

# Beneficios clínicos de las soluciones biocompatibles de diálisis peritoneal

## *Clinical benefits of biocompatible peritoneal dialysis solutions*

Jesús Montenegro Martínez

Jefe del Servicio de Nefrología, Hospital de Galdakao, Bilbao, España

### Resumen

El fallo de la membrana peritoneal se ha atribuido a la inflamación y principalmente a la exposición crónica de las soluciones convencionales de diálisis peritoneal; por tal razón, ante la limitación en el uso a largo plazo de esta técnica dialítica se investigaron nuevas soluciones, más biocompatibles, tanto del continente (plásticos) como del contenido.

Respecto al contenido se retiraron los plásticos que llevaban cloruro de polivinilo y ftalatos, por sus efectos nocivos y la profunda huella ecológica de sus residuos. Las características críticas del contenido de las soluciones convencionales de DP vienen determinadas por su pH bajo, por la concentración de lactato, por la concentración alta de glucosa, por los productos de degradación de la glucosa y, por ende, por sus productos finales de la glicación, así como por la osmolaridad.

Los cambios introducidos en las soluciones biocompatibles sin PVC son: pH neutro, reemplazo del tampón de lactato por bicarbonato o mezcla de ambos y mínimo contenido de PDG. Dada su mayor biocompatibilidad, las nuevas soluciones afectan menos a la membrana peritoneal, ocasionan una menor inflamación peritoneal, mejoran las defensas peritoneales locales y preservan más tiempo la función renal residual. En la mayoría de los estudios observacionales se registran todos estos beneficios clínicos a través de las soluciones biocompatibles; sin embargo, en los estudios aleatorizados no se demuestran estas enormes ventajas, aunque estos últimos contienen errores. En conclusión, como experto en usar los dos tipos de soluciones durante más de 25 años, desde nuestro punto de vista debemos aconsejar la opción biocompatible porque incorporan algunos beneficios clínicos.

**Palabras clave:** Soluciones biocompatibles de diálisis peritoneal, cloruro de polivinilo (PVC), ftalatos, productos de degradación de la glucosa (PDG), inflamación, función renal residual.

<http://doi.org/10.22265/acnef.3.2.243>

### Abstract

Peritoneal membrane failure has been related to peritoneal inflammation and to chronic exposure to conventional peritoneal dialysis solutions. That is among the main limitations for long-term peritoneal dialysis. Therefore new solutions were investigated to obtain more biocompatibility, both of plasticizers and fluids.

Regarding the plasticizers, new bags are plasticizer-free without Polyvinyl chloride (PVC) and phthalates, which are less harmful and more ecological. The critical characteristics of fluids of conventional solutions are determined by their low pH, lactate concentration, high concentration of glucose, level of glucose degradation products and advanced glycation end products, and the high osmolarity.

The new PD solutions with alternative buffers have a higher pH and fewer glucose degradation products. They have been introduced in many countries and have been shown to improve peritoneal membrane health and viability. These biocompatible solutions attenuate the peritoneal membrane alterations, cause less peritoneal inflammation, improve the peritoneal defenses and preserve the residual renal function. The use of these newer solutions has been associated with some clinical benefits in the majority of observational studies, however, it is to be noted there are conflicting results regarding the favorable effects in aleatory studies (although these contain errors). In conclusion, and from my point of view having been using both solutions during 25 years, I suggest that biocompatible PD solutions should be offered to all patients.

**Keywords:** Biocompatible peritoneal dialysis solutions, inflammation, Polyvinyl chloride (PVC), phthalates, Glucose degradation products (GDP), residual renal function.

<http://doi.org/10.22265/acnef.3.2.243>



**Referenciar este artículo:** Montenegro Martínez J. Beneficios clínicos de las soluciones biocompatibles de diálisis peritoneal. Rev. Colomb. Nefrol. 2016; 3(2): 107-119.

Correspondencia: Jesús Montenegro Martínez. [jesus.montenegromartinez@gmail.com](mailto:jesus.montenegromartinez@gmail.com)

Recibido: 5 de febrero de 2016 • Aceptado: 31 de marzo de 2016



## Introducción

La membrana peritoneal no se concibió para realizar diálisis peritoneal (DP) y al darle este uso empleamos medios no naturales, como son: el catéter peritoneal y las soluciones dialíticas. El fallo de la membrana peritoneal es uno de los factores más importantes que limitan el uso de la DP a largo plazo. Desde los comienzos de la DP se han probado materiales diferentes tanto del continente de las bolsas como del contenido de las soluciones dialíticas, siempre en busca de aquellas soluciones que fueran no solo inocuas para la propia membrana peritoneal sino consiguientemente inofensivas para los enfermos. La exposición continua y crónica con soluciones convencionales, menos biocompatibles, es identificada como la causante principal del fallo de membrana peritoneal, y de la inflamación. Históricamente se adoptó el catéter de silicona por ser un material que causa menos problemas, de ahí su mayor uso. Sin embargo, las soluciones dialíticas han ido cambiando con el fin de mejorar su biocompatibilidad y hoy en día se investigan otras novedades, sobre todo en materia de agentes osmóticos.

## ¿Por qué mejorar las soluciones de diálisis peritoneal?

El uso reiterativo y crónico de las soluciones convencionales se asocia con alteraciones de la función peritoneal.

La pérdida de UF se relaciona con cambios morfológicos de la membrana peritoneal.

Los trastornos más frecuentes encontrados con el uso de las soluciones dialíticas convencionales son: pérdida de células mesoteliales, fibrosis submesotelial, vasculopatía y angiogénesis.

El fallo de membrana peritoneal limita el uso crónico de la DP, juntamente con la inflamación.

Ante esta situación se investigaba cómo demostrar o prevenir estas alteraciones.

Con este fin de proteger la membrana peritoneal y otras mejoras han aparecido las nuevas soluciones biocompatibles.

## Definición de biocompatibilidad

El doctor Alberto Ortiz<sup>1</sup>, en su obra Tratado de diálisis peritoneal, define la biocompatibilidad de una manera fisiopatológica: “una solución o material es biocompatible cuando al ponerse en contacto con la sangre o tejidos apenas causa alteraciones locales o sistémicas, sin generar una respuesta adversa del huésped”. Por tanto, las soluciones biocompatibles de DP, además de cumplir su función dialítica, deben provocar menos trastornos en la cavidad peritoneal que las soluciones dialíticas convencionales, y así mismo tampoco debe causar alteraciones en el propio organismo del enfermo, o al menos clínicamente poco significativas. Los factores que más influyen en la biocompatibilidad de las soluciones de DP son: por una parte, el continente de las bolsas, es decir, los materiales plásticos. Y por otra, el contenido: el agua, electrolitos, pH, tampones y agentes osmóticos. Las soluciones biocompatibles se desarrollaron con el fin de disminuir los efectos adversos de las soluciones convencionales<sup>2-4</sup>.

## Biocompatibilidad de los plásticos del continente de las bolsas

Los materiales de las bolsas de diálisis han evolucionado desde el vidrio, como era inicialmente el continente, hasta las bolsas de plástico que desde 1978 se fabrican incorporándoles el cloruro de polivinilo (PVC), procedimiento que aún actualmente se mantiene en la mayoría de los países que están fuera de la Unión Europea, sobre todo en América. Luego a finales de la década de los ochenta se comienza en Europa a fabricar bolsas sin PVC, y así aparece el Clear-Flex® (ahora propiedad de Baxter), y en la década de los noventa Fresenius MC consigue un material sin PVC, más biocompatible: Biofine®, que evita los ftalatos y es más ecológico.



Pero, ¿por qué se sigue usando el PVC, a pesar de haber razones ecológicas y médicas que desaconsejan su uso? Por sus propiedades mecánicas: resistente, flexible, transparente y barato, aunque ciertas propiedades químicas desaconsejan su uso, entre ellas permeabilidad alta al vapor de agua, estabilidad baja de las soluciones a largo plazo, interacción con determinados medicamentos, permeabilidad alta a los gases, poca amigabilidad con el planeta al generar CO<sub>2</sub> y ftalatos. En cambio, como aguanta temperaturas altas, facilita la esterilización por calor. Desde una visión ecológica los gobiernos debieran prohibir utilizar el uso de plásticos fabricados con PVC, al menos para esto, porque un paciente tratado con DP genera 250 kg por año de PVC, más que un paciente de hemodiálisis. La concienciación de los países nórdicos de Europa al respecto llevó a que en 2008 se otorgara el premio Nordic Ecolabelling a Fresenius Medical Care, por evitar 100 toneladas de ftalatos mediante el uso de bolsas de diálisis peritoneal sin PVC.

Desde el punto de vista médico también hay razones para prohibir el uso de PVC, ya que entre los muchos polímeros que contiene, los ftalatos son los causantes principales de la toxicidad humana<sup>5</sup>. La Unión Europea admite una parte por millón. La entrada de ftalatos a la cavidad peritoneal se calcula alrededor de 10-40 mg por paciente/año, y como se trata de esta mínima cantidad, las alteraciones se observan a largo plazo<sup>6</sup>. Las patologías más frecuentes y conocidas que pueden desencadenar los ftalatos son: mutaciones génicas, teratogénesis, te-saurismosis, atrofia testicular, alteración del transporte peritoneal y de las defensas. Por otra parte, se sabe que el monómero vinil de cloro puede desencadenar tumores, aplasias, fibrosis pulmonar y mutaciones génicas<sup>7,8</sup>.

Las características que debieran reunir los nuevos continentes plásticos, como alternativa al PVC, se reflejan en Tabla 1, según nuestro punto de vista.

En la Tabla 2 se pueden ver algunas de las dife-

rencias de los continentes, plásticos de las bolsas de DP. Esta parte de la biocompatibilidad de las soluciones es la menos tenida en cuenta, así como también muy poco estudiada, tal vez porque el proceso de la bioincompatibilidad de los plásticos y su patogénesis aparece a más largo plazo, y dada la supervivencia de la técnica y de los pacientes quizá sea un periodo de tiempo insuficiente para desarrollar la patología derivada del PVC y clínicamente aparente, pero no por ello se descarta que habrá pacientes con problemas derivados del uso del PVC.

**Tabla 1**

Características a incluir en alternativa a bolsa de PVC

• Sin plastificantes
• Estructura natural
• Impermeable al agua y gas
• Fabricación automática, coste/eficacia
• Termorresistente
• Resistente a la presión
• Flexible
• Transparente
• No tóxica
• No alérgica
• Biocompatible

**Tabla 2**

Comparación de los materiales de las bolsas

Características	PVC: Ftalatos	Clear-Flex	Biofine
Permeabilidad: gases y vapor	Sí	Baja	Muy baja
Inerte	No	Principalmente	Sí
Toxicidad	Sí	Mínima	No conocida

### Biocompatibilidad del contenido de las soluciones de diálisis peritoneal

Las características críticas del contenido de las soluciones convencionales de DP vienen determinadas por su pH bajo, por la concentración de lactato, por la concentración alta de glucosa, por los productos de degradación de la glucosa (PDG) y, por ende, por sus productos finales de la glicación (AGE) y también por la osmolaridad, muy alta comparada con la del propio organismo.



Estos factores hacen que las soluciones sean menos biocompatibles, aun cuando unos influyen más que otros, pero lo cierto es que todos juntos suman aumentando los efectos nocivos. En la Tabla 3 se puede apreciar la diferencia en la concentración de estos factores influyentes en la biocompatibilidad. Este ha sido el principal motivo del cambio de las soluciones para hacerlas más inertes.

**Tabla 3**

Comparación de la concentración de los componentes conocidos que influyen en la biocompatibilidad de las soluciones dialíticas en Europa

Tipo de solución	pH	Osmolaridad (mOsm/L)	PDG (μmol/L)	Lactato (mMol/L)	Bicarbonato (mMol/L)
Convencionales	5,5	≥350	≥200	35-40	0
Biocompatibles	≥7	≥350	≤200	0-40	2-40

### ¿Por qué los cambios en la composición de los líquidos de diálisis?

A lo largo de los años se han observado resultados no favorables con el uso de las soluciones convencionales, puestos de manifiesto primero en estudios in vitro, ex vivo y después in vivo, en experimentación animal. En los últimos años van apareciendo estudios clínicos que comparan los resultados clínicos entre ambos tipos de soluciones, y que están señalando más efectos indeseables con las soluciones estándar que con el uso de las soluciones biocompatibles. Con el tiempo en DP se advierten cambios estructurales y funcionales de la membrana peritoneal: trastornos de la microcirculación peritoneal, mayor angiogénesis, que incluso llega a la fibrosis. Estas alteraciones conducen a una mayor permeabilidad de la membrana peritoneal, o sea: aumento del transporte de solutos, disminución de ultrafiltración, hasta un fallo de la técnica dialítica. Además de estos cambios cualitativos y cuantitativos de la membrana peritoneal, atribuidos a las soluciones convencionales, según demostraciones en estudios ex vivo y en animales de experimentación, también se observa una disminución de las defensas peritoneales, un mayor

daño en los propios riñones, incluso, más inflamación sistémica.

Ya desde los comienzos de la estandarización de la DP se detectó en estudios in vitro los efectos de los líquidos convencionales sobre las defensas peritoneales<sup>9-19</sup>, y estas alteraciones que resumimos en la Tabla 4.

**Tabla 4**

Estudios in vitro sobre efectos de las soluciones estándar, convencionales, que alteran distintas facetas de las defensas peritoneales

• Disminución de la fagocitosis <sup>9-11</sup>
• Menor capacidad bactericida <sup>9,11,12</sup>
• Alteración de la quimiluminiscencia <sup>9,10</sup>
• Menor viabilidad de los leucocitos residentes <sup>10,13</sup>
• Mayor citotoxicidad <sup>13,14</sup>
• Alteraciones de los factores inflamatorios <sup>15-19</sup>

### Efectos indeseables del pH y lactado de las soluciones

Tanto el pH como el lactato también están implicados en las alteraciones de las defensas peritoneales como disminución de la capacidad fagocítica de los macrófagos que provoca una acidificación intracelular y con ello así mismo se altera la función de los neutrófilos<sup>20,21</sup>. Por otra parte, está bien documentado que ambos, pH y lactato, aumentan la citotoxicidad mesotelial<sup>22,23</sup>. Hay que tener en cuenta que los dos factores juntos aumentan los efectos adversos de estas soluciones.

### Productos de degradación de la glucosa (PDG)

La glucosa y su alta concentración no fisiológica de las soluciones provocan alteraciones a nivel local peritoneal. La absorción peritoneal de aquella aumenta los niveles de glucosa sanguínea y facilita la obesidad. Sin embargo los trastornos atribuidos a la glucosa tienen más que ver con los productos que de esta se derivan: los PDG y sus metabolitos finales (AGE). Los PDG se generan por el calor en la fase de esterilización de las so-



luciones dialíticas y los AGE por el metabolismo final de los PDG. En la Figura 1 describimos los PDG más abundantes.

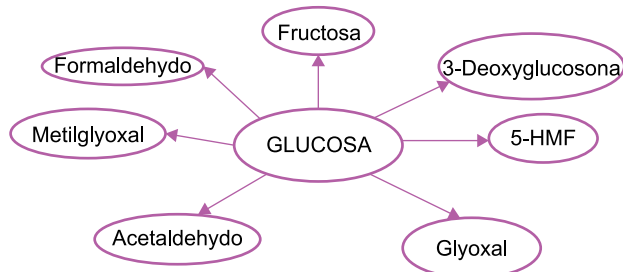


Figura 1

Principales PDG en las soluciones dialíticas usadas

La concentración de los PDG en las soluciones de diálisis varía de una solución a otra<sup>24</sup>, pero en las de tipo convencional los niveles de PDG siempre son muy superiores a los encontrados en las que son biocompatibles. Los PDG son causantes de bastantes molestias, cuando no de importantes patologías<sup>24,25</sup>, como describimos en la Tabla 5.

Tabla 5

Efectos indeseables de los PDG

• Dolor durante la infusión.
• Cambios funcionales de los monocitos y neutrófilos.
• Impiden respuesta inflamatoria.
• Producen peritonitis química, estéril.
• Frecuencia más alta de peritonitis.
• Favorecen la pérdida de ultrafiltración.
• Promover la formación de AGE.
• Deterioran la función renal residual (FRR).

¿Cómo se detectan o se sospecha la existencia de abundantes PDG en las bolsas? Una señal es el aspecto acaramelado de la solución, y debemos sospechar cuando las soluciones han estado expuestas a altas temperaturas, superiores a 38° C, sobre todo si son bolsas hipertónicas en las que es más frecuente su aparición. Si observamos ese color caramelo, como se ve en la Figura 2, nunca se debe infundir al paciente porque seguro que le provocamos una peritonitis química, irritativa por la concentración alta de PDG.



Figura 2

Bolsa izquierda con concentración muy alta de PDG presenta color acaramelado y bolsa derecha con apenas PDG

Los mecanismos patogénicos de los efectos causados por los PDG, unos son directos locales y otros son sistémicos a través de los productos finales de la glicación (AGE) derivados de los PDG. En general los PDG generan AGE, promocionan la fibrosis peritoneal, producen neovascularización peritoneal y disminuyen las defensas al debilitar la función de los macrófagos y neutrófilos. A nivel experimental se ha comprobado que los PDG causan daño mesotelial, y, además, impiden su reparación, aumentando la citotoxicidad y la apoptosis. En el desarrollo de la fibrosis peritoneal, los PDG participan activando factores inflamatorios como el  $TGF_{\beta}$  y en la neovascularización mediante el aumento del VEGF. Directamente los PDG causan daño tubular con deterioro de la FRR, acelerando la aparición de la anuria. Los AGE son más nocivos que los PDG para la membrana peritoneal, ya que el daño directo que provocan causa fibrosis submesotelial y la proliferación vascular, mediada por el aumento del VEGF<sup>24-28</sup>.

¿Se pueden atribuir a las soluciones estándar, convencionales, los resultados no satisfactorios de la DP? En gran parte, no hay ninguna duda, sobre todo observando los resultados que comparan la



evolución entre ambas soluciones. En medicina, como en la DP basta que un factor interviniente en la técnica dialítica mejore los resultados de los pacientes, para que los médicos nos esforcemos en darles a ellos lo mejor, teniendo en cuenta el coste/beneficio, y si así pensamos, debemos ir abandonando las soluciones dialíticas clásicas, menos biocompatibles.

### ¿Qué beneficios clínicos aportan las soluciones biocompatibles?

Las soluciones dialíticas con apenas PDG, con un pH normal o cerca de la normalidad, pues contienen bicarbonato o lactato pero nada de PVC, se las reconoce como soluciones biocompatibles y en general provocan menos trastornos estructurales y alteraciones funcionales de la membrana peritoneal que el uso crónico con las soluciones convencionales. Estos dos hechos determinan que su uso consiga unos resultados mejores tanto en estudios experimentales como clínicos, aunque todos sabemos que en la uremia es más difícil demostrar una evidencia clínica clara de un determinado factor, debido a que son muchos los factores intervinientes en los resultados de los enfermos con enfermedad renal avanzada y más en ya en diálisis.

### Beneficios de las soluciones biocompatibles sobre las defensas peritoneales, según estudios experimentales

Los estudios in vitro, ex vivo y también in vivo en experimentación animal muestran que los factores que conducen a trastornos estructurales de la membrana peritoneal no están tan presentes cuando los pacientes son tratados con las soluciones biocompatibles, como ocurre con las soluciones estándar. Se han analizado factores inflamatorios<sup>28-31</sup>: TNF- $\alpha$ , interleukina 6 y una menor apoptosis. Por otra parte, las soluciones biocompatibles mejoran las defensas peritoneales y se observa que están más vivas, más activas<sup>32-34</sup>. Esta mejoría funcional de las defensas locales se manifiesta también por

una menor citotoxicidad directa<sup>35,36</sup>, mejoría en la función celular con mayor viabilidad de las células residuales locales<sup>37</sup>, así como también de la fagocitosis<sup>38</sup>, en la medida en que se va observando un aumento de la quimiotaxis y de la capacidad bactericida de los macrófagos<sup>39-45</sup>.

Ya en clínica humana, los escasos estudios de biopsias de la membrana peritoneal muestran que a largo plazo hay menos cambios estructurales con las soluciones biocompatibles que con las de tipo convencional<sup>46</sup>.

### Beneficios clínicos de las soluciones biocompatibles

Los beneficios clínicos conseguidos con las soluciones biocompatibles han sido bien documentados con estudios clínicos observacionales en su mayoría y también en algunos otros aleatorizados, aunque estos muchas veces no tienen muy bien diseñados sus objetivos y duración. Los estudios observacionales ponen de manifiesto que los pacientes tratados de manera continua con las soluciones biocompatibles mantienen más tiempo la función renal residual<sup>47-50</sup>, los cambios estructurales de la membrana peritoneal y su función se observan menos alterados a largo plazo<sup>46</sup>. Los biomarcadores muestran también un estado inflamatorio menor. La tasa de peritonitis disminuye<sup>51-53</sup>, ver Figura 3, mejora el estado de nutrición y, con todo lo anterior, definitivamente se consigue un índice de mortalidad menor que con las soluciones convencionales<sup>52,53</sup>, en especial: por prolongar más tiempo la FRR como mostramos en la Figura 4.

### Las conclusiones de estudios aleatorizados y metaanálisis sobre los beneficios clínicos

Los parámetros analizados en los 20 estudios aleatorizados<sup>55-77</sup>, publicados hasta la fecha, varían de una a otra investigación, o sea: no son homogéneos; algunos se detienen en analizar un pará-



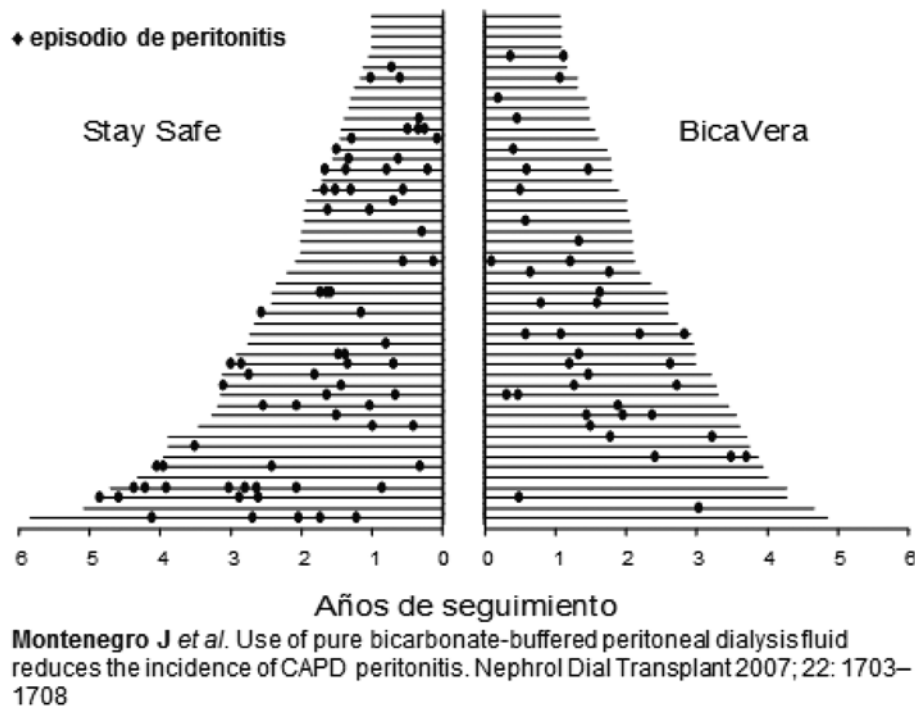


Figura 3

Ilustración que compara el índice de peritonitis con una solución biocompatible y otra no biocompatible en un estudio de cohorte con seguimiento de tres años

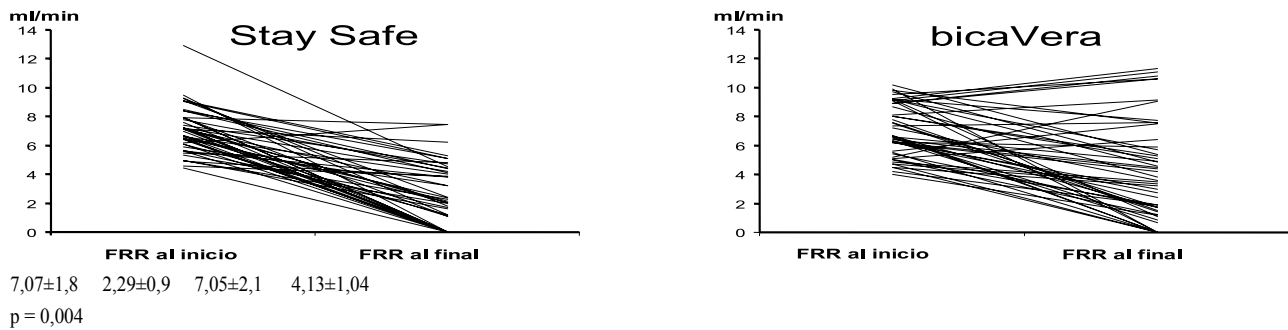


Figura 4

Función renal al inicio y al final de 3 años de seguimiento con ambas soluciones convencionales y biocompatibles<sup>53</sup>

metro determinado sin entregar datos de los otros factores intervinientes. Los objetivos de los estudios aleatorizados son distintos y esos parámetros analizados se resumen en la Tabla 6, siempre te-

niendo en cuenta la comparación de los resultados entre las soluciones convencionales y las soluciones biocompatibles. También se han revisado los resultados provenientes de los 4 metaanálisis<sup>78-81</sup>.



Tabla 6

Factores analizados en los estudios aleatorizados y el análisis en los metaanálisis

• Función renal residual.
• Volumen urinario.
• Ultrafiltración.
• Peso corporal.
• Transporte peritoneal de solutos.
• Aclaramiento peritoneal de solutos de bajo peso molecular.
• Peritonitis.
• Dolor a la infusión.
• Hospitalización.
• Fallo de la técnica dialítica.
• Eventos adversos.
• Supervivencia del paciente.

El mantenimiento de la FRR se prolonga más en DP que en hemodiálisis y, por otra parte, la FRR, a su vez, persiste aún más con las soluciones biocompatibles que con las soluciones convencionales a largo plazo. Este es un hecho bien contrastado en la mayoría de los estudios y es determinante para lograr unos resultados mejores y así conseguir mayores beneficios clínicos. En los análisis de supervivencia del paciente, de la técnica dialítica y de la FRR el tiempo medio de duración del estudio debe ser largo y no inferior a dos años. Así, los estudios desarrollados durante dos años encuentran que las soluciones biocompatibles prolongan y mantienen significativamente más tiempo la FRR que las soluciones menos biocompatibles, convencionales. Por otra parte, los estudios con menos de dos años de duración observan pocas diferencias en el mantenimiento de la FRR entre ambas soluciones. En general, casi todos los trabajos señalan mayor volumen urinario, hecho importante en la DP, lo cual compensa la menor ultrafiltración que otros estudios revelan.

Respecto al número de episodios de peritonitis pocas investigaciones encuentran diferencias significativas. Pero volvemos a lo mismo que pasaba con la FRR: en aquellos estudios cuya duración es inferior o igual a un año, los resultados son seme-

jantes. Debemos tener en cuenta que para analizar la prevalencia de peritonitis deben ser periodos más largos, y nunca inferiores a dos años desde nuestro punto de vista. Estos fallos de diseño del estudio, en cuanto a la duración del tiempo analizado, hacen también que no se encuentren diferencias en la supervivencia de los pacientes, porque el tiempo analizado es corto. Pero si la FRR dura más tiempo, y la Función Renal residual está relacionada con la mortalidad de los pacientes, es lógico pensar que la supervivencia sea mayor con las soluciones biocompatibles. Y este factor del tiempo sirve para los otros parámetros estudiados, como son: hospitalización, transporte peritoneal, fallo de la técnica o cualquier otro evento. Los dos estudios<sup>64,73</sup> que han causado mayor impacto concluyen resultados diferentes cuando comparan los dos tipos de soluciones dialíticas. Pero si uno analiza con detenimiento el diseño, el mantenimiento en el tiempo con la misma solución y la FRR al inicio del estudio, también encuentra diferencias, que puede que sean las que marquen las variaciones en los resultados.

### Crítica a los estudios aleatorizados

En DP es difícil llevar a cabo estudios controlados y aleatorizados porque cualquier parámetro como principal objetivo a analizar va a depender de otros factores intervinientes. Para llevar a cabo un estudio bien diseñado con pacientes incidentes y analizando los beneficios clínicos con una duración no inferior a dos años, nos vamos a encontrar con muchas dificultades. El primer obstáculo es el reclutamiento de pacientes que necesariamente es un número muy alto. Reclutar mil o más pacientes es difícil y muy costoso. Los pacientes para este tipo de investigaciones tienen que hacer mayores esfuerzos que en otros estudios, donde solo se analizan los efectos de un medicamento. Por otra parte, las deserciones son muy altas, tal vez superiores a otros estudios que no tienen tantos factores de abandono de la técnica dialítica. En DP esta dejación es importante y en general es debido al tras-



plante renal, al cambio de técnica dialítica y a una mortalidad elevada. Por todo ello, los estudios que comparan los resultados con uno u otro tipo de soluciones dialíticas son escasos, con pocos pacientes, en general un número inferior a 100, y tienen menos de un año o utilizan metodologías distintas. De esta manera el poder estadístico se debilita a tal punto que no es insuficiente para detectar diferencias significativas entre ambas soluciones.

### Deben ser las soluciones biocompatibles las soluciones rutinarias

Entonces, sin una evidencia totalmente certera, ¿debemos usar de rutina las soluciones biocompatibles? Describas las limitaciones de los estudios aleatorizados, ¿se puede hacer caso al estudio mejor diseñado y dirigido, como es *balANZ*?<sup>64,68</sup>. Y sin una evidencia total ¿se puede intentar el coste/beneficio? Nosotros decimos sí. Miremos un momento la historia de la diálisis, donde se han impuesto experiencias sin previa evidencia, solo porque se consideraba un avance tecnológico para mejorar resultados. Véanse ejemplos: cambio a bicarbonato en HD, cambio de la hemodiálisis estándar a la hemodiafiltración, incluso la HDF *on line*, dializadores de alto flujo, cicladoras para DP, etc. En nuestra opinión, aunque la evidencia de los beneficios clínicos está llegando paulatinamente, las soluciones biocompatibles, con biocompatibilidad tanto del continente como del contenido, deben ser las soluciones dialíticas rutinarias. Y esto lo decimos quienes llevamos más de 10 años usándolas y comprobando los beneficios clínicos, aunque todavía haya muchas preguntas al respecto y sean pocas las respuestas de momento; pero ya vamos conociendo cómo es la afectación de la membrana peritoneal con las soluciones biocompatibles cuando se compara con las soluciones convencionales<sup>46</sup>.

### Conclusiones

Las soluciones biocompatibles aportan una me-

joría clínica en determinados aspectos: inflamación y defensas peritoneales, lo que puede explicar menos peritonitis.

Los pacientes dializados con estas soluciones biocompatibles están mejor nutridos y menos inflamados

Estos pacientes preservan mejor la función renal residual.

La menor mortalidad con soluciones más biocompatibles se puede explicar por todos los beneficios clínicos conseguidos con ellas.

Hay muchas aportaciones de la investigación básica, pero ya también se conocen suficientes beneficios clínicos para que todos los pacientes deban ser dializados con soluciones biocompatibles y esta biocompatibilidad debe estar presente, tanto en el continente como en el contenido.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.



## Referencias bibliográficas

1. Ortiz A. Sistemas y soluciones de diálisis peritoneal. En: Montenegro J, Correa-Rotter R, Riella M. C, editores. Tratado de diálisis peritoneal, 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2015. pp. 129-142.
2. Jorres A, Topley N, Gahl GM. Biocompatibility of peritoneal dialysis fluids. *Int J Artif Organs*. 1992; 15: 79-83.
3. Montenegro J. Does a 'biocompatible' peritoneal dialysis fluid improve survival compared with a standard fluid? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Jan; 2(1): 14-5.
4. Garcia-Lopez E, Lindholm B, Davies S. An update on peritoneal dialysis solutions. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Feb; 8(4): 224-33.
5. Nässberger L, Arbin A, Östelius J. Exposure of patients to phthalates from polyvinyl chloride tubes and bags during dialysis. *Nephron*. 1987; 45: 286-90.
6. Mettang T, Thomas S, Kiefer T, Fischer FP, Kuhlmann U, Wodarz R, et al. The fate of leached di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in patients undergoing CAPD treatment. *Perit Dial Int*. 1996; 16: 58-62.
7. Fischer F-P, Machleidt C, Rettenmeier AW, Kuhlmann U, Mettang T. Plasticizers and inhibition of leukocyte function in vitro. *Perit Dial Int*. 1998; 18: 620-5.
8. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM, et al. Influence of plasticizer-free CAPD bags and tubings on serum, urine, and dialysate levels of phthalic acid esters in CAPD patients. *Perit Dial Int*. 2000 Jan-Feb; 20(1): 80-84.
9. Duwe AK, Vas SI, Weatherhead JW. Effects of the composition of peritoneal dialysis fluid on chemiluminescence, phagocytosis, and bactericidal activity in vitro. *Infect Immun*. 1981 Jul; 33(1): 130-5.
10. Alobaidi HM, Coles GA, Davies M, Lloyd D. Host defence in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the effect of the dialysate on phagocyte function. *Nephrol Dial Transplant*. 1986; 1(1): 16-2.
11. Dobos GJ, André M, Böhler J, Norgauer J, et al. Inhibition of C5a-induced actin polymerization, chemotaxis, and phagocytosis of human polymorphonuclear neutrophils incubated in a glucose-based dialysis solution. *Adv Perit Dial*. 1993; 9: 307-11.
12. Van Bronswijk H, Verbrugh HA, Heezius HC, van der Meulen J, Oe PL, Verhoef J. Dialysis fluids and local host resistance in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988 Jun; 7(3): 368-73.
13. Mortier S, Lameire NH, De Vriese AS. The effects of peritoneal dialysis solutions on peritoneal host defense. *Perit Dial Int*. 2004 Mar-Apr; 24(2): 123-38.
14. Kaupke CJ, Zhang J, Rajpoot D, Wang J, Zhou XJ, Vaziri ND. Effects of conventional peritoneal dialysates on leukocyte adhesion and CD11b, CD18 and CD14 expression. *Kidney Int*. 1996 Nov; 50(5): 1676-8.
15. Steinhauer HB, Brugger U, Atmanspacher R, Lubrich-Birkner I, Schollmeyer P. Effect of CAPD dialysate on the release of eicosanoids and cytokines from human peritoneal macrophages. *Adv Perit Dial*. 1992; 8: 47-52.
16. Jörres A, Topley N, Witowski J, Liberek T, Gahl GM. Impact of peritoneal dialysis solutions on peritoneal immune defense. *Perit Dial Int*. 1993; 13 Suppl 2: S291-4.
17. Topley N, Jörres A, Luttmann W, et al. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: induction by IL-1 beta and TNF alpha. *Kidney Int*. 1993 Jan; 43(1): 226-33.
18. Witowski J, Topley N, Jörres A, Liberek T, Coles GA, Williams JD. Effect of lactate-buffered peritoneal dialysis fluids on human peritoneal mesothelial cell interleukin-6 and prostaglandin synthesis. *Kidney Int*. 1995 Jan; 47(1): 283-93.
19. Douvdevani A, Rapoport J, Konforty A, Yulzari R, Moran A, Chaimovitz C. Intracellular acidification mediates the inhibitory effect of peritoneal dialysate on peritoneal macrophages. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Aug; 6(2): 207-13.
20. Kocyigit I, Unal A, Gungor O, et al. Effects of dialysis solution on the cardiovascular function in peritoneal dialysis patients. *Intern Med*. 2015; 54(1): 3-10.
21. Topley N, Kaur D, Petersen MM, Jörres A, Passlick-Deetjen J, Coles GA, Williams JD. Biocompatibility of bicarbonate buffered peritoneal dialysis fluids: influence on mesothelial cell and neutrophil function. *Kidney Int*. 1996 May; 49(5): 1447-56.
22. Ogata S, Naito T, Yorioka N, Kiribayashi K, Kuratsune M, Kohno N. Effect of lactate and bicarbonate on human peritoneal mesothelial cells, fibroblasts and vascular endothelial cells, and the role of basic fibroblast growth factor. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Nov; 19(11): 2831-7.
23. De Fijter CW, Verbrugh HA, Peters ED, et al. In vivo exposure to the currently available peritoneal dialysis fluids decreases the function of peritoneal macrophages in CAPD. *Clin Nephrol*. 1993 Feb; 39(2): 75-80.



24. Himmele R, Jensen L, Fenn D, Ho CH, Sawin DA, Diaz-Buxo JA. A new neutral-pH low-GDP peritoneal dialysis fluid. *Perit Dial Int.* 2012 Jul-Aug; 32(4): 444-52.
25. Erixon M, Wieslander A, Lindén T, et al. How to avoid glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. *Perit Dial Int.* 2006 Jul-Aug; 26(4): 490-7.
26. Perl J, Nessim SJ, Bargman JM. The biocompatibility of neutral pH, low-GDP peritoneal dialysis solutions: benefit at bench, bedside, or both? *Kidney Int.* 2011 Apr; 79(8): 814-24.
27. Carozzi S, Nasini MG, Schelotto C, Caviglia PM, Santoni O, Pietrucci A. A biocompatibility study on peritoneal dialysis solution bags for CAPD. *Adv Perit Dial.* 1993; 9: 138-42.
28. Kristensen SR, Pedersen FB Cytotoxicity testing of two CAPD dialysis fluids in a model system of quiescent fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant.* 1993; 8(2): 163-7.
29. Jörres A, Gahl GM, Topley N, et al. In-vitro biocompatibility of alternative CAPD fluids; comparison of bicarbonate-buffered and glucose-polymer-based solutions. *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9(7): 785-90.
30. Sundaram S, Cendoroglo M, Cooker LA, Jaber BL, Faict D, Holmes CJ, Pereira BJ. Effect of two-chambered bicarbonate lactate-buffered peritoneal dialysis fluids on peripheral blood mononuclear cell and polymorphonuclear cell function in vitro. *Am J Kidney Dis.* 1997 Nov; 30(5): 680-9.
31. Plum J, Lordnejad MR, Grabensee B. Effect of alternative peritoneal dialysis solutions on cell viability, B apoptosis/necrosis and cytokine expression in human monocytes. *Kidney Int.* 1998 Jul; 54(1): 224-35. Erratum in: *Kidney Int* 1998 Aug; 54(2): 677.
32. Topley N, Mackenzie R, Petersen MM, et al. In vitro testing of a potentially biocompatible continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid. *Nephrol Dial Transplant.* 1991; 6(8): 574-8.
33. Dobos GJ, Böhler J, Kuhlmann J, et al. Bicarbonate-based dialysis solution preserves granulocyte functions. *Perit Dial Int.* 1994; 14(4): 366-70.
34. Fischer FP, Schenk U, Kiefer T, et al. In vitro effects of bicarbonate-versus lactate-buffered continuous ambulatory peritoneal dialysis fluids on peritoneal macrophage function. *Am J Kidney Dis.* 1995 Dec; 26(6): 924-33.
35. Di Paolo N, Garosi G, Petrini G, Traversari L, Rossi P. Peritoneal dialysis solution biocompatibility testing in animals. *Perit Dial Int.* 1995; 15(7Suppl): S61-9; discussion S69-70.
36. Jörres A, Bender TO, Finn A, et al. Biocompatibility and buffers: effect of bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids on peritoneal cell function. *Kidney Int.* 1998 Dec; 54(6): 2184-93.
37. Lage C, Pischetsrieder M, Aufricht C, Jörres A, Schilling H, Passlick-Deetjen J. First in vitro and in vivo experiences with Stay-Safe Balance, a pH-neutral solution in a dual-chambered bag. *Perit Dial Int.* 2000; 20Suppl 5: S28-32.
38. Witowski J, Wisniewska J, Korybalska K, et al. Prolonged exposure to glucose degradation products impairs viability and function of human peritoneal mesothelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Nov; 12(11): 2434-41.
39. Catalán MP, Reyero A, Egido J, Ortiz A. Acceleration of neutrophil apoptosis by glucose-containing peritoneal dialysis solutions: role of caspases. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Nov; 12(11): 2442-9.
40. Fusshoeller A, Baehr J, Grabensee B, Plum J Biocompatibility of a bicarbonate/lactate-buffered PD fluid tested with a double-chamber cell culture system. *Perit Dial Int.* 2005 Jul-Aug; 25(4): 387-9.
41. Musi B, Braide M, Carlsson O, et al. Biocompatibility of peritoneal dialysis fluids: long-term exposure of nonuremic rats. *Perit Dial Int.* 2004 Jan-Feb; 24(1): 37-47.
42. Gotloib L, Wajsbrot V, Shostak A, Kushnier R. Population analysis of mesothelium in situ and in vivo exposed to bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluid. *Nephron.* 1996; 73(2): 219-27.
43. MacKenzie RK, Holmes CJ, Moseley A, et al. Bicarbonate/lactate-and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids improve ex vivo peritoneal macrophage TNF $\alpha$  secretion. *J. Am Soc Nephrol.* 1998 Aug; 9(8): 1499-506.
44. Mortier S, De Vriese AS, McLoughlin RM, et al. Effects of conventional and new peritoneal dialysis fluids on leukocyte recruitment in the rat peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol.* 2003 May; 14(5): 1296-306.
45. Fernandez-Perpen A, Perez-Lozano ML, Bajo MA, et al. Influence of bicarbonate/low-GDP peritoneal dialysis fluid (BicaVera) on in vitro and ex vivo epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *Perit Dial Int.* 2012 May-Jun; 32(3): 292-304.
46. Del Peso G, Fernandez-Perpen RS, et al. Biocompatible Dialysis solutions preserve peritoneal mesothelial cell and vessel wall integrity. A case control study on human biopsies. *Perit Dial Int* 2016; 36(2): 129-134.
47. Del Peso G, Bajo MA. Do biocompatible solutions better protect residual renal function than conventional solutions used in peritoneal dialysis? *Nefrologia.* 2008; 28Suppl 2: 30-1.



48. Nongnuch A, Assanatham M, Panorchan K, Davenport A. Strategies for preserving residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Clin Kidney J*. 2015 Apr; 8(2): 202-11.
49. Sejoong Kim, Jieun Oh, Suhnggwon Kim, et al. Benefits of biocompatible PD fluid for preservation of residual renal function in incident CAPD patients: a 1-year study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(9): 2899-290.
50. Montenegro J, Saracho RM, Martinez IM, Muñoz RI, Ocharan JJ, Valladares E. Long-term clinical experience with pure bicarbonate peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int*. 2006 Jan-Feb; 26(1): 89-94.
51. Lee HY, Choi HY, Park HC, et al. Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct; 21(10): 2893-9.
52. Ahmad S, Sehmi JS, Ahmad-Zakhi KH, Clemenger M, Levy JB, Brown EA. Impact of new dialysis solutions on peritonitis rates. *KidneyInt Suppl*. 2006 Nov; (103): S63-6.
53. Montenegro J, Saracho R, Gallardo I, Martinez I, Muñoz R, Quintanilla N. Use of pure bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluid reduces the incidence of CAPD peritonitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jun; 22(6): 1703-8.
54. Furkert J, Zeier M, Schwenger V. Effects of peritoneal dialysis solutions low in GDPs on peritonitis and exit-site infection rates. *Perit Dial Int*. 2008 Nov-Dec; 28(6): 637-40.
55. Choi HY, Kim DK, Lee TH, et al. The clinical usefulness of peritoneal dialysis fluids with neutral pH and low glucose degradation product concentration: an open randomized prospective trial. *Perit Dial Int* 2008; 28: 174-182.
56. Coles GA, O'Donoghue DJ, Pritchard N, et al. A controlled trial of two bicarbonate-containing dialysis fluids for CAPD--final report. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 3165-3171.
57. Cooker LA, Luneburg P, Holmes CJ, et al. On behalf of the Bicarbonate/Lactate study group. Interleukin-6 levels decrease in effluent from patients dialyzed with bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int*. 2001; 21: S102-S107.
58. Fan SL, Pile T, Punzalan S, et al. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney Int*. 2008; 73: 200-206.
59. Feriani M, Kirchgessner J, La Greca G, et al. Randomized long-term evaluation of bicarbonate-buffered CAPD solution. *Kidney Int*. 1998; 54: 1731-1738.
60. Fernandez-Perpen A, Perez-Lozano ML, Bajo MA, et al. Influence of bicarbonate/low-GDP peritoneal dialysis fluid (bicavera) on in vitro and ex vivo epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *Perit Dial Int*. 2012; 32: 292-304.
61. Fusshoeller A, Plail M, Grabensee B, et al. Biocompatibility pattern of a bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluid in APD: a prospective, randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2101-2106.
62. Haag-Weber M, Kramer R, Haake R, et al. Low-GDP fluid (Gambrosol trio) attenuates decline of residual renal function in PD patients: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 2288-2296.
63. Haas S, Schmitt CP, Arbeiter K, et al. Improved acidosis correction and recovery of mesothelial cell mass with neutral-pH bicarbonate dialysis solution among children undergoing automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2632-2638.
64. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1097-1107.
65. Kim S, Oh J, Chung W, et al. Benefits of biocompatible PD fluid for preservation of residual renal function in incident CAPD patients: a 1-year study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2899-2908.
66. Kim SG, Kim S, Hwang YH, et al. Could solutions low in glucose degradation products preserve residual renal function in incident peritoneal dialysis patients? A 1-year multicenter prospective randomized controlled trial (Balnet Study). *Perit Dial Int*. 2008; 28(Suppl 3): S117-S122.
67. Kim SJOJ, Chung WK, Oh KH, et al. Effect of biocompatible PD fluid on preservation of residual renal function incident CAPD patients: two-year extended follow-up study. *Nephrol Dial Transplant Plus*. 2010; 3: III175-III176.
68. Lai KN, Lam MF, Leung JC, et al. A study of the clinical and biochemical profile of peritoneal dialysis fluid low in glucose degradation products. *Perit Dial Int*. 2012; 32: 280-291.
69. Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, et al. Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int*. 1998; 53: 1061-1067.
70. Pajek J, Kveder R, Bren A, et al. Short-term effects of bicarbonate/lactate-buffered and conventional lactate-buffered dialysis solutions on peritoneal ultrafiltration: a comparative crossover study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1617-1625.



71. Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, et al. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int.* 2001; 59: 348-357.
72. Rippe B, Wieslander A, Musi B. Long-term results with low glucose degradation product content in peritoneal dialysis fluids. *Contrib Nephrol.* 2003; 140: 47-55.
73. Srivastava S, Hildebrand S, Fan SL. Long-term follow-up of patients randomized to biocompatible or conventional peritoneal dialysis solutions show no difference in peritonitis or technique survival. *Kidney Int.* 2011; 80: 986-991.
74. Szeto CCK, Lam C, Leung C, et al. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products - a 1-year randomized control trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 552-559.
75. Tranaeus A. A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution--clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. *Perit Dial Int.* 2000; 20: 516-523.
76. Williams JD, Topley N, Craig KJ, et al. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *KidneyInt.* 2004; 66: 408-418.
77. Bajo MA, Perez-Lozano ML, Albar-Vizcaino P, et al. Low-GDP peritoneal dialysis fluid ('balance') has less impact in vitro and ex vivo on epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) of mesothelial cells than a standard fluid. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 282-291.
78. Cho Y, Johnson DW, Badve SV, et al. The impact of neutral-pH peritoneal dialysates with reduced glucose degradation products on clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2013; 84: 969-979.
79. Cho Y, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF, Badve SV, Wiggins KJ. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 27; 3: CD007554.
80. Yohanna S, Alkatheeri AM, Brimble SK, et al. Effect of Neutral-pH, Low-Glucose Degradation Product Peritoneal Dialysis Solutions on Residual Renal Function, Urine Volume, and Ultrafiltration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Jun 5. pii: CJN.05410514.
81. Wang J, Zhu N, Yuan W. Effect of neutral pH and low-glucose degradation product-containing peritoneal dialysis solution on residual renal function in peritoneal dialysis patients: a meta-analysis. *Nephron.* 2015; 129(3): 155-63.