

Líquido peritoneal turbio acelular y uso de antagonistas del calcio en diálisis peritoneal

Loreley Betancourt-Castellanos, Esther Ponz-Clemente, M. Sol Otero-López, Conchita Blasco-Cabañas, Dolors Marquina-Parra, Manuel García-García

Unidad de Nefrología. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. UAB. Sabadell, Barcelona

Nefrologia 2013;33(3):377-80

doi10.3265/Nefrología.pre2013.Feb.11697

RESUMEN

El líquido peritoneal turbio acelular de etiología no infecciosa es una entidad poco frecuente en diálisis peritoneal y se caracteriza por una concentración elevada de triglicéridos en el líquido peritoneal. Las causas más comunes son las neoplasias, las obstrucciones linfáticas, las pancreatitis, los traumatismos y se ha relacionado también con el uso de algunos fármacos, como los antagonistas del calcio. Las series con un mayor número de casos se han comunicado en población asiática. Recientemente hemos diagnosticado en nuestro centro 4 casos de líquido peritoneal turbio acelular relacionado con el uso de antagonistas del calcio. Nos planteamos revisar las características principales de los casos y estudiar la relación del antagonista del calcio con los niveles de triglicéridos en el líquido peritoneal de los pacientes estables en diálisis peritoneal durante el año 2010. De los cuatro enfermos con líquido peritoneal turbio acelular, el 75 % eran varones y el 75 % estaban en tratamiento con manidipino; en todos los casos se resolvió el problema con la retirada del fármaco. Los niveles de triglicéridos medios fueron de 314 mg/dl. Los niveles medios de triglicéridos de 36 pacientes estables de diálisis peritoneal fueron de 8,1 mg/dl, con un intervalo entre 1 y 35 mg/dl. La media de triglicéridos en los pacientes con o sin tratamiento con antagonistas del calcio fue muy similar: 7,81 y 8,6 mg/dl, respectivamente. No se observaron diferencias en relación con el tipo de antagonista del calcio prescrito. En nuestra experiencia, creemos que los antagonistas del calcio deben ser considerados como causa de líquido peritoneal turbio acelular en los enfermos en diálisis peritoneal, en especial el manidipino. No consideramos útil la determinación de triglicéridos en el líquido peritoneal de los enfermos asintomáticos en tratamiento con antagonistas del calcio.

Palabras clave: Líquido peritoneal turbio. Antagonistas del calcio.

Correspondencia: Loreley Betancourt Castellanos
Unidad de Nefrología.
Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. UAB, Parc Taulí, s/n.
08208 Sabadell, Barcelona.
lorelaybc@hotmail.com
lbetancourt@tauli.cat

Turbid acellular peritoneal fluid and the use of calcium antagonists in peritoneal dialysis

ABSTRACT

Turbid acellular peritoneal fluid of a non-infectious aetiology is an uncommon entity in peritoneal dialysis and is characterised by a high concentration of triglycerides in the peritoneal fluid. The most common causes include cancer, lymphatic obstructions, pancreatitis, trauma, and even the use of certain medications such as calcium antagonists. The largest studies concerning this entity have been carried out in patients of Asian descent. We recently diagnosed 4 cases of turbid acellular peritoneal fluid at our institution in relation to the use of calcium antagonists. We reviewed the primary characteristics of these cases and examined the relationship of the use of calcium antagonists with triglyceride levels in the peritoneal fluid of stable patients on peritoneal dialysis during 2010. Of the four patients with turbid acellular peritoneal fluid, 75% were male and 75% were on treatment with manidipine; in all cases, the issue was resolved by suspending medication. Mean triglyceride levels were 314mg/dl. Mean triglyceride levels in 36 stable patients on peritoneal dialysis were 8.1mg/dl, with a range of 1-35mg/dl. Mean triglyceride levels in patients with and without calcium antagonist treatment were very similar, at 7.81mg/dl and 8.6mg/dl, respectively. We did not observe significant differences in terms of the type of calcium antagonist prescribed. In our experience, we believe that calcium antagonists should be considered as a cause of turbid acellular peritoneal fluid in patients on peritoneal dialysis, in particular manidipine. We do not find it useful to determine triglyceride levels in the peritoneal fluid of asymptomatic patients on treatment with calcium antagonists.

Keywords: Calcium channel blockers. Cloudy peritoneal fluid.

INTRODUCCIÓN

El líquido peritoneal turbio acelular (LPTA) de etiología no infecciosa es una entidad poco frecuente en diálisis peritoneal

(DP). Se trata de un líquido de aspecto quiloso con un elevado contenido en linfa y triglicéridos (TG), sin presencia de leucocitos. Las causas más comunes son las enfermedades neoplásicas, como linfomas, cirrosis, obstrucciones linfáticas, pancreatitis, traumatismos, síndromes nefróticos y se ha relacionado también con el uso de algunos fármacos¹⁻³. Entre los fármacos destacamos los antagonistas del calcio (AC) dihidropiridínicos, como el lecanidipino^{4,5}, el manidipino y el nifedipino^{6,7}. Es importante destacar que las series con un mayor número de casos se han comunicado en población asiática^{4,6,7} y en todas ellas se observa un aumento significativo de los TG en el LPTA^{4,6,7}.

Recientemente, entre 2008 y 2010, hemos diagnosticado en nuestro centro 4 casos de LPTA relacionado con el uso de AC. A raíz de estos casos nos planteamos los siguientes objetivos: revisar los casos de LPTA, sus características principales y su relación con el uso de AC; y estudiar la relación del tratamiento con AC y los niveles de TG en el líquido peritoneal (LP) de los pacientes prevalentes en DP.

MATERIAL Y MÉTODO

En el año 2010 se realizó una determinación de TG del efluente peritoneal de 24 horas de todos los enfermos prevalentes en DP en situación de estabilidad clínica. Se revisaron las pautas de tratamiento antihipertensivo y el uso de AC en estos pacientes. Además revisamos de forma detallada los cuatro casos diagnosticados de LPTA en nuestro centro, las exploraciones complementarias realizadas y su evolución.

CASOS CLÍNICOS Y RESULTADOS

Caso 1: varón de 60 años con enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a nefroangioesclerosis, que presentó un episodio de LPTA a los dos meses de iniciar la DP. En la analítica, la biología hepática y las amilasas fueron normales. Se realizaron cultivos microbiológicos del LP para bacterias, hongos y micobacterias, que fueron negativos. La citología para células malignas fue negativa. También se realizó una tomografía axial computarizada abdominal que fue normal. Finalmente se retiró el manidipino con resolución inmediata del cuadro.

Caso 2: varón de 41 años con ERC secundaria a nefropatía diabética, que presentó LPTA a los cuatro meses de iniciar la DP. El enfermo estaba en tratamiento con verapamilo. Las pruebas complementarias y el cultivo del líquido fueron negativos. La determinación de TG en este paciente fue de 9 mg/dl; pero el LP se normalizó con la retirada del fármaco. Creemos que la causa fue el AC, aunque no pudimos demostrar la elevación de los TG.

Caso 3: mujer de 70 años con ERC de etiología no filiada, que presentó LPTA cuatro días después de la colocación del caté-

ter de DP por laparoscopia (figura 1). Inicialmente se sospechó una lesión linfática traumática poscolocación del catéter, pero tras la retirada del manidipino desapareció el problema.

Caso 4: varón de 52 años con ERC secundaria a nefroangioesclerosis, que a los cinco meses después del inicio de la DP presentó una fuga genital y LPTA. El paciente estaba en tratamiento con manidipino. Después de la retirada del fármaco se normalizó el LP.

Es interesante destacar que en todos los pacientes el AC formaba parte de su tratamiento habitual previo al inicio de la DP.

Las características principales de los casos y los niveles de TG se resumen en la tabla 1.

En 2010 realizaron DP un total de 42 pacientes, el 69 % eran varones con una edad media de 66 años y el 69% estaban en técnica manual. El 45 % de los enfermos estaba en tratamiento con AC (50% nifedipino, 31% amlodipino, 13 % manidipino, 6% diltiazem). Disponemos de TG en LP de 24 horas en 36 enfermos. Los niveles medios de TG fueron de 8,1 mg/dl, con un intervalo entre 1 y 35 mg/dl, y la media de TG en los pacientes con o sin tratamiento con AC fue muy similar, 7,81 y 8,6 mg/dl, respectivamente. No se observaron diferencias en los niveles de TG según el tipo de AC, siendo con el manidipino algo más elevados (tabla 2).

DISCUSIÓN

Presentamos una serie de cuatro casos de LPTA asociado al tratamiento con AC, la mayor comunicada en el continente europeo. Lo más cercano al viejo continente es la serie publicada en Turquía asociada a lecanidipino, con tres pacientes⁵. Recientemente ha sido publicado un caso aislado en España asociado al uso de manidipino⁸.



Figura 1. Líquido peritoneal turbio acelular en paciente tratado con manidipino.

Tabla 1. Resumen de los cuatro casos de líquido peritoneal turbio acelular

Paciente	Tiempo en DP	TG en LPTA (mg/dl)	AC	Respuesta a la retirada del AC
Varón 60 años	2 meses	52	Manidipino	Sí
Varón 41 años	4 meses	9	Verapamilo	Sí
Mujer 70 años	4 días ^a	745	Manidipino	Sí
Varón 52 años	5 meses	452	Manidipino	Sí

^a Después de colocar catéter de DP.

AC: antagonistas del calcio; DP: diálisis peritoneal; LPTA: líquido peritoneal turbio acelular; TG: triglicéridos.

Describimos también el primer caso de LPTA asociado a verapamilo; aunque recientemente se ha publicado un caso asociado al tratamiento con otro AC no dihidropiridínico, el diltiazem⁹.

Hay que destacar la alta incidencia de casos en relación con el uso del manidipino. En nuestra serie el 75 % de los pacientes que presentaron LPTA estaban en tratamiento con este fármaco. Estos resultados son concordantes con la serie publicada por Yoshimoto et al. en 1998, donde participaron 15 hospitales de Japón con un total de 251 pacientes en DP. Estos autores describen 19 pacientes con LPTA asociado al tratamiento con AC, de los cuales el 78 % estaban con manidipino. El 42 % de los pacientes en DP que estaban en tratamiento con este fármaco presentaron LPTA⁷.

Se han publicado casos en Taiwán y Turquía de pacientes en tratamiento con lecanidipino y se ha observado que un 58 % de los pacientes tratados con este fármaco presentaron algún episodio de LPTA^{4,5}. Nosotros durante este período no hemos tenido ningún paciente en tratamiento con lecanidipino. También se han observado casos aislados de LPTA asociados a benidipino, nisoldipino y nifedipino⁷. En nuestra experiencia, a pesar de tener un 50 % de pacientes en tratamiento con nifedipino, no hemos observado ningún caso de LPTA.

Respecto al diagnóstico del LPTA, es importante realizar un diagnóstico diferencial para descartar otras causas potencialmente graves. En nuestra unidad de DP, con ya 20 años de experiencia, nunca hemos tenido un LPTA asociado a neoplasias o pancreatitis. El principal indicador de un posible LPTA asociado a AC es el aumento de la concentración de TG presentes en el LP. La media de TG en el líquido en la serie del lecanidipino fue de 128,4 mg/dl⁴. En un caso publicado recientemente relacionado con manidi-

pino los TG fueron de 119 mg/dl⁸. En nuestra serie la concentración media de TG fue de 314 mg/dl, superior a la publicada en la literatura.

Al analizar la concentración de TG en el LP de aspecto normal en nuestros pacientes, observamos que los niveles medios fueron de 8,1 mg/dl, con un intervalo entre 1 y 35 mg/dl, inferior a los niveles medios de TG en LPTA, que suelen ser superiores a 100 mg/dl^{4,8}. Hay que destacar que, al analizar los niveles de TG, fueron similares en pacientes tratados o no tratados con AC. Por tanto, el uso de AC en pacientes con LP normal no produce elevación de los TG en el LP.

Respecto a las posibles causas de este fenómeno, varios autores citan la acción de los AC en la membrana peritoneal, con un aumento de la perfusión y la función peritoneal^{10,11}, atribuida a la reducción que producen los AC de las citocinas inflamatorias^{12,13}. Los AC de tercera generación, como el manidipino, el lecanidipino, el amlodipino, el nivaldipino o el efonidipino, son capaces de bloquear tanto los canales del calcio tipo L como los de tipo T, estos últimos activos solo durante la proliferación celular. Son moléculas muy lipofílicas^{13,14}, que podrían actuar en las células musculares lisas de los vasos linfáticos del aparato digestivo dificultando el retorno linfático. La distribución geográfica con varias series de casos publicadas en Asia y muy pocos en el resto del mundo hace pensar en un factor genético y una predisposición étnica^{4,6,7}, aunque no están claras las posibles causas. Todos nuestros pacientes eran de raza caucásica.

Como conclusión, creemos que los AC deben ser considerados como causa de LPTA no infeccioso en los enfermos en DP. En nuestra experiencia el AC que con más frecuencia produjo LPTA fue el manidipino y ha de considerarse

Tabla 2. Niveles medios de triglicéridos según el tipo de antagonista del calcio

Sin AC	Nifedipino	Amlodipino	Manidipino	Diltiazem	Verapamilo
8,6 mg/dl (n = 19)	8,5 mg/dl (n = 7)	6 mg/dl (n = 5)	12 mg/dl (n = 2)	3 mg/dl (n = 1)	9 mg/dl (n = 2)

AC: antagonistas del calcio

el lercanidipino por lo descrito en las series asiáticas. Teniendo en cuenta nuestros resultados, no creemos necesaria la determinación de TG en LP de pacientes en tratamiento con AC, ya que no se observaron diferencias respecto a los pacientes no tratados ni según el tipo de AC. Retirar o limitar el uso de estos fármacos en DP no se justifica por este fenómeno. Si se presenta un episodio de LPTA, debe considerarse la retirada del fármaco implicado o cambiar el AC por otro menos lipofílico.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Teitelbaum I. Cloudy peritoneal dialysate: it's not always infection. *Contrib Nephrol* 2006;150:187-94.
- Rocklin MA, Teitelbaum I. Noninfectious causes of cloudy peritoneal dialysate. *Semin Dial* 2001;14(1):37-40.
- Coronel Díaz F. Quiloperitoneo en diálisis peritoneal. Criterios de ingreso. En: Coronel Díaz F, Fernández Fresnedo G, editores. *Algoritmos en Nefrología. Diálisis peritoneal*. Madrid: Grupo Editorial Nefrología-SEN; 2012. p. 23-4.
- Yang WS, Huang JW, Chen HW, Tsai TJ, Wu KD. Lercanidipine-induced chyloperitoneum in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008;28(6):632-6.
- Topal C, Sayarlioglu H, Dogan E, Erkoc R, Soyoral Y. Cloudy dialysate due to lercanidipine. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2997-8.
- Yoshimoto K, Saima S, Echizen H. A drug-induced turbid peritoneal dialysate in five patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1993;40(2):114-7.
- Yoshimoto K, Saima S, Nakamura Y. Dihydropyridine type calcium channel blocker-induced turbid dialysate in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1998;50(2):90-3.
- Viñolo López MC, Gutiérrez Rivas PC, Liébana Cañada A, Gil Cunqueiro JM, Merino García E. Clinical case: Peritoneal dialysis patient with cloudy peritoneal fluid following administration of calcium antagonists. *Nefrología* 2011;31(5):624.
- Ram R, Swarnalatha G, Pai BS, Rao CS, Dakshinamurthy KV. Cloudy peritoneal fluid attributable to non-dihydropyridine calcium channel blocker. *Perit Dial Int* 2012;32(1):110-1.
- Rojas-Campos E, Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR, González L, Martín-del-Campo F, González-Ortiz M, et al. Effect of oral administration of losartan, prazosin and verapamil on peritoneal solute transport in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25(6):576-82.
- Suzuki H, Inoue T, Kobayashi K, Shoda J, Nakamoto H. The newly developed calcium antagonist, azelnidipine, increases drain volume in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2006;22:18-23.
- Lamperi S, Carozzi S, Nasini MG, Capena M, Zanin T. Intraperitoneal verapamil therapy in CAPD patients with peritoneal hypopermeability. Effect on ultrafiltration. *ASAIO Trans* 1988;34(3):425-8.
- Buset N, Rodríguez-Esparragón F, Rodríguez-Pérez JC. Propiedades cardiometabólicas del manidipino: ¿más allá de la reducción de la presión arterial? *Nefrología* 2009;29(3):203-7.
- Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Drugs. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003;63(22):2449-72.