Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.

Soluciones de diálisis peritoneal

Esmeralda Castillo Rodríguez [a] , Catalina Martin Cleary [a] , Alberto Ortiz [b]

a Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid
b Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid

Palabras clave

Diálisis peritoneal, líquidos, composición, ósmosis, biocompatibilidad, productos degradación de la glucosa, icodextrina, aminoácidos

INTRODUCCIÓN

La composición de las soluciones de DP ha evolucionado con los años, aprovechando la mejor comprensión de los principales determinantes de la biocompatibilidad y los avances técnicos [1] [2]. Las soluciones de DP se presentan en bolsas monocamerales y bicamerales (Figura 1). Consideramos soluciones convencionales a las soluciones glucosadas monocamerales que se infunden a pH ácido. Frente a estas, se han desarrollado soluciones glucosadas bicamerales que se infunden a un pH entre 7,0 y 7,4, y son, en general, más biocompatibles, aunque no son un grupo homogéneo en cuanto a su contenido en productos de degradación de la glucosa (PDGs), uno de los principales factores de la biocompatibilidad. Además, hay soluciones monocamerales que contienen aminoácidos o poliglucosa como agente osmótico. Las nuevas solu-ciones suelen ser más caras que las convencionales en los países en los que coexisten ambas.

Composición de las soluciones de diálisis peritoneal

Las soluciones de DP son estériles y contienen agua, electrolitos, un tampón y un agente osmótico (Tabla 1).

Electrolitos

Las soluciones de DP en uso clínico comparten la ausencia de potasio y la concentración de sodio de 132-134 mM (Tabla 2). Concentraciones de sodio más altas limitarían el aclaramiento peritoneal de sodio por difusión y más bajas podrían favorecer la hiponatremia, aunque se han explorado para aumentar el balance negativo de sodio.

Existen soluciones con diferentes concentraciones de otros electrolitos, lo que permite individualizar el tratamiento. La concentración de calcio en las soluciones más habituales oscila entre 1,25 y 1,75 mM (Tabla 2). La concentración de 1,75 mM favorece un balance positivo de calcio. La concentración de 1,25 mM puede producir un balance negativo de calcio, especialmente con las soluciones que consiguen una mayor

ultrafiltración [3]. Las soluciones con 1,25 mM de calcio fueron diseñadas para poder administrar quelantes del fósforo con calcio, sin riesgo de hipercalcemia. Estos quelantes aportan bases, por lo que la asociación de altas dosis de quelantes con un alto volumen de soluciones de DP de alto contenido en tampón puede causar alcalosis metabólica en algunos pacientes [4].

Las soluciones más bajas en calcio aumentan la concentración de hormona paratiroidea (PTH) sérica, lo que puede ser beneficioso en paciente con PTH baja, pero no deseado en pacientes con hiperparatiroidismo. Cuando se utilizan, es conveniente monitorizar el calcio iónico [5].

Resultan llamativas las amplias diferencias en la concentración de magnesio, que oscila entre 0,25 y 0,75 mM (Tabla 2). La concentración de 0,75 mM se ha asociado con hipermagnesemia [5], que puede bajar la PTH y, en teoría, proteger de la calcificación vascular [6]. Así, en estudios observacionales, los niveles más altos de magnesio sérico se han asociado a mayor supervivencia en pacientes en hemodiálisis [7]. La concentración de 0,25 mM también se ha asociado a hipomagnesemia [4] [5] [6] [7] [8]. La prescripción de medicación oral y soluciones de DP se puede individualizar en función de la concentración de magnesio de las bolsas y de la necesidad de prescribir quelantes del fósforo con magnesio o laxantes que contienen magnesio.

Tampón

El tampón puede ser lactato (el tampón convencional), lactato/bicarbonato o solo bicarbonato (Tabla 2). Los dos últimos tampones se presentan en envases bicamerales para separar el bicarbonato del calcio y del magnesio hasta antes de la infusión, evitando su precipitación (Figura 1) [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15]. La separación de ambos compartimentos permite también la esterilización de la glucosa a bajo pH, para limitar la generación de productos de degradación de la glucosa (PDGs), y la infusión al peritoneo de la mezcla de las dos cámaras, a un pH entre 7,0 y 7,4. Estudios preclínicos sugieren que el bicarbonato es más biocompatible que el lactato. En el pasado, se utilizó acetato como tampón y fue abandonado por causar vasodilatación, disminución de la contractilidad miocárdica y peritonitis esclerosante.

Hay que prestar atención al contenido de tampón de las soluciones de DP y monitorizar el equilibrio ácido-base de estos pacientes, ya que están en riesgo tanto de acidosis metabólica por infradiálisis o alta ingesta proteica, así como de alcalosis metabólica, por baja ingesta de proteínas asociada a un alto volumen de DP con soluciones que tiene una alta concentración de tampón. Como se observa en la (Tabla 2), la concentración de tampón puede ser hasta de 40 mM cuando la concentración de bicarbonato en sangre en condiciones fisiológicas es entre 22 y 27 mM. Las soluciones con más alto contenido en tampón se diseñaron para ser usadas conjuntamente con soluciones que usan aminoácidos como agente osmótico, ya que estos producen una tendencia la acidosis metabólica. En cualquier caso, la disponibilidad de varias concentraciones de tampón en el mercado permite individualizar la prescripción, siempre que monitoricemos los niveles de bicarbonato en sangre para saber cómo adaptar dicha prescripción.

Si bien algunos autores enfatizaron los posibles beneficios de una alcalosis leve sobre el estado nutricional, sobre todo en los años 90 [16], este concepto ha sido criticado por poder favorecer la calcificación vascular [17] [18]. Hemos de recordar que los 90 fueron una década en la que los nefrólogos se caracterizaron por su inconsciencia con respecto a los riesgos de la calcificación vascular.

En la actualidad, no existen soluciones con alto contenido tanto de calcio (1,75 mM) como de tampón (39-40 mM). Esto limitaría el riesgo de calcificación vascular. Sin embargo, algunas nuevas soluciones carecen de flexibilidad en la combinación de diferentes concentraciones de calcio y de base (Tabla 2), lo que limita las posibilidades de individualizar el tratamiento y de seguir las recomendaciones de las guías internacionales más recientes, como se discute la final del capítulo.

Agente osmótico

El agente osmótico es necesario para hacer un balance negativo de fluidos. En su ausencia, las soluciones de DP se reabsorberían en su mayor parte durante el curso de un intercambio estándar de DP. Los agentes osmóticos presentan diversos pesos moleculares: glucosa 180 Da, icodextrina 5.000-6.000 Da (rango 360-54.000), aminoácidos 126 Da (rango 75-204). A mayor peso molecular (por ejemplo, icodextrina), más larga es la permanencia de la molécula dentro del peritoneo y más tiempo se mantiene la ultrafiltración. Sin embargo, el aumento del volumen intraperitoneal es más lento con las moléculas de mayor peso molecular, por lo que estas no resultan interesantes para intercambios cortos.

La glucosa es el agente osmótico más usado. La icodextrina al 7,5% y los aminoácidos al 1,1% (Tabla 2) [19] [20] no evitan por completo el uso de glucosa, puesto que no se pueden utilizar en más de un inter-cambio diario.

Existen tres concentraciones diferentes de glucosa para adaptar la ultrafiltración a las necesidades del paciente. Las concentraciones más altas de glucosa obtienen mayor ultrafiltración, pero también potencian los efectos adversos de la glucosa y, en las soluciones convencionales, de los PDG. Por ello, en la actualidad su uso está muy limitado.

La concentración de glucosa varía según el fabricante (Tabla 2) y oscila entre 1,36 y 4,25%, o sea, entre 1.360 y 4.250 mg/dl, lo que genera una osmolaridad de 345 a 511 mOsm/l. La concentración de glucosa se expresa como concentración de dextrosa (glucosa monohidrato con un peso molecular de 198 Da) en EEUU y como concentración de glucosa (glucosa anhidra, peso molecular 180 Da) en Europa. De esta manera, concentraciones de dextrosa de 1,5, 2,5 o 4,25% corresponden a concentraciones de glucosa de 1,36, 2,27 y 3,86%, respectivamente; sin embargo, una concentración de glucosa del 1,5% corresponde a 1,65% de dextrosa. Esto puede generar confusión. En la (Tabla 2) presentamos las diferentes concentraciones de glucosa.

Biocompatibilidad

La biocompatibilidad es la capacidad de una técnica o sistema de cumplir su función sin generar una respuesta adversa clínicamente significativa en el huésped. En DP, este concepto se aplicó inicialmente a la influencia de las soluciones sobre las respuestas locales morfológicas y funcionales del peritoneo [21], pero las soluciones de DP pueden tener también efectos sistémicos [22]. Las soluciones convencionales son menos biocompatibles por la alta concentración de glucosa y de PDG. El pH bajo y las altas concentraciones de lactato también contribuyen a la pobre biocompatibilidad (Tabla 3) [23].

Distintas moléculas son responsables de distintos aspectos de la biocompatibilidad. Así, por ejemplo, el aporte continuo de glucosa tiene efectos metabólicos adversos, que discutimos más adelantes, pero los PDG parecen los principales responsables de la toxicidad para células y tejidos de las soluciones de DP. El lactato puede ser especialmente peligroso en pacientes con fallo hepático, puesto que es necesaria una buena función hepática para que se metabolice dicho lactato al tampón bicarbonato y en caso de no hacerlo, puede producir acidosis láctica.

Entre las consecuencias locales de la bioincompatibilidad se encuentran la disfunción y muerte de células mesoteliales y leucocitos, el empeoramiento de la defensa peritoneal frente a la infección, la lesión peritoneal con pérdida de mesotelio, la transformación epitelio-mesenquimal, su fibrosis, los cambios diabetiformes de los vasos y, eventualmente, la esclerosis peritoneal [24] [25] [26]. Entre las consecuencias sistémicas, se encuentran aumento de los productos de glucosilación avanzada (AGE) circulantes, efectos metabólicos de la glucosa y peor conservación de la función renal residual [10] [27] [28] [29] [30].

Las soluciones de DP más biocompatibles (Tabla 4) pueden tener pH neutro, ausencia de lactato o de glucosa o bajas o muy bajas concentraciones de PDG [1] [2]. La mayor biocompatibilidad de las nuevas soluciones está demostrada en estudios en células cultivadas y modelos animales. Ensayos clínicos y metaanálisis sugieren una mejor conservación de la función renal residual por las soluciones muy bajas en PDGs y, algunos de estos estudios observaron ventajas con respecto a la ocurrencia o gravedad de las peritonitis (Tabla 5).

Productos de degradación de la glucosa

La esterilización por calor de las soluciones facilita la formación de PDG. Los PDG son moléculas pequeñas generadas a partir de la glucosa (Tabla 6) (Figura 2), muchas de ellas tóxicas y con mayor capacidad que la glucosa para reaccionar con proteínas, formando AGE (productos avanzados de la glicosilación), como pentosidina, N(e)-(carboximetil)lisina (CML) y otros. Los AGE causan disfunción de proteínas y activan el receptor para AGE (RAGE), que transmite señales intracelulares que modifican el comportamiento celular.

Varios PDG son tóxicos, pero solo 3,4-dideoxiglucosona-3-ene (3,4-DGE) ha demostrado ser letal para leucocitos, células mesoteliales y células renales (tubulares y podocitos) en las concentraciones habitualmente encontradas en las bolsas de DP [31] [32] [33] [34]. La 3-deoxiglucosona (3-DG), precursora de la 3,4-DGE, es también citotóxica, aunque en altas concentraciones (en torno a 500 µM), que no han sido encontradas por la mayoría de los autores en las soluciones empleadas (Tabla 6).

La concentración de PDG depende fundamentalmente del pH de esterilización de la glucosa y, también, de la concentración de glucosa (mayor en las soluciones de 4,25% de glucosa) y de la temperatura de almacenamiento [35] [36] [37]. A menor pH de esterilización de la glucosa, menos PDG, especialmente del más peligroso, 3,4-DGE. El pH óptimo de esterilización para disminuir la producción de PDG es 2,0-3,1 [35] . No es posible alcanzar este pH tan bajo en bolsas unicamerales, porque sería inviable infundirlas en el peritoneo. Por ello, las bolsas glucosadas convencionales unicamerales tienen un pH aproximado de 5,5 y una alta concentración de PDG. El problema se solucionó con bolsas tricamerales (hoy en desuso) o bicamerales, que permiten esterilizar la glucosa a un pH bajo, separada del tampón, y disminuir así la producción de PDG (Figura 1). Al mezclar el contenido de ambas cámaras antes de la infusión, la solución adquiere un pH más fisiológico [1] [2].

La concentración de PDG más tóxico identificado hasta el momento, 3,4-DGE, varía con la temperatura de almacenamiento: es más alta en soluciones recién esterilizadas por calor y más baja a los 2 meses de su almacenamiento a temperatura ambiente (25 °C), pero puede volver a elevarse si la bolsa queda expuesta durante horas a temperaturas más altas (Figura 3) [36]. Esto ha hecho renacer el interés por la temperatura de transporte y almacenaje de las soluciones, especialmente en los meses de verano. Este problema no existe con las soluciones bicamerales, que tienen un pH alrededor de 3 en la cámara de glucosa.

Soluciones glucosadas convencionales

Consideramos soluciones convencionales aquellas en bolsas unicamerales, con glucosa como agente osmótico y lactato como tampón. Estas soluciones tienen un pH bajo, un alto contenido de PDG y presentan los problemas de biocompatibilidad referidos en el apartado anterior, además de los secundarios al aporte de glucosa.

La glucosa es el único agente osmótico que se ha mostrado seguro y eficaz para su administración en múltiples intercambios en 24 h. Es económica y aporta calorías. No obstante, no es el agente osmótico ideal y puede facilitar o agravar la hiperglucemia e hiperinsulinemia, y provocar picos no detectados de hiperglucemia en diabéticos, hiperlipidemia y obesidad.

Las soluciones convencionales dañan la membrana peritoneal a largo plazo, aunque en la mayor parte de los estudios no es posible distinguir el efecto de la glucosa del efecto de los PDG, y los estudios preclínicos sugieren que los PDG son los principales responsables [38]. Además, en los pacientes con alto transporte peritoneal, la glucosa pierde eficacia para ultrafiltrar. La absorción de glucosa varía según el tipo de transporte peritoneal de solutos pequeños (los altos transportadores absorben más), con el tiempo de permanencia (se absorbe más a mayor prolongación del intercambio) y con la concentración de glucosa de la bolsa (Figura 4). Se ha calculado que, la absorción oscila entre 100-200 g de glucosa/24 h para un paciente promedio en DP continua ambulatoria (aprox. 8 kcal/kg/d) [39].

Las soluciones convencionales glucosadas tienen un pH de 5,5 (rango 5-6). El pH bajo previene la caramelización de la glucosa durante la esterilización por calor y disminuye, aunque no evita, la generación de PDG. Un mayor descenso del pH disminuye más la generación de PDG, pero provocaría dolor a la infusión y quizá otros efectos adversos a más largo plazo. De hecho, el pH de 5,5 produce dolor en algunos pacientes. Este pH es tamponado por bicarbonato que difunde desde la circulación al interior de la cavidad peritoneal, alcanzando 7 en media hora y por encima de 7,3 en 90-120 min [13]. Las nuevas soluciones de DP no producen dolor a la infusión, y el pH ya es fisiológico a la infusión o se normaliza más rápidamente.

Nuevas soluciones de diálisis peritoneal

Hay dos abordajes para diseñar nuevas soluciones de DP (Tabla 4) [1] [2]: a) el uso de bolsas bicamerales para mejorar las soluciones glucosadas, disminuyendo el contenido de PDG y acercando el pH al fisiológico (con o sin uso de bicarbonato), total o parcialmente, y b) la sustitución de la glucosa por otros agentes osmóticos como la icodextrina o los aminoácidos, conservando el lactato como tampón.

Soluciones glucosadas bicamerales

Las bolsas bicamerales permiten esterilizar la glucosa a pH bajo y separar el bicarbonato del calcio y del magnesio (Figura 1). Estas soluciones difieren entre sí en el pH de la infusión, el tampón y el contenido de PDG, que puede ser bajo o muy bajo, es decir no todas están desarrolladas con los mismos niveles de PDGs (Tabla 2). El contenido de PDG depende del pH de esterilización de la cámara con glucosa: a menor pH, menos PDG (Figura 1). El pH de infusión es más fisiológico (7,0-7,4) que en las convencionales, sobre todo en las tamponadas con bicarbonato.

Ventajas e indicaciones. La principal ventaja de estas soluciones es la mayor biocompatibilidad resultante de la baja concentración de PDG, pH más fisiológico y, en algunos casos, ausencia de lactato. La mayor biocompatibilidad sugiere que deberían ser las soluciones de elección si los recursos lo permiten, si bien no hay ensayos clínicos que hayan evaluado como resultado primario aspectos como la mortalidad. Entre las ventajas reportadas encontramos una menor tasa de apoptosis mesotelial en el efluente, menor concentración de AGE circulantes, mejor control de la acidosis metabólica, mejor conservación de la función renal residual, menor incidencia o gravedad de peritonitis, mejor conservación de la ultrafiltración y, en estudios de registros, menor mortalidad (Tabla 5) [10] [11] [27] [29] [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49]. Es importante también señalar que no todos los estudios han encontrado estas ventajas. Esta variabilidad puede depender del diseño del estudio, pero también del tipo de solución estudiada. En este sentido, hay varios tipos de soluciones glucosadas biocompatibles no comparables en cuanto al contenido de PDG (Tablas 2) (Tabla 6). En general, los peores resultados se han reportado en los estudios y ensayos clínicos que usaron las soluciones con un contenido bajo (pero no muy bajo) de PDG (lactato/bicarbonato) [50] [51] o los ensayos clínicos utilizaron de forma indistinta soluciones con un contenido bajo o muy bajo de PDG.

Los metaanálisis disponibles analizaron todos los ensayos controlados y no tuvieron en cuenta las diferencias en el contenido de PDGs entre las diferentes soluciones bicamerales. Concluyeron que las nuevas soluciones aumentan la diuresis y conservan la función renal residual, pero no demostraban efectos significativos sobre

peritonitis o supervivencia del paciente o de la técnica [52] [53]. Esta falta de evidencia se debe en parte a la falta de estudios con diseño adecuado [52].

El efecto sobre la función renal residual ha sido el objetivo principal de cuatro estudios aleatorizados a largo plazo (12-18 meses) con tres soluciones bicamerales o tricamerales (estas últimas en desuso en la actualidad) de diferentes características [28] [29] [44] [54]. Las soluciones muy bajas en PDG conservaron mejor la función renal residual [28] [29] [54]. Algunos ensayos que usaron soluciones con muy bajo contenido de PDG observaron menor tasa de incidencia y datos de menos gravedad de peritonitis [54], que en estudios farmacoeconómicos compensaron el mayor coste de las soluciones bicamerales [55]. Sin embargo, estas observaciones no se reprodujeron en los ensayos que mezclaron soluciones de varios proveedores con contenido bajo y muy bajo en PDGs [51].

El efecto sobre PDG circulantes tampoco fue homogéneo: los niveles del AGE CML bajaron solo en los ensayos clínicos que usaron las soluciones biocompatibles con niveles muy bajos de PDG [27] [56]. En ensayos clínicos, estas soluciones muy bajas en PDGs disminuyeron la inflamación sistémica [57].

Un ensayo clínico en niños objetivó similar corrección de la acidosis con soluciones biocompatibles con lactato y con bicarbonato puro, pero mejor conservación de la ultrafiltración con bicarbonato [58].

Inconvenientes. Las soluciones glucosadas bicamerales mantienen los efectos adversos de la propia glucosa. Las soluciones tamponadas con lactato, lactato/bicarbonato o bicarbonato en algunos pacientes ultrafiltran menos que las convencionales, lo cual podría estar en relación con un mayor transporte peritoneal de moléculas pequeñas [27] [59]. Este efecto es agudo (observable con un solo intercambio), reversible al dejar de usar la solución y no es indicativo de lesión peritoneal, ni del aumento progresivo de la permeabilidad a solutos que se observa durante los años en DP, como consecuencia de la lesión peritoneal inducida por soluciones convencionales. Sin embargo, puede facilitar la sobrecarga de volumen, especialmente al comienzo [57]. El interés en conocer las posibles diferencias en el comportamiento de las distintas soluciones radica en comprender mejor la causa de estas diferencias, que podrían estar relacionadas con las diferencias en pH, contenido de PDG y tampón (Tabla 2). De hecho, las soluciones bicamerales con lactato conservaron mejor la ultrafiltración a largo plazo que las convencionales [60]. Las soluciones tamponadas con altas concentraciones (39-40 mM) de bicarbonato o de lactato/bicarbonato pueden corregir excesivamente la acidosis en algunos pacientes, causando alcalosis metabólica [15] [18] [61]. Esto podría favorecer la calcificación vascular [17].

Otros agentes osmóticos

La icodextrina y los aminoácidos son agentes osmóticos alternativos a la glucosa.

Icodextrina

La icodextrina o poliglucosa es un carbohidrato de alto peso molecular procedente de la hidrólisis del almidón de maíz. En las soluciones de DP se usa a una concentración única del 7,5% (Figura 4) [19]. Consiste en una mezcla de polímeros de glucosa de diferente tamaño (entre 2 y 300 moléculas de glucosa) con un peso molecular medio de 13.000 a 19.000 Da, con una mediana de 5.000 a 6.500 Da (rango 360-54.000).

Ventajas

Es una solución isoosmolar que induce ultrafiltración por presión oncótica. La icodextrina se absorbe por los vasos linfáticos, de forma mucho más lenta que la glucosa, por lo que la presión oncótica es duradera, y la ultrafiltración es lineal y más sostenida que la inducida por glucosa (Figura 5). Durante un intercambio de 10-

16 h se absorbe un 40% de la icodextrina del intercambio [62] [63] (Figura 4). Estas características de la icodextrina sugieren sus indicaciones teóricas. Sin embargo, únicamente un metaanálisis reciente objetivó una mayor ultrafiltración [52], y un gran ensayo clínico objetivó que el uso de icodextrina y aminoácidos en diabéticos durante 6 meses se asoció a más efectos adversos graves y muertes, incluyendo los debidos a sobrecarga de volumen, aunque pudo demostrar el objetivo primario de mejor control metabólico de la diabetes [50]. Estos resultados de un ensayo clínico cuestionan los de estudios observacionales de registros [64]. Sin embargo, el ensayo alcanzó su objetivo primario de demostrar un mejor control glucémico al limitar la absorción de glucosa desde el peritoneo. En los pacientes randomizados a icodextrina, aminoácidos y glucosa también se objetivaron niveles más bajos de triglicéridos, pero no de LDL colesterol que en los pacientes que usaron solo glucosa como agente osmótico.

Indicaciones

Se contemplan tres escenarios principales:

• Intercambio largo diurno en DP automática (como última infusión) o nocturno en DPCA, para mantener la ultrafiltración y aumentar la eliminación de sodio [65] [66] [67] [68] [69]. En estudios aleatorizados controlados, la icodextrina mejoró el estado de hidratación de los pacientes [67] [68] [69]. La icodextrina permite una mayor ultrafiltración en intercambios largos que un solo intercambio con soluciones con 1,5 y 2,3% de glucosa, y una mayor ultrafiltración que la solución al 4,25% de glucosa en pacientes altos transportadores. Al no ser una pequeña molécula, la icodextrina obtiene ultrafiltración en pacientes con fallo de ultrafiltración por alto transporte de pequeños solutos. La capacidad para obtener ultrafiltración en este tipo de pacientes permite prolongar la vida de la técnica, retrasando el paso a hemodiálisis. La mayor ultrafiltración permite obtener un mayor aclaramiento de moléculas cuando se compara un intercambio prolongado (aprox. 12 h) de icodextrina con otro de glucosa [68]. Sin embargo, el aclaramiento es menor con un intercambio largo de icodextrina que con dos intercambios de glucosa más cortos (aprox. 6 h).

• Limitar la exposición a altas concentraciones de glucosa y PDG y la absorción de glucosa. Esto puede contribuir a conservar la funcionalidad de la membrana peritoneal [65]. Aunque existen menos diferencias en cuanto a la absorción de la cantidad total de carbohidratos, con la icodextrina se evitan los picos de absorción de glucosa, se gana menos peso, mejoran los triglicéridos (pero no el colesterol), el control glucémico y los niveles de HbA1C de diabéticos mal controlados [50] [68] [70] y la resistencia a la insulina en no diabéticos [71].

• Mantenimiento de la ultrafiltración durante episodios de peritonitis, ya que la capacidad de ultra-filtración de la icodextrina es independiente de la permeabilidad peritoneal a pequeños solutos [72].

Peculiaridades. La amilasa degrada la icodextrina. En el ser humano apenas hay amilasa en la cavidad peritoneal (a diferencia de algunos roedores, por lo que los estudios preclínicos no reflejan bien la situación humana), pero la amilasa circulante degrada la icodextrina absorbida, lo que aumenta los niveles de maltosa circulantes y disminuye la natremia y la amilasa (Figura 4).

La icodextrina produce un aumento hasta niveles no fisiológicos de la concentración plasmática de maltosa (aumento de maltosa 20-300 veces por encima de lo fisiológico, hasta 120 mg/dl o 3 mM, comparado con las concentraciones fisiológicas de glucosa de 3,3 a 5,5 mM), maltotriosa y otros polímeros de glucosa [62] [73] [74]. Estos metabolitos son normalmente excretados en la orina o degradados a glucosa por la maltasa tisular, fundamentalmente en el riñón. En la insuficiencia renal fallan estos mecanismos de eliminación, lo que facilita la acumulación de maltosa, y limita la utilización de icodextrina a un intercambio cada 24 h. Durante el intercambio de icodextrina se acumulan maltosa y otros multímeros de glucosa, y durante los otros intercambios se dializan. Hasta el momento no se han identificado efectos tóxicos de la acumulación de maltosa.

La maltosa y otros oligosacáridos acumulados en la sangre de pacientes tratados con icodextrina interfieren con ciertos lectores de glucosa y tiras reactivas, dando como resultado lecturas falsamente elevadas de glucemia [75] [76]. Se deben utilizar exclusivamente lectores de glucosa y tiras reactivas que utilicen los métodos específicos para la glucosa habituales en los laboratorios clínicos, como los basados en glucosa oxidasa (GO), hexoquinasa, glucosa deshidrogenasa con nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD) o glucosa deshidrogenasa con flavina adenina dinucleótida (GDH-FAD). No se deben usar aquellos con glucosa deshidrogenasa pirrolquinolinaquinona (GDH-PQQ) o glucosa-colorante-oxidorreductasa, que detectan tanto glucosa como maltosa. Tras interrumpir el uso de icodextrina, los niveles plasmáticos de icodextrina y sus metabolitos, tardan un mínimo de 14 días en volver a ser indetectables [69]. Durante este tiempo, el uso de lectores de glucemia inadecuados puede sugerir hiperglucemia, que podría inducir a prescribir tratamiento con insulina sin mejoría de la glucemia y, por lo tanto, exponer al paciente a dosis peligrosas de insulina u otros hipoglucemiantes.

La maltosa y otros oligosacáridos acumulados en la sangre de pacientes tratados con icodextrina pueden causar una disminución leve de la natremia, sin hipoosmolaridad, hasta valores en torno a 135-137 mmol/l, relacionados con un aumento del gap osmolal por la presencia de metabolitos circulantes de icodextrina (que justifican un incremento del gap osmolal de aproximadamente 8 mOsm/kg) [69] [74].

Los niveles medidos de amilasa en plasma disminuyen, debido a que los metabolitos circulantes de icodextrina interfieren con el ensayo [69]. Por ello, si se sospecha pancreatitis, hay que medir los niveles de lipasa.

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente de icodextrina en ensayos clínicos fue la hipersensibilidad cutánea (2,5-5%), que suele aparecer en las tres primeras semanas y suele requerir la interrupción del tratamiento, aunque en algunos pacientes desaparece a pesar del uso continuado de icodextrina [68].

A finales de los años noventa y principios del presente milenio se produjo una epidemia de peritonitis estériles en pacientes tratados con icodextrina. La causa fue la contaminación de algunas partidas con peptidoglicano, un componente de la pared de las bacterias gram positivas [77]. Nuevos sistemas de control de la producción han prácticamente eliminado el problema y no se ha objetivado que la icodextrina modifique la incidencia de peritonitis con cultivo positivo o negativo [78].

Aminoácidos

Las soluciones de aminoácidos permiten limitar el uso de glucosa y aportar aminoácidos con fines nutricionales [20]. La única solución comercializada contiene un 1,1% de aminoácidos (concentración de aminoácidos de 87 mM con un peso molecular medio de 126 Da de los que se absorbe el 65% (aproximadamente 15 g/bolsa) durante un intercambio de 4-6 h (Figura 4). Esto reemplaza los aproximadamente 5-8 g/día de proteínas y 3 g/día de aminoácidos que se eliminan en las bolsas glucosadas [79]. El poder osmótico es comparable al de 1,5% de glucosa, con una osmolaridad ligeramente mayor (Tabla 2) y se ha reportado una ultrafiltración ligeramente mayor, de aproximadamente 100 ml a las 4 h, a pesar de una mayor absorción del agente osmótico. La mayor absorción viene probablemente determinada por su menor peso molecular medio y por vasodilatación inducida por ciertos aminoácidos [79] [80].

Ventajas

El uso de aminoácidos disminuiría la absorción de glucosa, especialmente en diabéticos y obesos. Además, tiene una eficacia moderada como suplemento nutricional en pacientes malnutridos. En estudios a corto plazo, mejoró la síntesis de proteínas cuando se administró con una fuente adecuada de calorías, es decir,

administrándolo con la comida o en cicladora con bolsas de glucosa [20] [81] [82]. El efecto es menos consistente a largo plazo, probablemente porque hay otros factores que influyen en la albuminemia, como la inflamación, acidosis o aporte calórico insuficiente [83]. En un estudio de 3 años en pacientes malnutridos, el uso de aminoácidos al 1,1% mantuvo mejor la albuminemia [84]. Sin embargo, en el mayor ensayo clínico hasta la fecha, a los 6 meses la albúmina fue significativamente menor en los diabéticos con soluciones glucosadas, aminoácidos e icodextrina que en los que recibieron solo soluciones glucosadas [50].

También se ha comunicado un descenso del fósforo sérico atribuido al aporte de aminoácidos no acompañados de fosfato [83]. En este sentido, el aporte dietético de la misma cantidad de aminoácidos supone la ingesta de aproximadamente 300 mg de fosfato.

Inconvenientes

Se puede usar un único intercambio diario, ya que un mayor número de bolsas favorece la acidosis metabólica (que se puede compensar con tratamiento oral con bases o con soluciones de DP con más alto contenido de tampón) y aumenta la urea [82] [83] [85]. La tendencia a la acidosis y a la uremia es más acusada en pacientes catabólicos, por lo que se deben corregir los factores que condicionan hipercatabolismo y mantener un aporte calórico adecuado que frene el catabolismo de aminoácidos como fuente de energía. Esto se puede conseguir con un aporte calórico oral o mezclando Nutrineal® con soluciones glucosadas simultáneamente en intercambios de la cicladora.

Combinaciones e individualización del tratamiento

La combinación de soluciones glucosadas y no glucosadas (una bolsa de icodextrina y una de aminoácidos al día) permite disminuir la exposición a glucosa y PDG, y aprovechar la sinergia entre soluciones, como combinar aminoácidos con una fuente de calorías (glucosa) en cicladora o aminoácidos con soluciones que corrigen mejor la acidosis, como las basadas en lactato/bicarbonato [20] [85]. Sin embargo, como hemos comentado antes, los resultados de un gran ensayo clínico fueron decepcionantes: si bien la combinación de soluciones glucosadas y no glucosadas (una bolsa de icodextrina y una de aminoácidos al día) permitió mejorar el control glucémico en diabéticos y mejorar los niveles de triglicéridos, no modificó el LDL colesterol, y se asoció a una mayor disminución (disminución, no aumento) de la albumina sérica y a más acontecimientos adversos graves [50]. Como solo se puede usar un intercambio diario de icodextrina o aminoácidos, lo habitual es usarlas en combinación con soluciones glucosadas. Hay una experiencia limitada con el uso de dos intercambios diarios de icodextrina durante periodos cortos de tiempo para aumentar la ultrafiltración [86].

Otros factores a tener en cuenta para individualizar el tratamiento es el tiempo previsto de permanencia del paciente en la técnica (las consecuencias de la bioincompatibilidad se acumulan con el tiempo), la presencia de diabetes o dislipidemia, el balance de fluidos del paciente, PTH y la tendencia a trastornos de la concentración de calcio o magnesio, o a la acidosis o alcalosis.

¿Qué dicen las guías clínicas?

Las recientes guías cardiovasculares y metabólicas 2015 de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (ISPD) hacen referencia a soluciones de DP [87] [88]. Lo que no dicen es casi tan importante como lo que dicen.

En el apartado de control glucémico en diabéticos, indican que:

“Sugerimos considerar un intercambio diario de icodextrina en el periodo largo en paciente diabéticos en DP para mejorar el control glucémico. (2C)”. Llama la atención lo matizada que está la sugerencia.

En el apartado de malnutrición proteico energética, no hacen ninguna recomendación o sugerencia sobre soluciones con aminoácidos. Tampoco mencionan las soluciones libres de glucosa en el apartado de control lipídico.

En el apartado de función renal residual, indican que:

“Sugerimos considerar usar soluciones de DP con pH neutro y bajo contenido en PDG para conservar mejor la función renal residual si se espera su uso durante 12 meses o más. (2B)”

Finalmente, en el apartado de enfermedad mineral y ósea indican:

“Sugerimos usar una concentración de calcio en la solución de DP de 1,25 mM a fin de evitar un balance positivo de calcio o hipercalcemia”

¿Esperamos nuevas soluciones de DP?

La introducción de una nueva solución de DP es un proceso muy costoso y no hay nuevas soluciones con un horizonte temporal inmediato. En los últimos 5 años se han evaluado en la clínica algunas alternativas a las soluciones actuales.

• Nuevos agentes osmóticos. En 15 pacientes se estudió la L-carnitina 0,1-0,25% asociada a glucosa al 1,5-2,5%. La L-carnitina aumentó la ultrafiltración obtenida con glucosa sola y, durante 4 meses, aumentó la sensibilidad a insulina [89] [90]. Esta solución continúa en desarrollo clínico.

• Se han ensayado soluciones más bajas en sodio para aumentar el aclaramiento de sodio, pero pueden causar hiponatremia y requerirían mayores concentraciones de glucosa para mantener la osmolaridad y ultrafiltración [91]. En un ensayo clínico reciente, una solución con una concentración de sodio de 125 mM consiguió un balance negativo de sodio 1,2 g/día mayor que las soluciones habituales con una concentración de sodio de 134 mM y esto se asoció a un descenso de la presión arterial, y también del Kt/Vurea renal, quizá relacionado con contracción de volemia [92].

Tablas

	Convencionales	Nuevas soluciones	
		Agentes osmóticos alternativos	Glucosadas más biocompatibles
Envase	Monocameral	Monocameral	Bicameral
Agente osmótico	Glucosa	Icodextrina, aminoácidos	Glucosa
Contenido de PDG (3,4-DGE)	Alto	Bajo o nulo	Bajo o muy bajo
pH	5,5	5,8-6,5	7,0-7,4
Tampón	Lactato	Lactato	Lactato, lactato/bicarbonato o bicarbonato

PDG, productos de degradación de la glucosa. 3,4-DGE: 3,4-dideoxiglucosona-3-ene

Tabla 4. Soluciones de diálisis peritoneal

Marcadores subrogados		
Biomarcadores en plasma	Menos AGE circulantes	**[27,46]**
	(no cambia CML en bicarbonato/lactato)	**[56]**
Equilibrio ácido-base	Mejor corrección de acidosis	[11,**12**,15,45,48]
Función renal residual	Mejor conservada	[10,**27–29,52,54**]
	No cambia	**[44]**
Resultados clínicos		
Mortalidad[1]	Disminuye	[41,42,64]
	No cambia	**[52]**
Peritonitis[1]	Disminuye	[10,43,**54**]
	No cambia	[41,42,**44,49,51,52**]

En **negrita** los aleatorizados o metaanálisis.

[1]No hay ensayos cuyo objetivo primario sea el estudio de estos puntos.

AGE, productos de glucosilación avanzada CML, N(ε)-(carboximetil)lisina.

Tabla 5. Efectos beneficiosos de las nuevas soluciones glucosadas en estudios clínicos

	Glucosadas			Icodextrina	Aminoácidos
	Monocameral convencional[1]	Bicameral Lactato o bic [1,2]	Bicameral Bic/lactato[1]		
3-DG	172-425	10	178	4 - 11	< 0,2
3,4-DGE[2]	10-125	0,2-0,5	11	3	< 0,2

[1] El rango representa los valores para soluciones con concentraciones de glucosa en torno a 1,5 y 4% y medidas efectuadas por diversos autores.

[2] El amplio rango observado depende tanto de la concentración de glucosa como del tiempo desde la esterilización, y de las condiciones de almacenamiento.

3-DG, 3-deoxiglucosona; 3,4-DGE, 3,4-dideoxiglucosona-3-ene (referencia [35]).

Tabla 6. Contenido de productos de degradación de la glucosa (µmol/l)

• **Agua**
• **Electrolitos**
o **Na^+ (132-134 mM)**
o **Cl^- (95-105 mM)**
o **Ca^{++} (1,25-1,75 mM)**
o **Mg^{++} (0,25-0,75 mM)**
o **No contienen potasio**
• **Tampón:**
o **Lactato**
o **Lactato/bicarbonato**
o **Bicarbonato.**
• **Agente osmótico:**
o **Glucosa (1,36-4,25 %)**
o **Icodextrina (7,5 %)**
o **Aminoácidos (1,1 %),**
• Productos de degradación de la glucosa* en las soluciones glucosadas o con icodextrina

* generados durante la esterilización por calor, especialmente en las soluciones glucosadas monocamerales y en algunas bicamerales.

Tabla 1. Composición de las soluciones de diálisis peritoneal

Solución	Fabricante	pH de esterilización[1]	pH de infusión	Agente osmótico	Osm (mOsm/l)	Na^+ (mM)	Ca^{++} (mM)	Mg^{++} (mM)	Tampón (mM)		Cl^- (mM)	PDG (µmol/l)[2]	
									Lactato	CO3H-		3-DG	3,4-DGE
Bolsas monocamerales glucosadas convencionales													
Stay.safe®	FMC	5,5	5,5	Glucosa 1,50-2,30-4,25%	356-511[3]	134	1,25, 1,75	0,5	35	0	103	185	12
Dianeal® PD1	Baxter	5,5	5,5	Glucosa 1.36-2,27-3,86%	345-484[3]	132	1,75	0,75	35	0	102	213	19
Dianeal® PD4							1,25	0,25	40		96		
Bolsas monocamerales con agente osmótico alternativo													
Nutrineal®	Baxter	6,5	6,5	Aminoácidos 1.1%	365	132	1,25	0,25	40	0	105	0	0
Extraneal®	Baxter	5,8	5,8	Icodextrina 7.5%	284	133	1,75	0,25	40	0	96	11	3
Bolsas bicamerales													
Balance®	FMC	3.1	7	Glucosa 1,50-2,30-4,25%	356-511[3]	134	1,75/1,25	0,5	35	2	101	10	0,4
BicaVera®	FMC	2.8	7,4	Glucosa 1,50-2,30-4,25%	356-511[3]	134	1,25-1,75	0,5	0	34	104	17	0,2
BicaNova®						134	1,25	0,5	0	39	98	17	0,2
Physioneal®	Baxter	4.2	7,4	Glucosa 1.36-2,27-3,86%	345-484[3]	132	1,75	0,25	10	25	101	178	11
							1,25	0,25	15	25	101	178	11

[1] En bolsas bicamerales se refiere a la cámara de glucosa

[2] PDG más representativos por su toxicidad a las concentraciones encontradas en soluciones de DP. En las soluciones glucosadas, valores para la bolsa de 2,27-2,5% de glucosa, después de 2 meses de almacenamiento a temperatura ambiente. Las concentraciones son más altas en soluciones con más alto porcentaje de glucosa y, para determinados PDG, como 3,4-DGE, si están recién esterilizadas almacenadas a temperaturas más elevadas. [35]

[3]Dependiendo de la concentración de glucosa.

3-DG, 3-deoxiglucosona; 3,4-DGE, 3,4-dideoxiglucosona-3-ene; FMC, Fresenius Medical Care; SD, sin datos; PDG, productos de degradación de la glucosa.

Tabla 2. Composición de soluciones de diálisis peritoneal

Productos de degradación de la glucosa.
Alta concentración de glucosa.
pH ácido.
Lactato.
Alta osmolaridad.

Tabla 3. Elementos que contribuyen a la pobre biocompatibilidad de las soluciones de diálisis peritoneal

Figuras

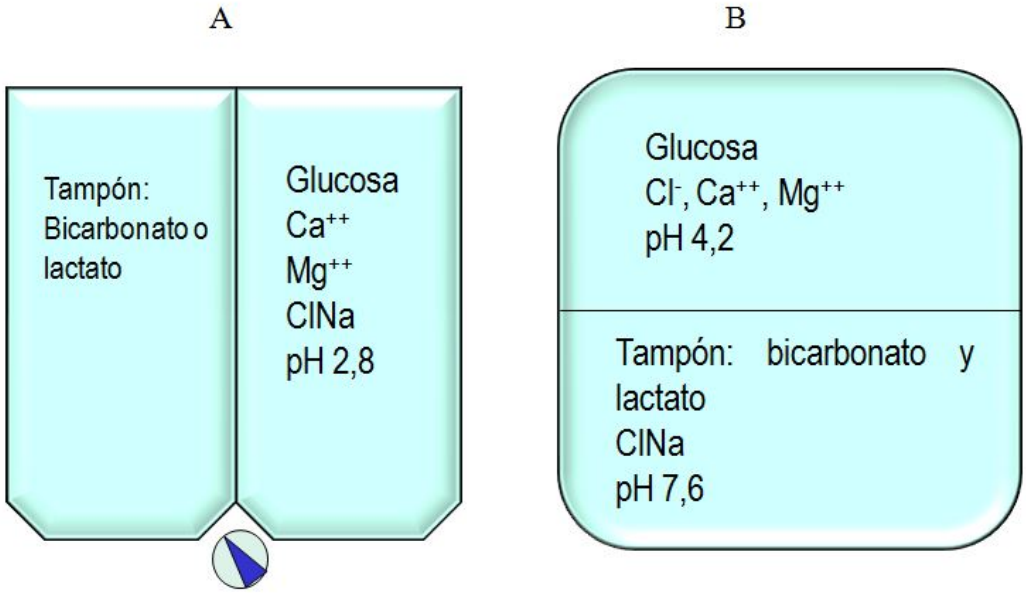

Figura 1. Esquema de bolsas bicamerales. A. Bolsa bicameral (Balance®, BicaVera®, FME). B. Bolsa bicameral (Physioneal® Viaflex, Baxter).

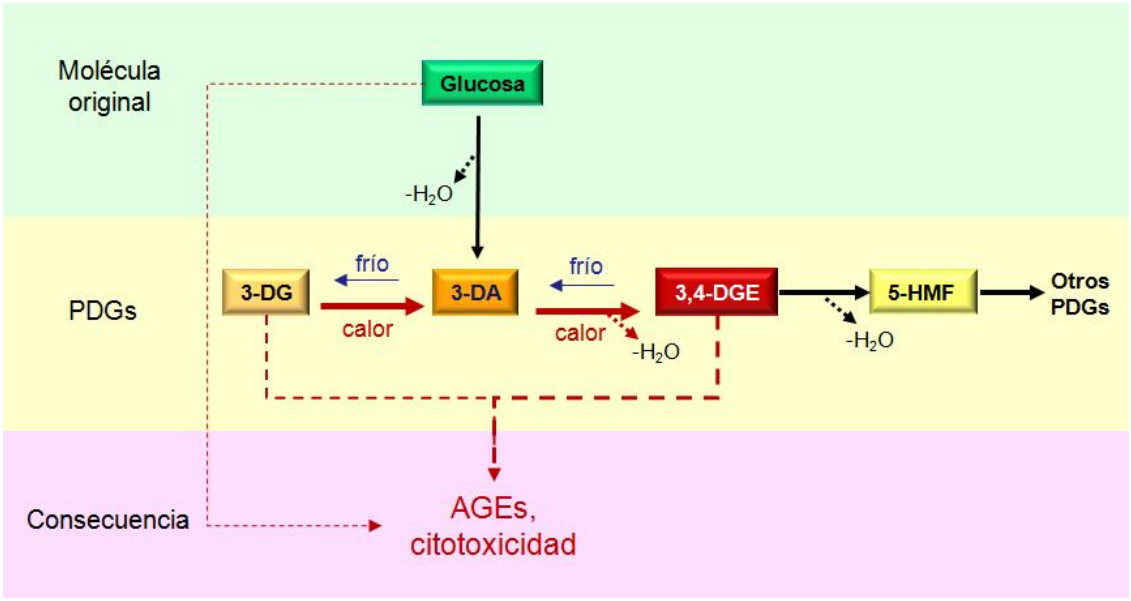

Figura 2. Formación de productos de degradación de la glucosa (PDG). Los PDG se forman inicialmente por deshidrataciones sucesivas de la molécula de glucosa para, posteriormente, originar moléculas más pequeñas. Existe un equilibrio entre 3-DG, 3-DA y 3,4-DGE, dependiente de la temperatura. El equilibrio se desplaza a la derecha, formando 3,4-DGE, que es más tóxico, al subir la temperatura. Las altas concentraciones de glucosa son citotóxicas y generan AGE, pero estos efectos son más evidentes con 3-DG y, sobre todo, con 3,4-DGE. El grosor de las líneas discontinuas representa la capacidad para inducir efectos biológicos. AGE, productos avanzados de glucosilación; 3-DA, 3-deoxialdos-2-ene; 3-DG, 3-deoxiglucosona; 3,4-DGE, 3,4-dideoxiglucosona-3-ene; HMF, hidroximetilfurfural. Otros PDG incluyen furaldehido, formaldehido, acetaldehído, metilglioxal y glioxal. Adaptado de referencia [23].

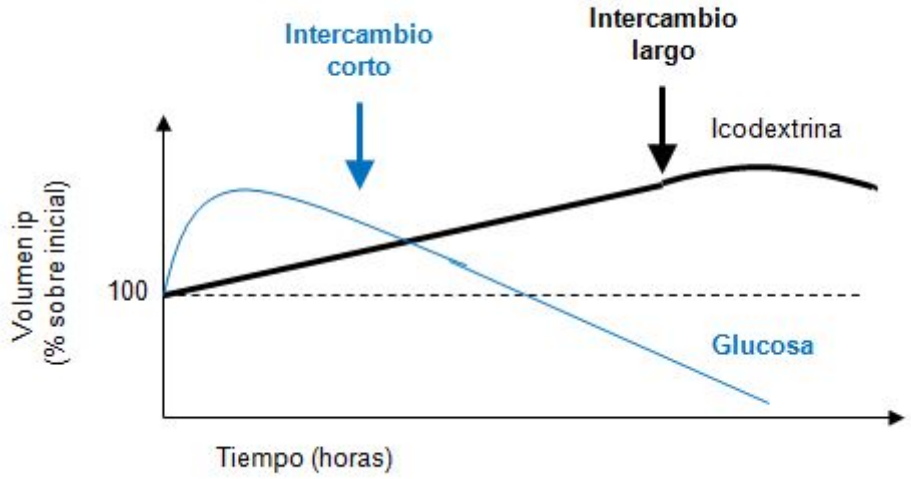

Figura 5. Ultrafiltración con icodextrina. Esquema representativo de la evolución del volumen intraperitoneal (IP) después de la infusión de una solución glucosada y de una solución con icodextrina. El pico máximo de ultrafiltración y la duración en horas del periodo en que se produce dependerá de la concentración de glucosa y del tipo de transporte peritoneal. La ultrafiltración con icodextrina aumenta progresivamente dentro de periodos de tiempo habituales en diálisis peritoneal (hasta 10-16 h), mientras que la ultrafiltración con glucosa alcanza un pico temprano y posteriormente disminuye, pudiéndose llegar a una situación de balance positivo.

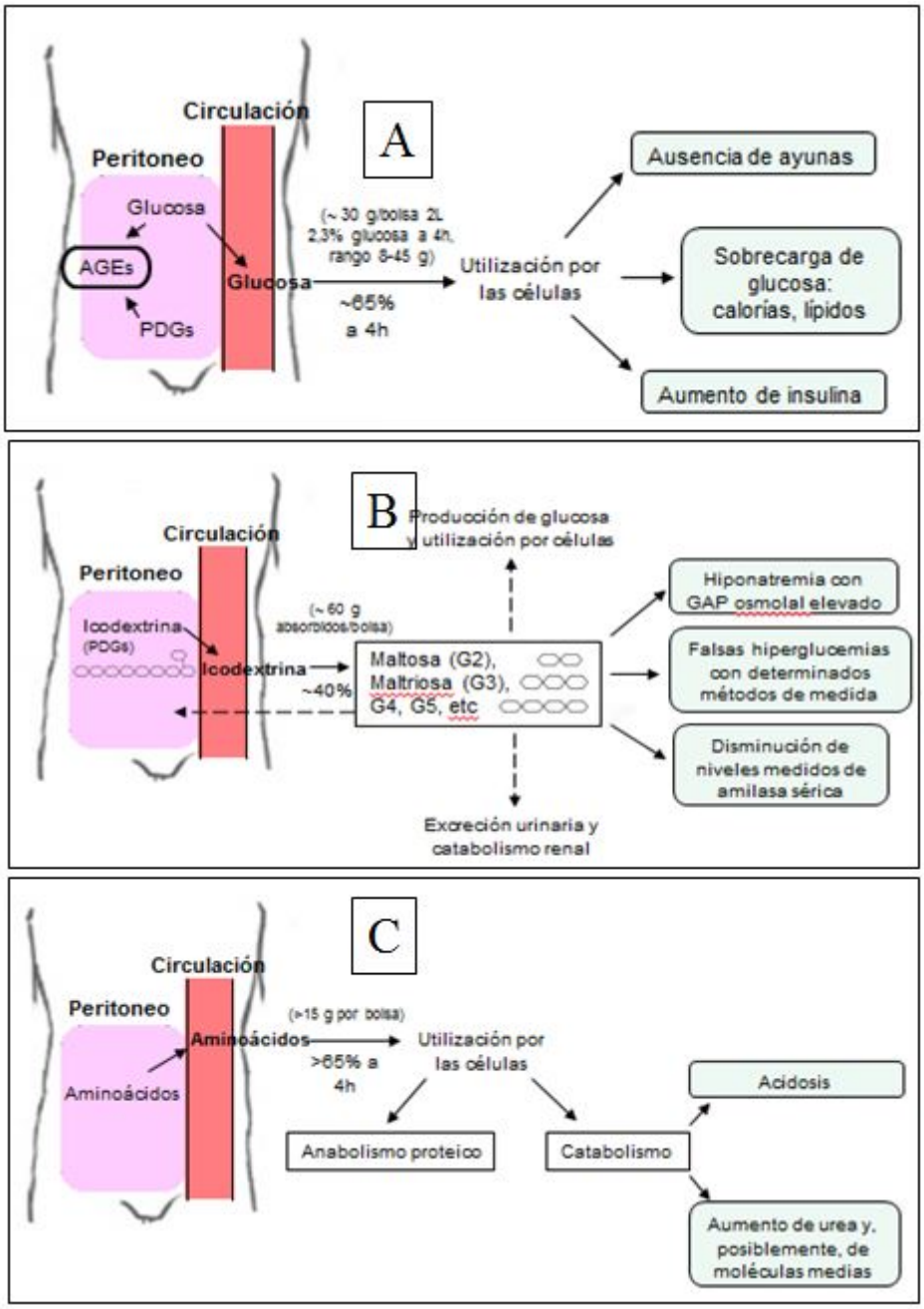

Figura 4. Destino de los agentes osmóticos de las soluciones de DP. A. Glucosa. La absorción de glucosa varía ampliamente en función de la duración del intercambio (de 1 a 10 h), concentración de glucosa inicial de la bolsa y tipo de transporte peritoneal de pequeños solutos. Los valores presentados corresponden a un intercambio de 2 l y 2,3% de glucosa en un transportador promedio, y el rango, a los valores extremos correspondientes a transportadores altos y bajos. B. Icodextrina. Destino de la icodextrina de las soluciones de DP en un intercambio de 10-16 h. Los hexágonos representan esquemáticamente las moléculas de glucosa (cada hexágono es una molécula de glucosa), maltosa, polímeros intermedios e icodextrina. C. Aminoácidos. Destino de los aminoácidos de las soluciones de DP. La absorción de aminoácidos varía con el tipo de transporte peritoneal de pequeños solutos y con el tiempo de permanencia [80]. En situaciones de anabolismo, los aminoácidos se usan para sintetizar proteínas, pero cuando predomina el catabolismo o falta un aporte calórico pueden generar productos de degradación como la urea y acidosis. AGE, productos avanzados de glucosilación; PDG, productos de degradación de la glucosa.

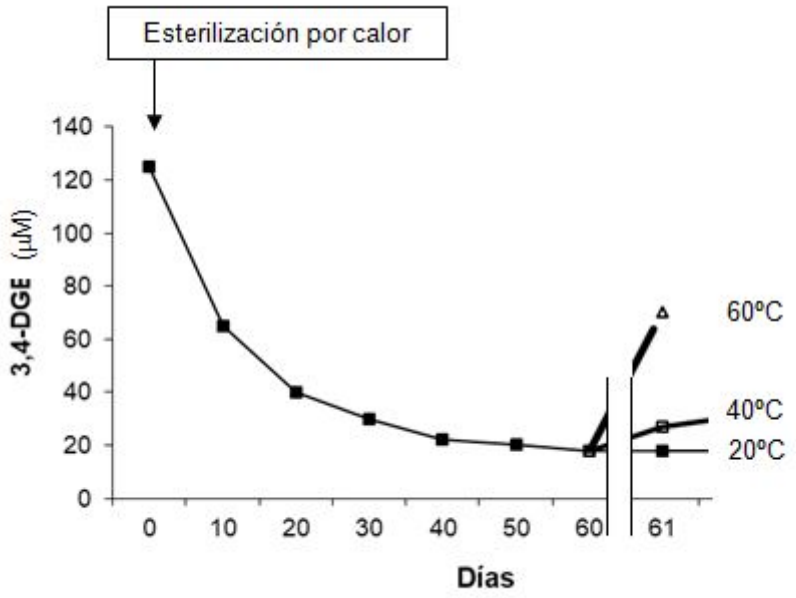

Figura 3. La concentración de 3,4-DGE en las soluciones de DP es dinámica. Evolución de las concentraciones de 3-DG y 3,4-DGE en las soluciones de DP con el tiempo postesterilización almacenadas a 25 °C y efecto de subir la temperatura a 40 °C y de 24 h a 60 °C, temperaturas que se pueden alcanzar en verano en algunos países durante el transporte o almacenamiento. Valores correspondientes a soluciones convencionales de 1,5% de glucosa. Los cambios en la concentración de 3,4-DGE son mayores con soluciones convencionales de 2,3 y 4,25% de glucosa y mucho menos marcados en las soluciones bicamerales con un menor pH en la cámara de la glucosa. Adaptado de referencias [35,36].

Referencias bibliográficas

1 . McIntyre CW: Update on peritoneal dialysis solutions. Kidney Int 2007;71:486¿490. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2007%3B71%3A486%E2%80%93490

2 . Ortiz A: Sistemas y soluciones de diálisis peritoneal.; in Jesus Montenegro Martinez; Ricardo Correa Rotter (ed): Tratado de diálisis peritoneal, 2o. 2015, pp 129¿142. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%2C+pp+129%E2%80%93142

3 . Hutchison AJ, Merchant M, Boulton HF, Hinchcliffe R, Gokal R: Calcium and magnesium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 1.25 mmol/L calcium, 0.25 mmol/L magnesium dialysis fluid. Perit Dial Int 1993;13:219¿223. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+1993%3B13%3A219%E2%80%93223

4 . Tattersall JE, Dick C, Doyle S, Greenwood RN, Farrington K: Alkalosis and hypomagnesaemia: unwanted effects of a low-calcium CAPD solution. Nephrol Dial Transpl 1995;10:258¿262. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transpl+1995%3B10%3A258%E2%80%93262

5 . Sánchez C, López-Barea F, Sánchez-Cabezudo J, Bajo A, Mate A, Martínez E, et al.: Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: Differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1587¿1593. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2004%3B19%3A1587%E2%80%931593

6 . Navarro JF, Mora C, Macia M, García J: Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 1999;19:455¿461. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+1999%3B19%3A455%E2%80%93461

7 . Lacson E, Wang W, Ma L, Passlick-Deetjen J: Serum Magnesium and Mortality in Hemodialysis Patients in the United States: A Cohort Study. Am J Kidney Dis 2015;66:1056¿1066. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2015%3B66%3A1056%E2%80%931066

8 . Ejaz AA, McShane AP, Gandhi VC, Leehey DJ, Inj TS: Hypomagnesemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients dialyzed with a low-magnesium peritoneal dialysis solution. Perit Dial Int 1995;15:61¿64.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+1995%3B15%3A61%E2%80%9364

9 . Feriani M, Kirchgessner J, La Greca G, Passlick-Deetjen J, Becker H, Bohler J, et al.: Randomized long-term evaluation of bicarbonate-buffered CAPD solution. Kidney Int 1998;54:1731¿1738.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+1998%3B54%3A1731%E2%80%931738

10 . Montenegro J, Saracho R, Gallardo I, Martñnez I, Muñoz R, Quintanilla N: Use of pure bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluid reduces the incidence of CAPD peritonitis. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1703¿1708.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2007%3B22%3A1703%E2%80%931708

11 . Montenegro J, Saracho RM, Martínez IM, Muñoz RI, Ocharan JJ, Valladares E: Long-term clinical experience with pure bicarbonate peritoneal dialysis solutions. Perit Dial Int 2006;26:89¿94.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2006%3B26%3A89%E2%80%9394

12 . 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.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2000%3B20%3A516%E2%80%93523

13 . Schmitt CP, Haraldsson B, Doetschmann R, Zimmering M, Greiner C, Böswald M, et al.: Effects of pH-neutral, bicarbonate-buffered dialysis fluid on peritoneal transport kinetics in children. Kidney Int 2002;61:1527¿1536.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2002%3B61%3A1527%E2%80%931536

14 . Pecoits-Filho R, Tranaeus A, Lindholm B: Clinical trial experiences with Physioneal. Kidney Int Suppl 2003;64:S100¿S104.

15 . Otte K, Gonzalez MT, Bajo MA, del Peso G, Heaf J, Garcia Erauzkin G et al: Clinical experience with a new bicarbonate (25 mmol/L)/lactate (10 mmol/L) peritoneal dialysis solution. Perit Dial Int 2003;23:138¿145.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2003%3B23%3A138%E2%80%93145

16 . Walls J: Metabolic acidosis and uremia. Perit Dial Int 1995;15:S36-38.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+1995%3B15%3AS36-38

17 . de Solis AJ, González-Pacheco FR, Deudero JJP, Neria F, Albalate M, Petkov V, et al.: Alkalinization potentiates vascular calcium deposition in an uremic milieu. J Nephrol 2009;22:647¿653.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Nephrol+2009%3B22%3A647%E2%80%93653

18 . Ortiz A, Caramelo C: What should plasma bicarbonate levels be in peritoneal dialysis patients? Perit Dial Int 2003;23:606¿607.

19 . Frampton JE, Plosker GL: Icodextrin: a review of its use in peritoneal dialysis. Drugs 2003;63:2079¿2105.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Drugs+2003%3B63%3A2079%E2%80%932105

20 . Tjiong HL: Dialysate as Food: Combined Amino Acid and Glucose Dialysate Improves Protein Anabolism in Renal Failure Patients on Automated Peritoneal Dialysis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1486¿1493.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2005%3B16%3A1486%E2%80%931493

21 . Holmes CJ, Faict D: Peritoneal dialysis solution biocompatibility: definitions and evaluation strategies. Kidney Int Suppl 2003;64:S50¿S56.

22 . Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B: Beyond the Membrane - the role of new PD solutions in enhancing global biocompatibility. Kidney Int 2003;64:124¿132.

23 . Ortiz A, Wieslander A, Linden T, Santamaria B, Sanz A, Justo P, et al.: 3,4-DGE is important for side effects in peritoneal dialysis what about its role in diabetes. Curr Med Chem 2006;13:2695¿2702. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Curr+Med+Chem+2006%3B13%3A2695%E2%80%932702

24 . Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Domínguez-Jiménez C, Jiménez-Heffernan JA, et al: Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. N Engl J Med 2003;348:403¿413.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+2003%3B348%3A403%E2%80%93413

25 . Catalan 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;12:2442¿2449.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2001%3B12%3A2442%E2%80%932449

26 . Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, Mackenzie RK, Williams GT, Peritoneal Biopsy Study Group: Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:470¿479.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2002%3B13%3A470%E2%80%93479

27 . Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, et al.: The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. Kidney Int 2004;66:408¿418.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2004%3B66%3A408%E2%80%93418

28 . Kim SG, Kim S, Hwang YH, Kim K, Oh JE, Chung W, Oh KH, Kim HJ, Ahn C, Korean Balnet Study Group: 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;Suppl 3:S117¿S122.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2008%3BSuppl+3%3AS117%E2%80%93S122

29 . Haag-Weber M, Krämer R, Haake R, Islam MS, Prischl F, Haug U, 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.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2010%3B25%3A2288%E2%80%932296

30 . Zeier M, Schwenger V, Deppisch R, Haug U, Weigel K, Bahner U, et al.: Glucose degradation products in PD fluids: Do they disappear from the peritoneal cavity and enter the systemic circulation? Kidney Int 2003;63:298¿305.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%3A+Glucose+degradation+products+in+PD+fluids%3A+Do+they+di

31 . Justo P, Sanz AB, Egido J, Ortiz A: 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells. Diabetes 2005;54:2424¿2429.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diabetes+2005%3B54%3A2424%E2%80%932429

32 . Santamaría B, Ucero AC, Reyero A, Selgas R, Ruiz-Ortega M, Catalán M, et al.: 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene as a mediator of peritoneal demesothelization. Nephrol Dial Transplant 2008;23:3307¿3315.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2008%3B23%3A3307%E2%80%933315

33 . Sanchez-Niño MD, Poveda J, Sanz AB, Carrasco S, Ruiz-Ortega M, Selgas R, et al.: 3,4-DGE is cytotoxic and decreases HSP27/HSPB1 in podocytes. Arch Toxicol 2014;88:597¿608.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arch+Toxicol+2014%3B88%3A597%E2%80%93608

34 . Catalan MP, Santamaría B, Reyero A, Ortiz A, Egido J: 3,4-di-deoxyglucosone-3-ene promotes leukocyte apoptosis. Kidney Int 2005;68:1303¿1311.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2005%3B68%3A1303%E2%80%931311

35 . Erixon M, Wieslander A, Lindén T, Carlsson O, Forsbäck G, Svensson E, Jönsson JA, Kjellstrand P: How to avoid glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. Perit Dial Int 2006;26:490¿497. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2006%3B26%3A490%E2%80%93497

36 . Erixon M, Wieslander A, Lindén T, Carlsson O, Forsbäck G, Svensson E, Jönsson JA, Kjellstrand P: Take care in how you store your PD fluids: actual temperature determines the balance between reactive and non-reactive GDPs. Perit Dial Int 2005;25:583¿590. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2005%3B25%3A583%E2%80%93590

37 . Erixon M, Lindén T, Kjellstrand P, Carlsson O, Ernebrant M, Forsbäck G, Wieslander A, Jonsson J: PD fluids contain high concentrations of cytotoxic GDPs directly after sterilization. Perit Dial Int 2004;24:392¿398. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2004%3B24%3A392%E2%80%93398

38 . Davies SJ, Phillips L, Naish PF RG: Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2001;12:1046¿1051. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2001%3B12%3A1046%E2%80%931051

39 . Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, Plum J, Rodrigues A, Selgas R, Struijk D, Verger C, EBPG Expert Group on Pertioneal Dyalisis: European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 8 Nutrition in peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transpl 2005;Suppl 9:28¿33.

40 . Montenegro J, Saracho R, Aguirre R, Martinez I: Calcium mass transfer in capd: The role of convective transport. Nephrol Dial Transplant 1993;8:1234¿1236. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+1993%3B8%3A1234%E2%80%931236

41 . Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YH, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, Ahn C, Kim MJ, Shin SK: Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (balance). Perit Dial Int 2005;25:248¿255. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2005%3B25%3A248%E2%80%93255

42 . Lee HY, Choi HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, et al.: Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: Increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2893¿2899. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2006%3B21%3A2893%E2%80%932899

43 . Ahmad S, Sehmi JS, Ahmad-Zakhi KH, Clemenger M, Levy JB, Brown EA: Impact of new dialysis solutions on peritonitis rates. Kidney Int Suppl 2006;S63-66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+Suppl+2006%3BS63-66

44 . Fan SLS, Pile T, Punzalan S, Raftery MJ, Yaqoob MM: Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. Kidney Int 2008;73:200¿206. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2008%3B73%3A200%E2%80%93206

45 . Carrasco AM, Rubio MA, Sanchez Tommero JA, Fernandez Girón F, Gonzalez Rico M, del Peso Gilsanz G, Fernandez Perpén A, Ramón RG, Bueno IF, Tranaeus A, Faict D, Hopwood A: Acidosis correction with a new 25 mmol/L bicarbonate/15 mmol/L lactate peritoneal dialysis solution. Perit Dial Int 2001;21:546¿553. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2001%3B21%3A546%E2%80%93553

46 . Fusshoeller A, Plail M, Grabensee B, Plum J: Biocompatibility pattern of a bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluid in APD: A prospective, randomized study. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2101¿2106. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2004%3B19%3A2101%E2%80%932106

47 . Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, Mackenzie R, Faict D, Tranaeus A, et al.: Bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. Kidney Int 2001;59:1529¿1538.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2001%3B59%3A1529%E2%80%931538

48 . Haas S, Schmitt CP, Arbeiter K, Bonzel K-E, Fischbach M, John U, 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.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2003%3B14%3A2632%E2%80%932638

49 . Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, Christensson A, Haraldsson B, Stelin G, et al.: Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. Kidney Int 2001;59:348¿357.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2001%3B59%3A348%E2%80%93357

50 . Li PKT, Culleton BF, Ariza A, Do J-Y, Johnson DW, Sanabria M, et al.: Randomized, controlled trial of glucose-sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. J Am Soc Nephrol 2013;24:1889¿1900.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2013%3B24%3A1889%E2%80%931900

51 . Srivastava S, Hildebrand S, Fan SL-S: 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.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2011%3B80%3A986%E2%80%93991

52 . Cho Y, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GFM, Badve S V., Wiggins KJ: Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014:CD007554.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cochrane+Database+Syst+Rev+2014%3B2014%3ACD007554

53 . Yohanna S, Alkatheeri AMA, Brimble SK, McCormick B, Iansavitchous A, Blake PG, 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;10:1380¿1388.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+J+Am+Soc+Nephrol+2015%3B10%3A1380%E2%80%931388

54 . Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MWY, et al.: Effects of Biocompatible versus Standard Fluid on Peritoneal Dialysis Outcomes. J Am Soc Nephrol 2012;23:1097¿1107.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2012%3B23%3A1097%E2%80%931107

55 . Howard K, Hayes A, Cho Y, Cass A, Clarke M, Johnson DW: Economic evaluation of neutral-pH, low-glucose degradation product peritoneal dialysis solutions compared with standard solutions: a secondary analysis of the balANZ Trial. Am J Kidney Dis 2015;65:773¿779.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2015%3B65%3A773%E2%80%93779

56 . Cnossen TT, Gladziwa U, van de Kerkhof JJ, Schalkwijk CG, Scheijen J, van Amersfoort J, et al.: The influence of bicarbonate/lactate-buffered PD fluids on N-(Carboxyethyl)lysine and N-(Carboxymethyl)lysine in perit oneal effluent. Perit Dial Int 2011;31:189¿193.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2011%3B31%3A189%E2%80%93193

57 . Szeto C-C, Kwan BCH, Chow K-M, Cheng PMS, Kwong VWK, Choy ASM, et al.: The Effect of Neutral Peritoneal Dialysis Solution with Low Glucose-Degradation-Product on the Fluid Status and Body Composition--A Randomized Control Trial. PLoS One 2015;10:e0141425.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PLoS+One+2015%3B10%3Ae0141425

58 . Schmitt CP, Nau B, Gemulla G, Bonzel KE, Hölttä T, Testa S, et al.: Effect of the Dialysis Fluid Buffer on Peritoneal Membrane Function in Children. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:108¿115.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+J+Am+Soc+Nephrol+2013%3B8%3A108%E2%80%93115

59 . Fang W, Mullan R, Shah H, Mujais S, Bargman JM, Oreopoulos DG: Comparison between bicarbonate/lactate and standard lactate dialysis solution in peritoneal transport and ultrafiltration: a prospective, crossover single-dwell study. Perit Dial Int 2008;28:35¿43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2008%3B28%3A35%E2%80%9343

60 . Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MWY, et al.: The effect of low glucose degradation product, neutral pH versus standard peritoneal dialysis solutions on peritoneal membrane function: The balANZ trial. Nephrol Dial Transplant 2012;27:4445¿4453. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2012%3B27%3A4445%E2%80%934453

61 . Vande Walle JG, Raes AM, Dehoorne J, Mauel R: Use of bicarbonate/lactate-buffered dialysate with a nighttime cycler, associated with a daytime dwell with icodextrin, may result in alkalosis in children. Adv Perit Dial 2004;20:222¿225. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adv+Perit+Dial+2004%3B20%3A222%E2%80%93225

62 . García-López E, Anderstam B, Heimbürger O, Amici G, Werynski A, Lindholm B: Determination of high and low molecular weight molecules of icodextrin in plasma and dialysate, using gel filtration chromatography, in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2005;25:181¿191. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2005%3B25%3A181%E2%80%93191

63 . Moberly JB, Mujais S, Gehr T, Hamburger R, Sprague S, Kucharski A, et al.: Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. Kidney Int Suppl 2002;62:S23¿S33.

64 . Han SH, Ahn SV, Yun JY, Tranaeus A, Han DS: Mortality and Technique Failure in Peritoneal Dialysis Patients Using Advanced Peritoneal Dialysis Solutions. Am J Kidney Dis 2009;54:711¿720. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2009%3B54%3A711%E2%80%93720

65 . Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, Rodrigues AS, Rodriguez-Carmona A, Vychytil A, et al.: Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: Data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. Kidney Int 2005;67:1609¿1615. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2005%3B67%3A1609%E2%80%931615

66 . Rodríguez-Carmona A, Fontán M: Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2002;22:705¿713. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2002%3B22%3A705%E2%80%93713

67 . Davies SJ, Lopez EG, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, et al.: Longitudinal relationships between fluid status, inflammation, urine volume and plasma metabolites of icodextrin in patients randomized to glucose or icodextrin for the long exchange. Nephrol Dial Transplant 2008;23:2982¿2988. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2008%3B23%3A2982%E2%80%932988

68 . Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, Morton AR: A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 2002;40:1055¿1065. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2002%3B40%3A1055%E2%80%931065

69 . Plum J, Gentile S, Verger C, Brunkhorst R, Bahner U, Faller B, et al.: Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 2002;39:862¿871. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2002%3B39%3A862%E2%80%93871

70 . Babazono T, Nakamoto H, Kasai K, Kuriyama S, Sugimoto T, Nakayama M, et al.: Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. Am J Nephrol 2007;27:409¿415. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Nephrol+2007%3B27%3A409%E2%80%93415

71 . de Moraes TP, Andreoli MCC, Canziani ME, da Silva DR, Caramori JCT, Ponce D, et al.: Icodextrin reduces insulin resistance in non-diabetic patients undergoing automated peritoneal dialysis: results of a

randomized controlled trial (STARCH). Nephrol Dial Transplant 2015;30:1905¿1911.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2015%3B30%3A1905%E2%80%931911

72 . Chow KM, Szeto CC, Kwan BCH, Pang WF, Ma T, Leung CB, et al.: Randomized controlled study of icodextrin on the treatment of peritoneal dialysis patients during acute peritonitis. Nephrol Dial Transplant 2014;29:1438¿1443.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2014%3B29%3A1438%E2%80%931443

73 . Burkart J: Metabolic consequences of peritoneal dialysis. Semin Dial 2004;17:498¿504.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Semin+Dial+2004%3B17%3A498%E2%80%93504

74 . Posthuma N, ter Wee PM, Donker AJ, Oe PL, van Dorp W, Peers EM, Verbrugh H: Serum disaccharides and osmolality in CCPD patients using icodextrin or glucose as daytime dwell. Perit Dial Int 1997;17:602¿607.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+1997%3B17%3A602%E2%80%93607

75 . Wens R, Taminne M, Devriendt J, Collart F, Broeders N, Mestrez F, Germanos H DM: A previously undescribed side effect of icodextrin: overestimation of glycemia by glucose analyzer. Perit Dial Int 1998;18:603¿609.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+1998%3B18%3A603%E2%80%93609

76 . Wang R, Skoufos L, Martis L: Glucose monitoring for diabetic patients using icodextrin. Perit Dial Int 2004;24:296¿297.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2004%3B24%3A296%E2%80%93297

77 . Goffin E, Cosyns JP, Pirson F, Devuyst O: Icodextrin-associated peritonitis: What conclusions thus far? Nephrol Dial Transplant 2003;18:2482¿2485.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goffin+E%2C+Cosyns+JP%2C+Pirson+F%2C+Devuyst+O%3A+Icod
associated+peritonitis%3A+What+conclusions+thus+far%3F+Nephrol+Dial+Transplant+2003%3B18%3A2482%E2

78 . Vychytil A, Remón C, Michel C, Williams P, Rodríguez-Carmona A, Marrón B, et al.: Icodextrin does not impact infectious and culture-negative peritonitis rates in peritoneal dialysis patients: A 2-year multicentre, comparative, prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2008;23:3711¿3719.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2008%3B23%3A3711%E2%80%933719

79 . Rippe B, Venturoli D: Peritoneal transport kinetics with amino acid-based and glucose-based peritoneal dialysis solutions. Perit Dial Int 2007;27:518¿522.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2007%3B27%3A518%E2%80%93522

80 . Olszowska A, Waniewski J, Werynski A, Anderstam B, Lindholm B WZ: Peritoneal transport in peritoneal dialysis patients using glucose-based and amino acid-based solutions. Perit Dial Int 2007;27:544¿553.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2007%3B27%3A544%E2%80%93553

81 . Garibotto G, Sofia A, Canepa A, Saffioti S, Sacco P, Sala M, Dertenois L, Pastorino N, Deferrari G RR: Acute effects of peritoneal dialysis with dialysates containing dextrose or dextrose and amino acids on muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 2001;12:557¿567.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2001%3B12%3A557%E2%80%93567

82 . Tjiong HL, Rietveld T, Wattimena JL, van den Berg JW, Kahriman D, van der Steen J, et al.: Peritoneal dialysis with solutions containing amino acids plus glucose promotes protein synthesis during oral feeding. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:74¿80.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+J+Am+Soc+Nephrol+2007%3B2%3A74%E2%80%9380

83 . Kopple JD, Bernard D, Messana J, Swartz R, Bergström J, Lindholm B, et al.: Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. Kidney Int 1995;47:1148¿1157.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+1995%3B47%3A1148%E2%80%931157

84 . Li FK, Chan LYY, Woo JCY, Ho SKN, Lo WK, Lai KN, et al.: A 3-year, prospective, randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD. Am J Kidney Dis 2003;42:173¿183. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2003%3B42%3A173%E2%80%93183

85 . le Poole CY, Welten AG, Weijmer MC, Valentijn RM, van Ittersum FJ ter WP: Initiating CAPD with a regimen low in glucose and glucose degradation products, with icodextrin and amino acids (NEPP) is safe and efficacious. Perit Dial Int 2005;Suppl 3:S64-68. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2005%3BSuppl+3%3AS64-68

86 . Sav T, Oymak O, Inanc MT, Dogan A, Tokgoz B UC: Effects of twice-daily icodextrin administration on blood pressure and left ventricular mass in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2009;29:443¿449. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2009%3B29%3A443%E2%80%93449

87 . Wang AYM, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, et al.: ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part I - Assessment and Management of Various Cardiovascular Risk Factors. Perit Dial Int 2015;35:379¿387. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2015%3B35%3A379%E2%80%93387

88 . Wang AYM, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, et al.: ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part II - Management of Various Cardiovascular Complications. Perit Dial Int 2015;35:388¿396. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perit+Dial+Int+2015%3B35%3A388%E2%80%93396

89 . Bonomini M, Pandolfi A, Di Liberato L, Di Silvestre S, Cnops Y, Di Tomo P, et al.: l-Carnitine is an osmotic agent suitable for peritoneal dialysis. Kidney Int 2011;80:645¿654.

90 . Bonomini M, Di Liberato L, Del Rosso G, Stingone A, Marinangeli G, Consoli A, et al.: Effect of an l-carnitine-containing peritoneal dialysate on insulin sensitivity in patients treated with CAPD: A 4-Month, prospective, multicenter randomized trial. Am J Kidney Dis 2013;62:929¿938. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2013%3B62%3A929%E2%80%93938

91 . Khandelwal M OD: Is there a need for low sodium dialysis solution for peritoneal dialysis patients? Adv Perit Dial2 2004;20:156¿162.

92 . Rutkowski B, Tam P, van der Sande FM, Vychytil A, Schwenger V, Himmele R, et al.: Low-Sodium Versus Standard-Sodium Peritoneal Dialysis Solution in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. Am J Kidney Dis 2016;67:753¿761. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2016%3B67%3A753%E2%80%93761