

Biocompatibilidad en diálisis peritoneal

A. M. Cueto-Manzano y R. Correa-Rotter

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México, D. F., México.

La diálisis peritoneal (DP) es actualmente una forma bien establecida de terapia substitutiva de la función renal. En los últimos años, esta modalidad dialítica ha crecido en mayor proporción que la hemodiálisis y el trasplante renal, y en países como México, la inmensa mayoría de pacientes en diálisis crónica se encuentran en DP¹. Su crecimiento ha sido aún más sorprendente si se considera que al inicio se desconocían muchos aspectos de ultraestructura y fisiología de la membrana peritoneal.

La membrana peritoneal (MP), cuando se somete a diálisis continua, puede presentar cambios reactivos en respuesta a un ambiente diferente al natural, los cuales afectan a todas sus líneas celulares (mesotelio, fibroblastos, leucocitos, endotelio), a las membranas basales de los vasos sanguíneos y al tejido intersticial². El espectro de lesiones secundarias a este procedimiento es amplio²⁻⁵ y puede llegar hasta el hallazgo histopatológico típico de la DP llamado «desierto acelular» (que consiste básicamente en una escasa población mesotelial y gran depósito de fibras colágenas en el intersticio), cuya aparición es más frecuente en relación a peritonitis⁶. Es muy probable que estos cambios anatómicos tengan traducción en la magnitud y la velocidad del transporte de solutos y líquido a través de la MP, lo que, aunado a los cambios funcionales que provoca el contacto de la solución de diálisis (SD), comprometería notablemente la viabilidad y función de dicha membrana. No obstante lo anterior, algunos estudios longitudinales no han mostrado alteraciones significativas en la capacidad de diálisis y ultrafiltración de la delicada MP a través del tiempo⁷⁻¹¹. Con el advenimiento de los sistemas de desconexión se ha logrado disminuir significativa-

mente la incidencia de peritonitis¹²⁻¹⁴, hecho que ha tenido un impacto favorable en la sobrevida de la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Una vez controlado el efecto de la peritonitis sobre la membrana peritoneal, es esperable que se incremente la duración de la DP como método de sustitución de la función renal y que aparezcan de manera más clara los efectos del dializado *per se* sobre la viabilidad, la función y el transporte peritoneal.

A pesar de que se han conocido con anterioridad los cambios en la MP secundarios a la diálisis crónica y su posible relación con los componentes de la SD y/o con la peritonitis, no ha sido sino hasta los últimos años que se ha prestado interés en la compatibilidad del dializado con las funciones y la vida misma de las células residentes en el peritoneo.

Células residentes peritoneales

La cavidad peritoneal, que contiene las vísceras abdominales, representa la más grande cavidad serosa en el cuerpo. Está recubierta por una membrana delgada y translúcida, el peritoneo, la cual cubre la superficie interna de la pared abdominal (peritoneo parietal) y la mayoría de las vísceras (peritoneo visceral). Esta formación tisular, embriológicamente derivada del mesénquima, se pliega durante el desarrollo fetal y forma el omento mayor y el mesenterio, los cuales poseen un revestimiento mesotelial de espesor monocelular en sus dos caras lumbinales¹⁵. La membrana peritoneal constituye la barrera que deben atravesar los solutos y el líquido durante la diálisis peritoneal. Sus principales componentes son el mesotelio y el estroma submesotelial; este último se compone a su vez de tejido areolar, fibras colágenas y elásticas entrelazadas, así como de una pequeña población celular (fibroblastos, células mastoides y macrófagos) y de células endoteliales de los vasos peritoneales¹⁶. Las células encargadas de la primera línea de defensa constituyen una población muy im-

Correspondencia: Dr. Ricardo Correa-Rotter.
Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga N.º. 15, Delegación Tlalpan.
CP 14000, México D. F., México.

portante en la resistencia a la peritonitis infecciosa. En sujetos normales, la cavidad peritoneal contiene menos de 50 ml de líquido con 7-12 millones de células; la cuenta diferencial de éstas consiste en ~ 90 % mononucleares (MNC), 5-10 % linfocitos y < 5 % neutrófilos polimorfonucleares (PMN) ^{17, 18}. En pacientes sometidos a DP aguda o crónica sin peritonitis, las cuentas de leucocitos (en 1 a 3 L de SD) varían de < 1 millón a 45 millones, con diferenciales variables, aunque en general las cuentas porcentuales de las subpoblaciones celulares son similares a las de sujetos normales ¹⁷⁻¹⁹. El tipo celular de leucocito más frecuente en el dializado de pacientes en DPCA es el macrófago (PMØ). Los monocitos arriban a la cavidad peritoneal a partir de la circulación, en respuesta a varios estímulos dentro de la misma, convirtiéndose en los PMØ que luego se encuentran en el dializado ¹⁶.

Los polimorfonucleares (PMN) adquieren un papel preponderante durante la peritonitis, situación en la que se convierten en el tipo celular más abundante ¹⁶.

Cada una de las células arriba mencionadas puede verse importantemente afectada en su viabilidad y en su función al interactuar con la SD. El líquido de diálisis es producido por varias compañías farmacéuticas, aunque las concentraciones de sus constituyentes son similares en general. Sorprendentemente, hasta hace algunos años su composición era similar a la que usara Boen hace alrededor de 40 años ²⁰ (tabla I). Los dializados comerciales actuales tienen pH áci-

Tabla I. Composición del líquido de diálisis peritoneal.

Constituyentes	Boen ²⁰	Soluciones comerciales
Na ⁺ (mM/L)	134	132-135
K ⁺ (mM/L)		0-2
Ca ⁺⁺ (mM/L)	1,5	1,25-1,75
Mg ⁺⁺ (mM/L)	0,75	0,25-0,75
Cl ⁻ (mM/L)	107,5	95-106
Acetato (mM/L)	35	
Lactato (mM/L)		35-40
Glucosa (g/dL)	2,0 y más	1,5-4,25

do, contienen lactato como amortiguador, glucosa a diferentes concentraciones como agente osmótico y son esterilizados en autoclave. Hasta el momento se siguen produciendo en esta forma porque los dializados con mezclas de bicarbonato, calcio, magnesio y glucosa son difíciles de preparar, esterilizar y almacenar, puesto que, debido a su alto pH, durante la esterilización con autoclave el calcio y el magnesio precipitan como carbonatos y la glucosa se carameliza.

En esta revisión nos referiremos a algunos de los estudios de biocompatibilidad realizados en los diferentes tipos de poblaciones celulares de la cavidad peritoneal. El interés inicial en la biocompatibilidad del líquido de diálisis surgió por la alteración de los mecanismos de defensa durante los episodios de peritonitis, por lo que la mayoría de los estudios se realizaron inicialmente en leucocitos. No obstante, en años recientes la investigación de los efectos del dializado sobre las demás líneas celulares peritoneales ha cobrado gran interés, y los conocimientos adquiridos en esta materia han sido muy importantes. En la tabla II se muestran los principales efectos del dializado comercial sobre cada tipo celular peritoneal.

I. Estudios de biocompatibilidad en leucocitos

La primera acción de la SD al entrar en la cavidad abdominal es diluir no sólo las cuentas de leucocitos, sino también todos los demás aspectos relacionados con los mecanismos de defensa del huésped ^{21, 22}, pero un efecto aún más importante es que altera la viabilidad y la función de los leucocitos.

Uno de los primeros estudios sobre el efecto del dializado peritoneal en dicha viabilidad y función celular fue el de Duwe y colaboradores ²³, quienes demostraron que el dializado «fresco» (dializado que aun no ha sido infundido en la cavidad peritoneal) inhibe la función de los leucocitos de sangre periférica. Ellos mostraron además dos hallazgos interesantes cuando se infundía una SD fresca en la cavidad peritoneal: a) los dializados comerciales estudiados tenían un pH inicial entre 5,2 y 5,5, que ascendía aproximadamente a 7 en 30 minutos y luego tendía a equilibrarse en 7,2 al cabo de una hora; b) utilizando un dializado comercial con glucosa monohidratada al 4,25 %, la osmolalidad del dializado tendía a disminuir más lentamente, e inclusive no alcanzaba niveles fisiológicos al cabo de 5 horas de estancia en cavidad. Otros estudios han demostrado que los macrófagos peritoneales también son inhibidos por el dializado ^{18, 19, 24, 25}. Se han informado varios cambios morfológicos en PMØ peritoneales y de sangre periférica incubados en SD, tales como: heterogeneidad en el tamaño celular, cambios nucleares y citolíticos y variabilidad en la actividad de la esterasa citoplasmática ¹⁸. Los neutrófilos pueden mostrar cambios estructurales después de haber sido expuestos tan sólo 30 minutos a SD peritoneal ²⁶. A mayor exposición parece haber mayor pérdida de la viabilidad celular (siendo los neutrófilos más susceptibles que los PMØ) ²⁷. Se ha demostrado una gran depresión de la fagocitosis en PMØ expuestos tan sólo 15 minutos al dializado peritoneal ²⁷. La actividad bactericida de los PMN y los PMØ está directamente relacionada

Tabla II. Principales efectos del dializado comercial *fresco* en las células peritoneales.

PMN	PMØ	Fibroblasto	Mesotelio
Citotoxicidad ↓ Explosión respiratoria ↓ Fagocitosis ↓ Liberación LTB ₄	Citotoxicidad ↓ Explosión respiratoria ↓ Fagocitosis ↓ Liberación TNFα	Citotoxicidad ↑ Síntesis colágena	Citotoxicidad ↑ Síntesis colágena ↓ Liberación IL-1β IL-6, 6-ceto-PGF _{1α}

PMN: Polimorfonuclear; PMØ: Macrófago.

con la llamada explosión respiratoria, que es la formación de radicales de oxígeno por la célula después de su activación. Esta actividad bactericida puede ser medida como la captación de oxígeno, generación de superóxido y quimioluminiscencia, las cuales son notablemente inhibidas por la SD ^{19, 23, 25}. Un hallazgo interesante y a la vez inquietante es que basten tan sólo 5 minutos de exposición para suprimir la producción de superóxido por los neutrófilos²⁸.

En la búsqueda de los factores presentes en la SD que condicionan estas alteraciones en las células fagocíticas se ha demostrado *in vivo* que los líquidos drenados de pacientes en DP que han permanecido 1-1,5 h. en la cavidad peritoneal inhiben significativamente la fagocitosis y la quimioluminiscencia de los leucocitos; no así los que han permanecido por 8 o 15 h. en la cavidad ^{24, 25}. Esto sugeriría que en los dializados con tiempos de estancia de cuando menos 8 h. han sido removidos o ha disminuido el efecto de los posibles factores involucrados en la inhibición de la función leucocitaria. Puesto que fueron los primeros factores en hacerse evidentes, el pH, las concentraciones de lactato y la osmolalidad de los dializados fueron inicialmente estudiados en su posible papel inhibitorio de la función fagocítica. Se ha observado en células peritoneales de ratas urémicas y controles que la osmolalidad y el pH de los dializados comerciales inhiben significativamente la viabilidad celular ²⁹. En PMN humanos, aparentemente la alta concentración de D-glucosa ≥ 2,7 %, independientemente de la osmolalidad del dializado, causa citotoxicidad significativa³⁰, mientras que la L-glucosa o el D-manitol (con pesos moleculares idénticos que la D-glucosa) no ocasionan esta alteración. Asimismo, en PMN humanos, SD con pH de 5,2 y niveles de lactato ≥ 20 mM (similares a las de los dializados comerciales) inhiben significativamente, y en forma aditiva, la viabilidad, la fagocitosis³⁰ y la activación de la explosión respiratoria^{28, 31}, a pesar de tener una concentración de glucosa de 1,36 % (la mínima concentración de glucosa de los dializados disponibles comercialmente). Lo anterior no ocurre cuando la SD tiene pH neutro (7,3) o si carece de lactato. Los dializados con pH ácidos y niveles altos

de lactato causan una inmediata (en ~ 2.5 minutos) y marcada disminución del pH intracelular de PMN humanos³⁰. La NADPH oxidasa juega un papel muy importante en la explosión respiratoria de los fagocitos y es extremadamente sensible a los cambios de pH ³¹. Lo anterior sugiere que, aun en los dializados isosmolales, los fenómenos inhibitorios de la explosión respiratoria y generación de superóxido pudieran estar relacionados con la inhibición de la NADPH al disminuir el pH intracelular. En la actividad clínica esto es importante, puesto que si el equilibrio de pH tarda 15-30 minutos en realizarse²³, la inhibición de la función fagocítica y bactericida en un tiempo menor ²⁸ podría predisponer seriamente a infección.

Por otro lado, la esterilización por calor durante la fabricación del dializado podría jugar un papel importante, ya que la SD esterilizada por este método inhibe el crecimiento, la liberación estimulada de TNFα y la de radicales superóxido, como ha sido demostrado en una línea celular de PMØ de ratón (RAW)³². La esterilización de la SD sólo por filtración ocasiona una inhibición significativamente menor. Estos efectos fueron demostrados primeramente en fibroblastos y serán señalados posteriormente.

Otros aspectos de la función fagocítica también son afectados. El dializado peritoneal afecta la generación de mediadores inflamatorios. En la DP, la monócina, factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y el metabolito del ácido araquidónico leucotrieno B₄ (LTB₄) pueden tener un particular interés. El TNFα es liberado por los monocitos-macrófagos cuando son activados (p. ej., con endotoxinas bacterianas), induce síntomas de respuesta de fase aguda y caquexia en la enfermedad crónica y activa a los fibroblastos y a las células endoteliales; mientras que el LTB₄ posee importantes propiedades proinflamatorias, especialmente en lo concerniente a quimiotaxis, quimioquinesis y degranulación de neutrófilos. La liberación estimulada por endotoxina de *E. coli* de LTB₄ y de LTC₄/LTD₄/LTE₄ se encuentra disminuida en neutrófilos peritoneales y de sangre periférica³³. La osmolalidad elevada inhibe la liberación estimulada de TNFα y de interleucina 6 (IL-6)²⁸ por MNC, así como de

LTB₄³⁴ por PMN. Por otro lado, el pH < 7,4 y las concentraciones de lactato > 15 mM ejercen un efecto inhibitorio progresivo en la liberación de TNF α , sobre todo cuando ambos factores están presentes³⁴.

El líquido de diálisis fresco también interfiere con los mecanismos de defensa humores. La opsonización mediada por complemento para *E. coli* y *S. epidermidis*¹⁹ está alterada; asimismo, existen niveles bajos de C₃ e IgG, lo cual refleja la baja capacidad opsonizante de la SD, que, junto con las inadecuadas cuentas de macrófagos obtenidas en estos líquidos, pueden predisponer a peritonitis en los pacientes con DP¹⁹.

II. Estudios de biocompatibilidad en fibroblastos

El dializado comercial con concentraciones de glucosa de 1,36 % y 1,5 % inhibe el crecimiento de fibroblastos en cultivo³⁵. Este efecto puede deberse al método de esterilización por calor durante la fabricación del dializado, ya que la inhibición del crecimiento fibroblástico ha sido considerablemente menor en soluciones esterilizadas exclusivamente por filtración³⁵. Se ha demostrado que la glucosa se degrada espontáneamente en varios metabolitos, como el 5-hidroximetilfurfural (5-HMF), el ácido fórmico y el levulínico, y esta degradación puede relacionarse a la esterilización por calor o al tiempo de almacenamiento³⁶. Lo anterior sugiere que estos productos pueden jugar un papel en la citotoxicidad a fibroblastos.

La concentración de lactato \geq 10 mM disminuye significativamente la proliferación de fibroblastos e incrementa su síntesis de colágena³⁷. Podría especularse que en la exposición crónica de la membrana peritoneal a la SD, el depósito de fibras colágenas en el intersticio (tal como se ve en el «desierto acelular») pudiera relacionarse con la alta concentración de lactato de los dializados. No obstante, la inhibición de la proliferación de fibroblastos no parece ser exclusiva de la presencia de lactato, ya que otros solutos, como glucosa o manitol (a igual concentración que el lactato), inhiben la proliferación celular³⁷.

III. Estudios de biocompatibilidad en células mesoteliales

Las células mesoteliales también sufren los efectos del dializado. El dializado comercial fresco induce disminución de la viabilidad de las células mesoteliales^{38, 39}. Esta menor viabilidad celular mesotelial parece deberse a las altas concentraciones de glucosa del dializado^{35, 40}, aunque este efecto pudiera ser reversible de manera inversamente proporcional al

tiempo de exposición⁴⁰. Sin embargo, la citotoxicidad no parece ser exclusiva de la glucosa, ya que puede ser causada por otros solutos como manitol, glicerol o glicina; ni tampoco parece ser impedida por la adición de insulina al medio de cultivo⁴⁰.

El dializado comercial parece estimular la síntesis de colágena tanto por fibroblastos como por células mesoteliales⁴¹. El dializado fresco (con pH de 5,2) inhibe la síntesis (tanto constitutiva como estimulada por IL-1 β) de IL-6 y de 6-ceto-PGF_{1 α} , efectos no observados cuando el pH se eleva a 7,3³⁹. Todos estos hallazgos son de gran interés, sobre todo en lo concerniente a la infección peritoneal, cuando por un lado hay una disminución importante de la población de células mesoteliales y, por otro lado, frecuentemente se requieren soluciones con concentraciones altas de glucosa para resolver los problemas de ultrafiltración que surgen en estos casos.

IV. Estudios de biocompatibilidad con nuevas soluciones de diálisis

El principio básico de la DP es la composición de solutos de una solución infundida en la cavidad peritoneal que tiende a equilibrarse con la concentración de solutos del plasma a lo largo del tiempo de estancia del dializado en la cavidad. El gradiente de concentración electroquímico es la fuerza directriz que permite esta difusión pasiva. Adicionalmente, el movimiento de líquido a través de la MP ocurre cuando existen diferentes presiones osmóticas entre el líquido infundido y el plasma. En los pacientes urémicos se requiere remover líquido del cuerpo, por lo que se adiciona un agente osmótico a la SD para alcanzar una gran presión osmótica que asegure el transporte convectivo hacia la cavidad peritoneal. Por lo tanto, la composición de solutos de la SD es la principal herramienta para eliminar el exceso de agua y los productos de desecho, proveer sustancias necesarias o balancear los solutos alterados en los pacientes urémicos.

Las soluciones actuales, aunque representan una mejoría en relación a la composición de sus precursoras, todavía están lejos de ser las soluciones ideales⁴². En los últimos años ha habido una intensa investigación para el desarrollo de nuevas SD, con composiciones de solutos más fisiológicas, y empiezan a aparecer las primeras evidencias de aplicación clínica. Se han probado solutos osmóticos alternativos de la glucosa (glicerol, aminoácidos y polímeros de glucosa) y concentraciones más fisiológicas de calcio y magnesio, y se ha reemplazado el lactato principalmente por bicarbonato como amortiguador del dializado.

La comunidad nefrológica se ha dado cuenta de que la SD peritoneal tiene que ser compatible con

una membrana viva y que debe ser usada no sólo para remover toxinas y agua, sino también para mejorar las funciones orgánicas de los pacientes urémicos.

A) Soluciones con aminoácidos

Las propiedades osmóticas de diferentes concentraciones de aminoácidos (AA) en SD peritoneal han sido demostradas⁴³. Estos dializados, además de substituir a la glucosa, cuentan con la interesante ventaja teórica de mejorar el estado nutricional de los pacientes en DP. Los primeros estudios de biocompatibilidad de soluciones con AA han empezado a publicarse. Algunos autores han demostrado que en concentraciones similares y a un pH de 7,4, los dializados con AA ocasionan una mayor inhibición de la actividad bactericida, de la generación de superóxido y de quimioluminiscencia de PMØ peritoneales humanos que las soluciones a base de glucosa; pero los resultados son idénticos entre estos dos tipos de líquidos cuando se estudian con su pH original de fabricación (5,3-5,5)⁴⁴. Otros investigadores han encontrado que las soluciones con AA al 1,1 % causan una inhibición significativamente menor en la viabilidad, fagocitosis y quimioluminiscencia en PMN periféricos humanos que las soluciones con glucosa a 1,36, 2,27 y 3,86 % cuando se comparan a pH de 5,2; sin embargo, este efecto inhibitorio desaparece cuando el pH se neutraliza a 7,3⁴⁵. Los resultados en la literatura aún no son completamente comparables ni pueden obtenerse conclusiones sólidas, puesto que, entre otras cosas, no se ha controlado el posible efecto de las concentraciones de lactato en las soluciones de AA ni la proporción entre AA esenciales y no esenciales.

La mezcla de AA y glicerol ofrece las ventajas teóricas señaladas para las soluciones sólo con AA. En un modelo en ratas se han logrado niveles adecuados de ultrafiltración; sin embargo, aún no ha sido probada su biocompatibilidad.

B) Soluciones con polímeros de glucosa

Los polímeros de glucosa son una mezcla de oligosacáridos derivados del almidón, con cadenas de diferente longitud que forman moléculas de glucosa unidas por puentes glucosídicos 1-4. Usando una solución con polímeros de glucosa (peso molecular, 20.000) se ha obtenido una ultrafiltración sostenida por más de 12 h, una menor carga calórica por mL de ultrafiltración, una depuración de solutos equivalente con un incremento marginal relacionado a la ultrafiltración y ausencia de alteración en la respuesta de insulina⁴⁶. En un estudio longitudinal (6 meses de duración), multicéntrico y controlado, se demost

tró que la icodextrina (un polímero de glucosa de alto peso molecular) en solución isosmolar, usada como intercambio dialítico nocturno, es un agente osmótico más efectivo que la glucosa al 1,36 % y tan efectivo como la glucosa al 3,86 %, sin asociarse a efectos colaterales indeseables⁴⁷. En vista de su mayor tamaño, los polímeros son absorbidos más lentamente que la glucosa monomérica; por lo tanto, mantienen la ultrafiltración por más tiempo en la DPCA y, por ende, no son necesarias osmolalidades extremadamente altas para lograr ultrafiltración efectiva como en el caso de la glucosa monomérica⁴⁶. En términos generales, a pH similares, las SD con polímeros de glucosa muestran una mayor fagocitosis, metabolismo oxidativo y generación de quimioluminiscencia en granulocitos y MNC de sangre periférica y PMØ peritoneales que las soluciones comúnmente utilizadas con monómeros de glucosa al 2,27 y 3,86 %^{48, 49}. Este efecto favorable en los fagocitos se revierte cuando se aumenta la osmolalidad de la solución con polímeros de glucosa⁴⁹. No obstante, no se ha encontrado que los polímeros de glucosa tengan menor efecto deletéreo que los monómeros sobre la viabilidad de las células mesoteliales⁴⁹.

C) Soluciones amortiguadas con bicarbonato

Los principales componentes tóxicos del dializado comercial son la alta concentración de hidrogeniones, la alta concentración de lactato y la hiperosmolalidad. Algunos de estos efectos pueden ser evitados usando soluciones amortiguadas con bicarbonato en vez de lactato, en las que el pH se neutraliza a 7,2-7,4. Las soluciones con bicarbonato parecen suprimir menos la producción de superóxido por los neutrófilos que las que contienen lactato⁵⁰. Además, en PMØ peritoneales humanos, la generación de la explosión respiratoria y la capacidad fagocítica y bactericida mejora cuando las soluciones de diálisis amortiguadas con lactato son llevadas a un pH de 7,0 mediante la adición de bicarbonato⁵¹. A una concentración de glucosa de 1,5 %, las soluciones con bicarbonato preservan mejor la fagocitosis de MNC de sangre periférica⁵² y la liberación de prostanoideos (PGE₂, TXB₂, LTB₄) y citocinas (IL-6 y TNFα) de PMØ humanos peritoneales estimulados⁵³ que las soluciones con lactato. Este efecto benéfico se pierde con soluciones hiperosmolales de glucosa⁵³. La utilización de bicarbonato como amortiguador preserva mejor la liberación de TNFα, tanto en SD que contienen glucosa como agente osmótico como en las que contienen aminoácidos 1 %⁵⁴.

En vista de que durante la esterilización de las soluciones con bicarbonato el calcio y el magnesio pueden precipitar en forma de carbonatos, se han in-

tentado modificaciones que resuelvan este problema. Una de éstas ha sido la adición de glicilglicina a la solución amortiguada con bicarbonato, la cual puede permanecer estable a pH de 7,35 hasta por 15 meses y logra mayor ultrafiltración que soluciones equiosmolales amortiguadas con lactato⁵⁵. En conejos, esta SD ha sido bien tolerada y no causa daño peritoneal macroscópico o microscópico aparente⁵⁵.

D) Soluciones con diferentes concentraciones de calcio

Las soluciones con bajas concentraciones de calcio pueden prevenir episodios de hipercalcemia, especialmente en pacientes tratados con quelantes de fósforo que contienen calcio y con vitamina D₃⁵⁶. Puesto que los iones bivalentes pueden jugar un papel en las funciones inmunológicas de los fagocitos, se han estudiado SD con diferentes concentraciones de calcio. En PMØ peritoneales humanos, la fagocitosis, actividad bactericida, quimioluminiscencia y producción de superóxido no se han encontrado disminuidas en soluciones con concentraciones de calcio desde 0,5 a 5 mM/L (a pH de 7,4); sólo se ha informado disminución de estas funciones al eliminar completamente el calcio del dializado peritoneal⁵⁷. En PMØ peritoneales y células mesoteliales humanas, soluciones con pH de 7,2 amortiguadas con bicarbonato, la disminución de calcio de 1,75 a 1,25 mM/L reduce la liberación de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α) en un 20 %, mientras que en soluciones amortiguadas con lactato con concentraciones de calcio de 1,75 y 1,25 mM/L, la liberación de estas citocinas disminuye 85 y 97 %, respectivamente⁵⁸.

En resumen, las SD comerciales actuales comprometen notablemente la viabilidad y la función de las células peritoneales, lo cual juega un papel muy importante en la defensa contra la infección durante la DP. Los factores identificados en los dializados que parecen participar en este efecto deletéreo son: el pH, las concentraciones de lactato, la osmolalidad y los mismos solutos osmóticos tradicionalmente usados (primordialmente glucosa). Por lo anterior, la comunidad médica espera con interés los resultados de la intensa investigación desarrollada para lograr nuevas soluciones de diálisis biocompatibles que prevengan de la infección peritoneal y que preserven las características ultraestructurales y de transporte de la membrana peritoneal.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Jesús Montenegro Martínez su valiosa crítica a esta revisión.

Bibliografía

1. Westman J: *Worldwide Dialysis Update*. Annual Survey by Baxter Healthcare Inc, Deerfield, IL, 1993.
2. Dobbie JW, Lloyd JK y Gall CA: Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. En Khanna R, Nolph KD, Prowant B (eds.). *Advances in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*: University of Toronto Press, Toronto págs. 3-12, 1990.
3. Dobbie JW: Morphology of the peritoneum in CAPD. *Blood Purification* 7:74-85, 1989.
4. Gotloib L, Bar Sella P y Shostak A: Reduplicated basal lamina of small venules and mesothelium of human parietal peritoneum: Ultrastructural changes of reduplicated peritoneal basal membrane. *Perit Dial Bull* 5:212-215, 1985.
5. Di Paolo N y Sacchi G: Peritoneal vascular changes in continuous ambulatory peritoneal dialysis: An in vivo model for the study of diabetic microangiopathy. *Perit Dial Int* 9:41-45, 1989.
6. Dobbie JW: Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 12:14-27, 1992.
7. Dombros N, Digenis GE, Sombolos K, Abraham G, Balaskas E y Oreopoulos DG: Long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 39:70-74, 1993.
8. Maiorca R, Cancarini GC, Brunori G, Camerini C y Manili L: Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney Int* 43 (Suppl 40):S4-15, 1993.
9. Maiorca R, Vonesh EF, Cancarini GC y cols.: A six-year comparison of patient and technique survivals in CAPD and HD. *Kidney Int* 34:518-524, 1988.
10. Ataman R, Burton PR, Gokal R, Brown CB, Marsh FP y Walls J: Long-term CAPD some UK experience. *Clin Nephrol* 30:S71-75, 1988.
11. Lameire NH, Vanholder R y Veyt D: A longitudinal five year survey of urea kinetic parameters in CAPD patients. *Kidney Int* 42:426-432, 1992.
12. Port FK, Held PJ, Nolph KD, Turrene MN y Wolf RA: Risk of peritonitis and technique failure by CAPD connection technique: a national study. *Kidney Int* 42:967-974, 1992.
13. Canadian CAPD: Clinical Trials Group. Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Randomized clinical trial comparing the Y connector disinfectant system to standard systems. *Perit Dial Int* 9:159-164, 1989.
14. Fellin G, Gentile MG, Manna GM, Redaelli L y D'Amico G: Peritonitis prevention: a Y-connector and sodium hypochlorite. Three years' experience. Report of the Italian CAPD Study Group. En Khanna R, Nolph KD, Prowant B, Twardowski ZJ Oreopoulos DG (eds.). *Advances in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*. Peritoneal Dialysis Bulletin, Inc., Toronto págs. 114-118, 1987.
15. Dobbie JW y Shostak A: Aspectos funcionales del peritoneo como membrana de diálisis. En Cruz C, Montenegro J Olivares MJ(eds.). *Diálisis Peritoneal*. Editorial Trillas, México, 1994, págs. 27-49.
16. Dobbie JW: Ultrastructure and pathology of the peritoneum in peritoneal dialysis. En Gokal R, Nolph KD (eds.). *The Textbook of Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994, págs. 17-44.
17. Rubin J, Lin ML, Lewis R, Cruse Jy Browe JD: Host defense mechanisms in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 20:140-144, 1983.
18. Goldstein CS, Bomalaski JS, Zurier RB, Neilson EG y Douglas SD: Analysis of peritoneal macrophages in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 26:733-740, 1984.

19. Verbrugh HA, Keane WE, Hoidal IR, Freiberg MR, Elliot GR y Peterson PK: Peritoneal macrophages and opsonins: Antibacterial defense in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 147:1018-1029, 1983.
20. Boen ST: History of peritoneal dialysis. En Nolph KD (ed.). *Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1989, págs. 1-12.
21. Coles GA, Lewis SL y Williams JD: Host defenses and effects of solutions on peritoneal cells. En Gokal R, Nolph KD. *The Textbook of Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994, págs. 503-528.
22. Montenegro MJ, Martínez FI y Saracho RR: Peritonitis bacteriana. En Cruz C, Montenegro J, Olivares MJ (eds.). *Diálisis Peritoneal*. Editorial Trillas, México, 1994, págs. 251-296.
23. Duwe AK, Vas SI y Weatherhead JW: Effects of the composition of peritoneal dialysis fluid on chemiluminescence, phagocytosis, and bactericidal activity in vitro. *Infect Immun* 33:130-135, 1981.
24. Bos HJ, Vlaanderen K, Van der Meulen J, De Veld JC, Oe LP y Beelen RHJ: Peritoneal macrophages in short dwell time effluent show diminished phagocytosis. *Perit Dial Int* 8:199-202, 1988.
25. Topley N, Alobaidi HMM, Davies M, Coles GA, Williams JD y Lloyd D: The effect of dialysate on peritoneal phagocyte oxidative metabolism. *Kidney Int* 34:404-411, 1988.
26. Yu AW, Vedere AR, Agrawal A, Patel NM, Leehey DJ, Kathuria S e Ing TS: Morphologic changes in human neutrophils after exposure to peritoneal dialysis solution (PDS). *JAM Soc Nephrol* 2:370, 1991.
27. Alobaidi HM, Coles GA, Davies M y Lloyd D: Host defense in continuous ambulatory peritoneal dialysis: The effect of the dialysate on phagocyte function. *Nephrol Dial Transplant* 1:16-21, 1986.
28. Yu A, Zhou F, Song R, Nawab Z, Rahman M e Ing T: Peritoneal dialysis solution pH and lactate in the inhibition of neutrophilic superoxide formation. *JAM Soc Nephrol* 1:393, 1990.
29. Gallimore B, Gagnon RF y Stevenson MM: Citotoxicity of commercial peritoneal dialysis solutions towards peritoneal cells of chronically uremic mice. *Nephron* 43:283-289, 1986.
30. Liberek T, Topley N, Jörres A, Coles GA, Gahl GM y Williams JD: Peritoneal dialysis fluid inhibition of phagocyte function: Effects of osmolality and glucose concentration. *JAM Soc Nephrol* 3:1508-1515, 1993.
31. Liberek T, Topley N, Jörres A, Petersen MM, Coles GA, Gahl GM y Williams JD: Peritoneal dialysis fluid inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst activation is related to the lowering of intracellular pH. *Nephron* 65:260-265, 1993.
32. Wieslander AP, Nordin MK, Martinson E, Kjellstrand PTT y Boberg UC: Heat sterilized PD-fluids impair growth and inflammatory responses of cultured cell lines and human leukocytes. *Clin Nephrol* 39:343-348, 1993.
33. Jörres A, Jörres D, Gahl GM y Mahiout A: Leukotriene release from peripheral and peritoneal leukocytes following exposure to peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant* 6:495-501, 1991.
34. Jörres A, Jörres D, Gahl GM, Kessel M, Müller C, Köttgen E, Serken S, Schulz E y Mahiout A: Leukotriene B₂ and tumor necrosis factor release from leukocytes: Effect of peritoneal dialysate. *Nephron* 58:276-282, 1991.
35. Wieslander AP, Nordin MK, Kjellstrand PTT y Boberg UC: Toxicity of peritoneal dialysis fluid on cultured fibroblast, L-929. *Kidney Int* 40:77-79, 1991.
36. Henderson IS: Composition of peritoneal dialysis solution: potential hazards. *Blood Purif* 7:86-94, 1989.
37. Breborowicz A, Martis L y Oreopoulos DG: *In vitro* influence of lactate on function of peritoneal fibroblasts. *Adv Perit Dial* 10:225-229, 1994.
38. Van Bronswijk H, Verbrugh HA, Bos HJ, Heezius EC, Oe OL, Van der Meulen J y Verhoef J: Citotoxic effects of commercial continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) fluids and of bacterial exoproducts on human mesothelial cells in vitro. *Perit Dial Int* 9:197-202, 1989.
39. Witowski J, Topley N, Jörres A, Liberek T, Coles GA y Williams JD: Effect of lactate-buffered peritoneal dialysis fluids on human peritoneal mesothelial cell interleukin-6 and prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 46:282-293, 1994.
40. Breborowicz A, Rodela H y Oreopoulos DG: Toxicity of osmotic solutes on human mesothelial cells in vitro. *Kidney Int* 41:1280-1285, 1992.
41. Breborowicz A, Patrikarea A, Martis L y Oreopoulos DG: Effect of the dialysate effluent from CAPD patients on peritoneal mesothelial cells and fibroblast. *Adv Perit Dial* 10:230-234, 1994.
42. Pru C: Soluciones de diálisis peritoneal. En Cruz C, Montenegro J, Olivares MJ (eds.). *Diálisis Peritoneal*. Editorial Trillas, México, 1994, págs. 103-110.
43. Oreopoulos DG, Crassweller P y Katirtzoglou A: Amino acids as an osmotic agent (instead of glucose) in continuous ambulatory peritoneal dialysis. En Legrain M (ed.). *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1980, págs. 335-340.
44. Schenk U, Kiefer T, Hubel E, Weber J, Mettang T, Passlick-Deetjen J y Kuhlmann U: *In vitro* effects of amino-acid-based versus glucose-based continuous ambulatory peritoneal dialysis fluids on peritoneal macrophage function. *Nephron* 68:338-346, 1994.
45. Brulez HF, Heezius EC, De Fijter CW, Oe LP, Verhoef J y Verbrugh HA: *In vitro* compatibility of a 1.1 % amino acid containing peritoneal dialysis fluid with phagocyte function. *Adv Perit Dial* 10:241-244, 1994.
46. Mistry CD, Gokal R y Mallick NP: Glucose polymer as an osmotic agent in CAPD. En Maher HF, Winchester JF (eds.). *Frontiers in Peritoneal Dialysis*. Field Rich, New York, 1986, págs. 241-248.
47. Mistry CD, Gokal R, Peers E y the MIDAS Study Group: A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar Icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. *Kidney Int* 46:496-503, 1994.
48. De Fijter CW, Oe PL, Verbrugh HA, Peters DE, Van der Meulen J, Donker AJ y Gokal R: Glucose polymers as osmotic agent in CAPD fluids: A more favorable effect on peritoneal macrophage (PMØ) function than glucose-based solutions. *Kidney Int* 40:978, 1991.
49. De Fijter CW, Verbrugh HA, Oe LP, Heezius E, Donker JM, Verhoef J y Gokal R: Biocompatibility of a glucose-polymer-containing peritoneal dialysis fluid. *Am J Kidney Dis* 21:411-418, 1993.
50. Manahan FJ, Ing BL, Chan JC, Zhou FQ, Rajman MA y Daugirdas JT: Effects of bicarbonate-containing versus lactate-containing peritoneal dialysis solutions on superoxide production by human neutrophils. *Artif Organs* 13:495-497, 1989.
51. De Fijter CW, Verbrugh HA y Peters ED: *In vivo* exposure to the currently available peritoneal dialysis fluids decreases the function of peritoneal macrophages in CAPD. *Clin Nephrol* 39:75-80, 1993.
52. Jörres A, Tploey N, Witowski J, Liberek T y Gahl GM: Impact of peritoneal dialysis solutions on peritoneal immune defense. *Perit Dial Int* 13, (Suppl 2):S291-4, 1993.
53. André A, Egle B, Dobos GJ, Lubrich-Birkner I, Schollmeyer P y Steinhauer HB: Comparison of lactate and bicarbonate buffered peritoneal dialysis fluids: effect on human peritoneal macrophages. *Perit Dial Int* 13, (Suppl 1): S24, 1993.
54. Jörres A, Gahl GM, Ludat K, Frei U y Pablick-Deetjen J: *In vitro*-biocompatibility assessment of Aminobic, a novel bicarbonate-buffered amino acid solution for CAPD (Abstract). *Perit Dial Int* 15 (Suppl 1):S78, 1995.

A. CUETO y R. CORREA

55. Yatzidis H: Effects on the peritoneal membrane of rabbits of a single bicarbonate solution containing glycylglycine. *Adv Perit Dial* 10:251-5, 1994.
56. Weinreich T, Passlick-Deetjen J, Ziegelmayer C y Ritz E: Experience with low D-Calcium concentration in CAPD (LCa 1mM) - A randomized controlled multicenter trail. *Perit Dial Int* 13 (Suppl 1):S38, 1993.
57. Kiefer T, Schenk U, Hubel E, Weber J, Passlick-Deetjen J y Kuhlmann U: Effects of low-calcium (L-Ca) dialysate on peritoneal-macrophage (PMØ) functions. *Kidney Int* 44:251, 1993.
58. Carozzi S, Nasini MG, Caviglia PM y Petrucci A: Effects of peritoneal dialysis solution pH and Ca⁺⁺ concentration on peritoneal macrophage and mesothelial cell activation. *Perit Dial Int* 13 (Suppl 1):S68, 1993.