

Caracterización de la capacidad difusiva peritoneal mediante los coeficientes de transferencia de masas peritoneales en pacientes en DPCA

R. Selgas, J. Muñoz, M. V. Cuesta, A. López Rivas, P. Ramos, K. L. Revuelta y L. Sánchez Sicilia
Hospital La Paz. Departamento de Bioquímica. Universidad Autónoma. Madrid.

RESUMEN

El estudio de las características difusivas peritoneales en DPCA es esencial para el adecuado manejo de la técnica. La capacidad irritante para el fibroblasto peritoneal puede ser una de las claves de su viabilidad a largo plazo. Diversos grupos de pacientes en DPCA han sido estudiados. Los hallazgos más destacables se resumen en 15 pacientes diabéticos muestran una peritoneopatía funcional respecto a 31 controles, consistente en una desproporción en la transferencia de solutos de pequeño peso molecular a favor de los más pequeños. Dieciséis pacientes, seguidos cinco años en DPCA, muestran en general estabilidad en la función difusiva peritoneal; sólo aquellos que sufrieron peritonitis en etapas tardías mostraron una disminución de esta capacidad como consecuencia. Finalmente, 18 pacientes, estudiados para la mitogenicidad de su efluente peritoneal, mostraron en su mayoría una actividad importante que no se relacionó con el resto de parámetros estudiados, incluida la difusividad peritoneal.

Parece, pues, interesante el estudio de la capacidad difusiva peritoneal en pacientes tratados con DPCA si se quiere profundizar en sus aspectos evolutivos. El riesgo de irritación de los fibroblastos peritoneales parece alto en algunos pacientes.

Palabras clave: **DPCA. Membrana peritoneal. Coeficientes de transferencia de masas. MTC. Mitogenicidad del efluente peritoneal.**

CHARACTERIZATION PERITONEAL DIFFUSION CAPACITY THROUGH PERITONEAL MASS TRANSFER COEFFICIENTS IN CAPD PATIENTS

SUMMARY

Studied of peritoneal diffusion capacity seem to be essential for control of CAPD patients. Peritoneal effluent has an irritant effect of the peritoneum, which could determine its long-term viability.

Several groups of our CAPD patients have been studied. The summarized results are: 15 diabetic patients showed a functional peritoneopathy compared with 31 controls, characterized by a lesser transport capacity for creatinine while urea transport was similar to controls. 16 patients with a 5 years follow-up on CAPD showed an overall stability in their diffusion capacity; only a those of them who suffered frequent peritonitis (> 3/year) showed a trend to lose this capacity as a

Correspondencia: Dr. R. Selgas.
Servicio de Nefrología.
Hospital La Paz.
Castellana, 261.
28046 Madrid

consequence. Finally, 18 patients who were studied, showed a substantial mitogenic activity in the peritoneal effluent with some variations among them.

Knowledge of these parameters in CAPD patients would make follow-up more informative. Some CAPD patients could be at high risk of suffering peritoneal fibroblast activation.

Key words: *CAPD. Peritoneal membrane. Peritoneal mass transfer coefficients. MTC. Peritoneal effluent mitogenic capacity.*

Introducción

La estabilidad funcional peritoneal es necesaria para el tratamiento de pacientes con DPCA. De estudios publicados al respecto se ha deducido la existencia de trastornos importantes, entre ellos la peritonitis esclerosante¹⁻⁶ con etiología por determinar, a excepción del acetato⁶, y siempre con cierta susceptibilidad individual. La alteración funcional de la célula mesotelial o su desaparición puede favorecer el contacto entre fibroblastos peritoneales y efluente peritoneal, con el consiguiente riesgo de activación. La relación entre este hecho y la peritonitis esclerosante parece posible.

Por otra parte, el tratamiento con DPCA de numerosos pacientes diabéticos y las peculiaridades capilares de éstos, obliga a conocer detalles sobre su funcionamiento peritoneal.

Los objetivos de este trabajo ha sido conocer la evolución a largo plazo de la función peritoneal en DPCA, las peculiaridades de los diabéticos en estos aspectos y la relación de estos datos, con la posible activación fibroblástica medida experimentalmente.

Material y métodos

Los pacientes estudiados para los tres objetivos descritos han sido agrupados de la siguiente manera:

Dieciséis pacientes forman el grupo de estudio de seguimiento de la función peritoneal (edad media, cuarenta y siete años; tiempo en DPCA medio, 58,3 meses, e incidencia decreciente de peritonitis con el tiempo, 1,3 a 0,5 episodios/paciente/año).

Quince pacientes diabéticos en su primer mes de tratamiento con DPCA, comparados con 31 pacientes no diabéticos en las mismas condiciones, constituyen el grupo destinado a estudiar las peculiaridades funcionales del diabético; ambos epidemiológicamente similares desde todos los puntos de vista.

Dieciocho pacientes seleccionados al azar del programa de DPCA, con tiempos variables de tratamiento (seis días-seis años) y diversas incidencias de peritonitis (cero-ocho episodios) fueron destinados al estudio de la mitogenicidad del efluente peritoneal nocturno (glucosa, 1,5 %); fueron condiciones la es-

tabilidad peritoneal actual y la falta de antecedentes peritoneales graves.

Los pacientes de todos los grupos tomaban medicaciones diversas según sus requerimientos, entre ellas los betabloqueantes.

Estudios bioquímicos. Se realizaron los habituales en estos pacientes; en los diabéticos se determinó HbA1C específicamente. En aquellos estudiados para mitogenicidad se determinaron también alfa-1-antitripsina, parámetros de coagulación y fibrinólisis, inmunoglobulinas y complemento.

Estudios funcionales. La función peritoneal se determinó mediante el cálculo de los coeficientes de transferencia de masas peritoneales (MTC) de urea y creatinina, según métodos ya descritos⁷. La ultrafiltración se cuantificó de manera similar en todos los casos, homogeneizando tiempos peritoneales y concentración y volumen de líquido infundido.

Mitogenicidad del efluente nocturno. Fue medida añadiéndole (50 microlitros) a cultivos de fibroblastos de ratón (Swiss 3T3, 37° C, en medio de Dulbecco modificado [dme], conteniendo suero bovino fetal). Se midió la síntesis de DNA en cuentas por minuto (c.p.m.) mediante incorporación de timidina marcada después de incubarles durante treinta-cuarenta horas. Se descartó actividad mitogénica en líquido de diálisis no usado.

Método estadístico. Se usaron el test de la t de Student para datos apareados y no apareados y el análisis de regresión lineal. Para comparar los resultados de MTCs y UF en diabéticos frente a los 31 controles de una manera ensamblada (vectorial), se utilizó el análisis multifactorial con la T2 de Hotelling y la D2 de Mahalanobis.

Resultados

En la tabla I se muestran los valores de los parámetros funcionales de los pacientes diabéticos en situación basal y sus controles normales. La diferencia significativa en el cociente de MTCs se expresa mejor cuando se realiza un análisis multifactorial con ambos MTCs más la ultrafiltración (UF), comparando el vector resultante de los tres valores para cada grupo,

Tabla I. Parámetros funcionales peritoneales basales en diabéticos y controles (ml/min.)

	Diabéticos	Controles	Valor de p.
MTC-urea	22,3 ± 5,6	20,4 ± 5,3	0,28
Creatinina-MTC	8,7 ± 4,3	9,9 ± 4,2	0,37
Cociente de MTCs	3,0 ± 1,4	2,0 ± 1,1	< 0,001
Ultrafiltración	1,5 ± 0,8	1,3 ± 0,4	0,06

ya que se encuentra diferencia significativa ($p = 0,004$). Por otra parte, y continuando con las diferencias entre estos dos grupos, el análisis de regresión muestra tendencias opuestas en la correlación lineal: MTC-urea o MTC-creatinina y superficie corporal (directa para no diabéticos e inversa para diabéticos, estadísticamente significativas); los diabéticos muestran asimismo correlación directa entre cociente de MTCs y albúmina sérica ($r: 0,75$; $p < 0,01$) e inversa entre hematócrito y UF ($r: -0,64$; $p < 0,01$).

Tabla II. Valores secuenciales de MTCs y ultrafiltración (ml/min.) de los 16 pacientes estudiados a largo plazo

	MTC-urea	MTC-creatinina	UF
Basal	20,6 ± 5,4	9,6 ± 4,5	1,3 ± 0,5
24 meses	18,2 ± 4,4	7,7 ± 2,1	1,3 ± 0,4
48 meses	18,8 ± 4,2	9,1 ± 2,4	1,3 ± 0,5

En la tabla II se exponen los valores secuenciales de MTCs y UF del grupo de 16 pacientes seguidos a largo plazo en DPCA. El análisis de los datos pareados del conjunto demuestra que estos cambios no son significativos; esto no excluye la existencia de cambios individuales transitorios de diversa duración. El hallazgo más interesante de estos estudios lo obtuvimos al comparar el efecto de los episodios de peritonitis sobre los MTCs y UF; así, mientras las peritonitis sucedidas en los dos primeros años de estar en DPCA no mostraron influencia sobre estos parámetros, las peritonitis tardías coincidieron con un descenso significativo, en el grupo de pacientes que las sufrió, de los MTCs y un aumento de la UF. Estos efectos fueron definitivos. Ni los betabloqueantes ni la hipertensión parecieron influir en la evolución de estos parámetros en este grupo de 16 pacientes.

Respecto al estudio de la inducción mitogénica experimental del efluente peritoneal, nuestros hallazgos se resumen en lo siguiente: existe diversidad no explicada en esta capacidad, oscilando la mayoría (13 pacientes) en las proximidades (un 70 %) de la máxi-

ma estimulación alcanzable; tres de ellos se mostraron pobremente mitogénicos y dos nada mitogénicos. La centrifugación del efluente tuvo influencias proporcionalmente dispares sobre la restante (en todos los casos algo reducida) capacidad mitogénica. No encontramos influencia sobre ella de la ingesta previa de betabloqueantes ni relación lineal con las determinaciones realizadas en efluente, excepto en los dos siguientes casos: nivel de fibrinopéptido A y mitogénesis en pacientes sin betabloqueantes ($r: 0,59$; $p < 0,05$) y nivel de alfa-1-antitripsina en efluente y mitogénesis en aquellos que tomaban estos medicamentos ($r: 0,58$, límite significación). Ni el tiempo en DPCA, ni las peritonitis, ni los valores de MTCs, ni la diabetes influyeron sobre la capacidad de inducción de mitogénesis.

Discusión y conclusiones

De los múltiples estudios realizados en nuestros pacientes podemos concluir globalmente que la utilidad de la determinación de los parámetros funcionales peritoneales ha sido clara, a pesar de la complejidad que ello comporta. Creemos que puede quedar definida una peritoneopatía diabética, que puede ser el resultado de trastornos de la pared capilar y de la perfusión peritoneal y que, por otra parte, no era de extrañar. Es necesario profundizar en correlaciones anatomofuncionales para conocer mejor estos aspectos.

Por otra parte, nuestros datos evolutivos sugieren que el peritoneo humano resiste funcionalmente períodos ininterrumpidos de cuatro a seis años y posiblemente más. Que las peritonitis iniciales tienen poca influencia sobre ello, pero que, sin embargo, las tardías pueden tener un efecto nocivo definitivo. Este hecho probablemente refleja modificaciones en la capacidad de reparación peritoneal con el tiempo; si siempre hay razones para evitar peritonitis en DPCA, a largo plazo probablemente hay más.

Finalmente confirmar con nuestros datos la nocividad teórica del efluente peritoneal frente al líquido de diálisis no utilizado; la capacidad mitogénica de algunos pacientes es tan alta como el máximo alcanzable experimentalmente. Este hecho debe hacernos sospechar que el contenido de algunos efluentes, modificados por el propio paciente de acuerdo con sus características, adquiere una capacidad mitogénica que de ser transmitida a los fibroblastos peritoneales supondría su estimulación. La presencia de interleukina I probablemente esté relacionada⁸. Es evidente que se requieren más estudios en este aspecto si se trata de adelantarnos a trastornos peritoneales irreversibles.

Bibliografía

1. Drukker W: Sclerosing peritonitis. *Dial Transplantation* 13:768A-768G, 1984.
2. Gandhi VC, Humayun HM e Ing IS: Sclerotic thickening of the peritoneal membrane in maintenance peritoneal dialysis patients. *Arch Intern Med* 140:1201-1203, 1980.
3. Khanna R y Oreopoulos DG: Complications of peritoneal dialysis others than peritonitis (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis). In *Peritoneal Dialysis*. 2nd. ed. Ed. by Nolph KD, pp. 466-524, Martinus Nijhoff Publishers. Boston, 1985.
4. Slingeneyer A, Mion C y Mourad C: Progressive sclerosing peritonitis: a late and severe complication of maintenance peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 24:633-638, 1983.
5. Slingeneyer A: Preliminary report on a cooperative international study on sclerosing encapsulating peritonitis. Proc. 7th. Annual CAPD Conference. Kansas City. Missouri, 1987.
6. Huarte Loza E, Selgas R y R-Carmona S: Peritoneal membrane failure as a determinant of the CAPD future. An epidemiological, functional and pathological study. *Contr Nephrol* 57:219-229, 1987.
7. Selgas R, R-Carmona A y Martínez ME: Peritoneal mass transfer in patients in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 4:153-155, 1984.
8. Shaldon S, Koch KM, Guellhorst E y Dianrello CA: Pathogenesis of sclerosing peritonitis in CAPD. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30:193-194, 1984.