



Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialisis



Revisión

Prevención de la esclerosis peritoneal encapsulante en pacientes en diálisis peritoneal

M. Auxiliadora Bajo*, Gloria del Peso y Rafael Selgas

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, REDinREN (Carlos III. Red 06/0016), Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2008

Aceptado el 18 de febrero de 2009

Palabras clave:

Esclerosis peritoneal encapsulante

Factores de riesgo

Prevención

Recomendaciones

Keywords:

Encapsulating peritoneal sclerosis

Risk factors

Prevention

Recommendations

RESUMEN

La esclerosis peritoneal encapsulante (EPE) es la complicación más seria relacionada con el tratamiento con diálisis peritoneal (DP) por su elevada mortalidad y morbilidad asociada. Esta alteración se ha relacionado fundamentalmente con el tiempo de tratamiento en DP, aunque la hipótesis principal la asocia con la exposición de la membrana peritoneal a altas concentraciones de glucosa y la bioincompatibilidad de las soluciones utilizadas. Las peritonitis, especialmente las graves, recurrentes o con mala evolución, se han relacionado también con su aparición. En este artículo se revisan los factores de riesgo, los marcadores precoces y las medidas encaminadas a su prevención.

© 2008 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevention of encapsulating peritoneal sclerosis in patients under peritoneal dialysis

ABSTRACT

Encapsulating peritoneal sclerosis is recognized as being among the most serious complications of peritoneal dialysis (PD) due to the high associated morbidity and mortality. This alteration has been reported to be mainly associated with prolonged PD but the principal hypothesis is that the primary cause is the cumulative exposure of the peritoneal membrane to high glucose concentrations and the bioincompatibility of the PD solutions used. The second most widely recognized factor is peritonitis, especially if severe, recurrent, or refractory to treatment. The present article discusses risk factors, predictive markers and recommendations for prevention.

© 2008 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Una membrana peritoneal funcionante es indispensable para la realización de la diálisis peritoneal (DP) y es un objetivo esencial mantenerla sin dañar su estructura¹⁻³. El tratamiento con DP modifica la membrana peritoneal favoreciendo la aparición de cambios estructurales y funcionales a medio y largo plazo. Las soluciones utilizadas actualmente en DP no son biocompatibles y alteran la biología de todas las células peritoneales⁴⁻⁸. Las células mesoteliales (CM) son

la primera barrera con la que contacta el líquido de diálisis y se desprenden continuamente al efluente peritoneal, lo que conlleva una regeneración constante de éstas^{9,10}. De la capacidad intrínseca de las CM para proliferar, diferenciarse y colocarse apropiadamente dependerá la reposición ad íntegram de la membrana peritoneal. De la apropiada estabilidad organizativa de la membrana peritoneal dependerán sin duda su duración y las posibles repercusiones generales de los cambios sucedidos¹¹.

La peritonitis esclerosante, actualmente denominada esclerosis peritoneal encapsulante (EPE), es un estado final de membrana peritoneal, con efecto decisivo sobre su capacidad dializante y con repercusiones generales de máxima trascendencia¹². Prevenir su desarrollo, realizar un diagnóstico temprano del inicio del síndrome y poner en marcha su tratamiento son las únicas formas de evitar tan devastadores efectos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mabajo.hulp@salud.madrid.org (M.A. Bajo).

Definición

La peritonitis esclerosante comprende un amplio espectro de lesiones de fibrosis peritoneal, con distintos estadios evolutivos. La EPE es la fase final del proceso de lesión de la membrana peritoneal¹³ y es la complicación más seria en los pacientes en DP por su elevada mortalidad. La prevalencia real de esclerosis peritoneal sólo podría conocerse disponiendo de biopsias peritoneales en todos los pacientes, activos o no, en DP¹⁴. Se estima que su prevalencia es baja, pero su incidencia aumenta con el tiempo en DP. Existen controversias sobre si la EPE es o no una entidad relacionada con la esclerosis o fibrosis simple, presente en casi todos los pacientes tratados y con DP. Se entiende por esclerosis peritoneal mural la sustitución peritoneal por fibras colágenas. El término de peritonitis esclerosante implica la participación de los mecanismos de la inflamación y se define como la fibrosis del peritoneo acompañada de focos aislados de células mononucleares. La EPE sería la fibrosis peritoneal acompañada del encapsulamiento de las asas intestinales y no es exclusiva de los pacientes tratados con DP y puede aparecer asociada a otras afecciones¹³. Esta entidad se caracteriza por la obstrucción parcial o total del intestino, acompañada de importante engrosamiento de la membrana. Los hallazgos clínicos son muy variados e incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de peso, febrícula, hemoperitoneo, ascitis y fallo de ultrafiltración (UF). Basándose en los criterios recomendados por el grupo de estudio japonés para el diagnóstico de la EPE¹⁵ y la Sociedad Internacional de DP¹³, el diagnóstico se establece por la presencia de síntomas clínicos de íleo obstructivo con o sin datos de inflamación sistémica asociada y engrosamiento de la membrana peritoneal con encapsulación de las asas, obstrucción intestinal, formación de *cocoon* y calcificaciones peritoneales confirmadas por pruebas radiológicas¹⁶.

Factores causantes

Los factores implicados en el desarrollo de EPE son múltiples, como se muestran en la tabla 1¹⁷. En pacientes en DP, el tiempo de tratamiento parece ser el principal factor relacionado con su aparición. Kawanishi et al¹⁸, en un estudio multicéntrico realizado en Japón, describieron que, a medida que aumenta el tiempo en DP, la incidencia de la EPE aumenta: es del 0,7% en pacientes tratados entre 3 y 5 años y del 17,2% en aquellos que permanecieron en la técnica más de 15 años. Además, la severidad de esta complicación aumenta a medida que aumenta el tiempo en DP; la mortalidad es del 100% en pacientes tratados más de 15 años. La inflamación peritoneal es otro de los factores que contribuyen al desarrollo de la EPE. Las peritonitis, especialmente las severas, las prolongadas o concentradas en el tiempo, se han relacionado con mayor incidencia de esta complicación. Nomoto et al¹⁹ describieron que la incidencia de EPE era 3,3 veces superior en pacientes con peritonitis. Las bioincompatibilidad de las soluciones de DP utilizadas en relación con el pH ácido, las altas concentraciones de glucosa y lactato, y los plásticos utilizados son algunos de los elementos que contribuyen a la aparición de cambios estructurales y funcionales de la membrana peritoneal y, por tanto, al desarrollo de EPE. El estado de alto transporte peritoneal adquirido se ha relacionado con el riesgo de desarrollo de peritonitis esclerosante²⁰. Dado que los principales factores relacionados con su aparición son el tiempo en DP, las peritonitis y la bioincompatibilidad de las soluciones de DP, parece lógico pensar que el estado de alto transporte peritoneal pueda ser un paso previo al desarrollo de la EPE.

Patogénesis

Los factores de riesgo y la patogénesis de la EPE no han sido definitivamente aclarados. Existen controversias sobre si es o no una entidad relacionada con la esclerosis o fibrosis simple, presente en

Tabla 1

Factores implicados en el desarrollo de esclerosis peritoneal encapsulante

Desarrollo de cambios anatómo-funcionales peritoneales
Bioincompatibilidad de las soluciones de DP
Peritonitis
Hemoperitoneo intenso
Tratamiento a largo plazo con DP
Plasticidas
Inflamación peritoneal
Infecciones peritoneales
Quimioterapia intraperitoneal
Administración intraperitoneal de sustancias químicas
Talco, asbesto
Clorhexidina
Cirugía abdominal
Enfermedades autoinmunitarias (lupus)
Sarcoidosis
Administración de bloqueadores beta
Situaciones asociadas con depósito de fibrina
Ascitis crónica
Neoplasias peritoneales
Shunt ventrículo-peritoneal
Sangrado intraperitoneal crónico (endometriosis)
Predisposición genética

DP: diálisis peritoneal.

Modificada de Nomoto et al¹⁵.

casi todos los pacientes en tratamiento prolongado con DP. El estado de EPE generalmente es precedido por cambios peritoneales que funcionalmente representan un estado de alto transportador adquirido asociado con déficit de UF. La pérdida o modificación de la capa de CM en contacto con el efluente peritoneal, la fibrosis submesotelial y la formación de nuevos vasos, junto con la aparición de lesiones de vasculopatía, son los principales elementos relacionados con este estado²². Margetts et al²² han descrito en un modelo animal de transfección por TGF- β , lo que parece puede suceder en los pacientes. La neoangiogénesis es un elemento fundamental; los vasos se ven posteriormente rodeados y estrangulados por la matriz extracelular. La imagen final es similar a la de la EPE, con un peritoneo acelular, pobremente vascularizado y enormemente engrosado por colágeno. El diagnóstico temprano de los cambios peritoneales que se asocian con el estado de alto transportador y que pueden llevar al desarrollo de la EPE es de enorme interés.

El análisis de datos clínicos generales, las alteraciones funcionales peritoneales adquiridas durante la práctica de DP, los cambios en la composición del efluente peritoneal y los sucedidos en la anatomía del peritoneo son algunos de los aspectos que se deben considerar¹¹. La glucosa y sus derivados (producidos durante el proceso de esterilización por calor) contenidos en los líquidos de diálisis inducen la formación de productos de glucosilación avanzada (AGE), cuya presencia se ha demostrado en peritoneos de pacientes en DP. Los AGE, mediante unión a sus receptores (RAGE), presentes en monocitos, fibroblastos, endotelio y células mesoteliales, son causantes de inflamación y diabetización progresiva del peritoneo. La desmesotelización del peritoneo y la neoangiogénesis que aparecen en pacientes con tratamientos prolongados en DP provocan un aumento de la permeabilidad peritoneal para sustancias de alto peso molecular, como la fibrina. Esto provocaría la formación de una capa de fibrina en la superficie del peritoneo, que finalmente, induciría la formación de una cápsula fibrosa. Situaciones proinflamatorias, como las peritonitis, acelerarían este proceso al provocar un aumento de la permeabilidad peritoneal, provocando un mayor depósito de fibrina. Sin embargo, muchos pacientes tratados durante períodos largos con DP, y con alteraciones estructurales y funcionales peritoneales, no desarrollan esta grave complicación. Los mecanismos mediante los cuales unos pacientes desarrollan este cuadro clínico y otros no están definitivamente aclarados; quedan aún muchas dudas sobre la patogénesis de esta enfermedad (fig. 1).

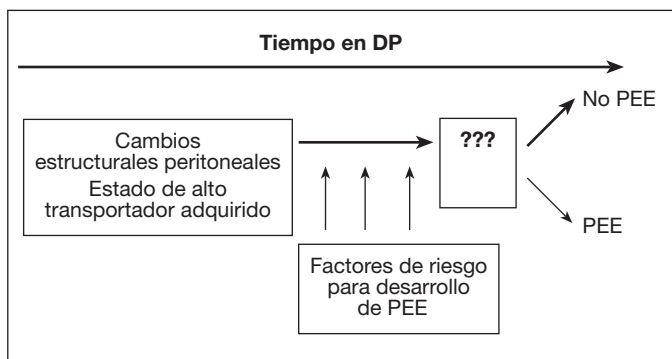


Figura 1. Patogenia de la peritonitis esclerosante encapsulante (PEE). Modificado de Kawaguchi et al¹⁶. DP: diálisis peritoneal.

Áreas de intervención para prevenir la esclerosis peritoneal

No hay actualmente ninguna herramienta de diagnóstico temprano, aunque la detección de estados preesclerosos es primordial para instaurar un tratamiento temprano, ya que el mejor tratamiento de la EPE es la prevención. Un diagnóstico temprano de la afección peritoneal se puede realizar mediante la realización de estudios de función peritoneal de forma periódica, la investigación de cambios morfológicos de las células peritoneales (estudios directos o en cultivo) y la observación de la disminución de CA-125 en el efluente peritoneal. La prevención debe ir destinada a evitar la puesta en marcha de los mecanismos de respuesta de la membrana peritoneal a la DP. La tabla 2 muestra algunas de las áreas de intervención posibles para prevenir el fallo de UF y el desarrollo de esclerosis peritoneal.

La integridad y la adecuada regeneración de la capa de células mesoteliales sólo se conseguirán si el líquido de diálisis utilizado lo permite. Las nuevas soluciones de DP, más biocompatibles, han demostrado beneficios sobre la célula mesotelial en modelos animales e in vitro^{23,24}. El empleo de soluciones con bicarbonato como tampón, pH fisiológico, disminución del contenido de productos de degradación de la glucosa (PDG) y sustitución parcial de la glucosa por nuevos agentes osmóticos abren nuevas expectativas en este terreno, aunque su efectividad in vivo a largo plazo aún debe demostrarse. Nuestro grupo ha demostrado que la realización de períodos de descanso peritoneal mejora la capacidad de UF y disminuye la permeabilidad peritoneal en pacientes con alto transporte peritoneal²⁵. Datos más recientes han confirmado este hecho, observándose que tras el descanso peritoneal el 55% de los pacientes precisa menores concentraciones de glucosa en los intercambios peritoneales, y que en pacientes sin fallo de UF la función peritoneal no se modifica²⁶. Rodrigues et al²⁷ muestran el beneficio de la precocidad del descanso peritoneal. En ratas se ha observado que el descanso peritoneal puede revertir la fibrosis y otras alteraciones morfológicas del peritoneo inducidas por las soluciones de DP²⁸.

La fibrosis mesotelial se ha asociado con el tiempo en DP y con una menor capacidad de UF. La regulación de la producción de exceso de matriz extracelular pasa también por la restauración tisular ad íntegrum. En modelos animales se ha observado que el uso de soluciones más biocompatibles (que contienen bicarbonato²⁹, aminoácidos³⁰ o bajas en PDG³¹) inducen menor fibrosis submesotelial que las soluciones convencionales. El empleo de heparina intraperitoneal puede tener también un efecto beneficioso sobre el peritoneo debido a su actividad fibrinolítica, su efecto antiproliferativo y antiangiogénico, y a que modula la síntesis de matriz extracelular. Su utilidad en pacientes en DP se ha probado durante los episodios de peritonitis y hemoperitoneo y en los períodos de descanso peritoneal. Un reciente estudio ha mostrado que el uso de tinzaparina intraperitoneal mejora la capacidad de UF y disminuye el cociente dializado/plasma

Tabla 2

Posibles áreas de intervención para la prevención de la esclerosis peritoneal

Pérdida o modificación mesotelial
Descanso peritoneal
Uso de soluciones más biocompatibles
Fibrosis submesotelial
Soluciones biocompatibles
Heparina intraperitoneal
Sustancias antitransición epitelio mesenquimal
Neoangiogénesis/vasculopatía
Soluciones sin glucosa ni productos de degradación de la glucosa
Bloqueo de la transición epitelio mesenquimal de la célula mesotelial
Heparina
Anticuerpos anti-VEGF

VEGF: factor endotelial de crecimiento vascular.

(D/P) de creatinina³². El uso de sustancias que bloquean la transición epitelio mesenquimal (TEM) de la célula mesotelial, uno de los mecanismos implicados en los procesos fibróticos, podría ser también de utilidad para prevenir estos procesos³³.

La neoangiogénesis o proliferación vascular está mediada fundamentalmente por el factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF). Agentes que neutralicen la producción local de este factor podrían ser útiles para frenar la angiogénesis. Se ha observado que los PDG, presentes en las soluciones convencionales de DP, estimulan la producción de VEGF por la CM³⁴. La utilización de líquidos bajos en PDG y con bicarbonato como tampón disminuye la expresión de VEGF y la angiogénesis en ratas³⁵. Zareie et al³⁰ también mostraron que el uso de soluciones con aminoácidos disminuye la angiogénesis en ratas. Las células mesoteliales que han sufrido un proceso de TEM producen mayor cantidad de VEGF³⁶ y los mecanismos encaminados a disminuir la TEM podrían ser también beneficiosos a este nivel³⁷. Otras drogas con efecto anti-VEGF, o sustancias como el octeótrido, que en un modelo de rata se ha visto que protege al peritoneo de los efectos del aumento del VEGF inducido por soluciones con alto contenido de glucosa³⁸, podrían ser alternativas terapéuticas futuras. Sin embargo, actualmente no existen estudios clínicos que hayan comprobado su beneficio en los pacientes.

Medidas preventivas

Para evitar el desarrollo de EPE en pacientes en DP es necesario identificar los factores de riesgo, pues la única alternativa es la prevención temprana. Algunas de las medidas propuestas se describen en la tabla 3.

Davies et al³⁹ refirieron que algunos de los cambios morfológicos y funcionales en la membrana peritoneal que se observan en pacientes tratados con DP están relacionados con la exposición a la glucosa. Por ello, uno de los elementos fundamentales es minimizar las concentraciones de glucosa utilizadas en las soluciones de DP, intentando evitar el uso de líquidos hipertónicos, siempre que el paciente pueda mantenerse eurolémico. El empleo de soluciones de DP más biocompatibles, bajas en PDG, con pH neutro, tamponadas con bicarbonato o con agentes osmóticos diferentes de la glucosa puede disminuir la incidencia de esta complicación, aunque actualmente la evidencia existente se basa fundamentalmente en estudios realizados in vitro o datos indirectos de estudios in vivo⁴⁰⁻⁴⁴. Los pacientes con más riesgo, como aquellos con hiperpermeabilidad peritoneal adquirida, previsión de largas estancias en DP etc., serían los que se beneficiarían más de esta medida.

Las peritonitis se asocian a un aumento de la permeabilidad peritoneal y con formación y depósito de fibrina. Minimizar la incidencia de peritonitis y tratarlas adecuadamente y de forma temprana cuando aparezcan debe ser otro de los objetivos de una unidad de DP. Es importante intentar evitar la retirada del catéter durante la fase inflamatoria, aunque en muchas ocasiones es inevitable por la falta de

Tabla 3

Prevención de la esclerosis peritoneal encapsulante en pacientes tratados con diálisis peritoneal

Disminuir la concentración de glucosa utilizada en las soluciones de DP
Utilización de soluciones biocompatibles
Prevención y tratamiento tempranos de las peritonitis
Prevenir y tratar el fallo de ultrafiltración tipo I
Considerar la suspensión de la DP en pacientes de riesgo alto

DP: diálisis peritoneal.

respuesta al tratamiento. La situación de DP supone una eliminación continua de productos de la inflamación y su interrupción somete al peritoneo a toda la explosión del fenómeno. De hecho, las peritonitis severas y con mala evolución pueden complicarse con la aparición de EPE⁴⁵⁻⁴⁷.

El estado de alto transportador adquirido que se acompaña de déficit de UF puede ser un paso previo al desarrollo de EPE^{48,49}. El manejo adecuado de esta situación y la puesta en marcha de todas las medidas existentes encaminadas a prevenirlo y evitar su progresión deberían ser útiles⁵⁰. La monitorización de la volemia, las recomendaciones dietéticas, el empleo de diuréticos en pacientes con función renal residual, el uso de diálisis peritoneal automática con intercambios con corta permanencia y el empleo de icodextrina durante el intercambio diurno deben ser algunas de las medidas para tratar a estos pacientes. La realización de períodos de descanso peritoneal temprano con transferencia transitoria a hemodiálisis entre 4 y 12 semanas y la realización de lavados peritoneales con administración de heparina intraperitoneal es una medida eficaz^{25,26}. La heparina, además de su actividad fibrinolítica, ha demostrado tener efecto antiproliferativo y antiangiogénico, modula la síntesis de matriz extracelular y remueve los AGE del peritoneo⁵¹.

El tiempo en DP es uno de los factores de riesgo fundamental en el desarrollo de EPE y por ello uno de los problemas que se plantean es si, a partir de un determinado tiempo en la técnica, el paciente debería ser transferido a HD. La mayoría de los autores consideran que la decisión debe individualizarse. Parece innecesario durante los primeros ocho años de terapia si la función peritoneal permanece estable y no hay signos o síntomas de EPE. Además, a la hora de valorar la suspensión del tratamiento con DP hay que tener en cuenta la incidencia previa de peritonitis, conocer que hay pacientes que no desarrollan la EPE a pesar de más de 10 años en DP y que puede desarrollarse la enfermedad al suspender la DP¹⁶. Tras el diagnóstico se requiere la transferencia a HD, si es posible con retirada tardía del catéter, tras heparinización peritoneal durante 6-12 meses.

No existe actualmente un tratamiento eficaz de la esclerosis peritoneal, aunque los inmunosupresores, especialmente los esteroides, han evidenciado en casos aislados alguna mejoría. Existen datos esperanzadores con el tamoxifeno^{52,53}, antiestrógeno que parece disminuir la tasa de complicaciones y la mortalidad en estos pacientes. Son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para evaluar su auténtica eficacia.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los fondos de Investigaciones Sanitarias PI050618 a M.A. Bajo y PI 060098 a R. Selgas.

Bibliografía

- Selgas R, Fernández-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jiménez C, et al. Functional longevity of the human peritoneum: How long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:64-73.
- Krediet R. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55:341-56.
- Selgas R, Bajo MA, Paiva A, Del Peso G, Díaz C, Aguilera A, et al. Stability of the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replac Ther.* 1998;5:168-78.
- 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.
- Bajo MA, Del Peso G, Castro MA, Díaz C, Castro MJ, Gil F, et al. Effect of bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions on human mesothelial cell proliferation *ex vivo*. *Adv Perit Dial.* 2001;17:37-41.
- Witowski J, Bender TO, Gahl GM, Frei U, Jorres A. Glucose degradation products and peritoneal membrane function. *Perit Dial Int.* 2001;21:201-5.
- 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.
- Jorres A, Bender TO, Finn A, Witowski J, Frohlich S, Gahl GM, et al. Biocompatibility and buffers: effect of bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids on peritoneal cell function. *Kidney Int.* 1998;54:2184-93.
- Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramirez-Huesca M, Dominguez-Jimenez C, Jimenez-Heffernan JA, et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med.* 2003;348:403-13.
- Lopez-Cabrera M, Aguilera A, Aroeira LS, Ramirez-Huesca M, Perez-Lozano ML, et al. *Ex vivo* analysis of dialysis effluent-derived mesothelial cells as an approach to unveiling the mechanism of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int.* 2006;26:26-34.
- Selgas R, Bajo MA, Cirugeda A, Del Peso G, Aguilera A, Gil F, et al. Diagnóstico precoz, prevención y tratamiento de los síndromes esclerosantes peritoneales. *Nefrología.* 2003;23 Supl 3:38-43.
- Slingeneyer A, Mion C, Mourad G, Ganaud B, Faller B, Beraud JJ. Progressive sclerosing peritonitis: a late and severe complication of maintenance peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Organs.* 1983;24:633-8.
- Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20 Supl 4:S43-55.
- Del Peso G, Bajo MA, Selgas R. Diálisis peritoneal basada en la evidencia. (I) Fundamentos. *Nefrología.* 2006;26 Supl. 5:56-65.
- Nomoto Y, Kawaguchi Y, Sakai S, Hirano H, Kubo H, Ohira S, et al. Sclerosing encapsulating peritonitis (SEP) in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis— definition, diagnosis, and treatment recommendations, 1997 update (Japanese). *J Jpn Soc Dial Ther.* 1998;31:303-11.
- Kawaguchi Y, Saito A, Kawanishi H, Nakayama M, Miyazaki M, Nakamoto H, et al. Recommendations on the management of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan, 2005: diagnosis, predictive markers, treatment, and preventive measures. *Perit Dial Int.* 2005;25 Supl 4:S83-S95.
- Kawanishi H, Moriishi M. Epidemiology of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan. *Perit Dial Int.* 2005;25 Supl 4:S14-8.
- Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Hara S, Imada A, Kubo H, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:729-37.
- Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, Hirano H, Sakai S, Kurokawa K. Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: a report of the Japanese Sclerosing Encapsulating Peritonitis Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:420-7.
- Yamamoto R, Nakayama M, Hasegawa T, Miwako N, Yamamoto H, Yokoyami K, et al. High-transport membrane is a risk factor for encapsulating peritoneal sclerosis developing after long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment. *Adv Perit Dial.* 2002;18:131-4.
- Williams JD, Craig KJ, Von Ruhland C, Topley N, Williams GT; Biopsy Registry Study Group. The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2003;64 Suppl 88c:S43-9.
- Margetts PJ, Kolb M, Galt T. Gene transfer of TGF- β ? to the rat peritoneum: effects on membrane function. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2029-39.
- Witowski J, Korybalska K, Ksiazek K, Wisniewska-Elnur J, Jorres A, Lage C, et al. Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile towards peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:917-24.
- Witowski J, Jorres A. Effects of peritoneal dialysis solutions on the peritoneal membrane: clinical consequences. *Perit Dial Int.* 2005;25 Suppl 3:S31-4.
- De Alvaro F, Castro MJ, Dapena F, Bajo MA, Fernández-Reyes MJ, Romero JR, et al. Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hyperpermeability and ultrafiltration failure. *Adv Perit Dial.* 1993;9:56-61.
- Bajo MA, Ros S, Del Peso G, Mateus A, Hevia C, A García de Miguel A, et al. Peritoneal resting and heparinized lavage specifically reverses peritoneal type I membrane failure. Abstracts of the 1st North American Chapter Meeting of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD). *Perit Dial Int.* 2005;25:S9-32.
- Rodrigues A, Cabrita A, Maia P, Guimarães S. Peritoneal rest may successfully recover ultrafiltration in patients who develop peritoneal hyperpermeability with time on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2002;18:78-80.
- Zareie M, Keuning ED, Ter Wee PM, Beelen RH, Van den Born J. Peritoneal dialysis fluid-induced changes of the peritoneal membrane are reversible after peritoneal rest in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:189-93.
- Hekking LH, Zareie M, Driesprong BA, Faict D, Welten AG, De Greeuw I, et al. Better preservation of peritoneal morphologic features and defense in rats after long-term exposure to a bicarbonate/lactate-buffered solution. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2775-86.

30. Zareie M, Van Lambalgen AA, Ter Wee PM, Hekking LH, Keuning ED, Schadee-Eestermans IL, et al. Better preservation of the peritoneum in rats exposed to amino acid-based peritoneal dialysis fluid. *Perit Dial Int.* 2005;25:58-67.
31. Do JY, Kim YL, Park JW, Cho KH, Kim TW, Yoon KW, et al. The effect of low glucose degradation product dialysis solution on epithelial-to-mesenchymal transition in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005;25 Suppl 3:S22-5.
32. Sjøland JA, Smith Pedersen R, Jespersen J, Gram J. Intraperitoneal heparin reduces peritoneal permeability and increases ultrafiltration in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1264-8.
33. Vargha R, Endemann M, Kratochwill K, Riesenhuber A, Wick N, Krachler AM, et al. Ex vivo reversal of in vivo transdifferentiation in mesothelial cells grown from peritoneal dialysate effluents. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2943-7.
34. 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.
35. Mortier S, Faict D, Lameire NH, De Vriese AS. Benefits of switching from a conventional to a low-GDP bicarbonate/lactate-buffered dialysis solution in a rat model. *Kidney Int.* 2005;67:1559-65.
36. Aroeira LS, Aguilera A, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Pérez-Lozano ML, Cirugeda A, et al. Mesenchymal conversion of mesothelial cells as a mechanism responsible for high solute transport rate in peritoneal dialysis: role of vascular endothelial growth factor. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:938-48.
37. Aroeira LS, Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, Bajo MA, Del Peso G, Jiménez-Hefferman JA, et al. Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18: 2004-13.
38. Günel AI, Celiker H, Akpolat N, Ustündag B, Duman S, Akcicek F. By reducing production of vascular endothelial growth factor Octeotride improves the peritoneal vascular alterations induced by hypertonic peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int.* 2002;22:301-6.
39. Davies SJ, Philips L, Naish PF, Russel GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1046-51.
40. Barré DE, Chen C, Cooker L, Moberly JB. Decreased in vitro formation of AGEs with extraneal solution compared to dextrose-containing peritoneal dialysis solutions. *Adv Perit Dial.* 1999;15:12-6.
41. Lee JH, Reddy DK, Saran R, Moore HL, Twardowski ZJ, Nolph KDA, et al. Advanced glycosylation end-products in diabetic rats on peritoneal dialysis using various solutions. *Perit Dial Int.* 2000;20:643-51.
42. Bajo MA, Selgas R, Castro MA, Del Peso G, Díaz C, Sanchez-Tomero JA, et al. Ico-dextrin effluent leads to a greater proliferation than glucose effluent of human mesothelial cells studied ex vivo. *Perit Dial Int.* 2000;20:742-7.
43. Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, Mackenzie R, 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.
44. Hoff CM. In vitro biocompatibility performance of Physioneal. *Kidney Int.* 2003;64 Suppl 88:S57-74.
45. Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:154-9.
46. Jenkins SB, Leng BL, Shortland JR, Brown PW, Wilkie ME. Sclerosing encapsulating peritonitis: a case series from a single U.K. center during a 10-year period. *Adv Perit Dial.* 2001;17:191-5.
47. Hendriks PM, Ho-dac-Pannekeet MM, Van Gulik TM, Struijk DG, Phoa SS, Sie L, et al. Peritoneal sclerosis in chronic peritoneal dialysis patients: analysis of clinical presentation, risk factors, and peritoneal transport kinetics. *Perit Dial Int.* 1997;17:136-43.
48. Mactier RA. The spectrum of peritoneal fibrosing syndromes in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2000;16:223-8.
49. Krediet RT, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Ariaz L. Ultrafiltration failure in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1993;13 Suppl 2:S59-66.
50. Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 4:S5-21.
51. De Vriese AS, Mortier S, Cornelissen M, Palmans E, Vanacker NJ, Leyssens A, et al. The effects of heparin administration in an animal model of chronic peritoneal dialysate exposure. *Perit Dial Int.* 2002;22:566-72.
52. Del Peso G, Bajo MA, Gil F, Aguilera A, Ros S, Costero O, et al. Clinical experience with tamoxifen in peritoneal fibrosing syndromes. *Adv Perit Dial.* 2003;19:32-5.
53. Summers AM, Clancy MJ, Syed F, Harwood N, Brenchley PE, Augustine T, et al. Gokal single-center experience of encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis for end-stage renal failure. *Kidney Int.* 2005;68:2381-8.