

## M E D I C I N A I N T E R N A

## DIALISIS PERITONEAL CONSECUENCIAS DE SOLUCIONES BIO-INCOMPATIBLES NUEVAS OPCIONES BIO-COMPATIBLES

Oralia E. Comptis V. \*  
Francisco J. Mora P. \*\*  
Sergio A. Herra S. \*\*\*

### S U M M A R Y

**This is a bibliographic review about chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) since history and biocompatible solutions.**

### I N T R O D U C C I O N

La Diálisis Peritoneal (OP) es una modalidad de tratamiento para pacientes con Insuficiencia Renal Crónica ((RC). A medida que la sangre circula por la membrana semipermeable que reviste el abdomen, llamada peritoneo, las sustancias de desecho de la sangre son atraídas al "baño" de diálisis (4). Ya en 1500 A.C. se describe en Papiros, la cavidad peritoneal y 1877, Wegner observa los principios de ósmosis y difusión, pero no es hasta 1923, en que Gauter emplea por primera vez la OP como procedimiento terapéutico.

En 1960 Scribner inicia la técnica de OP para prolongar la vida. Palmer, Quintosa y Gray en 1964, producen un cateter de larga duración, que luego es modificado por Tencckhoff. En 1976, los Doctores Moncrief y Popovich crean la Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua (CAPO), en Texas, EEUU y Trábenlo desarrolla el sistema cerrado con bolsas flexibles para OP. El Dr. Alberto Lacatelli, en Argentina inicia CAPO en 1978, siendo de los primeros que desarrollan este procedimiento en Latinoamérica, comunicando sus experiencias en el Congreso Latinoamericano de Nefrología en Lima, Perú. El sistema estaba compuesto por un único segmento de línea que, a la vez, se conecta al paciente y a la

bolsa. El sistema se mantenía cerrado junto al paciente durante el período entre un cambio y otro. A partir de 1980 evoluciona el sistema de conexión. Durante la década de 1980-1990 se utilizó el sistema estándar (no descartable, no desconectable), con un episodio de peritonitis cada 8 meses. En 1985 aparece el sistema "O-Set", no descartable pero sí desconectable, con un episodio de peritonitis cada 16 meses. Entre 1990 y 1994 se inicia el sistema de desconexión descartable con un episodio de peritonitis cada 24 meses. También en 1990 aparece la diálisis automática. Entre 1994 y el 2000 aparece el sistema Ultra-bag que es descartable y desconectable con un episodio de peritonitis cada 36 meses (4).

\* Servicio de Nefrología Hospital Rafael Angel Calderón Guardia. San José Costa Rica

\*\* Servicio de Nefrología Hospital Rafael Angel Calderón Guardia. San José Costa Rica

\*\*\* Servicio de Nefrología Hospital Rafael Angel Calderón Guardia. San José Costa Rica.

## INTRODUCCION

Las soluciones son, junto al propio peritoneo y el cateter, los pilares básicos para la realización de la DP, ya que sus características va a depender, en gran medida, la transferencia de agua y solutos. Las soluciones aportan una sustancia (actualmente lactato), con capacidad tampón, para compensar la acidosis metabólica, un agente osmótico (la glucosa), para conseguir transporte convectivo hacia la cavidad peritoneal con la consiguiente ultrafiltración (UF). Se esterilizan por calor cuando se fabrican y están libres de pirógenos. Se almacenan en bolsas de material plástico transparente, habitualmente PVC (3). Volúmenes disponibles: En adultos, las soluciones con glucosa están disponibles en bolsas de diferentes volúmenes (1,5,2,2,5 y 31), aunque las bolsas tienen volúmenes ligeramente superiores porque cierta cantidad de la solución se evaporará con el almacenamiento. Las bolsas vienen preparadas para albergar volúmenes aproximadamente del 50% mayor que la cantidad pre-fundida, al tener que albergar el volumen ultrafiltrado junto al pre-fundido previamente. Últimamente hay bolsas de 5 litros para uso automatizado. Las soluciones recientes que no utilizan glucosa están disponibles en bolsas de 21 y 2.5 litros (3).

### Consecuencias de soluciones biu-incompatibles

Está bien establecido, que el líquido de DP convencional de glucosa-lactato, interactúa con células y tejidos.(30). La toxicidad

del líquido de DP convencional incluye Ph bajo, glucosa con aumento de la osmolaridad y los productos de degradación de la glucosa (GDPs) formados durante el proceso de esterilización por calor. (1,24,30). Las técnicas convencionales de esterilización por calor, son los responsables de dos de las mayores toxicidades de las soluciones: disminución del Ph y GDPs. El Ph bajo se requiere para evitar la caramelización de la glucosa, siendo el principal efecto tóxico conocido, mientras que los GDPs han sido recientemente estudiados. Aunque se tiene amplia evidencia de que la esterilización por calor produce los GDPs, ésta es la razón para creer que sólo una fracción de estos compuestos han sido descubiertos y caracterizados (30). Los denominados efectos tóxicos de los GDPs son atribuidos a sustancias aún no identificadas, mientras que la concentración de citotóxicos conocidos son más de los encontrados en líquidos esterilizados por calor con similares efectos tóxicos (23,35). El reciente descubrimiento de un miembro de la familia de GDPs (3,4-dideoxyglucosone- 3- Ene [3,4- DG E), puede ser que haya perdido su enlace con otros tóxicos conocidos de los GDPs de las soluciones de glucosa esterilizadas por calor (1,25). En estudios comparativos de soluciones de DP esterilizadas por calor, han sido identificados numerosos efectos tóxicos que pueden ser atribuidos a los GDPs. (1,8,36). Durante el curso de la CAPD, las células mesoteliales que viven en la membrana se pierden frecuentemente.( 1, 30). En los fagocitos, la ruptura de la

respuesta respiratoria constituye un importante mecanismo de destrucción. (1, 30). Varias observaciones sugieren que las GDPs causan la inhibición parcial de la respuesta respiratoria en macrófagos y neutrófilos. (6,8,20,21,22). Añadiéndose a lo anteriormente explicado, los GDPs incrementan la necrosis de los neutrófilos.(7). Aunque no está demostrado, la necrosis se cree sea debida a la ruptura de la respuesta respiratoria, las células muertas probablemente contribuyan a este efecto. Ambos efectos son potencialmente dañinos para las huestes de defensa cuando comienza la peritonitis.(30). La pérdida de la función peritoneal es el factor más importante de fallo del tratamiento con DP. La relación observada entre los cambios funcionales (disminución de la UF y cambios en el transporte de solutos) y las alteraciones funcionales en la membrana no están bien definidos.(24,29). Estas alteraciones funcionales de la membrana peritoneal, son relativas a los cambios estructurales de la misma. La continua exposición a soluciones de DP bio-incompatibles, así como repetidos episodios de peritonitis bacteriana, juegan el papel más importante para dañar la función de la membrana (11,12,33). Una de las complicaciones más temidas en pacientes en diálisis peritoneal es la aparición del fracaso de la UE. La cantidad de UF 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 gluco-

sa del dializado. disminuye el gradiente osmótico de UF. Nos enfrentamos al llamado fallo de UF tipo I. La importancia del estado de aumento de transporte peritoneal en la población de DP radica en una referida disminución de la supervivencia a mediano plazo con respecto a los pacientes con normal o bajo estado de transporte peritoneal. Las situaciones relacionadas con la sobrecarga de volumen, mal control de la presión arterial (PA) o alteraciones metabólicas inducidas por la sobrecarga de glucosa son involucradas en este proceso. También severos y repetidos episodios de peritonitis pueden provocar aumento del transporte de solutos y pérdida persistente de la UF.(31). El fracaso de la UF tipo I es una situación de hiperpermeabilidad de la membrana peritoneal que provoca un aumento de la tasa de absorción de la glucosa, pérdida neta de su efecto osmótico y disminución de la UF.(2). También se define como hiperpermeabilidad peritoneal debido a fibrosis peritoneal. Clínicamente cursa con síntomas de infradiálisis y/o sobrecarga de volumen. La biopsia es diagnóstica. Es poco frecuente y se observa como secuela de peritonitis muy grave y recurrentes. intervención quirúrgica. La peritonitis esclerosante es su máxima expresión(2). El fracaso de UF tipo III se define por exceso de absorción linfática y hay dudas de su existencia(2). En biopsias de la membrana peritoneal se han encontrado fibrosis y cambios degenerativos que incluyen pérdida o degeneración del mesotelio y engrosamiento del submesotelio (fibrosis o esclero-

sis). (13,14). Investigaciones más recientes han enfocado que los cambios del lecho vascular peritoneal, en su morfología, como densidad, impacta directamente en la función de la membrana (24). Honda y col., observaron cambios en la pared venular. Ellos correlacionan que a medida que disminuye la UF, aparece la vasculopatía y se desarrolla la fibrosis submesotelial (18,19). Mateijsen et al., demostraron, en pacientes con esclerosis peritoneal, un aumento en el número de vasos sanguíneos de la zona submesotelial comparado con controles, también encontraron engrosamiento en la pared de los vasos y dilatación de los capilares (26). Oliver Devuyst y col., realizaron una investigación haciendo biopsias peritoneales en pacientes en DP, urémicos sin diálisis y en hemodiálisis. En ellos encontraron engrosamiento mesotelial de la zona compacta colágena en pacientes en DP que aumenta con la duración de la terapia. Los cambios vasculares incluyeron hialinización submesotelial progresiva con estrechamiento luminal y obliteración. Estos cambios estuvieron ausentes en pacientes sanos, apareció en el 28% de los pacientes urémicos y en el 56% de los pacientes en DP. El análisis sugería que la vasculopatía lleva al desarrollo de la fibrosis (29). El fallo en la UF en el 50% de los pacientes tratados más de 6 años es secundaria a peritonitis recurrente. La patofisiología de este fallo es atribuido a aumento del área efectiva de UF, con aumento de la absorción de glucosa con disipación del ambiente osmótico

y/o daño en pequeños poros localizados en el endotelio capilar con deterioro de la permeabilidad al agua libre.(29). Estudios recientes enfocan al Oxido Nítrico (NO) en la patología del fallo de la UF en DP. El NO es sintetizado por la L-arginina por tres óxido nítrico sintetasa (NOS) iso formas (NOS neuronal, NOS endotelial y NOS inducible), que están expresadas en muchos tejidos incluido el peritoneo. El NO juega un control en la reactividad del tono vascular e interactúa con el factor de crecimiento para regular la angiogénesis. El aumento del área efectiva de permeabilidad peritoneal y aumento de la permeabilidad observada después de añadir NO sugiere el rol del transporte durante la DP (3,29). El aumento de la expresión de la óxido nítrico sintetasa (Nos), se ha relacionado directamente con la duración en la terapia de DP (10). En estudios morfológicos y funcionales se encontraron argumentos sugestivos de que los canales de agua, aquaporina-I (AQPI) es un ultrapequeño poro localizado en la línea de unión de células endoteliales del capilar peritoneal. La expresión de AQPI aparentemente no se modifica en fallo de UF y abolición de los canales de Na (9,15). Esta condición se asocia a aumento de la actividad de Nos en peritoneo y aumento reactivo de nitrotyrosine y nitrosocystine en células endoteliales (29). La interacción potencial entre NO y AQPI a nivel molecular (en estudios in Vitro), muestran un nivel crítico de residuos de cystina (C189) localizado en el poro de AQPI, produciendo inhibición significativa de la permeabilidad

al agua (34). Nuevas soluciones biocompatibles: Actualmente se han empezado a usar nuevos agentes osmóticos y para mantener el Ph de las soluciones peritoneales. Las soluciones peritoneales con aminoácidos como agentes osmóticos han sido utilizadas como fósforos adicionales libres de nitrógeno en pacientes malnutridos. Ellos inducen una pequeña cantidad de UF y puede aplicarse solamente una vez por día para evitar excesivo nitrógeno. La ventaja fundamental incluyendo la solución de ácido-base, lactato buffer, en la prescripción de la OP regular es la disminución de la exposición a la glucosa y sus productos de degradación (32). También se ha utilizado la icodextrina como agente osmótico. Es una molécula de alto peso molecular que induce UF, principalmente ósmosis coloidosmótica. El 7.5% de la solución icodextrina-base, lactato buffer, puede ser usada también una vez al día porque produce excesiva acumulación de mal tosa en la circulación sanguínea. (27). La icodextrina es especialmente eficiente para inducir UF durante largos períodos de tiempo y en pacientes con gran área de filtración (17). Esta aplicación también disminuye la exposición del peritoneo a la glucosa y sus GPOs.(32). El doctor E. Guerrero y col., realizaron un estudio de equilibrio peritoneal con icodextrina y glucosa a distintas concentraciones, confirmando que la solución de icodextrina permanece isoosmolar con el plasma a lo largo de un intercambio de 4 horas. El perfil de sodio sugiere que icodextrina actúa a través del

poro pequeño, con paso simultáneo de agua y sodio, igual que la solución de glucosa al 1.36% y diferente a la de 3.86%, que al producir el transporte de agua sin solutos, diluye la concentración de sodio del líquido de diálisis en las primeras dos horas. El aclaramiento de solutos y la UF con icodextrina son inferiores a las obtenidas con glucosa al 3.86% en un intercambio de cuatro horas.(16). El uso de bolsas de dos compartimentos hará posible fabricar soluciones con Ph elevado y menor concentración de GOPs. Algunos de ellos usan bicarbonato como buffer. La solución glucosa/lactato-base con Ph 6 Y 7 con disminución de la concentración de GOPs se prepara esterilizando soluciones de elevadas concentraciones de glucosa a bajo Ph, separadamente de otros contenidos de las soluciones de diálisis. Tiende a causar menos dolor a la infusión y no tiene efecto en los parámetros de transporte peritoneal pero induce alteraciones en algunos marcadores de tejido peritoneal como el antígeno cancerígeno 125 (CAI25) elevado y el hyaluronane disminuido. El CAI25 es considerado el marcador de la masa de células mesoteliales en pacientes con OP estable y el hyaluronane puede estar envuelto en la respuesta de la inflamación. Esto sugiere una mejor preservación del mesotelio y menor inflamación con el uso de estas soluciones de diálisis(32). Resultado similar se obtiene con soluciones de glucosa - base con la combinación de bicarbonato-lactato. Esta solución tiene un Ph normal y reducida cantidad de GOPs porque el bicarbonato es esterilizado

separadamente de los otros componentes de la solución. En el estudio de 106 pacientes durante 6 meses mostró menos dolor a la entrada de la solución, no efectos clínicos relevantes del transporte peritoneal, también un aumento de CA 125 en el dializado y disminución del hyaluronano.

Estudios con ratas con largo tiempo de evolución en OP demostró menor fibrosis y menor neoangiogénesis (datos no publicados)(32). Más tarde se demostró que una disminución de lactato en la solución conlleva a una disminución del factor de crecimiento vascular endotelial. Esta hipótesis se soporta por el resultado de un estudio usando soluciones de diálisis glucosa-base, piruvato-buffer en modelo de exposición crónica en ratas (no publicado). La solución resulta en una reducción del número de vasos peritoneales similar a la solución de bicarbonato-lactato.(32). Actualmente la FOA aprobó la solución Extrãñela (icodextrina) de los laboratorios Baxter.

Esta solución ofrece una mejor VF. Se indica para cambios diarios individuales con permanencia extendida durante la CAPO o en la diálisis automatizada para el manejo de la falla renal crónica. (5).

## RESUMEN

Se presenta una revisión bibliográfica de la diálisis peritoneal crónica ambulatoria desde el punto de vista histórico, así como de utilización de soluciones biocompatibles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anders Wiestlander Gambro AB Corporate Research Land, Sweden. Biocompatibility of PO fluid: The role of glucose degradation products. *Nephro. News*. Pp.33.
2. Anónimo. Déficit de ultrafiltración. [www.carloshaya.net/biblioteca/contenidos/docs/nefrología/predialisis/josemiguel.PDF](http://www.carloshaya.net/biblioteca/contenidos/docs/nefrología/predialisis/josemiguel.PDF) <[www.carloshaya.net/biblioteca/contenidos/docs/nefrología/predialisis/josemiguel.PDF](http://www.carloshaya.net/biblioteca/contenidos/docs/nefrología/predialisis/josemiguel.PDF)>
3. Anónimo. Diálisis peritoneal. Líquidos o soluciones.
4. Anónimo. Historia de la diálisis peritoneal. [www.Baxter.com.ar/renal/renal](http://www.Baxter.com.ar/renal/renal)
5. Baxter Colombia. La FDA aprueba extrnáñela (Icodextrina), la nueva solución de lialisis peritoneal de Baxter, pag1-2. [www.baxter.com.co/noticias/news003.htm](http://www.baxter.com.co/noticias/news003.htm) <[www.baxter.com.co/noticias/news003.htm](http://www.baxter.com.co/noticias/news003.htm)> .
6. Braide M. et al. In vivo exposure to heat-sterilized P O fluid inhibits the respiratory Bursa response of nephrology 31 s1. Annual Meeting. Philadelphia, Pennsylvania, 1998.
7. Cendoroglo M et al. Necrosis and apoptosis of polymorphonuclear cells exposed to peritoneal dialysis fluids in vitro. *Kidney Int* 1997; 52: 1626-34.
8. Cendoroglo M. et al. Effect of glucose concentration, osmolality, and sterilization process of peritoneal dialysis fluids on cytokine production by peripheral blood mononuclear cells and polymorphonuclear cells functions in vitro. *Am J. Kidney dis* 1998; 31: 273-82.
9. Combet S. et al. Regulation of aquaporin1 and nitric oxide synthase isoforms in rat model of acute peritonitis. *J Am Soc Nephrol*1999; 10: 2185-2196.
10. Combet S. et al. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthetase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*2000; 11: 717-728.
11. Oavies S J et al. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498-506.
12. Oavies S. J. et al. Peritoneal glucose exposure and changes in membrana solute transport with time on peritoneal diálisis. *J. Am Soc Nephrol*2001; 12: 1046-1051.
13. Di Paolo N. et al. The morphology of the human peritoneum in CAPD patients In: Maher J, ed. *Frontiers in peritoneal dialysis*. Field Rich, New York, 1985: 11-19.
14. Oobbie J, et al. Ultrastructural studies on the peritoneum with special reference to chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Scotl Med. J.* 1981; 26: 213-223.
15. Goffin E. et al. Expression of aquaporin-1 a long term peritoneal dialysis patient with impaired transcellular water transport *Am J. Kidney Dis* 1999; 33: 383-388.
16. Guerrero A. y col. Test de equilibrio peritoneal con icodextrina y glucose a distintas concentraciones. *Nefrología. Vol XXII.* // 4.2002.
17. Ho-doc Pannekeet M. M. et al. Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int* 1996; 50: 979-986.
18. Honda K et al. Morphological changes in the peritoneal vasculature of patients on CAPO with ultrafiltration failure. *Nephron.* 1996; 72: 171-176.
19. Honda K, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of CAPO patients with low ultrafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1541-1549.
20. Ing T S, Patel B P, Patel J A, et al. Effects of Ph 7.4 lactate-based and Ph 7.4 bicarbonate-based peritoneal dialysis solutions on neutrophil superoxide generation *Int J Artif Organs* 1996; 19: 700-3.
21. Jonasson P. et al. Kinetics and dose response of the effects of heated glucose PO fluids on the respiratory burst of rat peritoneal leukocytes. *ASA J* 2000; 46: 469-73.
22. Jonasson P, et al. Acute in vivo toxicity of heat-sterilized glucose PO fluids to rat peritoneal macrophages. *Perit Dial Int* 1998; 18: 376-81.
23. Jorres A. et al. Effect of glucose degradation products (GOP) on human peritoneal mesothelial (HPMC) cell function. In: Oreopoulos O. G. ed. *The 18th Annual CAPO Conference* Nashville, Tennessee: Perit Dial Int 1998: 831.
24. Krediet R. T, et al. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int* 2000; 20: S22-S42.
25. Linden T. et al. 3,4-Di-Oxycyclohexanone-3 (3,4-DGE), a cytotoxic glucose degradation product in peritoneal dialysis fluid. *Perit Dial Int* 2002; 22: 102.
26. Mateijsen M. A et al. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPO
27. Mistry C D, Gokal R, Peers E and the MIDAS study group. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPO. *Kidney Int*. 1994; 46: 496-503.
28. P. Jonasson. A. Et al. peritoneal leukocyte survival and respiratory burst responses in patients treated with a low glucose degradation product high Ph peritoneal dialysis fluid. *The International Journal of Artificial Organs*/vol. 26/no. 2,2002/pp 121-128.
29. Rafael Selgas y col. Intolerancia peritoneal primaria a la diálisis peritoneal. Análisis de pacientes con fracaso precoz de membrana tipo 1. *Discusión borrador* Pag 1-9.
30. Raymond T. Krediet, et al. Clinical advantages of new peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dialysis Transplant* (2002) 17 Suppl3. 16-18.
31. Selgas Retal. 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* 1994; 23: 64-73.
32. Verbawats J et al. Nitric oxide inhibits aquaporin-1 water permeability through interaction of cytokine. *Circulation* 2000; 102: ISI157.
33. Wieslander. A P et al. Are aldehydes in heat sterilized peritoneal dialysis fluids toxic in vitro? *Peritoneal Dial Int* 1995; 15: 348-52. 34 .. Wieslander AP, et al.: Toxicity of peritoneal dialysis fluids toxic in vitro? *Peritoneal Dial Int* 1995; 15: 348-52.
- 34 .. Wieslander AP, et al.: Toxicity of peritoneal dialysis fluid on cultured fibroblasts. *L-929. Kidney Int* 1991;40:77-9.