

# Efectos del verapamil y prostaglandina E1 sobre el transporte de masas peritoneal

L. G. Burdiel, D. del Castillo, A. Martín-Malo, E. Moreno, J. M. Gómez, R. Pérez, J. Mallol, V. Barrio y P. Aljama

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Reina Sofía. Córdoba.

## RESUMEN

Recientemente se ha publicado que la administración de fármacos vasodilatadores por vía peritoneal puede modificar el transporte de agua y solutos durante la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). El propósito de este trabajo es valorar las modificaciones que se producen en la función peritoneal, tras la administración local de verapamil (VP) y prostaglandina E1 (PGE1). Se estudiaron 14 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en programa de DPCA en los que se realizaron aclaramientos y transferencia de masas peritoneal (TMP) de urea, creatinina y  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ -m) en condiciones basales y después de la administración intraperitoneal de 10 mg. de VP en cada intercambio de 2.000 c.c. A las tres semanas se repitió el mismo protocolo de estudio con PGE1 local a la dosis de 0,1  $\mu$ g/kg/2.000 c.c. En ninguno de los casos hubo cambios en la ultrafiltración (UF) ni en la TMP de estos solutos. Con el VP se observó un descenso significativo ( $p < 0,01$ ) en el aclaramiento de  $\beta_2$ -m sin modificaciones en el de urea y creatinina. Sin embargo, con la PGE1 se incrementaron los aclaramientos de urea y creatinina ( $p < 0,05$ ) sin observarse variaciones en la  $\beta_2$ -m. Por tanto, se puede concluir que sin modificaciones en la UF ni en la TMP la administración peritoneal de vasodilatadores que actúan a nivel precapilar (PGE1) produce un incremento en el aclaramiento de solutos de bajo peso molecular. Sin embargo, el uso de antagonistas del calcio (VP) con acción vasodilatadora postcapilar inducen un descenso significativo del aclaramiento de medianas moléculas ( $\beta_2$ -m).

Palabras clave:  $\beta_2$ -microglobulina. DPCA. Prostaglandina E1. Verapamil.

## VERAPAMIL AND PROSTAGLANDINE E1 EFFECTS ON PERITONEAL MASS TRANSPORT

### SUMMARY

Recent work has shown that the addition of vasodilators to the dialysate prior to instillation modify water and solute transport in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The aim of the present study was to evaluate the change in peritoneal transport kinetics that occur after local addition of verapamil (VP) and prostaglandin E1 (PGE1). Peritoneal clearance and mass transfer rate for urea, creatinine and  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -m) under basal conditions and after the addition of VP (10 mg/2,000 cc), were measured in 14 patients with chronic renal failure on maintenance CAPD. Three weeks later, the same determinations were

Correspondencia: L. G. Burdiel.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Regional Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal, s/n.  
14005 Córdoba.

*performed but PGE1 at a dose of 0.1 µg/kg/2,000 cc instead of VP was added to the infusate. Neither the ultrafiltration rate (UF) nor the mass transfer rate (MT) changed under either experimental condition. With the addition of VP, β<sub>2</sub>-m clearance decreased significantly (p < 0.01), whereas no change in clearance was observed for urea or creatinine. On the other hand, a significant increase in urea and creatinine clearances was elicited by PGE1 (p < 0.05), but no change could be seen in β<sub>2</sub>-m clearance. Therefore, we can conclude that without changes in UF nor in MT, the intraperitoneal administration of a precapillary vasodilator substance such as PGE1 causes a significant increase in the clearance of solutes with a low molecular weight. However, the local use of a vasodilator drug with postcapillary action such as VP induces a significant decrease in the clearance of molecules with an intermediate molecular weight.*

**Key words:** β<sub>2</sub>-microglobulin. CAPD. Prostaglandin E1. Verapamil.

## Introducción

Las variaciones en la composición del líquido de diálisis peritoneal y el efecto que determinados fármacos ejercen sobre la función peritoneal, y en concreto sobre el transporte de agua y solutos a través de esta membrana, han sido ampliamente estudiadas<sup>1, 2</sup>. Se han usado diversas sustancias por vía general e intraperitoneal para tratar de conseguir un incremento en el aclaramiento de solutos y en la capacidad de UF<sup>3, 4</sup>.

Se ha observado que la administración de drogas vasodilatadoras modifica el flujo capilar peritoneal, induciendo variaciones en la superficie peritoneal útil para el transporte de solutos<sup>5, 6</sup>. Dependiendo de la naturaleza del vasodilatador empleado, puede producirse un incremento de la presión hidrostática capilar por relajación arteriolar, un descenso de la misma por disminución del tono venoso o bien un equilibrio entre ambos fenómenos<sup>7</sup>.

El uso de vasodilatadores por vía endovenosa produce un descenso de la tensión arterial, disminuyendo la perfusión esplácnica y, por tanto, el transporte peritoneal<sup>6, 7</sup>. Maher y cols.<sup>7</sup> sugieren que los fármacos vasodilatadores aumentan los aclaramientos peritoneales únicamente cuando actúan selectivamente sobre el lecho vascular esplácnico y, por tanto, sólo se deben administrar por vía intraperitoneal.

El propósito de este trabajo es estudiar las modificaciones que se producen en la función peritoneal tras la administración local de verapamil y PGE1 en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de DPCA. Se han valorado específicamente los cambios inducidos en el transporte de agua (UF), solutos de bajo peso molecular (urea y creatinina) y medianas moléculas, en concreto la β<sub>2</sub>-m.

## Material y métodos

Hemos realizado un estudio prospectivo en 14 pacientes, ocho mujeres y seis hombres, de nuestro programa de DPAC. El tiempo medio de estancia en diálisis ha sido de veinte meses, con un rango que oscilaba entre dos y sesenta meses. La edad media de los pacientes era de cincuenta y seis años (con un rango entre dieciocho y setenta años). Ningún paciente había tenido ningún episodio de peritonitis en las tres semanas previas a la realización del estudio. La etiología de la insuficiencia renal crónica era nefropatía diabética en siete pacientes, pielonefritis crónica en uno y nefropatía de origen no filiado en seis casos. Todos los pacientes se dializaban con una pauta estándar de cuatro intercambios de DPCA y se encontraban hemodinámicamente estables en el momento del estudio.

Se hicieron dos grupos de 10 pacientes cada uno, efectuando los estudios en días diferentes, y separados por un intervalo mínimo de dos semanas. En todos los pacientes se realizaron dos intercambios consecutivos con 2.000 c.c. de líquido de diálisis peritoneal con una concentración de glucosa de 1,5 % y con un período de permanencia intraperitoneal de sesenta minutos. En el primer intercambio no se administró ningún fármaco y se consideró como basal. En la primera parte del estudio se añadieron en el segundo intercambio 10 mg/2.000 c.c. de VP (Manidón, Knoll). A las dos semanas se realizó un nuevo estudio en condiciones basales y en el segundo intercambio se administraron 0,1 µg/kg. de peso de PGE1 (Alprostadil, Upjohn).

En todos los pacientes se obtuvieron tres muestras de sangre: basal, tras el primer intercambio y al finalizar el segundo. Se tomaron muestras del líquido

drenado de ambos intercambios. En todos los casos se hicieron determinaciones en sangre y líquido de diálisis de la concentración de urea, creatinina, sodio, potasio, calcio total y proteínas totales. También se realizaron determinaciones de  $\beta_2$ -m por RIA (Phadebas  $\beta_2$ -m micro-test, Pharmacia, Upsala, Sweden). El coeficiente de variación intraensayo para esta técnica fue de 4,1 %.

La UF en cada intercambio se calculó hallando la diferencia de peso entre las bolsas de diálisis peritoneal antes y después del drenado. Estas mediciones se realizaron con una balanza de precisión (Precisa 3000 D). Se hicieron cálculos de aclaramiento peritoneal horario de urea, creatinina y  $\beta_2$ -m, basal y tras la infusión del fármaco. También se calculó la transferencia de masas peritoneal (TMP) para estos mismos solutos. Para este último cálculo se utilizó un modelo de dos compartimentos con el objeto de no desprestigiar el transporte convectivo de solutos a través de la membrana. Las fórmulas empleadas para ambos estudios fueron las siguientes:

Aclaramiento peritoneal:

$$Kd = (Vd \times Cd)/(T \times Cb)^8$$

Transferencia de masas peritoneal:

$$m = KA (Cb - Cd) + SQuCb^8$$

Todos los datos se representan como la media  $\pm$  desviación estándar. Los análisis estadísticos empleados fueron una t de Student pareada y no pareada.

### Resultados

En el grupo de pacientes a los que se infundió VP la UF media fue de  $15,67 \pm 158$  ml/h. en condiciones basales y de  $119,38 \pm 105$  ml/h. tras la administración de este fármaco. Esta diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa (fig. 1).

No se observaron diferencias significativas en los aclaramientos de pequeñas moléculas. En efecto, no se encontraron variaciones entre el aclaramiento de urea en situación basal ( $21,1 \pm 5,8$  ml/min.) y el obtenido con la infusión intraperitoneal de VP ( $22,0 \pm 5,3$  ml/min., NS, fig. 2). Tampoco se modificó el aclaramiento de creatinina con la administración de esta droga ( $14,9 \pm 4,2$  versus  $15,5 \pm 3,7$  ml/min., NS, fig. 2). Por el contrario, se objetivó un descenso significativo en el aclaramiento de  $\beta_2$ -m con VP ( $1,7 \pm 0,6$  versus  $1,3 \pm 0,4$  ml/min.,  $p < 0,01$ , fig. 2).

No se observaron diferencias significativas en el TMP de urea, creatinina y  $\beta_2$ -m entre los valores obtenidos en condiciones basales y después de la administración intraperitoneal de VP.

Con quince días de intervalo y siguiendo el mismo protocolo, se realizó un estudio similar, infundiendo

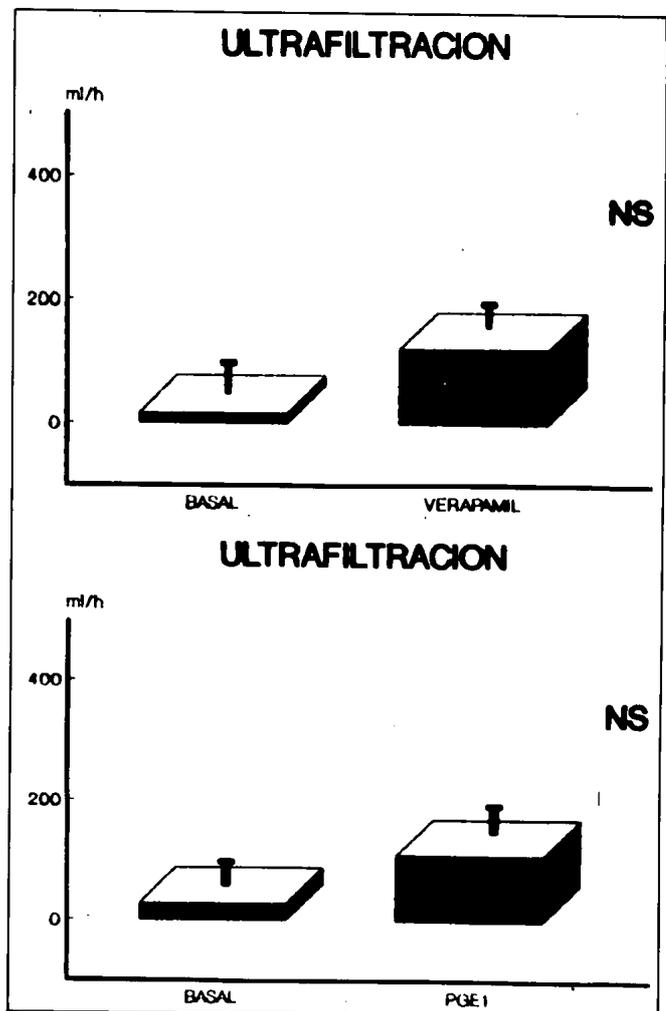


Fig. 1.—Modificaciones de la UF tras la administración de VP y de PGE1. No hubo cambios significativos.

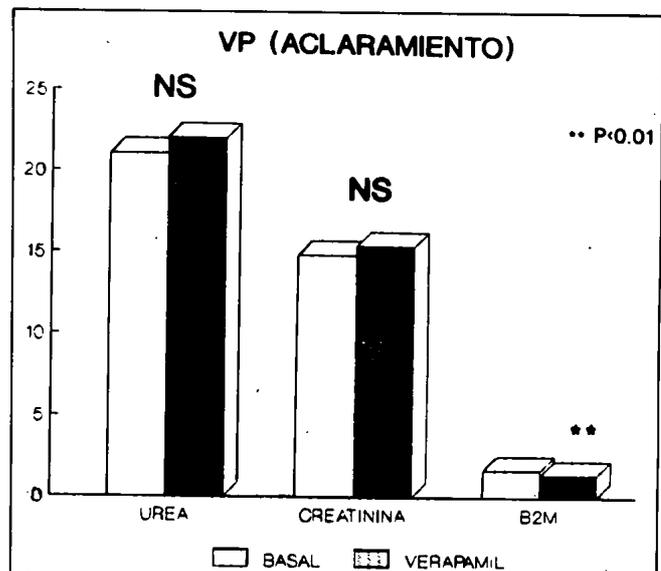


Fig. 2.—En la figura se representa la variación en el aclaramiento de urea, creatinina y  $\beta_2$ -m en situación basal y con VP.

en el segundo intercambio PGE1, en vez de VP. Tampoco se encontraron en este caso cambios en la UF, siendo en situación basal de  $27,68 \pm 198,1$  ml/h. y de  $110,1 \pm 183,4$  ml/h. (NS) en el intercambio con PGE1. Sin embargo, sí se observaron cambios en el aclaramiento de moléculas de bajo peso molecular con este fármaco. El aclaramiento de urea basal fue de  $22,8 \pm 2,7$  ml/min. y de  $26,5 \pm 4,7$  ml/min. con la PGE1 ( $p < 0,05$ ). El aclaramiento de creatinina también se incrementó, siendo en situación basal de  $16,8 \pm 1,8$  ml/min. y aumentando a  $19,9 \pm 3,8$  ml/min. con la infusión de PGE1 ( $p < 0,05$ ). Por el contrario, no encontramos modificaciones cuando comparamos el aclaramiento de  $\beta_2$ -m en condiciones basales y con PGE1 ( $2,1 \pm 0,5$  versus  $2,4 \pm 0,7$  ml/min., NS, fig. 3).

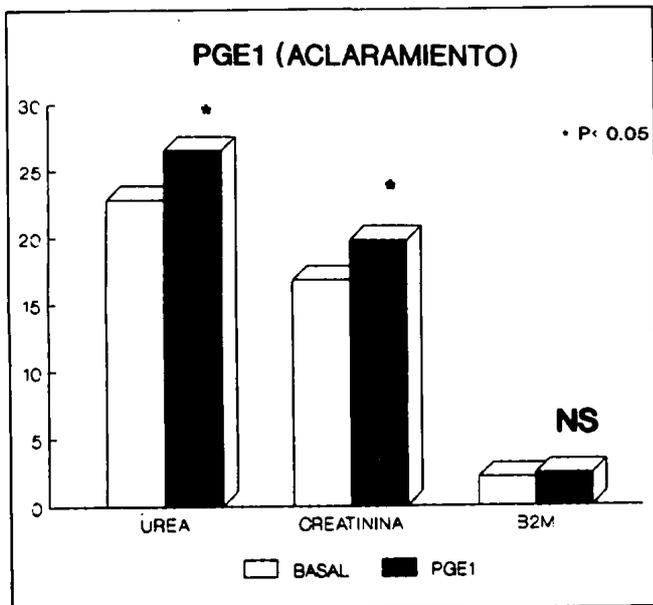


Fig. 3.—La figura representa el aumento significativo de los aclaramientos de urea y creatinina con la administración intraperitoneal de PGE1. No hay variación en el aclaramiento de la  $\beta_2$ -m.

La TMP de todos los solutos analizados (urea, creatinina y  $\beta_2$ -m) no se modificó después de la administración intraperitoneal de PGE1.

### Discusión

El transporte de solutos de bajo peso molecular en la diálisis peritoneal es menor que el observado durante la hemodiálisis convencional<sup>7, 9</sup>. Se ha tratado de incrementar la eficacia del aclaramiento peritoneal de estos solutos por diversos procedimientos, como son la variación en la composición del líquido de diálisis<sup>7, 10</sup> y la administración por vía general e intraperitoneal de diversos fármacos, tales como isoproterenol<sup>11</sup>, teofilina<sup>12</sup>, nitroprusiato<sup>13, 14</sup>, dipiridamol<sup>3</sup>, catecolaminas<sup>4</sup>, vasodilatadores<sup>15</sup> y prostaglandinas<sup>16</sup>, entre otros.

Recientemente se ha observado que la infusión endovenosa de sustancias vasodilatadoras puede empeorar el transporte de solutos por un descenso del flujo capilar peritoneal al disminuir la perfusión del lecho vascular esplácnico<sup>7</sup>. Sin embargo, la instilación intraperitoneal de agentes vasodilatadores puede inducir cambios importantes a distintos niveles del capilar peritoneal, incrementando la superficie peritoneal útil para el transporte de agua y solutos y/o modificando la presión hidrostática capilar<sup>9, 17</sup>. Es probable que se produzcan diferentes fenómenos, dependiendo de las características del vasodilatador empleado, ya que pueden actuar a distintos niveles de la unidad capilar<sup>8</sup>. El objetivo de este trabajo ha sido valorar los efectos producidos en la UF, TMP y aclaramiento de pequeñas y medianas moléculas por dos drogas vasodilatadoras, que ejercen una acción diferente sobre la función capilar, como son los antagonistas del calcio y la PGE1.

En un trabajo reciente Lamperi y cols.<sup>18</sup> refieren que el bloqueo endocelular de los canales del calcio por el VP es capaz de corregir la baja tasa de UF que se observa en algunos pacientes en DPCA. Por otra parte, Pasadakis y cols.<sup>19</sup> obtuvieron un efecto beneficioso sobre la función peritoneal tras la administración local de VP, en pacientes en DPCA, consistente en una mejoría en el aclaramiento de creatinina, en la TMP de calcio y sodio y en la UF. Sin embargo, nosotros, en condiciones similares, utilizando la misma dosis de VP y durante el mismo período de tiempo (sesenta minutos), no encontramos diferencias significativas entre los resultados obtenidos en condiciones basales y tras la infusión intraperitoneal de VP en lo que respecta a los aclaramientos y TMP de urea y creatinina. Tampoco obtuvimos variaciones en la UF entre ambos procedimientos, aunque existía un incremento en las cifras de UF con VP, este ascenso no llegó a ser estadísticamente significativo. Por el contrario, encontramos un importante descenso en el aclaramiento de  $\beta_2$ -m ( $p < 0,01$ ), sin modificaciones en la TMP de esta proteína. Estos hallazgos se pueden explicar teniendo en cuenta que la acción vasodilatadora de los antagonistas del calcio tiene lugar principalmente a nivel postcapilar<sup>20</sup> y, por tanto, no modificaría el aclaramiento de pequeñas moléculas (urea y creatinina) que se produce a nivel proximal del área capilar; sin embargo, sí puede alterar el aclaramiento de medianas moléculas, como es la  $\beta_2$ -m, cuyo peso molecular es de 11.800 daltons<sup>21</sup>, ya que su transporte se produce en la parte distal del capilar; por tanto, un descenso de la presión hidrostática a este nivel inducida por el VP puede modificar el aclaramiento de esta proteína.

Maher y cols.<sup>12</sup> han descrito que la administración intraperitoneal de prostaglandinas PGA1 o PGE1 en animales de experimentación produce un ligero incremento en el aclaramiento peritoneal de urea y

creatinina sin modificaciones en la UF. Por el contrario, el empleo local de un vasoconstrictor del tipo de la PGF2 disminuyó el aclaramiento peritoneal de las pequeñas moléculas, atribuyendo todos estos cambios a la acción de estas sustancias sobre la arteriola capilar<sup>22</sup>. En nuestros pacientes tampoco observamos variaciones en el grado de UF, pero sí encontramos un incremento significativo en el aclaramiento de urea y creatinina, confirmando los resultados experimentales descritos por estos autores<sup>12</sup>. No hubo modificaciones en el aclaramiento ni en la TMP de  $\beta_2$ -m. Nosotros atribuimos estos hallazgos al efecto vasodilatador de la PGE1 a nivel de la arteriola capilar<sup>12</sup>, lo que explicaría la mejoría selectiva del transporte de pequeñas moléculas, sin cambios en la UF ni en el aclaramiento de medianas moléculas.

Recientemente se ha descrito un nuevo tipo de amiloidosis en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis<sup>23</sup>. Gejyo y cols.<sup>24</sup> han observado que el principal constituyente de estos depósitos es la  $\beta_2$ -m; sin embargo, existe aún gran controversia con respecto al papel que pueden jugar los niveles elevados de esta proteína en los pacientes en diálisis y la aparición de amiloidosis. Por otra parte, se han encontrado bajas concentraciones de  $\beta_2$ -m en pacientes en DPCA, en comparación con hemodiálisis convencional<sup>25</sup>. Estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores<sup>26</sup> que no han observado diferencias significativas entre ambas técnicas. Sin embargo, parece aconsejable utilizar procedimientos de diálisis que incrementen el aclaramiento de esta proteína o al menos no retrasen su eliminación. Por tanto, a la vista de nuestros resultados la administración de VP intraperitoneal debe ser por el momento evitada.

En conclusión, la administración de agentes vasodilatadores precapilares (PGE1) producen un incremento en el aclaramiento de urea y creatinina sin modificaciones en la UF ni en el TMP. Sin embargo, cuando se utilizan sustancias vasodilatadoras con una mayor acción a nivel postcapilar, como son los antagonistas del calcio, no se observan variaciones en el transporte de pequeñas moléculas, manteniendo estable la UF y la TMP; pero sí disminuyen selectivamente el aclaramiento de las medianas moléculas ( $\beta_2$ -m). Hay que resaltar que todos estos efectos descritos se obtienen en condiciones agudas y a las dosis reseñadas, no pudiéndose excluir otros hallazgos a largo plazo y a diferentes dosis.

## Bibliografía

1. Henderson LW y Nolph KD: Altered permeability of the peritoneal membrane after using hypertonic-peritoneal dialysis fluid. *J Clin Invest* 48:992, 1969.
2. Maher JF, Herszel P y Lasrich M: An experimental model for

- study of pharmacologic and hormonal influences on peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 17:131, 1979.
3. Maher JF, Herszel P, Abraham JE, Galen MA, Chamberlain M y Hohnadel DC: The effect of dipyridamole on peritoneal mass transport. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:219, 1977.
4. Gutman RA, Nixon WP, McRae RL y Spencer HW: Effect of intraperitoneal and intravenous vasoactive amines on peritoneal dialysis: study in anephric dogs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22:570, 1976.
5. Miller FN, Joshna IG, Harris PD, Wiegman DL y Janchem JR: Peritoneal dialysis solutions and the microcirculation. *Contrib Nephrol* 17:51, 1979.
6. Nolph KD: Peritoneal anatomy and transport physiology. In: Drukker W, Parsons FM y Maher JF (eds.): *Replacement of Renal Function of Dialysis*, 2nd ed. Martinus Nijhoff, The Hague, 440, 1983.
7. Maher JF y Herszel P: Pharmacologic manipulation of peritoneal transport. In: Nolph KD (ed.): *Peritoneal dialysis*, 2nd ed., Martinus Nijhoff, 267-296, 1985.
8. Popovich RP y Moncrief JW: Transport kinetics. In: Nolph KD (ed.): *Peritoneal dialysis*, 2nd ed. Martinus Nijhoff, 155-158, 1985.
9. Nolph KD, Popovich RP y Ghods AJ: Determinant of low clearances of small solutes during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 13:117-123, 1978.
10. Miller FN, Nolph KD y Harris PD: Microvascular and clinical effects of altered peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int* 15:630-639, 1979.
11. Brown SD, Ahearn DJ y Nolph KD: Reduced peritoneal clearances in scleroderma increased by intraperitoneal isoproterenol. *Ann Intern Med* 78:891, 1973.
12. Maher JF, Cassetta M, Shea C y Hohnadel DC: Peritoneal dialysis in rabbits. A study of transperitoneal theophylline flux and peritoneal permeability. *Nephron* 20:18, 1978.
13. Nolph DK, Ghods AJ y Brown PA: Effects of Nitropruside on peritoneal mass transfer coefficients and microvascular physiology. *ASAIO* 23:210-217, 1977.
14. Rodríguez-Carmona A, Selgas R, Martínez ME, Ortí F, Miguel JL, Salinas M, Aumente MA y Sánchez Sicilia L: Coeficiente de transferencia de masas (MTC) peritoneal de parathormona (PTH) en pacientes tratados con diálisis continua ambulatoria (DPCA). *Nefrología* 2:31-35, 1982.
15. Nolph KD, Ghods AJ, Van Stone J y Brown PA: The effects of intraperitoneal vasodilators on peritoneal clearances. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22:586, 1976.
16. Maher JF, Herszel P y Lasrich M: Modulation of peritoneal transport rates by prostaglandins. *Adv Prostaglandins Thromboxane Res* 7:695, 1980.
17. Nolph KD, Miller FN y Pyle WK: An hypothesis to explain the ultrafiltration characteristics of peritoneal dialysis. *Kidney Int* 20:543-548, 1981.
18. Lamperi S, Carozzi S y Nasini MG: Calcium antagonist (Ca) improve ultrafiltration in CAPD patients. *Perit Dial Bull* 7:S46, 1987 (Abs.).
19. Pasadakis P, Vargemezis V, Dalla V, Thodis E, Enthimiadon A, Maltezos E y Dimitriadis A: Acute effects of verapamil on the function of the peritoneal membrane in patients on CAPD. *Perit Dial Bull* 7:S58, 1987 (Abs.).
20. Mostbeck A, Partsch H y Peschl L: Extracardial effects of nifedipine: measurements of liver blood flow in animals and humans and of peripheral circulation in the lower limbs. In: *1st International Nifedipine Symposium*. Hashimoto K (ed.), University of Tokyo Press, 136-143, 1973.
21. Messner RP:  $\beta_2$ -microglobulin: An old molecule assumes a new look. *J Lab Clin Med* 104:141-145, 1984.
22. Lee JB: Cardiovascular-renal effects of Prostaglandins. *Arch Intern Med* 133:56-76, 1974.
23. Assenat H, Calemard E, Charra B, Laurent G, Terrat JC y Vanel T: Hemodialyse, syndrome du canal carpien et substance amyloide. *Nouv Presse Med* 8:1715, 1980.

24. Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS y Schmid K: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$ -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129:701-706, 1985.
25. Schardijn GHC y Statius van Eps LW:  $\beta_2$ -microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 32:635-641, 1987.
26. Ballardie F, Kerr DNS, Tennent G y Pepys M: Hemodialysis versus CAPD: equal predisposition to amyloidosis? *Lancet* i:795-796, 1986.