

Función Peritoneal. Dosis y eficacia

M AUXILIADORA BAJO, GLORIA DEL PESO, RAFAEL SELGAS

Hospital Universitario La Paz, Madrid

INTRODUCCIÓN

La funcionalidad de la membrana peritoneal y su capacidad para conseguir una apropiada eliminación de agua y solutos es imprescindible para la realización de la diálisis peritoneal (DP). Su conocimiento es necesario para proporcionar una dosis de diálisis adecuada, definida como la que necesita un paciente para corregir el síndrome urémico y evitar las complicaciones del mismo a medio-largo plazo. El asegurar una calidad de vida aceptable con una integración a todos los niveles es otro de los aspectos a considerar.

ADECUACIÓN EN DIÁLISIS PERITONEAL

La uremia conlleva la pérdida de múltiples funciones del riñón, por lo que es difícil encontrar un único elemento de evaluación. Los métodos utilizados para valorar diálisis adecuada han sido múltiples e incluyen parámetros clínicos, datos analíticos, índices que miden la dosis de diálisis como el KT/V de urea el y el aclaramiento de creatinina semanal, la función renal residual (FRR), parámetros nutricionales y transporte peritoneal de agua y solutos. Esto refleja que la adecuación, globalmente entendida, implica algo más que una simple medida de uno u otro índice y requiere una atención integral del paciente.

El propósito de la diálisis es la eliminación de productos de deshecho y de líquidos, por lo que los objetivos de adecuación de DP incluyen a ambos. Los índices más utilizados para medir aclaramiento de solutos son el KT/V de urea semanal (corregido por el volumen de distribución) y el aclaramiento de creatinina semanal (CCrS) corregido por $1.73 \text{ m}^2/\text{sc}$. Su cálculo está basado en la suma de los aclaramientos peritoneales y renales de urea y creatinina. La eliminación diaria de líquidos, midiendo diuresis y ultrafiltración (UF) peritoneal, es necesario también cuantificarla.

Dosis de diálisis

Múltiples trabajos, con hallazgos diversos, han analizado la relación entre la suma de los aclaramientos peritoneales y renales de urea y creatinina, y los resultados clínicos. Los primeros estudios prospectivos de cohorte no fueron concluyentes, y aunque la mayoría de ellos encontraron relación entre índices de diálisis y mortalidad, otros no lo observaron. El estudio CANUSA incluyó 680 pacientes incidentes en DP continua ambulatoria (DPCA). Los autores observaron que por cada 0.1 unidad que aumentaba el KT/V semanal, el riesgo relativo (RR) de muerte disminuía un 6%, y por cada 5 l/semana que lo hacía el aclaramiento de creatinina semanal (CCrS), el RR disminuía un 7% [1]. Las expectativas de supervivencia se basaban en aclaramientos totales, asumiendo que permanecían constantes a lo largo del tiempo y considerando que era igual una unidad de aclaramiento renal que de peritoneal. Sin embargo, el re-análisis de los datos demostró que el impacto en la supervivencia estaba relacionado con la función renal residual (FRR) y no con los aclaramientos peritoneales [2]. El estudio NECOSAD encontró un efecto beneficioso del aclaramiento renal de solutos, y no del peritoneal, sobre la supervivencia [3]. Otros estudios prospectivos han confirmado que los aclaramientos peritoneales y renales no implican lo mismo. Esto

debe tenerse en cuenta al calcular la dosis de diálisis y su prescripción, siendo necesario aumentar progresivamente la dosis de diálisis a medida que se pierde FRR. Por ello, las guías europeas de DP comenzaron a considerar que los objetivos de adecuación deben basarse en los aclaramientos peritoneales. La FRR debe ser medida de forma independiente y puede ser útil para conseguir estos objetivos si los aclaramientos peritoneales son insuficientes [4].

Objetivos de adecuación en DP

Diversos estudios han observado que los aclaramientos peritoneales dentro de los rangos habituales obtenidos, no se asocian con la supervivencia en DP en pacientes con FRR o sin ella. Pocos estudios randomizados han analizado este problema. El ADEMEX es un estudio multicéntrico, prospectivo con 965 pacientes tratados con DPCA que fueron randomizados para un objetivo de CCr5 superior o inferior a 60 l/semana/1.73 m². Ambos grupos eran similares en comorbilidad y grado de FRR, y la supervivencia fue similar en ambos grupos [5]. Lo y cols analizaron 320 pacientes incidentes en DPCA con objetivos de KT/V < 1.7, entre 1.7-2 y por encima de 2. Los pacientes con KT/V < 1.7 presentaron más anemia y complicaciones clínicas, sin diferencias entre los otros grupos [6]. Ambos estudios confirman que aumentar el KT/V de 1.7 a 2 no mejora la supervivencia. Basándonos en estos datos, el KT/V de urea peritoneal semanal mínimo requerido nunca debe ser inferior a 1.7, pero la opinión general y que refleja nuestras guías es que se debe superar este umbral siempre que sea posible [7]. Además, cuando los objetivos no se cumplan, el paciente deberá ser evaluado minuciosamente para realizar cambios de prescripción, teniendo siempre en cuenta sus características personales. La situación clínica del paciente debe prevalecer siempre sobre los índices de diálisis. La individualización de la prescripción y la atención integral del paciente debe ser el objetivo fundamental y en ella se debe incluir los diferentes aspectos relacionados con la enfermedad renal.

FUNCIÓN RENAL RESIDUAL

La FRR tiene gran importancia en DP, contribuyendo al balance hídrico y al aclaramiento de solutos de diverso peso molecular. Estudios prospectivos observacionales han mostrado que es un factor independiente de supervivencia. Aunque el fenómeno del sesgo del tiempo adelantado ("lead-time bias") podría condicionar una mejor supervivencia, el hecho de que la FRR influya en ella a medio plazo, refuerza la idea de una influencia real.

Contribución a la adecuación

La FRR tiene una importante contribución a la dosis total de diálisis. Una tasa de filtrado glomerular de 1 ml/minuto equivale a un aclaramiento semanal de 10 litros. La eliminación de sodio y agua, elemento clave de la adecuación en DP, es otro aspecto fundamental que aporta. Con el tiempo, la FRR se pierde de forma progresiva, siendo inexistente en la mayoría de pacientes a partir de 3-4 años. Por ello, es necesario monitorizarla periódicamente y ajustar la prescripción de diálisis a la pérdida, para evitar periodos de infradiálisis. Esto puede ser insuficiente en pacientes con gran superficie corporal. No podemos olvidar que el aclaramiento renal y el peritoneal no son equivalentes, ya que este último está mucho más condicionado por el tamaño molecular de los solutos. Además, el mantenimiento de la FRR se relaciona con un mejor estado nutricional y el mantenimiento otras funciones del riñón no sustituidas por la diálisis [8]. La (Tabla 1) muestra algunos de los efectos beneficiosos relacionados con la preservación de la FRR.

Preservación y trascendencia

La modalidad de diálisis utilizada es uno de los factores que influye en la preservación de la FRR, existiendo estudios que muestran

que se mantiene más tiempo en DP que en HD. La [Tabla 2](#) muestra algunos de los factores que contribuyen a su mantenimiento. Hay que evitar nefrotóxicos y situaciones de depleción de volumen, y utilizar cualquier medida para conservarla. Deben ajustarse los fármacos al grado de FRR; esto debe ser especialmente vigilado en el tratamiento de las peritonitis. Dos estudios randomizados han demostrado que ramipril y valsartan en pacientes en DP enlentecen la pérdida de FRR y disminuyen el porcentaje de desarrollo de anuria. Los diuréticos sólo contribuyen a aumentar el volumen urinario, pero no preservan la FRR. Su uso se asocia con una mayor eliminación de sodio y agua y favorece la utilización de soluciones con menor contenido de glucosa. Por estos motivos, las guías canadienses de adecuación de DP recomiendan el uso de este tipo de fármacos salvo contraindicaciones [\[9\]](#).

El impacto de la modalidad de DP sobre la evolución de la FRR es controvertido. Diversos estudios han mostrado que la DPA se relaciona con una pérdida más rápida, aunque otros no han observado estas diferencias. Un reciente meta-análisis ha demostrado que no existen diferencias en este sentido y que las encontradas tienen relación más con la práctica clínica que con la modalidad [\[10\]](#). Las nuevas soluciones de DP, bajas en productos de degradación de la glucosa (PDG), se ha relacionado con mejor preservación de la FRR, aunque otros autores no han encontrado diferencias. Cho y cols en una reciente revisión de estudios randomizados concluye que el uso de estas soluciones se relaciona con un mayor volumen de orina y mejor FRR tras 12 meses de tratamiento [\[11\]](#).

PACIENTES SIN FRR

Las recomendaciones de las dosis de diálisis se han basado en estudios realizados en pacientes con FRR, siendo escasos los realizados en anúricos. El estudio EAPOS, prospectivo multicéntrico y observacional, incluye 177 pacientes anúricos tratados con DPA mostró que la supervivencia se relacionaba, además de con la edad y la comorbilidad, con la UF peritoneal. No se observó relación con la dosis de diálisis ni con el tipo de transporte peritoneal [\[12\]](#). El estudio cooperativo holandés NECOSAD mostró posteriormente resultados similares en pacientes tratados con DPA o DPCA. En general, la supervivencia en estos pacientes está más relacionada con la capacidad de UF peritoneal, existiendo tendencia a relacionarse con el aclaramiento de solutos, sin poder definir los límites inferiores requeridos. La adecuación debe incluir eliminación de agua y solutos y, en general, se obtendrán más fácilmente con DPA. La atención de estos pacientes debe ser individualizada y vigilada especialmente.

IMPORTANCIA DEL BALANCE DE SODIO Y AGUA

El apropiado control del volumen circulante es una de las bases de adecuación en DP. Ates demostró la existencia de una relación inversa entre la eliminación diaria de sodio y agua, y la mortalidad [\[13\]](#). Esto ha sido confirmado en pacientes sin FRR. La relación entre sobrecarga de volumen y complicaciones cardiovasculares pueden explicar esta dependencia. La monitorización periódica del balance de fluidos es obligada pues la situación cambia con el tiempo. Cuando existe FRR, ésta contribuye a la eliminación de líquidos. La función peritoneal, diversa al inicio, cambia con el tiempo, siendo necesaria su monitorización. Koning y cols observaron cómo la pérdida de la FRR se asocia con un aumento del volumen extracelular en pacientes en DP [\[14\]](#). El objetivo mínimo de UF peritoneal en pacientes sin FFR establecido en las guías europeas y recogidas en las de nuestra sociedad es de 1 litro/día [\[4\]](#) [\[7\]](#). La monitorización del volumen extracelular con herramientas como la medida de la composición, unida a una correcta prescripción de diálisis adaptada a las necesidades del paciente junto con medidas dietéticas son elementos necesarios para evitar las situaciones de hipervolemia [\[15\]](#).

PRESCRIPCIÓN DE DIÁLISIS

La prescripción de DP debe ser individualizada y basarse en las características funcionales peritoneales, existencia o no FRR y superficie corporal del paciente. El volumen total de líquido utilizado debe adecuarse a estas peculiaridades. La monitorización periódica de estos parámetros es fundamental.

Para evaluar el transporte peritoneal se recomienda el test de equilibrio peritoneal [16]. La categorización que establece es útil para conocer la función de la membrana peritoneal y ayuda a la prescripción (Tabla 3). Los altos transportadores tienen menos UF con tiempos de permanencia largos; la transferencia de solutos pequeños en tiempos de permanencia cortos es suficiente, y por ello la DPA es la técnica de elección. La absorción de glucosa está aumentada, existiendo una pérdida rápida del gradiente osmótico y el consiguiente descenso de la UF neta. La utilización de tiempos de permanencia cortos puede conllevar menor aclaramiento de solutos, especialmente si se prescribe día seco, por lo que la DP nocturna (DPN) no es recomendable en anúricos. El uso de icodextrina durante el tiempo de permanencia largo permite obtener UF superiores que con soluciones con glucosa, siendo una alternativa para este periodo [17]. Los medios-altos y medios-bajos transportadores son pacientes ideales para DP pues consiguen un transporte de solutos y una UF adecuados. Constituyen la gran mayoría de pacientes y pueden ser tratados con DPA o DPCA. Los bajos transportadores tienen una excelente capacidad de UF y si no tienen gran demanda de diálisis, se mantienen con DPCA sin dificultad. Por el contrario, si tienen gran superficie corporal y carecen de FRR pueden tener dificultades para conseguir los objetivos de adecuación.

La existencia de FRR permite a la mayoría de pacientes ser tratados con las diferentes modalidades de DP. La DPA será la técnica ideal para anúricos, especialmente si son altos o medio-altos transportadores, siendo la DP continua cíclica (DPCC) la modalidad de elección.

Los pacientes con mayor superficie corporal requerirán más dosis de DP que el resto. En general, se consiguen utilizando DPA, y en determinados casos hay que prescribir intercambios diurnos adicionales para conseguir adecuados aclaramientos. En relación con la pared abdominal, la DPA estará indicada en pacientes que precisan menor presión intraabdominal al permitir disminuir el volumen diurno o prescribir día seco.

El uso de programas informáticos de simulación ayuda a programar el tratamiento con DPA, aunque para evitar la prescripción de diálisis inadecuada es necesario confirmar regularmente el aclaramiento de solutos y la UF mediante la recogida del efluente peritoneal de 24 horas.

Las técnicas intermitentes generalmente requieren mayores dosis de diálisis que las continuas para conseguir resultados similares por alcanzar niveles picos de toxinas más elevados. Sin embargo, en relación con la DPCA y la DPA es similar la dosis de diálisis recomendada.

FUNCIONALIDAD DE LA MEMBRANA PERITONEAL

La eficacia de la DP depende de la permeabilidad peritoneal y de la capacidad para conseguir una eficaz transferencia de agua y solutos. La preservación del peritoneo como membrana de diálisis a largo plazo es un objetivo de la DP. El transporte de solutos y agua se realiza mediante dos mecanismos, difusión y convección (inducido por gradiente osmótico). Ambos son parámetros medibles y caracterizan funcionalmente la membrana en cada momento. Su alteración puede comprometer la situación clínica del paciente.

Evaluación de la membrana peritoneal

Debe incluir la evaluación del transporte de agua y pequeños solutos y realizarse tras iniciar la DP y periódicamente para registrar posibles cambios. El test de equilibrio peritoneal es el método más utilizado por su sencillez, aunque para la evaluación del transporte difusivo de solutos la estimación del coeficiente de transferencia de masas (MTC) es más exacta. El uso de soluciones con glucosa al 3.86%-4.25% para su realización aporta información adicional en relación al transporte de agua.

Estudios funcionales de la membrana peritoneal

El peritoneo humano al inicio de la DP tiene un comportamiento diverso que dificulta la estandarización de los datos. No siempre se cumple el paradigma de que a más transporte de solutos menor transporte de agua [18]. Durante el primer año el transporte tiende hacia la normalización. El mantenimiento durante largos períodos de tiempo en DP conlleva la aparición de cambios funcionales peritoneales, caracterizados por disminución de UF y aumento del transporte de pequeños solutos [19].

Estudios estructurales de la membrana peritoneal

La estructura de la membrana peritoneal durante la DP cambia con el tiempo. La lesión histológica más frecuente es la pérdida del mesotelio, fibrosis submesotelial, vasculopatía y aumento del área vascular peritoneal [20]. La fibrosis del peritoneo aparece con el tiempo en todos los pacientes en DP. Los hallazgos histológicos son similares a los encontrados en la diabetes, lo que sugiere un importante papel patogénico de la glucosa y sus derivados. Aunque algunos autores han sugerido que el sustrato morfológico del alto transporte es la neoformación vascular, esta asociación no es universal y hay estudios que muestran, en pacientes con menos de dos años en DP, que la transformación de la célula mesotelial en fibroblasto (TEM) se asocia con alto transporte peritoneal, independientemente del número de vasos [21]. La correlación entre las alteraciones anatómicas y funcionales de la membrana peritoneal no se conoce en profundidad. Un reciente estudio de biopsias peritoneales ha mostrado una mejor preservación del mesotelio y una menor prevalencia de vasculopatía hialinizante en pacientes tratados con soluciones biocompatibles en relación con los que utilizaban soluciones convencionales [22].

FALLO DE UF

Se define como la UF neta menor a 400 cc tras cuatro horas de permanencia de una solución de 2000 ml de glucosa al 3.86/4.25% [23]. El fallo de UF se asocia a diferentes patrones de transporte de solutos, siendo importante su diagnóstico precoz:

1. Bajo: es raro y se da en esclerosis peritoneal o adherencias.
2. Medio-bajo o medio-alto: asociado con factores mecánicos, aumento de absorción linfática o disfunción de aquaporinas. La prevalencia real de las dos últimas no es conocida, no existiendo evidencias del aumento de absorción linfática con el tiempo en DP.
3. Alto: aparece durante las peritonitis o por fallo de UF tipo I, siendo este último la causa más frecuente de fallo de UF. Puede ser:
 - a. Inherente: Afecta al 10-20% de pacientes y representa el grupo con verdadera intolerancia a la DP si persiste al final del primer año. Se ha relacionado con edad avanzada y diabetes.
 - b. Adquirido: El transporte de solutos y agua permanece estable en la mayoría de pacientes a largo plazo sin peritonitis, pero en un 20-30% se observa un aumento progresivo con descenso de la UF a partir del 3º-4º año. Se considera como temprano si aparece antes del 3º año, no existiendo datos de función peritoneal inicial que pronostiquen su aparición. El tardío aparece después del 3º-4º año y se

asocia con peritonitis y abuso de glucosa, PDGs y pH ácido [24]. Las peritonitis aceleran el deterioro de la membrana peritoneal, sobre todo las graves y las que acumulan muchos días de inflamación local. En determinados pacientes (diabéticos o con peritonitis tardías tras largas estancias en DP), la pérdida de UF es más acentuada tras el episodio de peritonitis. La alteración del transporte de agua es un factor más que contribuye al fallo de UF tardío [25].

Es importante diagnosticar de forma precoz el fallo de UF. La (Figura 1) muestra una aproximación diagnóstica.

Prevención de la sobrecarga crónica de volumen en DP

La (Tabla 4) muestra medidas para prevenir la sobrecarga de volumen en DP. Es recomendable la restricción hidrosalina y utilización de diuréticos si existe FRR. El uso de soluciones más biocompatibles mejora la preservación de la membrana peritoneal y constituye el futuro de la DP, aunque pueden aumentar el transporte de pequeños solutos. En pacientes con fallo de UF tipo I es eficaz el uso de icodextrina en los intercambios de permanencia larga, al incrementar la UF y mejorar el control de volumen circulante. El descanso peritoneal con transferencia temporal a HD y la realización durante el mismo de lavados peritoneales con heparina, es eficaz en la recuperación de capacidad de UF y disminución del transporte de pequeños solutos, sobre todo realizado precozmente [26]. El uso de heparina intraperitoneal puede ser útil para mejorar la capacidad de UF en pacientes con fallo de UF, debido probablemente a sus propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas [27].

ESCLEROSIS PERITONEAL ENCAPSULANTE

La esclerosis peritoneal encapsulante es la fase final de un proceso que incluye el engrosamiento fibrótico progresivo del peritoneo que conduce a la encapsulación de las asas intestinales y la obstrucción intestinal, siendo la complicación más grave en pacientes en DP por su elevada mortalidad [28]. Su prevalencia es baja pero su incidencia aumenta con el tiempo en DP. Los principales factores relacionados con su desarrollo se incluyen en la (Tabla 5) y en su fisiopatología el factor de crecimiento transformante (TGF) parece jugar un papel esencial. Aunque se han sugerido la utilidad de algunos biomarcadores, no hay actualmente ninguna herramienta de diagnóstico precoz, aunque la detección de estados pre-esclerosos parece primordial para frenar su aparición [29]. La forma de presentación clínica es insidiosa se han descrito cuatro estadios evolutivos: pre-EPE, inflamatorio, encapsulante y obstructivo [30]. El diagnóstico se basa en los criterios propuestos por la Sociedad Internacional de DP siendo elementos clave la presencia de síntomas clínicos con grados variables de inflamación sistémica y la presencia de hallazgos radiológicos compatibles (engrosamiento peritoneal, calcificación, obstrucción intestinal y encapsulamiento) [31]. Un abordaje multidisciplinar que incluye el uso de soluciones biocompatibles y la retirada a tiempo de DP parece reducir su incidencia [32]. Aunque no existe un tratamiento eficaz, los inmunosupresores han evidenciado en casos aislados alguna mejoría y existen datos esperanzadores con el tamoxifeno [33], un antiestrógeno que disminuye la tasa de complicaciones y la mortalidad. Tras su diagnóstico se recomienda transferencia a HD y en fases avanzadas muchos pacientes requieren tratamiento quirúrgico mediante enterolisis. La prevención es clave para el manejo de esta complicación. En este sentido, De Sousa y cols han sugerido que el uso de tamoxifeno en estadios iniciales puede ser útil para evitar la progresión de la enfermedad [34].