



Fracaso precoz de ultrafiltración (UF) peritoneal tipo I

R. Selgas*, M. A. Bajo**, A. Cirugeda*, M. J. Castro**, G. del Peso**, A. Aguilera**, A. Fernández-Perpén* y J. A. Sánchez-Tomero*

*Hospital Universitario de La Princesa. **Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Grupo de Estudios Peritoneales de Madrid, del Instituto de Investigación «Reina Sofía», de la Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo.

INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones más temidas en los pacientes en diálisis peritoneal (DP) es la aparición de un fracaso de ultrafiltración (UF). Normalmente la cantidad de ultrafiltrado peritoneal es inversamente proporcional al transporte peritoneal de solutos. Cuando el estado de alto transportador de pequeños solutos (urea y creatinina) coincide con la rápida absorción de glucosa del dializado, disminuye el gradiente osmótico de ultrafiltración. Nos enfrentamos al llamado fallo de ultrafiltración tipo I.

La importancia del estado de alto transporte peritoneal en la población de DP, radica en una referida disminución de la supervivencia a medio plazo con respecto a los pacientes con normal o bajo estado de transporte peritoneal^{3,4}. Las situaciones relacionadas con la sobrecarga de volumen, mal control de la presión arterial o alteraciones metabólicas inducidas por la sobrecarga de glucosa son involucradas en este proceso^{3,4}. También, severos y repetidos episodios de peritonitis pueden provocar incremento en el transporte de solutos y la pérdida persistente de ultrafiltración. Otros autores³ consideran que la temprana y elevada sobrecarga de glucosa está estrechamente asociada a este desorden.

La prevalencia de esta anomalía funcional peritoneal no está claramente definida y pocas series han sido publicadas. En un estudio reciente se muestra cómo el 20% de los pacientes en DP a largo plazo desarrollarán un estado de alto transporte peritoneal y un fracaso de UF paralelo¹. Diecinueve de 90 pacientes estudiados (45 con más de 5 años en DP) mostraron la sobrecarga de volumen por fallo de UF y requirieron un período de descanso peritoneal para

recobrar la capacidad de filtración^{1,2}. Ninguno de ellos durante el período de estudio presentó ninguna condición aparente que se identificara como causa del cambio peritoneal. Además, todos comenzaron en similares condiciones peritoneales y muchos de ellos nunca desarrollaron esta disfunción. Hasta la actualidad, éste es el único estudio que ha distinguido entre fracaso de ultrafiltración temprano y tardío. La importancia de la presentación temprana de este desorden radica, por un lado, en la limitación de la DP tras su iniciación, y por otro, en representar un verdadero estado de intolerancia peritoneal al dializado.

El principal objetivo de este estudio es definir los factores de riesgo del fracaso temprano de ultrafiltración estudiando los 8 pacientes que desarrollaron el estado prematuro de alto transporte peritoneal. Un segundo objetivo es impulsar medidas de protección o estrategias profilácticas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio está basado en los 90 pacientes de nuestra última publicación¹. Los 261 pacientes del programa de diálisis peritoneal tienen al menos 2 evaluaciones en función peritoneal anual. Fueron seleccionados los pacientes con al menos 3 años en el programa de diálisis. Por tanto, esta población presenta un grupo de DP a largo plazo.

De esta población se crearon dos grupos dependiendo de la necesidad de inicio del descanso peritoneal para tratar su fracaso de UF tipo I^{1,2,5}. Un grupo de 8 pacientes con aparición del trastorno antes del tercer año (con *fracaso precoz de UF: FPUF*) y otro de 11 pacientes con aparición más tardía (con *fracaso tardío de UF: FTUF*). Todos ellos mostraron problemas de mantenimiento del volumen extracelular, que junto con la anormalmente baja capacidad de ultrafiltración y un estado de alto transporte de creatinina (MTC-Cr > 12 ml/min), define el estado de fracaso de UF tipo I^{1,2,5,6}.

Correspondencia: Dr. R. Selgas
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario de La Princesa
Diego de León, 62
28006 Madrid

El resto de los 71 pacientes, que mostraron estabilidad funcional peritoneal durante todo el estudio¹, constituyen el *grupo control*. Este grupo control junto con el grupo de FTUF mostraron diferencias funcionales peritoneales con respecto al grupo FPUF a partir del 4º año en DP. Durante los 3 primeros años el grupo FPUF no recibió agresiones peritoneales severas y, a pesar de mantener cierto grado de función renal, eran incapaces de mantener un adecuado volumen extracelular.

La función peritoneal fue evaluada midiendo la capacidad neta de UF bajo condiciones estándar de intercambio de glucosa y determinando el coeficiente de transferencia de masas (MTC) para pequeñas moléculas^{1,6}. También se estudió la función renal residual (anual), episodios de peritonitis, días acumulados de inflamación peritoneal (APID)⁶ y carga total acumulada de glucosa peritoneal. El análisis estadístico fue realizado para datos paramétricos pareados y no pareados con la *t* de Student y datos no paramétricos con Mann-Whitney and Wilcoxon.

RESULTADOS

No hubo diferencias demográficas (sexo, edad y superficie corporal) entre el grupo FPUF y los otros 2, excepto por la mayor prevalencia de diabetes (50% en FPUF, 27% en FTUF y 23% en grupo control). La mortalidad fue similar en los 3 grupos y la frecuencia de traslado a hemodiálisis fue más elevada en grupo FPUF que FTUP (37% vs 27%, $p < 0,05$).

El seguimiento de la función renal residual durante los primeros 3 años se muestra en la figura 1. En ella se aprecia valores similares al empezar DP y un descenso similar en los 3 grupos durante los 2 primeros años. Sin embargo, el grupo FPUF presentó una intensa pérdida de función renal durante el tercer año en DP, con respecto a los otros grupos. Este fenómeno coincidió con la necesidad de descanso peritoneal, pero no sucedió antes del fracaso de UF.

El transporte de agua y solutos al comienzo de DP fue similar en los 3 grupos. Los valores de UF y MTC-Cr se muestran en la tabla I. Después del primer año en DP, los grupos control y FTUF mostraron una tendencia a incrementar su UF, mientras que el grupo FPUF no mostró diferencias respecto a sus valores basales. Las diferencias estadísticamente significativas aparecen a partir del 2º año, cuando en el grupo FPUF aparece la baja capacidad de UF. Los valores de MTC-Cr mostraron una tendencia similar pero opuesta a la UF. En el grupo FPUF no se produce la reducción del MTC-Cr como ocurre en los otros grupos

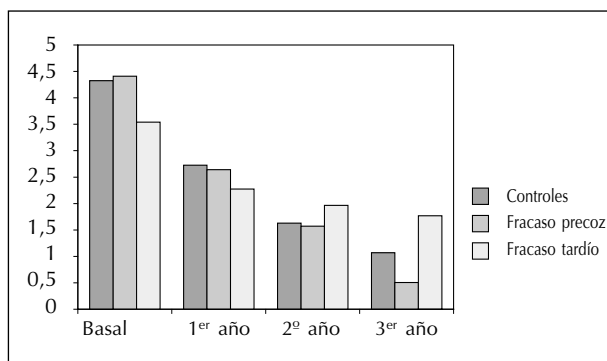


Fig. 1.—Evolución del aclaramiento renal de creatinina (ml/min) durante los 3 primeros años en los 3 grupos de pacientes (media \pm DS).

Tabla I. Valores medios (\pm DS) de capacidad de ultrafiltración y MTC-creatinina en los tres grupos

	Control	Fracaso precoz	Fracaso tardío
Ultrafiltración (ml/día)			
Basal	1.524 \pm 621	1.487 \pm 546	1.615 \pm 533
1º año	1.682 \pm 549	1.478 \pm 487	1.750 \pm 501
2º año	1.707 \pm 591	1.065 \pm 438	1.759 \pm 559
	NS	($p = 0,0097$)	NS
MTC-creatinina (ml/min)			
Basal	10,4 \pm 5,8	10,1 \pm 2,8	9,1 \pm 2,8
1º año	9,7 \pm 3,3	10,0 \pm 2,8	8,5 \pm 2,4
2º año	9,1 \pm 3,3	16,7 \pm 4,9	9,0 \pm 3,7
	NS	($p < 0,05$)	NS

pos al final del primer año, sino que aumenta el MTC-Cr de forma estadísticamente significativa al final del 2º año. En este momento el grupo FPUF muestra una reducción del 50% en la UF y un incremento del 65% en la capacidad de transporte de creatinina con respecto a niveles basales (fig. 2).

Debido a la alta prevalencia de diabetes en el grupo FPUF, estos pacientes fueron comparados con los 15 diabéticos del grupo control. Estos últimos mostraron una marcada estabilidad en la capacidad de UF desde su situación basal hasta el final del 4º año (1.553 \pm 1,65 vs 1.665 \pm 645 ml/día, NS). Tampoco cambió significativamente el transporte peritoneal de creatinina en el mismo período. El único cambio encontrado fue el descenso del cociente MTC-Urea/MTC-Cr (3,13 \pm 1,65 vs 1,87 \pm .35, $p < 0,05$) que no presentó el subgrupo de los no diabéticos del grupo control.

La carga de glucosa peritoneal fue calculada en los dos grupos de fracaso de UF. La tabla II mues-

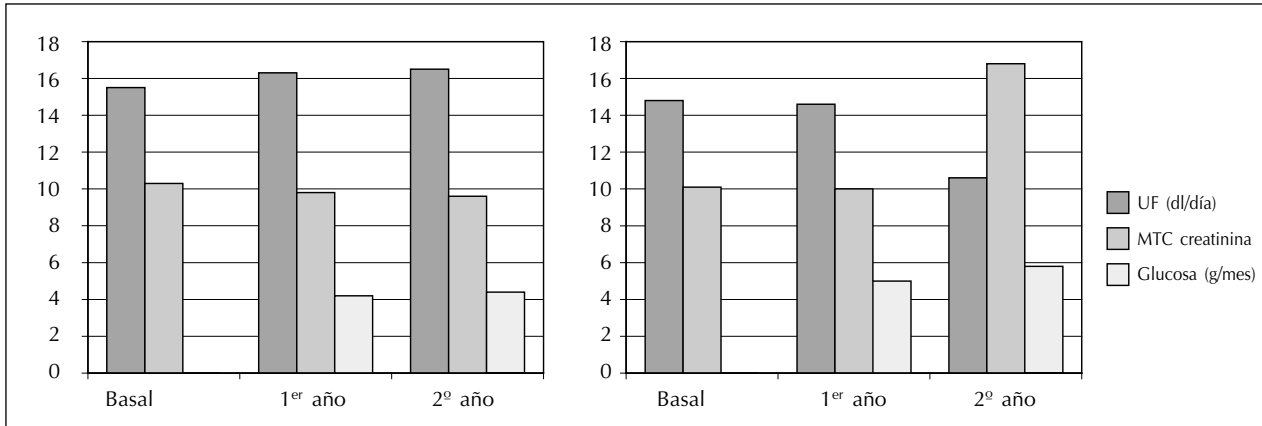


Fig. 2.—Evolución de la función peritoneal y carga de glucosa en los tres grupos.

Tabla II. Glucosa peritoneal administrada (kg) durante los 2 primeros años en DP

	Fracaso precoz		Fracaso tardío	
Glucosa 1er año	56,9 ± 13	NS	52,5 ± 9,1	NS
Glucosa 2º año	70,1 ± 14	p = 0,04	53,9 ± 8,9	
Glucosa acumulada en 2 años	127 ± 24	p = 0,04	106 ± 17	
Porcentaje de incremento (años 2º vs 1º)	25,5 ± 24,2	p = 0,04	3,4 ± 12,5	

tra los valores comparativos. Mientras que la carga de glucosa durante el primer año fue similar, el mismo parámetro fue significativamente más alto en el grupo FPUF durante el 2º año, con respecto al primero y con respecto al FTUF en el segundo año. El porcentaje de glucosa requerida se incrementó ocho veces en el grupo FPUF.

Los días acumulados de inflamación peritoneal, representados por la suma de días de peritonitis, fueron similares para los 3 grupos. En el grupo FPUF no se identificaron episodios severos de peritonitis.

Los diabéticos del grupo control mostraron un índice de días de inflamación (1,62 ± 2,91) significativamente menor que los diabéticos FPUF (5,4 ± 3,4, p < 0,009). Los diabéticos del grupo control también mostraron menor índice de días de inflamación peritoneal que los controles no diabéticos (4,3 ± 6 días, p < 0,016).

DISCUSIÓN

Los resultados sugieren que algunos factores de riesgo pueden ser identificados de este trastorno

temprano peritoneal, determinado por un incremento en el transporte de solutos y un fracaso de ultrafiltración, tras unos pocos meses en DP. Parece ser que las características individuales relacionadas con la diabetes y la diabetización peritoneal por el contenido de glucosa en el dializado pueden estar involucradas.

En una reciente publicación⁷, Krediet define el fracaso de UF tipo I como una baja capacidad de UF (< 400 ml) y un alto transporte de creatinina después de 4 horas de permanencia con un intercambio de 3,86% de glucosa. Cuando el fracaso de UF tipo I es confirmado, un mes de descanso peritoneal es recomendado. La prevención del fallo de UF (no debida a peritonitis) requiere el uso de soluciones más biocompatibles, tanto a largo plazo como al comienzo de DP. El mensaje más importante podría ser el considerar a la glucosa el principal enemigo de la membrana peritoneal⁷.

No obstante, dos de los problemas más importantes formulados y no resueltos han de ser contestados. El primero, cómo la diabetes se involucra en la epidemiología del fracaso de membrana peritoneal. El segundo, cómo los resultados del test de equilibrio (PET) inicial se identifican como factores de riesgo para padecer el fallo de UF.

Nuestros datos muestran cómo en el fallo temprano de membrana la prevalencia de diabetes es alta aunque sin haber diferencias funcionales demostradas al inicio de DP. Los pacientes diabéticos parecen ser especialmente sensibles al desarrollo del fallo de UF después de sufrir episodios de peritonitis similares. Este dato es indirectamente deducido del bajo índice de días de inflamación en diabéticos controles (1,62 días) frente a la mayor incidencia en el grupo FPUF (5,4 días) constituido por un 50% de diabéticos. En resumen, el peritoneo diabé-

tico parece ser más sensible a procesos inflamatorios y podría requerir ser totalmente protegido de peritonitis para preservar su estabilidad.

Con respecto a la segunda pregunta, los pacientes diabéticos que empiezan DP presentan algunas peculiaridades del funcionamiento peritoneal^{8,9} confirmado en este estudio. Las diferentes relaciones entre transporte de agua y solutos con respecto a los no diabéticos probablemente reflejan un punto de comienzo funcional diferente.

No hay otros datos al comienzo de la diálisis peritoneal que puedan identificarse como factores de riesgo para fallos de ultrafiltración. Sin embargo éstos aparecen después de un año de evolución peritoneal. El paciente que no incrementa su capacidad de ultrafiltración o no disminuye su transporte de creatinina con respecto a sus valores basales tiene riesgo de sufrir fallo de membrana. Este fue el comportamiento del grupo FPUF, que alcanza su máxima expresión durante el segundo año coincidiendo con las manifestaciones clínicas.

Tanto la pérdida de función renal residual como la sobrecarga de glucosa fueron la causa inicial del defecto peritoneal. Estos dos fenómenos fueron coincidentes y no pueden ser involucrados como factores etiológicos.

El comportamiento funcional peritoneal durante el primer año es útil para diferenciar a los pacientes con fallo de membrana. Tras este período, un círculo vicioso es establecido en el grupo FPUF, perpetuando el progresivo aumento de requerimientos de glucosa. La diabetización en ambos frentes de la membrana peritoneal, causado por la diabetes y la carga de glucosa peritoneal, puede ser la iniciación o perpetuación de los factores de la neoangiogénesis peritoneal.

Este es el sustrato anatómico del fracaso de UF tipo I¹⁰. Un posible mediador de este proceso puede ser el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Se ha establecido una relación estrecha entre VEGF y diabetes en la retinopatía proliferativa^{11,12}. La relación entre la glucosa del dializado y la formación de AGEs peritoneales y producción de VEGF por las células endoteliales de los capilares peritoneales podría ser una hipótesis atractiva.

Combatir la neoangiogénesis evitando su causa principal, la glucosa, es hoy día posible. Agentes osmóticos alternativos, aminoácidos e icodextrina, están disponibles para disminuir el uso diario de la glucosa en el dializado. Nosotros proponemos el uso profiláctico de estos agentes combinados con cambios de glucosa en los pacientes de alto riesgo al comienzo de DP. Estudios recientes confirman la utilidad y seguridad de las soluciones de aminoácidos e icodextrina¹³⁻¹⁵. En el modelo animal la solución

de aminoácidos ha sido demostrada como factor protector de la célula mesotelial y del espacio submesotelial en comparación con soluciones de glucosa¹⁶. Evidentemente el efecto positivo de estas soluciones a medio y largo plazo necesitan ser determinadas. La producción de VEGF por la célula mesotelial ha sido recientemente demostrada¹⁷ como posible nexa de unión de la glucosa y la neoangiogénesis peritoneal.

Nuestros datos no han demostrado un aumento de la mortalidad en el grupo de fallo de UF como otros autores refieren^{3,4}. Díaz-Buxo¹⁸ recientemente demostró la misma falta de asociación. Proponemos la viabilidad de estos pacientes bajo cuidados apropiados, incluyendo un período de descanso peritoneal cuando sus condiciones lo requieran.

Nosotros sugerimos la existencia de una intolerancia peritoneal precoz al dializado, manifestado como fracaso de UF tipo I. La glucosa en ambos frentes de la membrana peritoneal parece ser la responsable. El mecanismo por el cual la glucosa tiene efectos negativos en pacientes diabéticos y no diabéticos debe ser dilucidado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selgas R, Bajo MA, Paiva A, Del Peso G, Díaz C, Aguilera A, Hevia C: Stability of the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replac Ther* 5: 168-178, 1998.
2. De Álvaro F, Castro MJ, Dapena F, Bajo MA, Fernández-Reyes MJ, Romero JR, Jiménez C, Miranda B, Selgas R: Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hyperpermeability and ultrafiltration failure. *Adv Perit Dial* 9: 56-61, 1993.
3. Davies SJ, Phillips L, Russell GI: Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 13: 962-968, 1998.
4. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D, CANUSA Study Group: Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9: 1285-1292, 1998.
5. Selgas R, Bajo MA, Del Peso G, Jiménez C: Preserving the peritoneal dialysis membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Seminars Dial* 8: 326-332, 1995.
6. Selgas R, Fernández-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jiménez C, Del Peso G, De Álvaro F: Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* 23: 64-73, 1994.
7. Krediet R: The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 55: 341-356, 1999.
8. Selgas R, Madero R, Muñoz J, Huarte E, Riñón C, Miguel JL, Sánchez Sicilia L: Functional peculiarities of the peritoneum in diabetes mellitus. *Dial Transplant* 17: 419-436, 1988.
9. Serlie MJM, Struijk DJ, De Blok D, Krediet RD: Differences in fluid and solute transport between diabetic and nondiabetic patients at the onset of CAPD. *Adv Perit Dial* 13: 29-32, 1997.
10. Rippe B: Pathophysiological description of the ultrastructural changes of the peritoneal membrane during long-term

FRACASO PRECOZ DE ULTRAFILTRACIÓN PERITONEAL TIPO I

- continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Blood Purif* 12: 211-220, 1994.
11. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, Nguyen HV, Aviello LM, Ferrara N, King GL: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Eng J Med* 331: 1480-1487, 1994.
 12. Dvorak H, Brown L, Detmar M, Dvorak A: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 146: 1029-1039, 1995.
 13. Jones M, Hagen P, Boyle CA, Vonesh E, Hamburger R, Charytan C, Sandroni S y cols.: Treatment of malnutrition with 1,1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicentre outpatient study. *Am J Kidney Dis* 32: 761-769, 1998.
 14. Jones MR, Gehr TW, Burkart J, Hamburger RJ, Kraus AP, Piraino B, Hagen T, Ogrinc FG, Wolfson M: Replacement of aminoacid and protein losses with 1.1% aminoacid peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 18: 210-216, 1998.
 15. Mistry CD, Gokal R, Peers E, and the MIDAS Study Group: A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. *Kidney Int* 46: 496-503, 1994.
 16. Garosis G, Gaggiotti E, Monaci G, Brardi S, Di Paolo N: Biocompatibility of a peritoneal dialysis solution with aminoacids: histological evaluation in the rabbit. *Perit Dial Int* 18: 620-619, 1998.
 17. Selgas R, Del Peso G, Bajo MA, Jiménez C, Castro MA, Díaz C, Millan I, Cirugeda A: Vascular endothelial growth factor in effluent of peritoneal dialysis patients and its production by mesothelial cells in culture. *Nephrol Dial Transplant* 1999 (abst. submitted).
 18. Díaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang SMH, Zhu X, Lazarus JM: Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special references to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 33: 523-534, 1999.