

REVISIÓN**FIBROSIS PERITONEAL***PERITONEAL FIBROSIS*

Horacio Alfredo Trevisani

Sección Diálisis Peritoneal, Servicio de Terapia Renal, Instituto Renal Metropolitano, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (2) Pág. 86 a 98

RESUMEN

La diálisis peritoneal (DP) es una de las formas de sustitución de la función renal y como tratamiento abarca a más de 100.000 pacientes con insuficiencia renal crónica estadio V en todo el mundo, por lo que la tasa de prevalencia abarca entre el 10 y el 15% de la población en diálisis. Los mayores obstáculos para el tratamiento a largo plazo de la terapia son las infecciones y las alteraciones que sufre la membrana peritoneal al exponerse a las soluciones dialíticas, que generan pérdida de la capacidad dialítica, con modificaciones en la difusión como en la ultrafiltración. Estas alteraciones pueden afectar a casi el 50% de los pacientes en diálisis peritoneal. Incluyen fibrosis progresiva, angiogénesis y degeneración vascular. En un pequeño porcentaje la fibrosis ocurre en el peritoneo visceral conduciendo a su peor representación: esclerosis peritoneal encapsulante, con una alta tasa de mortalidad. Conocer la fisiopatología de dichas alteraciones, genera cambios en el uso de la terapia para evitar la aparición y progresión a la fibrosis, y de esa manera disminuir el "drop-out" de la técnica por agotamiento peritoneal. En este artículo se revisará algunos de los mecanismos de producción y las posibles medidas a tomar para disminuir la aparición de fibrosis peritoneal.

PALABRAS CLAVES: fibrosis peritoneal; esclerosis peritoneal encapsulante

ABSTRACT

The peritoneal dialysis (PD) is one way of re-

nal function's substitution and as a treatment, it covers more than 100,000 patients with stage V chronic kidney disease worldwide, so the prevalence rate ranges from 10 to 15% of the dialysis population. The biggest obstacles to the long-term therapy are infections and disorders suffered by the peritoneal membrane when exposed to dialytic solutions that generate loss of dialysis capacity in both diffusion and ultrafiltration. These changes can affect almost 50% of patients on dialysis. They include progressive fibrosis, angiogenesis and vascular degeneration. In a small percentage fibrosis occurs in the visceral peritoneum leading to their worst performance: encapsulating peritoneal sclerosis, with a high mortality rate. Being acquainted with the pathophysiology of these disorders, causes changes in the use of therapy to prevent the appearance, progression to fibrosis and thus reduce the drop-out of the technique due to peritoneal exhaustion. In this article some of the mechanisms of production and possible measures to reduce appearance of peritoneal fibrosis will be reviewed.

KEYWORDS: peritoneal fibrosis; encapsulating peritoneal fibrosis

INTRODUCCIÓN

En las pasadas dos décadas la diálisis peritoneal ha tenido mejoramientos sustanciales que incluyen métodos de conexión, automatización de la técnica a través de cicladoras, nuevas solu-

ciones, y mejoría en la estrategia de diagnóstico y tratamiento con antibióticos de peritonitis al igual que la reducción en la tasa de dichos eventos fue considerable. Esto llevó a mayor tiempo de supervivencia de la técnica. Pero la falla de la membrana sigue siendo un talón de Aquiles que coloca una frontera para mayor supervivencia aún de la técnica. Se necesitan mayores conocimientos fisiopatológicos y moleculares para evitar, retardar y tratar la fibrosis. Estos incluyen mayor entendimiento del transporte de la membrana, conocimientos de la respuesta de defensa de la misma a la infección y a la inflamación, descifrar los mecanismos que estos llevan a la fibrosis y el daño vascular que conducen a la disfunción. El propósito de este artículo es revisar los estudios, la mayoría en modelos animales, que generan mayores conocimientos básicos de las vías de desarrollo de la patología, estrategias diagnósticas y terapéuticas para reducir su aparición y progresión.

La exposición a fluidos no biocompatibles, episodios de infección bacteriana y fúngica o hemoperitoneo inducen a situaciones de inflamación aguda y crónica que pueden causar daño al tejido peritoneal. El éxito de la reparación del tejido lesionado requiere una respuesta estrechamente controlada limitada a la alteración estructural. La respuesta inmune peritoneal a lesión o infección implica, entre otras células, a células mesoteliales y macrófagos residentes que trabajan de manera coordinada para reclutar células inflamatorias, incluyendo células mononucleadas, fagocitos, linfocitos y neutrófilos. Las células mesoteliales y la infiltración de inmunocélulas pueden producir un gran número de citocinas, factores de crecimiento, y quimiocinas para establecer una red compleja que se retroalimenta y resulta en la inflamación aguda o crónica, lo que conduce al deterioro de la membrana. Muchos de estos mediadores inflamatorios, tales como TNF-beta, IL-1, IL-8, TGF-beta, y factor de crecimiento de fibroblástico 2 (FGF-2), pueden tener un papel en la fibrosis peritoneal mediante la estimulación de los fibroblastos residentes su proliferación y depósitos de matriz extracelular, mediante la inducción de la transformación epitelio mesenquimal de la célula mesotelial, que aumenta aún más el número de fibroblastos peritoneales. Además, la IL-8, FGF-2, y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) pueden

inducir un aumento del número de capilares en la membrana peritoneal y probablemente permeabilidad de los vasos, causando un aumento del transporte de pequeños solutos que produce un fallo en la ultrafiltración. Incluso en ausencia de infección o de hemoperitoneo. Se cree que los pacientes con fibrosis pueden tener una inflamación crónica de bajo grado que promueve una progresiva alteración estructural de la membrana peritoneal. Esto podría ser debido a las lesiones durante los intercambios de fluidos peritoneales y también a la composición no fisiológica o no biocompatible de los mismos. Prolongando la exposición del peritoneo a la glucosa, el agente osmótico más común en los fluidos de DP, los productos formados por la condensación entre la glucosa y grupos amino reactivo de proteínas pueden promover la inflamación peritoneal a través de un mecanismo dependiente de la leptina. En este contexto, los adipocitos que están expuestos a la glucosa producen leptina, que a su vez promueve la producción de TGF β por las células mesoteliales. Esta evidencia sugiere que la inflamación peritoneal es una clave de activación del proceso para producir el fracaso peritoneal. Por lo tanto, el conocimiento de los mecanismos que están implicados en su regulación puede servir en el diseño de intervenciones terapéuticas⁽¹⁻³⁾.

Factores que afectan la membrana peritoneal (Tabla 1)

Tabla 1
Factores extrínsecos
Uremia
Soluciones de diálisis peritoneal
infecciones peritoneales (peritonitis)
Factores intrínsecos
macrófagos
AGEs y RAGE
Células mesoteliales
vasos capilares submesoteliales

Factores extrínsecos

Uremia: Williams y col hallaron que los pacientes de hemodiálisis que nunca habían estado expuestos a diálisis peritoneal tenían anorma-

lidades que consistían inflamación y marcado aumento de vasculopatías ⁽⁴⁾.

Líquidos de diálisis peritoneal convencionales: tanto la glucosa como los productos de su degradación tienen acción directa sobre el peritoneo. La glucosa aumenta la síntesis el factor de transformación de crecimiento Beta (TGF-B) y factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) dependiendo de dosis y tiempo. Los GDPs y AGEs también juegan un rol importante. Estos promueven la expresión de varios factores de crecimiento entre otros el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) aumentando la permeabilidad vascular y angiogénesis. Y disminuyen la expresión de proteínas de uniones estrechas tales como ZO-1, occludin y claudin-1. Además de su acción directa de citotoxicidad principalmente por AGE ⁽⁵⁻¹⁵⁾.

Además el **pH y el tipo de buffer** son también agentes directos. La exposición a todos estos factores por parte del peritoneo y principalmente de las células mesoteliales produce una reducción en la molécula de adhesión intracelular E-cadherin que tiene un rol fundamental en el control de la transformación mesenquimatosas de las células epiteliales. Los fluidos convencionales disminuyen la E-cadherin y cytokeratin-18 y aumenta la alfa-SMA y vimentina (signos necesarios de la transformación epitelio mesenquimal) ⁽⁵⁻¹⁵⁾.

Infección: la infección bacteriana aguda aumenta rápidamente las células en el efuente peritoneal. Aumento de neutrófilos luego monocitos y progresiva destrucción de células mesoteliales. Los niveles de interleukina 1,6 y TGF-beta aumenta desde el día uno. La actividad pro inflamatoria de citocinas y factores de crecimiento esclerosantes se mantiene alta hasta 6 semanas después de la remisión del episodio de peritonitis ⁽¹⁶⁾.

Factores intrínsecos

Macrófagos. La producción de peróxido se ha observado en macrófagos peritoneales cultivados de pacientes de diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD); mientras que los macrófagos de mujeres sanas sometidas a laparoscopia son peróxido-negativo ⁽¹⁷⁾. Los macrófagos residentes aumentan marcadamente con una peritonitis bacteriana y son capaces de generar la liberación de citoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-1 y TNF-a. Las moléculas de ADN

complementario (ADNc) de TGF-b fueron significativamente más numerosas en macrófagos durante todo el período de peritonitis que en macrófagos en el efuente no infectado ⁽¹⁶⁾.

Células mesoteliales. Son las células biológicamente activas ante la exposición a líquidos hipertónicos pueden incrementar la producción de peróxido de hidrogeno. Son altamente sensibles al pH del líquido (en soluciones no biocompatibles el pH es de 5,2) estimulando la producción de TGF-beta. Las soluciones con buffer bicarbonato son menos inductoras y a los 6 meses aumentan en el efuente ca-125 y disminuyen los niveles de ácido hialurónico ⁽¹⁸⁻²⁸⁾.

Zona submesotelial. Los pacientes después de 6 años de tratamiento en diálisis peritoneal tienen engrosamiento basal con tejido amorfo y apariencia avascular con tendencia a la fibrosis ⁽²³⁾.

Vasos submesoteliales. Con la tendencia a la fibrosis los capilares en el peritoneo se incrementan aumentando el transporte de solutos de pequeño peso molecular y generando falla en la ultrafiltración. ⁽²³⁻²⁶⁾

Receptores de GDPs y AGEs. Los receptores de AGEs (RAGE) son el mejor signo de traducción para AGEs, inicialmente sirven para remover, pero el ligando a RAGE sirve para activar la vía de factores tales como el NF-kB y multiplicar como cascada la actividad mitógena de la proteinkinasa gatillando procesos de fibrosis ⁽²⁷⁻²⁸⁾.

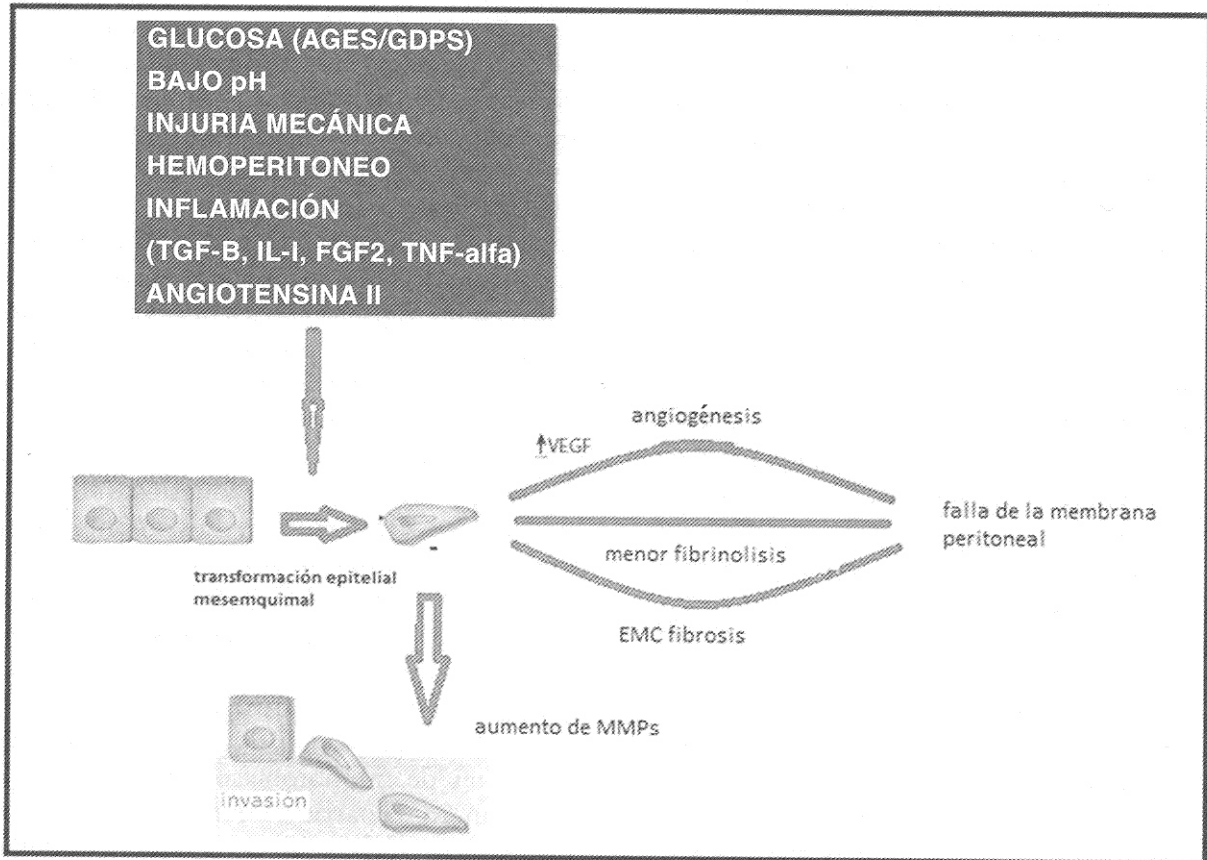
Fibrosis angiogénesis y transición mesenquimatosas de las células epiteliales. La exposición del mesotelio a soluciones estériles de diálisis peritoneal conduce a la transformación epitelio mesenquimal de dichas células. Yáñez-Mo y col. estudiaron cultivos de células mesoteliales de 54 pacientes estables. El 85% no habían presentado peritonitis previas. Se demostró transición de las células mesoteliales de epitelio a células tipo fibroblastos en forma progresiva y continua, pérdida de marcadores como el ICAM 1 y citokeratina y alteración de células mesoteliales de la capa "cobblestone like" a tipo fibroblasto en dicha capa.

Numerosos estudios demuestran que las células mesoteliales del peritoneo después de la exposición a una injuria o factores de crecimiento sufren una transformación de epitelial a mesenquimal y a formas fibroblásticas. Más aún, esta transformación está asociada a estímulos angio-

génicos y trastornos en el transporte de solutos y de la ultrafiltración. Tanto la angiogénesis como la fibrosis están ligadas a citocinas inflamatorias y factores de crecimiento.

El proceso de transformación es esencial en el proceso de embriogénesis, pero es patogénico en fibrosis y enfermedades malignas. La trans-

formación es un proceso celular que consiste en la pérdida de la interacción de célula con célula y de células con matriz celular y cambios en la polaridad celular, nueva disposición del cito esqueleto, trastornos en la membrana basal y subsecuente migración o invasión (**figura 1**).



La mayoría de los cambios observados en el tejido peritoneal de los pacientes consisten en un incremento del submesotelio asociado a engrosamiento con fibrosis peritoneal y angiogénesis.

La causa de la fibrosis peritoneal no está totalmente definida, los cambios tanto en humanos como en animales comienzan a observarse ya en estados de elevación de urea, por lo que esta puede inducir cambios fibróticos en el peritoneo.

Otro foco es concerniente a los líquidos de diálisis utilizados. La biocompatibilidad de los mismos y su efecto fibrogénico. El bajo pH y el lactato como buffer, altas concentraciones de glucosa y el contenido de productos de degradación de la glucosa resultados de la esterilización por calor (caramelización). La alta concentración

de glucosa solamente es capaz de inducir cambios fibróticos en cultivos de células mesoteliales. Tanto en in vivo como in vitro los GDPs inducen fibrosis y angiogénesis en el peritoneo. El medio urémico junto con el uso de soluciones no biocompatibles conducen a la aparición de productos avanzados de la glicolización AGES in el tejido peritoneal. Estos compuestos ligados a receptor afín (RAGE) y su interacción directa inducen fibrosis. Induciendo la producción de citocinas TGF-β y citocinas inflamatorias que inducen factores de crecimiento endoteliales y angiogénesis⁽¹¹⁻⁴³⁾.

Fibroblastos peritoneales. Los fibroblastos representan una población dinámica de células que pueden mostrar diversidad fenotípica. Entre los diversos fenotipos fibroblásticos, los

miofibroblastos son los de mayor importancia. El término miofibroblasto define una célula con características intermedias entre un fibroblasto y una célula de músculo liso y es caracterizado por la expresión de alfa-smooth Actina de músculo (alfa-SMA). Los miofibroblastos han sido reportados como importantes protagonistas de casi todas las situaciones de la reparación y de la fibrosis en diversas patologías.

Por su capacidad para sintetizar matriz extracelular, factores de crecimiento, citoquinas, y la participación en la respuesta inflamatoria, como así como por sus propiedades contráctiles se destaca el rol del fibroblasto, siendo el más importante el fenotipo 34. En peritoneo normal o en el peritoneo de los pacientes no urémicos-PD, los miofibroblastos no están presentes, pero los fibroblastos residentes muestran una expresión intensa de CD34, un antígeno característico de las células madre de médula ósea (**figura 1**). La expresión de CD34 gradualmente desaparece en pacientes con fibrosis peritoneal durante su inicio ⁽³⁸⁻⁴³⁾.

La transformación de una célula epitelial a una célula mesenquimal es un complejo de etapas. El proceso requiere alteraciones en la arquitectura celular y una profunda reprogramación molecular con nueva instrucción bioquímica, comienza con la disociación de las uniones intercelulares, como resultado de la regulación a la baja de las moléculas de adhesión tales como E-cadherina, claudinas, ocludinas, occludens-1, y desmoplaquina, y con la pérdida de microvellosidades y polaridad apical-basal. Luego, las células adoptan una polaridad inversa, como resultado de la reorganización del citoesqueleto, y adquieren expresión de alfa SMA y aumentan la capacidad migratoria.

La morfología de peritoneo normal es simple, con una sola capa de células mesoteliales (MC) que cubre una región que es submesotelial compuesta por tejido conectivo con pocos fibroblastos y algunos vasos. En peritoneo normal los miofibroblastos no están presentes, mientras que los fibroblastos residentes muestran una intensa expresión de CD34, un antígeno que es característico de las células madre de médula ósea. Los fibroblastos peritoneales no expresan marcadores de fibrocyto, lo que sugiere que son simplemente células residuales

mesenquimales embrionarias que permanecieron en el tejido peritoneal después de la organogénesis.

En los pacientes con fibrosis peritoneal hay muchas anomalías estructurales de la membrana peritoneal, incluyendo la pérdida de MC mono capa, aumento del número de fibroblastos, fibrosis submesotelial y aumento del número de vasos. En contraste con peritoneo normal, pueden detectarse miofibroblastos fácilmente en la membrana peritoneal de muchos pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Los miofibroblastos pueden originarse a partir de fibroblastos residentes activados, desde células (fibrocitos) circulantes, y de MC a través de una transición epitelial a mesenquimal-(EMT). La conversión miofibroblástica de las células mesoteliales examinada por análisis inmunohistoquímico, revela la presencia de células similares a fibroblastos embebidos en la zona compacta que expresan marcadores mesoteliales tales como citoqueratinas, de adhesión intercelular molécula-1, y calretinina. Los miofibroblastos peritoneales expresan factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la matriz extracelular (ECM), y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), lo que indica que estas células están implicadas en las alteraciones estructurales peritoneales que son inducidas por diálisis peritoneal. Las proporciones de miofibroblastos peritoneales que se originaron a partir de fibroblastos residentes, que circulan fibrocitos y células mesoteliales aún no se han establecido.

La capacidad para degradar la membrana basal y para invadir el estroma fibrótico depende de la upregulación de la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP). Otros marcadores moleculares involucrados en la transformación mesenquimal incluyen la regulación a la baja de citoqueratinas; y regulación al alza de vimentina, N-cadherina, y el factor de transcripción; y aumento de la producción de componentes de matriz extracelular. Éstos y otros marcadores clásicos se resumen en la **Tabla 2**. Así la transformación mesenquimal puede ser fácilmente provocada por combinaciones de un amplio espectro de estímulos extracelulares, incluyendo citoquinas, factores de crecimiento, MMP, y matriz extracelular con componentes, como el colágeno I.

Eventos claves celulares y moleculares de la transformación epitelio mesenquimal

Tabla 2

MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES DE EMT

promotores	proteínas up reguladas	proteínas del núcleo
TGF-beta	N-Caherin	Snail
FGF-2	Snail	NF-kB
EGF	Vimentin	FGF 2
AngII	TGF-beta	
PDGF	fibronectin	
IL-1	collagen I/III	
AGE	alfa-SMA	
MMP2-3	FGF 1-2	
collagen 1	MMP 2 - 9	
proteínas activadas	proteínas down reguladas	cambios celulares
ILK	E-CADHERIN	polaridad
Wnt	CITOKERATINS	incremento de migraciones
MAPK	CLAUDINS	invacion
P13K	OCCLUDINS	disminucion de fibrinolisis
Src	DESMOPLAKIN	perdidas de uniones estrechas
Ras	ZO-1	
ROCK	MUCIN-1	
proteínas inhibidas	tPA	

AGE productos avanzados de la glicolisacion AngII angiotensina II tPA activador de plasminogeno
EMT transformación epitelial a mesenquimal

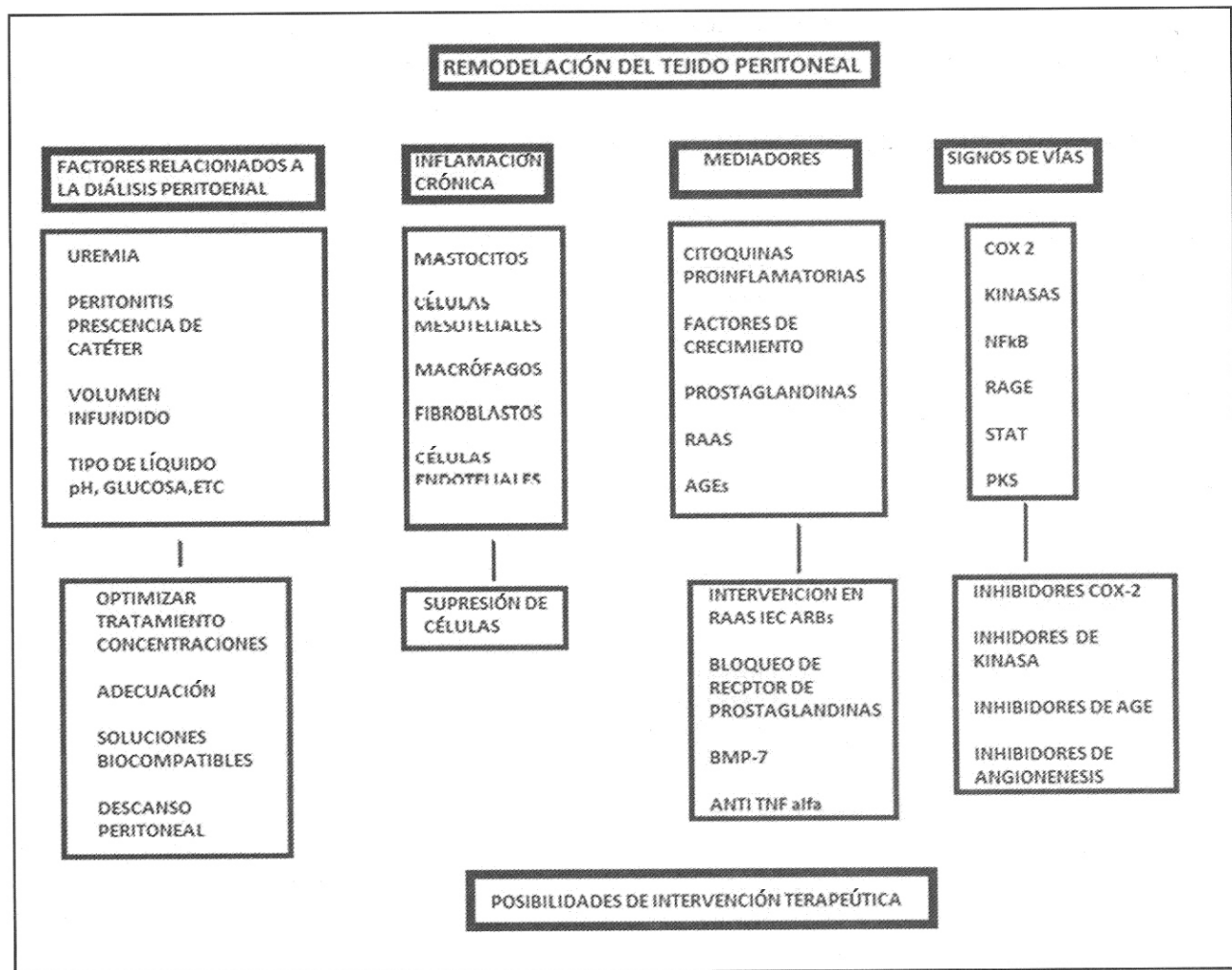
Vale la pena señalar que la mayoría de estos reguladores han sido identificados mediante el uso de sistemas de cultivo celular *in vitro* en el que las células epiteliales eran tratadas con factores purificados, ya sea solos o en combinación, a alta concentración.

Posibles intervenciones terapéuticas sobre el mecanismo inductor de fibrosis

Los mecanismos moleculares que regulan la inflamación crónica e inducen la injuria peritoneal deben orientar los esfuerzos terapéuticos. Desde la nefrología clínica, la identificación de los puntos más importantes de la transformación epitelio mesenquimal y el ulterior camino a la fibrosis, guía el uso de fármacos para su manejo. La terapéutica puede ir dirigida a los distintos pasos fisiopatológicos (figura 2).

Medidas terapéuticas de soluciones de diálisis peritoneal

Por lo expuesto en este artículo sobre los factores extrínsecos que general daño en la membrana peritoneal, las soluciones convencionales con altos niveles de glucosa son la primera barrera a cambiar. Para evitar la producción crónica de mediadores inflamatorios en la cavidad peritoneal, el desarrollo de soluciones más biocompatibles es naturalmente importante. El uso de: un pH neutro, con bajo niveles de caramelización de la glucosa en estos líquidos fue acompañado de una mejora significativa en los marcadores de integridad de la membrana peritoneal y disminución de niveles circulantes de AGEs de los efluentes⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾. Las células mesoteliales tomadas del efluente de la solución de icodextrina, un dializado no basado en glucosa, mostraron una mayor proliferación *ex vivo* que aquellos toma-



dos de efluente de glucosa ⁽⁹¹⁾.

Las soluciones de diálisis basada en aminoácidos también mostraron una mejor conservación de la masa de células mesoteliales ⁽¹⁸⁾. Estas nuevas soluciones de diálisis sugieren posibles efectos beneficiosos sobre la membrana peritoneal y su preservación.

Agente contra la inflamación crónica

Cromoglicato di sódico: Las células mastocíticas pueden producir aumento de factores angiogénicos como VEGF, FGF-2, factor de necrosis tumoral alfa, interleukina 8. Las ratas con deficiencia de células mastocíticas muestran reducción en la angiogénesis al igual que en los estudios de ratas tratadas con cromoglicato de sódico. Pero los datos de la acción de las células mastocíticas no son concluyentes. Otros estudios son opuestos totalmente en su rol con respecto a la acción sobre el proceso de cambios

peritoneales ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Agentes contra AGEs

Glitazonas: Los PPARG agonistas son usadas en el tratamiento de diabetes tipo II por mejorar la sensibilidad a la insulina, también presentan acción antiinflamatoria. La administración de rosiglitazona a ratones redujo la formación de AGEs, el engrosamiento de peritoneal, la angiogénesis, preservó las células mesoteliales y disminuyó la expresión de miofibroblastos. Lo mismo ocurrió con pioglitazona. Igualmente debido a las alertas de efectos adversos de estas drogas como el riesgo cardiovascular, hipoglucemia y daño de uroepitelio, deben efectuarse estudios adicionales ⁽⁴⁹⁻⁵³⁾.

Benfotiamina: Previene el daño por alto niveles de glucosa o activación de la enzima trasketolasa, reduce el acumulación de AGEs y tiene propiedades antioxidante. Los estudios en animales e in vitro con incubación de líquidos

peritoneal de humanos parecen tener efectos protectores. Mayores estudios son necesarios ⁽⁵⁴⁾.

Aminoguanidina: Es una diaminaoxidasa e inhibidor de la enzima óxido nítrico sintetasa. Si bien disminuyen en animales la formación de AGEs, son tóxicas en pacientes con diabetes, sobre todo producen neurotoxicidad periférica ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

Pyridoxamina: Es un inhibidor de AGEs y stress carbonil. Hay referencias de disminución de los mecanismos fibróticos ⁽⁵⁸⁾.

Agentes contra angiotensina II

Inhibidores de la enzima de conversión - bloqueantes de receptor de angiotensina.

La fibrosis peritoneal resulta de la secreción de matriz extracelular, colágeno, fibronectinas, laminina, proteoglicanos, citokinas y factores de crecimientos por las células mesoteliales. La angiotensina II es factor importante en la fibrosis de varios tejidos. Las células mesoteliales incubadas con enalapril o losartán disminuyen la producción de interleukinas y citokinas. El uso prolongado de estos agentes a tres años disminuye el transporte de pequeñas moléculas vs aquellos que no lo usaban. Teniendo estos datos sobre RAAS se han realizado estudios con el uso de espirolactona como inhibidor de aldosterona mostrando disminución del engrosamiento del peritoneo ⁽⁵⁹⁻⁶⁹⁾.

Agentes sobre el sistema fibrinolítico

Estatinas: Inhiben la enzima 3 hidroxil CoA usada para el descenso de colesterol, para la profilaxis de toxicidad por sustancias contrastadas con yodo. Tienen efecto antifibróticos y aumentan la síntesis de enzimas fibrinolíticas, por lo que el mecanismo de acción podría ser la remoción de fibrina y evitar el engrosamiento del peritoneo. En ratas preservan la ultrafiltración. Mayores estudios son necesarios para confirmar sus beneficios en humanos ⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾.

Pentoxifilina: Es un derivado de la metilxantina que inhibe la síntesis de colágeno y detiene a HPMCs en fase G1 ⁽²¹⁾. Se demostró efectiva para inhibir la MAPK p38, ERK1, y ERK2 en la vía de generación de TGF- β . En estudios sobre animales mostró disminución de la producción de fibrina inducida por la transformación epitelio mesenquimal dado por las integrinas y actividad de kinasas ⁽⁸⁷⁾.

Dipiridamol: Es un agente antiplaquetario ampliamente utilizado que actúa sobre un inhibidor de la fosfodiesterasa que aumenta cAMP. El aumento de cAMP suprime la activación de ERK1 y ERK2 y la expresión de genes de colágeno inducida por TGF- β ⁽⁸⁸⁾.

Agentes contra prostaglandinas

Celecoxib e indometacina: La expresión de COX-2 en varios tejidos bajo condiciones de inflamación y proliferación promueven angiogénesis. Los animales tratados con celecoxib tenían menos fibrosis y recuperaban la ultrafiltración con reducción de la inflamación. Durante la peritonitis el tratamiento con indometacina disminuye la permeabilidad. Hay indicios de beneficios en peritoneos tratados con fluidos peritoneales con indometacina, pero dado los efectos adversos, principalmente la pérdida de la función renal residual, generan duda sobre su uso y reportes de mayor riesgo cardiovascular ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

Agentes sobre biomarcadores

Vitamina D: Originalmente usada sobre el metabolismo de hueso y homeostasis del calcio. Parece también tener acción sobre inflamación, angiogénesis, diferenciación celular y enfermedad cardiovascular. La vitamina D tiene acción antiproliferativa. El paricalcitol fue efectivo para descender los niveles de factor de necrosis tumoral alfa. El paricalcitol restaura la ultrafiltración y disminuye la angiogénesis y fibrosis de ratas tratadas ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾.

BMP 7: Proteína morfogénica del hueso, el TGF β juega un rol importante en la fibrosis de los tejidos y BMP 7 antagoniza sus efectos la administración en rata resulta en efectos antifibróticos. El recombinante BMP 7 no presentó efectos en epiplón y mesenterio. Por esto no ha sido usado ⁽⁸³⁻⁸⁴⁾.

Sunitinib: inhibidor de receptor tirosina quinasa incluido el VEGF y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Su administración en ratas disminuye la angiogénesis al igual que otros agentes como el octeatride. Dado los efectos no deseables, el uso de estos medicamentos debe ser evaluado con "trials" controlados ⁽⁸⁵⁻⁸⁶⁾.

Tamoxifeno: El tamoxifeno es un modulador del receptor de estrógeno utilizado para el tratamiento de cáncer de mama ⁽¹³⁾. El tamoxi-

feno también puede afectar a la actividad de TGF- β 1 y ha demostrado para ser eficaz en las enfermedades fibróticas como fibrosis retroperitoneal. En este contexto, en 1991 Clark y colab. informaron una reducción dramática de fibrosis peritoneal en dos pacientes diagnosticados con fibrosis retroperitoneal y tratados oralmente con tamoxifeno. Dada la alta morbilidad y mortalidad asociada a EPS, los falta de tratamientos específicos, y el potencial terapéutico de tamoxifeno, en 1992 empezaron el primer estudio clínico para analizar los efectos del tratamiento con tamoxifeno oral (20 mg cada 12 hs.) en pacientes con que sufren esta complicación peritoneal. Su evolución se comparó con un grupo control histórico EPS recogidos entre 1980 y 1992. Se encontró una significativa reducción de las complicaciones quirúrgicas abdominales, internaciones y en la mortalidad en comparación con los pacientes no tratados. Se obtuvieron resultados similares en otros estudios clínicos utilizando tamoxifeno para el tratamiento de fibrosis encapsulante. Estas experiencias clínicas y la información proporcionada por otros investigadores en lo que respecta a los efectos antifibróticos y antiangiogénicos del tamoxifeno en tratamientos antifibróticos, animó a estudiar los mecanismos moleculares involucrados en los efectos protectores peritoneales de tamoxifeno en más detalle. Por lo tanto, se ha analizado específicamente el efecto del tamoxifeno en las células mesoteliales, tanto *in vitro* como en un modelo animal experimental, dado el papel central de éstas células en la iniciación y progresión de la lesión peritoneal en pacientes con fibrosis peritoneal.

Se encontró que el tamoxifeno bloquea la producción de MMT en las células mesoteliales *in vitro* y parcialmente revierte las características mesenquimales de dichas células en los efluentes derivados. En los ratones que se exponen al fluido peritoneal, el tamoxifeno mejora el espesor peritoneal y la angiogénesis, y disminuye el MMT submesotelial.

El tamoxifeno protege el peritoneo mediante la inhibición de la producción de componentes de la matriz, la leptina, y VEGF, y el mantenimiento de la capacidad fibrinolítica. Juntos, estos efectos, tamoxifeno contribuye a las actividades anti-fibrótico y anti-angiogénicos anti-MMT⁽⁴⁴⁾.

CONCLUSIONES

Estudios recientes utilizando cultivos *in vivo* de efluente derivado de células mesoteliales, en conjunción con el análisis inmunohistoquímico de biopsias peritoneales, han permitido la identificación de la transformación de epitelio a mesénquima de las células mesoteliales como clave en el proceso de fibrosis y fracaso de la membrana peritoneal. La fibrosis peritoneal está estrechamente asociada con la disminución de la función peritoneal y en última instancia al fracaso de la membrana y falla de la técnica. Estudios recientes han revelado que varias estrategias contra la actividad fibrogénica tienen el potencial de resolver parcialmente y prevenir la fibrosis en modelos animales. Más estudios son necesarios para evaluar su eficiencia en humanos, así como también quedan pendientes el hallazgo de marcadores humorales o en líquido peritoneal que permita diagnosticar precozmente los cambios y mediante la aplicación de algún tipo de intervención terapéutica sobre la membrana peritoneal, su función se pueda mantener durante un período más prolongado en pacientes en diálisis peritoneal.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Paolo N, Sacchi G. Atlas of peritoneal histology. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 3:S5-96.
2. Li FK, Davenport A, Robson RL, Loetscher P, Rothlein R, Williams JD, et al. Leukocyte migration across human peritoneal mesothelial cells is dependent on directed chemokine secretion and ICAM-1 expression. *Kidney Int.* 1998;54(6):2170-83.
3. Gandhi VC, Humayun HM, Ing TS, Daugirdas JT, Jablowski VR, Iwatsuki S, et al. Sclerotic thickening of the peritoneal membrane in maintenance peritoneal dialysis patients. *Arch Intern Med.* 1980;140:1201-03.
4. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:470-9.
5. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemi-

cal basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318:1315-21.

6. Nakamura S, Tachikawa T, Tobita K, Miyazaki S, Sakai S, Morita T, et al. Role of advanced glycation end products and growth factors in peritoneal dysfunction in CAPD patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(Suppl 1):S61-7.

7. Welten AG, Schalkwijk CG, ter Wee PM, Meijer S, van den Born J, Beelen RJ. Single exposure of mesothelial cells to glucose degradation products (GDPs) yields early advanced glycation end-products (AGEs) and a proinflammatory response. *Perit Dial Int.* 2003;23:213-21.

8. Inagi R, Miyata T, Yamamoto T, Suzuki D, Urakami K, Saito A, et al. Glucose degradation product methylglyoxal enhances the production of vascular endothelial growth factor in peritoneal cells: role in the functional and morphological alterations of peritoneal membranes in peritoneal dialysis. *FEBS Lett.* 1999;463:260-4.

9. Witowski J, Wisniewska J, Korybalska K, Bender TO, Breborowicz A, Gahl GM, et al. Prolonged exposure to glucose degradation products impairs viability and function of human peritoneal mesothelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2434-41.

10. Jörres A. Effect of peritoneal dialysis on peritoneal cell biology: peritoneal fibroblasts. *Perit Dial Int.* 1999;19(Suppl 2):S348-52.

11. Witowski J, Korybalska K, Wisniewska J, Breborowicz A, Gahl GM, Frei U, et al. Effect of glucose degradation products on human peritoneal mesothelial cell function. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:729-39.

12. Morgan LW, Wieslander A, Davies M, Horiuchi T, Ohta Y, Beavis MJ, et al. Glucose degradation products (GDP) retard remesothelialization independently of D-glucose concentration. *Kidney Int.* 2003;64:1854-66.

13. Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramirez-Huesca M, Domínguez-Jiménez C, Jiménez-Herrnan JA, et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med.* 2003;348:403-13. [Erratum in: *N Engl J Med.* 2005;353:2827].

14. Ito T, Yorioka N, Yamamoto M, Kataoka K, Yamakido M. Effect of glucose on intercellular junctions of cultured human peritoneal mesothelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1969-79.

15. Leung JC, Chan LY, Li FF, Tang SC, Chan KW, Chan TM, et al. Glucose degradation products downregulate ZO-1 expression in human peritoneal mesothelial cells: the role of VEGF. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1336-49.

16. Lai KN, Lai KB, Chan TM, Lam CW, Li FK,

Leung JCK. Changes of cytokine profile during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:644-52.

17. Bos HJ, van Bronswijk H, Helmerhorst TJ, Oe PL, Hoefsmit EC, Beelen RH. Distinct subpopulations of elicited human macrophages in peritoneal dialysis patients and women undergoing laparoscopy: a study on peroxidatic activity. *J Leukocyte Biol.* 1988;43:172-8.

18. Shostak A, Pivnik E, Gotloib L. Cultured rat mesothelial cells generate hydrogen peroxide: a new player in peritoneal defense? *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2371-8.

19. Jörres A, Topley N, Steenweg L, Muller C, Kottgen E, Gahl GM. Inhibition of cytokine synthesis by peritoneal dialysate persists throughout the CAPD cycle. *Am J Nephrol.* 1992;12:80-5.

20. Ha H, Cha MK, Choi HN, Lee HB. Effects of peritoneal dialysis solutions on the secretion of growth factors and extracellular matrix proteins by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int.* 2002;22:171-7.

21. Jones S, Holmes C, Krediet RT, Mackenzie RK, Faict D, Tranæus A, et al. Bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. *Kidney Int.* 2001;59:1529-38.

22. Mandl-Weber S, Cohen CD, Haslinger B, Kretzler M, Sitter T. Vascular endothelial growth factor production and regulation in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int.* 2002;61:570-8.

23. Dobbie JW, Anderson JD, Hind C. Long-term effects of peritoneal dialysis on peritoneal morphology. *Perit Dial Int.* 1994;14(Suppl 3):S16-20.

24. Flessner MF. The effect of fibrosis on peritoneal transport. *Contrib Nephrol.* 2006;150:174-80.

25. Lai KN, Leung JC, Chan LY, Li FF, Tang SC, Lam MF, et al. Differential expression of receptors for advanced glycation end-products in peritoneal mesothelial cells exposed to glucose degradation products. *Clin Exp Immunol.* 2004;138:466-75.

26. Ito H, Hamada C, Ro Y, Ito Y, Hirahara I, Tomino Y. Morphologic changes of peritoneum and expression of VEGF in encapsulated peritoneal sclerosis rat models. *Kidney Int.* 2004;65:1927-36.

27. Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Takazoe K, Katoh N, et al. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int.* 1997;51:182-6.

28. Bierhaus A, Schiekofer S, Schwaninger M, Andrassy M, Humpert PM, Chen J, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nu-

- clear factor-kB. *Diabetes* 2001;50:2792-808.
29. Ogata S, Yorioka N, Nishida Y, Shao JC, Yamakida M. Expression of receptor for advanced glycation end product mRNA by human peritoneal mesothelial cells. *Nephron* 2000;86:245-6.
30. Schwenger V, Morath C, Salava A, Amann K, Seregin Y, Deppisch R, et al. Damage to the peritoneal membrane by glucose degradation products is mediated by the receptor for advanced glycation end-products. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:199-207.
31. De Vriese AS, Flyvbjerg A, Mortier S, Tilton RG, Lameire NH. Inhibition of the interaction of AGE-RAGE prevents hyperglycemia-induced fibrosis of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2109-18.
32. De Vriese AS, Tilton RG, Mortier S, Lameire NH. Myofibroblast transdifferentiation of mesothelial cells is mediated by RAGE and contributes to peritoneal fibrosis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2549-55.
33. Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, Nikolic-Patterson D, McRobert A, Thallas V, et al. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest* 2001; 108:1853-63.
34. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000;404:632-4.
35. Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:287-304.
36. Nordfors L, Heimbürger O, Lonnqvist F, Lindholm B, Helmrich J, Schalling M, et al. Fat tissue accumulation during peritoneal dialysis is associated with a polymorphism in uncoupling protein 2. *Kidney Int*. 2000;57:1713-19.
37. Friedman AN. Adiposity in dialysis: good or bad? *Semin Dial*. 2006;19:136-40.
38. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2366-72.
39. Araujo IC, Kamimura MA, Draibe S, Canziani ME, Manfredi SR, Avesani CM, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006;16:27-35.
40. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-82.
41. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4196-200.
42. Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, et al. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal failure. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1222-9.
43. Leung JC, Chan LY, Tang SC, Chu KM, Lai KN. Leptin induces TGF- β synthesis through functional leptin receptor expressed by human peritoneal mesothelial cell. *Kidney Int*. 2006;69:2078-86.
44. Loureiro J, Sandoval P, del Peso G, González-Mateo G, Fernández-Millara V, et al. (2013) Tamoxifen Ameliorates Peritoneal Membrane Damage by Blocking Mesothelial to Mesenchymal Transition in Peritoneal Dialysis. *PLoS ONE* 8(4):e61165.
45. Katsanos GS, Anogeianaki A, Orso C, Tetè S, Salini V, Antinolfi PL, et al. Mast cells and chemokines. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2008;22:145-51.
46. Schilte MN, Celie JW, Wee PM, Beelen RH, van den Born J. Factors contributing to peritoneal tissue remodeling in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2009;29:605-17.
47. Zareie M, Fabbrini P, Hekking LH, Keuning ED, Ter Wee PM, Beelen RH, et al. Novel role for mast cells in omental tissue remodeling and cell recruitment in experimental peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:3447-57.
48. Alscher DM, Braun N, Biegger D, Fritz P. Peritoneal mast cells in peritoneal dialysis patients, particularly in encapsulating peritoneal sclerosis patients. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:452-61.
49. Kawai T, Masaki T, Doi S, Arakawa T, Yokoyama Y, Doi T, et al. PPAR- γ agonist attenuates renal interstitial fibrosis and inflammation through reduction of TGF- γ . *Lab Invest*. 2009;89:47-58.
50. Toblli JE, Ferrini MG, Cao G, Vernet D, Angerosa M, Gonzalez-Cadavid NF. Antifibrotic effects of pioglitazone on the kidney in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2384-91.
51. Sandoval P, Loureiro J, González-Mateo G, Pérez-Lozano ML, Maldonado-Rodríguez A, Sánchez-Tomero JA, et al. PPAR- γ agonist rosiglitazone protects peritoneal membrane from dialysis fluid-induced damage. *Lab Invest*. 2010;90:1517-32.
52. Li Y, Xie QH, You HZ, Tian J, Hao CM, Lin SY, et al. Twelve weeks of pioglitazone therapy significantly attenuates dysmetabolism and reduces inflammation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients—a randomized crossover trial. *Perit Dial Int*. 2012;32:507-15.

53. Rizos CV, Elisaf MS, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN. How safe is the use of thiazolidinediones in clinical practice? *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8:15-32.
54. Kihm LP, Müller-Krebs S, Klein J, Ehrlich G, Mertes L, Gross ML, et al. Benfotiamine protects against peritoneal and kidney damage in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:914-26.
55. Lee EA, Oh JH, Lee HA, Kim SI, Park EW, Park KB, et al. Structural and functional alterations of the peritoneum after prolonged exposure to dialysis solutions: role of aminoguanidine. *Perit Dial Int.* 2001;21:245-53.
56. Zareie M, Tangelder GJ, ter Wee PM, Hekking LH, van Lambalgen AA, Keuning ED, et al. Beneficial effects of aminoguanidine on peritoneal microcirculation and tissue remodelling in a rat model of PD. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:2783-92.
57. Miyoshi H, Taguchi T, Sugiura M, Takeuchi M, Yanagisawa K, Watanabe Y, et al. Aminoguanidine pyridoxal adduct is superior to aminoguanidine for preventing diabetic nephropathy in mice. *Horm Metab Res.* 2002;34:371-7.
58. Kakuta T, Tanaka R, Satoh Y, Izuhara Y, Inagi R, Nangaku M, et al. Pyridoxamine improves functional, structural, and biochemical alterations of peritoneal membranes in uremic peritoneal dialysis rats. *Kidney Int.* 2005;68:1326-36.
59. Duman S, Günel AI, Sen S, Asçi G, Ozkahya M, Terzioglu E, et al. Does enalapril prevent peritoneal fibrosis induced by hypertonic (3.86%) peritoneal dialysis solution? *Perit Dial Int.* 2001;21:219-24.
60. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3:1531-40.
61. Fern RJ, Yesko CM, Thornhill BA, Kim HS, Smithies O, Chevalier RL. Reduced angiotensinogen expression attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy in mice. *J Clin Invest.* 1999;103:39-46.
62. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- γ expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest.* 1994;93:2431-7.
63. Sauter M, Cohen CD, Wörnle M, Mussack T, Ladurner R, Sitter T. ACE inhibitor and AT1-receptor blocker attenuate the production of VEGF in mesothelial cells. *Perit Dial Int.* 2007;27:167-72.
64. Duman S, Sen S, Duman C, Oreopoulos DG. Effect of valsartan versus lisinopril on peritoneal sclerosis in rats. *Int J Artif Organs.* 2005;28:156-63.
65. Jing S, Kezhou Y, Hong Z, Qun W, Rong W. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on prevention of peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis patients. *Nephrology* 2010;15:27-32.
66. Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Treatment with angiotensin II inhibitors and residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2011;31:53-9.
67. Kolesnyk I, Dekker FW, Noordzij M, le Cessie S, Struijk DG, Krediet RT. Impact of ACE inhibitors and AII receptor blockers on peritoneal membrane transport characteristics in long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2007;27:446-53.
68. Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. A positive effect of AII inhibitors on peritoneal membrane function in long-term PD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:272-7.
69. Nishimura H, Ito Y, Mizuno M, Tanaka A, Morita Y, Maruyama S, et al. Mineralocorticoid receptor blockade ameliorates peritoneal fibrosis in new rat peritonitis model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294:F1084-93.
70. Heimbürger O. Lipid disorders, statins and the peritoneal membrane. *Contrib Nephrol.* 2009;163:177-82.
71. Haslinger B, Goedde MF, Toet KH, Kooistra T. Simvastatin increases fibrinolytic activity in human peritoneal mesothelial cells independent of cholesterol lowering. *Kidney Int.* 2002;62:1611-19.
72. Haslinger B, Kleemann R, Toet KH, Kooistra T. Simvastatin suppresses tissue factor expression and increases fibrinolytic activity in tumor necrosis factor- γ -activated human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int.* 2003;73:2065-74.
74. Aarons CB, Cohen PA, Gower A, Reed KL, Leeman SE, Stucchi AF, et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Ann Surg.* 2007;245:176-84.
75. Patel S, Mason RM, Suzuki J, Imaizumi A, Kamimura T, Zhang Z. Inhibitory effect of statins on renal epithelial-to-mesenchymal transition. *Am J Nephrol.* 2006;26:381-7.
76. Duman S, Sen S, Sozmen EY, Oreopoulos DG. Atorvastatin improves peritoneal sclerosis induced by hypertonic PD solution in rats. *Int J Artif Organs.* 2005;28:170-6.
77. Iñiguez MA, Rodríguez A, Volpert OV, Fresno M, Redondo JM. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target in angiogenesis. *Trends Mol Med.* 2003;9:73-8.
78. Fabbrini P, Schilte MN, Zareie M, ter Wee PM, Keuning ED, Beelen RH, et al. Celecoxib treatment reduces peritoneal fibrosis and angiogenesis and prevents ultrafiltration failure in experimental peritoneal dialysis.

Nephrol Dial Transplant. 2009;24:3669-76.

79. Zemel D, Struijk DG, Dinkla C, Stolk LM, ten Berge IJ, Krediet RT. Effects of intraperitoneal cyclooxygenase inhibition on inflammatory mediators in dialysate and peritoneal membrane characteristics during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med.* 1995;126:204-15.

80. Zhang Y, Kong J, Deb DK, Chang A, Li YC. Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:966-73.

81. Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int.* 2011; 9:702-7.

82. Guerrero F, Montes de Oca A, Aguilera-Tejero E, Zafra R, Rodríguez M, López I. The effect of vitamin D derivatives on vascular calcification associated with inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2206-12.

83. Loureiro J, Schilte M, Aguilera A, Albar-Vizcaíno P, Ramírez-Huesca M, Pérez-Lozano ML, et al. BMP-7 blocks mesenchymal conversion of mesothelial cells and prevents peritoneal damage induced by dialysis fluid exposure. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1098-108.

84. Krediet RT, Lindholm B, Rippe B. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int.* 2000;20(Suppl 4):S22-42.

85. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol.* 2007;25:884-96.

86. Günal AI, Celiker H, Akpolat N, Ustündag B, Duman S, Akcicek F. By reducing production of vascular endothelial growth factor octreotide improves the peritoneal vascular alterations induced by hypertonic peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int.* 2002;22:301-6.

87. Fang CC, Yen CJ, Chen YM, Shyu RS, Tsai TJ, Lee PH, et al. Pentoxifylline inhibits human peritoneal mesothelial cell growth and collagen synthesis: effects on TGF-beta. *Kidney Int.* 2000;57:2626-33.

88. Hung KY, Chen CT, Huang JW, Lee PH, Tsai TJ, Hsieh BS. Dipyridamole inhibits TGF-beta-induced collagen gene expression in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int.* 2001;60:1249-57.

89. 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;66:408-18.

90. Bajo MA, Selgas R, Castro MA, del Peso G, Díaz C, Sánchez-Tomero JA, et al. Icodextrin effluent leads to a greater proliferation than glucose effluent of human mesothelial cells studied ex vivo. *Perit Dial Int.* 2000; 20:742-7.

91. Le Poole CY, Welten AG, Weijmer MC, Valentijn RM, van Ittersum FJ, Ter Wee PM. 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;25(Suppl 3):S64-8.