetic modeling applied to CAPD». *7th Australian Conference on Chemical Engineering*, 36-40, 1979.
2. RANDERSON, D. H., y FARRELL, P. C.: «Mass transfer properties of the human peritoneum». *ASAIO*, 3(4): 140-146, 1980.
3. PYLE, W.; MONCRIEF, J. W., y POPOVICH, R. P.: «Peritoneal transport evaluation in CAPD». In: *CAPD Update*, 35-52. Ed. by Moncrief and Popovich. Masson Publishing USA, Inc. New York, 1981.
4. RANDERSON, D. H., y FARRELL, D. C.: «Long-term peritoneal clearances in CAPD». In: *Peritoneal Dialysis*, Ed. by Atkins, 22-29. Churchill Livingstone. Edimburgh, 1981.
5. FILKENSTEIN, F. O.; KLIGER, A. S., y BASTL, C.: «Sequential clearance and dialysance measurements in chronic peritoneal dialysis patients». *Nephron*, 18: 342-347, 1977.
6. MIGUEL, J. L.; MARTINEZ, M. E., y SELGAS, R.: «Peritoneal clearance of Parathormone (Abst)». *8th Internat. Congress of Nephrol.*, p. 420, Athens, 1981.
7. SELGAS, R.; RODRIGUEZ-CARMONA, A., y ZAPICO, R.: «Diagnóstico y tratamiento de las peritonitis en la diálisis peritoneal continua ambulatoria». *Nefrología*, 1: 89-94, 1981.
8. BROWN, P., y NEOLPH, K. D.: «Chemical measurements of Inulin concentrations in peritoneal dialysis solution». *Clin. Chem. Acta*, 76: 103-112, 1977.
9. NOLPH, D. K.; GHODS, A. J., y BROWN, P. A.: «Effects of Nitroprusside on peritoneal mass transfer coefficients and microvascular physiology». *ASAIO*, 23: 210-217, 1977.
10. RUBIN, J.; NOLPH, K. D., y ARFANIO, D.: «Follow-up of peritoneal clearances in patients undergoing CAPD». *Kidney Int.* 16: 619-623, 1979.
11. TWARDOWSKI, Z.; KSIAZEK, A., y MAJDAN, M.: «Kinetics of CAPD with low exchanges per day». *Clin. Nephrol.*, 15: 119-130, 1981.
12. MAER, J. F., y HIRSZEL, P.: «Augmenting peritoneal mass transport». *Int. J. Artif. Organs*, 2: 55-63, 1979.
13. FARRELL, P. C., y RANDERSON, D. H.: «Membrane permeability changes in long-term CAPD». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 26: 197-200, 1980.
14. NOLPH, K. D.; POPOVICH, R. P.; GHODS, A. J.: «Determinant of low clearances of small solutes during peritoneal dialysis». *Kidney Int.*, 13: 117-123, 1978.
15. NOLPH, K. D.; MILLER, F. N., y PYLE, W. K.: «An hypothesis to explain the ultrafiltration characteristics of peritoneal dialysis». *Kidney Int.*, 20: 543-548, 1981.
16. MILLER, F. N.; NOLPH, K. D., y HARRIS, P. D.: «Microvascular and clinical effects of altered peritoneal dialysis solutions». *Kidney Int.*, 15: 630-639, 1979.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a las enfermeras de la Unidad de Diálisis Peritoneal su colaboración para la ejecución de este trabajo.