

Modelos animales de diálisis peritoneal: relevancia, dificultades y futuro

G. T. González-Mateo¹, J. Loureiro-Álvarez², S. Rayego-Mateos³, M. Ruiz-Ortega³, M. López-Cabrera¹, R. Selgas¹ y L. S. Aroeira¹

¹Unidad de Investigación y Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. ²Unidad de Biología Molecular. Hospital Universitario de La Princesa. ³Laboratorio de Biología Celular en Enfermedades Renales. Universidad Autónoma de Madrid. Red Española de Investigación Renal. Instituto Carlos III de Salud. RETICS o6/0016.

RESUMEN

Los estudios realizados en biopsias peritoneales de pacientes con fallo renal que son tratados mediante diálisis peritoneal (DP) han demostrado que esta terapia provoca daños en la membrana peritoneal, caracterizados por fibrosis y angiogénesis, y que culminan en la pérdida de la capacidad de ultrafiltración de la membrana peritoneal. Estos estudios son descriptivos y apenas han contribuido al conocimiento de los mecanismos implicados en el proceso patológico inducido por la exposición de la membrana peritoneal a los líquidos de diálisis. Así, es necesario el desarrollo de modelos experimentales en animales para suplir las deficiencias presentadas por los estudios en pacientes. Aquí tratamos las ventajas y dificultades de la utilización de modelos experimentales de diálisis peritoneal y las expectativas para el futuro.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Deterioro de la membrana peritoneal. Ultrafiltración. Modelos experimentales de diálisis peritoneal.

INTRODUCCIÓN

La diálisis peritoneal es una terapia sustitutiva del riñón, donde la membrana peritoneal es utilizada como membrana permeable. Esta técnica consiste en administrar en la cavidad peritoneal un gran volumen de líquido hiper-osmótico. Éste forma un gradiente osmótico a través de la membrana peritoneal, drenando de la sangre el exceso de líquido y metabolitos. Después de un período de cuatro a ocho horas el líquido peritoneal es drenado y nuevo líquido es introducido. Los pacientes sometidos a este tratamiento tienen la ventaja de poder llevar una vida activa, sin la necesidad de ir al hospital frecuentemente. Sin embargo, la exposición continua al líqui-

Correspondencia: Luiz Stark Aroeira
Unidad de Investigación. Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid. España
lstark.hlpr@salud.madrid.org

SUMMARY

The studies performed with human peritoneal biopsies of peritoneal dialysis-patients have demonstrated that exposure to peritoneal dialysis fluid induce peritoneal deterioration. The main alterations of peritoneal membrane are fibrosis and angiogenesis that ends with the failure of the ultrafiltration capacity of the peritoneal membrane. These studies are descriptivist and scarcely help to investigate the mechanisms and stages involved on the process. Therefore, it is necessary to supply the deficiencies presented by the studies with patients. The experimental models have strongly contributed to the knowledge of the pathologic process that is induced by the continuous exposition of the peritoneal membrane to the dialysis fluids. Most of the peritoneal dialysis studies use the rat as the experimental animal. Due to the difficulty of working with small animals, few studies have been done in mice. However, models in mice offers great advantages, as long as they allow us to employ different strains and genetically modified animals. We have recently developed an experimental model in mouse of exposure of the peritoneal membrane to dialysis fluids, which resembles the process of peritoneal damage that take place during peritoneal dialysis treatment in human patients.

Key words: Peritoneal dialysis. Ultrafiltration. Peritoneal membrane. Peritoneal dialysis experimental models.

do de diálisis lleva al deterioro de la capacidad dializante de la membrana peritoneal. Las mayores complicaciones son el fallo de ultrafiltración y anomalías en el transporte de solutos, que están asociados a la fibrosis y vasculopatía¹⁻³.

La causa de las alteraciones morfológicas y funcionales en la membrana peritoneal es atribuida a la bio-incompatibilidad de los líquidos de diálisis. Éstos en general utilizan la glucosa como agente osmótico. La esterilización del líquido de diálisis se realiza por calor a un pH bajo, que evita la caramelización del azúcar durante dicho proceso. En estas condiciones se forman productos de la degradación de la glucosa (GDPs) que activan a una amplia variedad de células, induciendo procesos de inflamación, fibrosis y apoptosis. En conjunto, el bajo pH, el alto poder osmótico, el proceso mecánico de introducir y retirar el líquido de diálisis, la glucosa y sus productos de degradación hacen de la diálisis peritoneal un proceso bioincompatible capaz de producir daño a la cavidad peritoneal^{4,6}. En los dos últimos años todas las compañías far-

macéuticas productoras de líquido de diálisis han introducido cambios en la composición de sus productos, con el fin de ganar biocompatibilidad, eliminando GDPs, reduciendo o eliminando lactato y manteniendo un pH más cercano al fisiológico. Los estudios realizados a corto plazo (6 meses) comparando los nuevos líquidos con los clásicos mediante marcadores en el efluente han demostrado un efecto beneficioso de los líquidos nuevos sobre la membrana peritoneal. Sin embargo, sorprendentemente, estos estudios mostraron que estos nuevos líquidos tienen menor capacidad de ultrafiltración que los líquidos clásicos, además de inducir una mayor expresión de procolágeno I/III y fibronectina. Ambos fenómenos son, en principio, contrarios al concepto de biocompatibilidad, porque serían consecuencia de una exacerbación de la angiogénesis o permeabilidad vascular y son característicos del proceso fibrótico⁷. Así, hacen falta más estudios a nivel molecular y celular que permitirán conocer los efectos *in vivo* de la exposición a estas soluciones y su repercusión sobre inducción del trauma peritoneal en pacientes renales.

Además de la necesidad de estudiar el efecto de los líquidos de diálisis sobre la membrana peritoneal para mejorar su biocompatibilidad, también es necesario estudiar los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la modulación de la función peritoneal y en el proceso de daño, procesos no todavía bien definidos. Mientras que en algunos pacientes la membrana peritoneal puede permanecer funcionalmente estable por varios años, en otros el daño y la pérdida de la función peritoneal ocurre rápidamente. Los factores que influyen en la velocidad de deterioro de la función peritoneal tampoco están completamente aclarados. Sin embargo, sabemos que las peritonitis recurrentes juegan un importante papel en la aceleración del proceso de daño peritoneal⁸. Las peritonitis pueden ser tanto de etiología infecciosa como por hemoperitoneum. En estas situaciones, las células del sistema inmune son atraídas a la cavidad peritoneal causando un infiltrado inflamatorio intenso y agudo. Los neutrófilos llegan poco tiempo después del estímulo inflamatorio⁹, y a través de las enzimas de sus lisosomas contribuyen al daño de la membrana peritoneal. Seguidamente llegan las células T y los macrófagos que resolverán la inflamación, eliminando detritos celulares y cuerpos apoptóticos¹⁰. En este momento, se inicia el proceso de reparación de la membrana peritoneal. En la medida que el proceso inflamatorio persiste o es recurrente, el daño de la membrana peritoneal aumenta, desencadenando un proceso de reparación intenso. Como ocurre en otros órganos en situación similar, la regeneración tisular puede ser anómala, con

aumento de la síntesis de matriz extracelular y factores angiogénicos que llevan a la esclerosis y pérdida de la función dializante de la membrana peritoneal. Esto puede explicar por qué pacientes que sufren peritonitis recurrentes o persistentes tienen acelerado el proceso de pérdida de función peritoneal, pero no explica el hecho de que pacientes que no hayan tenido problemas de peritonitis también desarrollan estas alteraciones morfofuncionales en algunos casos muy rápidamente. De esta forma, el conocimiento de los mecanismos involucrados en el proceso de trauma y reparación de la membrana peritoneal expuesta al líquido de diálisis puede contribuir al desarrollo de nuevos líquidos y terapias capaces de prevenir o retardar la pérdida de la función peritoneal.

ESTUDIO CON MUESTRAS DE PACIENTES Y SUS LIMITACIONES

El análisis de biopsias ha proporcionado mucha información sobre el deterioro de la membrana peritoneal en pacientes en DP. En estos estudios se ha demostrado que el tratamiento del fallo renal mediante DP da lugar a fibrosis^{11,12} y angiogénesis^{2,13}, culminando en la pérdida de la capacidad de ultrafiltración de la membrana peritoneal. Aunque este abordaje contribuye a demostrar las consecuencias de la exposición reiterada de la membrana peritoneal al líquido de diálisis, presenta limitaciones que imposibilitan el conocimiento de los mecanismos involucrados en el proceso de deterioro de la membrana peritoneal. Además, como la obtención de las biopsias es un procedimiento invasivo, es muy difícil su obtención en distintos estadios del proceso de deterioro de la membrana. Así, estos estudios son de corte y pueden ser considerados como una fotografía congelada en el tiempo de un proceso que es largo y complejo, imposibilitando descubrir el mecanismo que lo desencadena.

Otra forma de estudiar el proceso de deterioro de la membrana peritoneal es estudiando el efluente de los líquidos de diálisis. Como no es una técnica invasiva, se pueden conseguir muestras a lo largo del tratamiento. Este tipo de abordaje ha ayudado a comprender el proceso de deterioro de la membrana peritoneal de una forma más dinámica, estudiando las células mesoteliales drenadas y los factores presentes en el efluente a lo largo del tiempo^{14,15}. Asimismo, en el efluente pueden dar información importante sobre los eventos celulares durante el tratamiento. Sin embargo, las células que se obtienen en los efluentes de diálisis, pueden no ser representativas de aquellas que están en el tejido y que realmente esta jugan-

Tabla I. Limitaciones y ventajas de los modelos animales en el estudio de la exposición a los líquidos de diálisis

Diferencia entre pacientes y modelos animales de DP	Consecuencia de la diferencia	
	Limitación	Beneficio
Riñón funcional en los animales de experimentación.	<ul style="list-style-type: none"> No considera el efecto de la uremia. No se compara a los pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Es mejor para estudiar el efecto de la exposición a los líquidos aisladamente.
Diferencia en la velocidad de metabolismo entre pacientes y animales de experimentación.	<ul style="list-style-type: none"> Tiempo de exposición al LD. Diferente velocidad del deterioro de la membrana peritoneal. Diferente velocidad de recuperación. 	<ul style="list-style-type: none"> Rapidez en concluir los experimentos.



Figura 1. Evolución de los catéteres y del modelo de diálisis peritoneal en ratones. En A) tenemos de izquierda a derecha, en orden del más antiguo al más reciente, los diversos catéteres que utilizamos en el modelo animal. El primero está hecho a mano, utilizando un «avocat» y un tubo de silicón. Los demás son fabricados por Access Technologies a medida. ROP fue demasiado grande para los ratones. Pennyport en dos versiones, que la última ha mostrado resultado mucho mejor. En: B) presentamos fotos de un ratón C57BL/6 con el primer catéter instalado (izquierda) y un ratón CD1 con la última versión de Pennyport (derecha).

do un papel importante en el desarrollo de las alteraciones morfofuncionales involucradas en la pérdida de la función peritoneal.

Aún así, estudiando las células mesoteliales drenadas en el líquido de diálisis cultivadas y biopsias de pacientes en diálisis, se ha demostrado que la transición epitelio mesenquimal de las células mesoteliales es uno de los importantes procesos involucrados en el daño peritoneal¹⁶. Estudios en biopsias confirmaron la presencia de células mesoteliales transdiferenciadas en el espacio sub-mesotelial embebidas en la matriz extracelular¹⁷. Estas células parecen tener un importante papel en el engrosamiento de la membrana peritoneal a través de la síntesis de matriz¹⁶ y en el fallo de ultrafiltración a través de la secreción de gran cantidad de VEGF¹⁴. Este fenómeno está directamente relacionado con la función peritoneal. Sin embargo, no sabemos de forma clara por qué las células mesoteliales sufren la transición epitelio mesenquimal en respuesta a la exposición a los líquidos de diálisis y tampoco los mecanismos de este proceso.

LA NECESIDAD DE UN MODELO ANIMAL

Considerando las dificultades de trabajar con las muestras humanas y la necesidad de entender los mecanismos involucrados en la transición epitelio mesenquimal de las células mesoteliales y en la patogénesis de la membrana peritoneal a lo largo de la diálisis peritoneal, hace falta un buen modelo animal para abordar estos mecanismos de una forma más directa y eficiente. En el modelo animal de diálisis peritoneal, la membrana peritoneal expuesta al líquido de diálisis debe sufrir alteraciones morfofuncionales similares a las observa-

das en los pacientes. Así, podremos reproducir toda la cinética de los eventos moleculares y celulares implicados en el deterioro de la membrana peritoneal identificando cuáles juegan un papel crucial en el proceso. Con los modelos animales podremos testar los líquidos de diálisis, identificando las diferencias de respuesta del organismo a las diversas composiciones, ayudando así en el diseño de los nuevos líquidos. Por último, una vez identificados los eventos más importantes en el proceso de deterioro de la membrana y del fracaso de ultrafiltración, podremos desarrollar terapias capaces de prevenir, retardar o tratar el daño causado por la exposición crónica a los líquidos de diálisis. De esta forma, los modelos animales pueden suplir las deficiencias de los estudios con muestras humanas.

LIMITACIONES Y VENTAJAS DE LOS MODELOS ANIMALES DE DP

Algunas cuestiones deben ser consideradas en los modelos experimentales de DP disponibles, para entender mejor y ayudar a extrapolar los resultados a los pacientes.

1. La primera limitación de la gran mayoría de los modelos animales de diálisis peritoneal es que los animales utilizados en la experimentación tienen el riñón funcional y el líquido de diálisis instilado es eliminado por la orina. Para ser considerado un modelo de diálisis peritoneal, los animales deberían ser urémicos, y el líquido de diálisis debería ser instilado y drenado diversas veces al día para hacer el papel del riñón. Sin embargo, esto implicaría mantener al animal sedado durante la extracción del líquido, método que podría interferir en los resultados. Por lo tanto, la mayoría de los modelos disponibles

Tabla II. Diálisis peritoneal en ratones

Tipo	Objetivo del experimento	Ref.
Largo (12 semanas)	Estudiar el papel de los GDPs en la degradación de la membrana utilizando ratones deficientes de RAGE	(28)
Agudo (2 horas)	Estudiar el papel de la Aquaporina-1 en la permeabilidad a agua y ultrafiltración utilizando ratones deficientes de Aquaporina-1	(29)
Agudo (2 horas)	Caracterización funcional y molecular de la exposición de la cavidad peritoneal de ratones C57BL/6 a líquido de diálisis	(30)
Agudo (2 horas)	Estudiar el efecto de anestésico intraperitoneal en la permeabilidad y ultrafiltración de ratones C57BL/6	(31)

son de exposición de la membrana peritoneal a los líquidos de diálisis. Pese a estas diferencias con relación a los pacientes, estos modelos han demostrado ser de gran utilidad para estudiar los efectos de la exposición del peritoneo al LD, demostrando que aunque sea en animales no urémicos, ésta puede llevar a fibrosis y angiogénesis responsables del fallo de ultrafiltración.

2. El tiempo de exposición también debe ser visto con cuidado, dado que los pacientes están en tratamiento durante años mientras que los animales de experimentación son tratados durante semanas o, a lo sumo, pocos meses. Los animales de experimentación tienen un metabolismo más rápido que los pacientes, por lo que el daño inducido por los líquidos de diálisis en los animales ocurren más rápidamente que en los pacientes. Lo mismo pasa con los efectos beneficiosos de la terapia, que deben ser más rápidos en los animales que en los pacientes debido a la mayor capacidad regenerativa de los primeros. Otro punto importante con relación a la diferencia de velocidad de metabolismo entre paciente y animal de experimentación es que, un tratamiento que genere un efecto beneficioso para el animal tratado durante un periodo más corto, puede tener efectos secundarios indeseables en los pacientes tratados por un periodo de tiempo más largo. Esto ha pasado con algunas terapias para enfermedades autoinmunes que fueron desarrolladas en modelos animales.

Aunque la diferencia entre la velocidad de metabolismo del animal de experimentación y del paciente pueda ser un problema a la hora de interpretar los resultados, esta también puede ser nuestra aliada, pues abordajes que en los pacientes llevarían años, en los modelos animales serían mucho más rápidos. Considerando esta diferencia, aun así, el modelo animal es de gran valía para estudiar los mecanismos de deterioro de la membrana peritoneal expuesta al líquido de diálisis. Por lo que contribuye enormemente al entendimiento de los mecanismos involucrados en el daño peritoneal, así como a evaluar la biocompatibilidad de los LD y eficacia de terapias.

LOS MODELOS EXPERIMENTALES DE DIÁLISIS PERITONEAL

Existen varios modelos de DP en animales (oveja, cabra, ratas, etcétera), pero el más usado es el que utiliza ratas¹⁸. En este modelo se ha estudiado la biocompatibilidad de los LD y la respuesta inflamatoria desarrollada en el peritoneo frente a la exposición al LD^{19,21}, la angiogénesis^{22,23} y la importancia de la red vascular en la permeabilidad de la membrana peritoneal^{13,24}, la fibrosis^{25,26} y el papel de las peritonitis en el daño de la membrana peritoneal²⁴.

Los estudios de mecanismos moleculares en modelos expe-

rimientales, independientemente de la especie animal, utilizaron anticuerpos, drogas y vectores retrovirales. Aunque estos estudios hayan dado gran impulso en el conocimiento de algunos aspectos del deterioro de la función peritoneal, la metodología utilizada tiene limitaciones. El bloqueo de una determinada proteína, sea por medio de fármacos o por medio de anticuerpos antagonistas carentes de especificidad, tiene una acción apenas transitoria y generalmente están asociados a efectos colaterales. La utilización de vectores adenovirales no es capaz de inhibir todas las células y tiene además una complicación añadida que es la infección de una célula por un virus. Esta infección puede generar una respuesta inflamatoria capaz de interferir en el resultado del experimento. Recientemente se ha avanzado mucho en el conocimiento de muchas patologías mediante la utilización de ratones modificados genéticamente, bien deficientes en el gen de una proteína o que la sobreexpresan, estos estudios tienen ventajas que podrían contribuir al mayor conocimiento de la patología asociada a la diálisis peritoneal.

Otro factor que limita la contribución de los modelos de ratas de diálisis peritoneal, al entendimiento de los procesos involucrados en el daño peritoneal es la ausencia de un protocolo estándar. Esto dificulta la comparación e interpretación de los resultados obtenidos entre los diferentes grupos que trabajan con modelos animales de diálisis peritoneal. Las diferencias entre razas de ratas utilizadas, método de administración, volumen de líquido instilado, y el tiempo de experimentación son comunes entre los diferentes grupos²⁷.

Los diferentes métodos de instilación del líquido de diálisis merece especial atención ya que puede influenciar de forma significativa el resultado de experimento. En los modelos experimentales con ratas el líquido puede ser administrado por inyecciones, o instilado por un catéter abierto o conectado a puerto subcutáneo. La inyección del líquido de diálisis, aunque se utilicen agujas finas, puede causar la lesión del tejido, sangrado, infección y peritonitis. Cuanto más largo sea el experimento, mayor será la contribución de las inyecciones al daño peritoneal, interfiriendo con la interpretación del resultado. Los catéteres abiertos pueden ser una fuente de infección y peritonitis. De esta forma, los catéteres cerrados con un puerto subcutáneo parece ser la mejor opción ya que dificultan la aparición de infección, a pesar de que este tipo de catéter no permite el drenaje del líquido de diálisis diariamente.

El volumen de líquido de diálisis instilado es también otro punto de discordancia entre los modelos utilizados y que también puede alterar los resultados. En ratas, el volumen por instilación varía de 10 a 25 ml. Además, en algunos protoco-



Figura 2. La instilación de líquido de diálisis convencional promueve la fibrosis de la membrana peritoneal de ratones. Al final de 15 días de tratamiento diario con solución de diálisis convencional (4,25% de glucosa, Fresenius Medical Care) o salino, biopsias de la membrana parietal fue teñida con tricrómico de Masson para determinar fibrosis. Los resultados demuestran que el tratamiento con lactato induce un mayor engrosamiento de la membrana peritoneal.

los el número de instilaciones diarias puede variar de una a cuatro veces. Esta diferencia de exposición al líquido de diálisis imposibilita la comparación entre los diversos grupos, puesto que cuanto mayor es el volumen de exposición mayor es el daño. De esta forma, es necesario el desarrollo de un protocolo común de diálisis peritoneal en cada modelo animal con la finalidad de facilitar la comparación e interpretación de los resultados.

DIÁLISIS PERITONEAL EN RATONES

Los estudios sobre el efecto de la diálisis peritoneal utilizando el ratón como modelo tienen una dificultad añadida: el tamaño de los animales. Cabe destacar que una rata pesa 300-500 g, mientras que un ratón sólo pesa 28-35 g. Esto exige el desarrollo de dispositivos adecuados a su tamaño, así como adecuar los volúmenes y protocolos de tratamiento. Este podría ser el principal motivo por el cual pocos grupos han dedicado esfuerzos para desarrollar un modelo crónico de diálisis peritoneal en ratones. Además, en los trabajos publicados hasta el momento basados en estudios con ratones se desarrollan experimentos de exposición aguda del peritoneo al LD o un único protocolo de exposición crónica en el que el líquido de diálisis es administrado por inyecciones (tabla II). Sin embargo, el modelo de DP en ratones tiene una ventaja añadida: la posibilidad de utilizar los ratones modificados genéticamente para estudiar las bases moleculares y celulares del daño peritoneal inducido por la exposición continuada a los líquidos de diálisis. Por ejemplo, se pueden utilizar ratones deficientes de las proteínas involucradas en la transición epitelio-mesquimal de las células mesoteliales para determinar el papel de esta en el proceso patológico; o utilizando ratones deficientes en factores de crecimiento con actividad sobre los fibroblastos.

La ventaja de utilizar los ratones modificados genéticamente nos llevó a intentar desarrollar un modelo de DP en ratones. Inicialmente utilizamos un catéter hecho a mano utilizando un «avocat» y un tubo de silicona. Por medio de una pequeña cirugía, la punta del catéter era introducida en la cavidad peritoneal y la apertura del «avocat» dispuesta en la espalda del ratón a la altura de los omoplatos. Este modelo tenía

diversos inconvenientes: 1) El sistema era abierto, lo que posibilitaba la infección. A pesar de haber tenido apenas un caso de infección en tres experimentos, esto sería siempre un punto de crítica. 2) La presencia del dispositivo en la espalda del ratón era una fuente de estrés que podría afectar el resultado del experimento. 3) Después de la cirugía los ratones tenían que mantenerse separados para evitar que un ratón comiera el puerto de su compañero. 4) El número de ratones retirados el estudio era muy elevado (de la orden de 50%) durante el primer mes de tratamiento. La principal causa era que ellos mismos se extraían el catéter. De este primer modelo, mejoramos sensiblemente la técnica, probando diferentes tipos de catéter y modificando el procedimiento quirúrgico. Actualmente utilizamos un catéter hecho a medida (Pennyport, Access Technologies), con un puerto subcutáneo. Éste ha mejorado mucho el estado de los ratones y redujo la pérdida de animales durante los experimentos a un mes a valores inferiores a 10%. Las mejoras en el modelo permiten ahora la utilización de un reducido número de ratones y poder hacer experimentos más largos. Sin embargo, la utilización del catéter acoplado a un puerto subcutáneo imposibilita el drenaje del líquido, convirtiendo a nuestro modelo en un modelo de exposición crónica de la membrana peritoneal del ratón al líquido de diálisis.

Para ser utilizado como modelo para estudiar el deterioro de la membrana peritoneal en los pacientes sometidos a DP, la exposición de la membrana peritoneal de los ratones debe mimetizar los efectos observados en los pacientes. La membrana peritoneal de los ratones expuestos a los líquidos de diálisis sufren engrosamiento de forma similar a la observada en humanos. La causa del engrosamiento es principalmente la fibrosis por deposición de colágeno (fig. 2). Además, se puede observar un incremento en el número de vasos que puede ser responsable del fallo de la ultrafiltración. En estas condiciones, el modelo de DP en ratones contribuirá al entendimiento de los mecanismos moleculares y celulares de las alteraciones peritoneales inducidas por el líquido de diálisis y como consecuencia a la identificación de dianas para terapias capaces de prevenir o reducir el daño peritoneal.

Esperamos que este modelo experimental contribuya de forma sensible al esclarecimiento de los mecanismo celulares

y moleculares involucrados en el proceso de deterioro de la membrana peritoneal expuesta al líquido de diálisis, por medio de la utilización de los ratones manipulados genéticamente.

CONCLUSIÓN

Los mecanismos involucrados en el deterioro de la membrana peritoneal en respuesta al líquido de diálisis aún son poco conocidos. Esto es debido en gran parte a las limitaciones de trabajar con muestra de los pacientes, y por las deficiencias en los modelos animales disponibles hasta el momento, para abordar los mecanismos involucrados en el proceso de deterioro de la membrana peritoneal. El desarrollo de un modelo de diálisis peritoneal en ratones subsanará las limitaciones encontradas en los modelos anteriores, a través de la utilización de animales manipulados genéticamente. Este modelo contribuirá a la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares del proceso de deterioro de la función peritoneal. Como consecuencia de este progreso, esperamos que, en un futuro no muy lejano, seamos capaces de desarrollar líquidos de diálisis más biocompatibles y terapias para prevenir, retardar o tratar el daño peritoneal inducido por la diálisis peritoneal.

Conflicto de intereses

Este trabajo ha recibido las siguientes ayudas: SAF2007-61201 de M. L. Cabrera, FIS PI06/0098 y RETICS 06/0016 (REDinREN) de R. Selgas y M Ruiz-Ortega. G. T. González-Mateo recibe soporte financiero de Gambro Europa.

BIBLIOGRAFÍA

- Di Paolo N, Sacchi G. Atlas of peritoneal histology. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Supl. 3): S5-96.
- Mateijsen MA, Van der Wal AC, Hendriks PM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG y cols. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of capd patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 517-25.
- Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR y cols. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 470-9.
- Inagi R, Miyata T, Yamamoto T, Suzuki D, Urakami K, Saito A y cols. 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.
- Margetts PJ, Bonniaud P. Basic mechanisms and clinical implications of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int* 2003; 23: 530-41.
- Zareie M, Hekking LH, Welten AG, Driesprong BA, Schadee-Eestermans IL, Faict D y cols. Contribution of lactate buffer, glucose and glucose degradation products to peritoneal injury *in vivo*. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2629-37.
- Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C y cols. The euro-balance trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004; 66: 408-18.
- Selgas R, Paiva A, Bajo MA, Cirugeda A, Aguilera A, Díaz C y cols. Consequences of peritonitis episodes appearing late during peritoneal dialysis (pd) in patients able to continue pd. *Adv Perit Dial* 1998; 14: 168-72.
- Betjes MG, Visser CE, Zemel D, Tuk CW, Struijk DG, Krediet RT y cols. Intraperitoneal interleukin-8 and neutrophil influx in the initial phase of a capd peritonitis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 385-92.
- McLoughlin R. Resolving peritoneal inflammation: flicking the right «Switches». *Perit Dial Int* 2005; 25: 223-9.
- Honda K, Nitta K, Horita S, Tsukada M, Itabashi M, Nihei H y cols. Histologic criteria for diagnosing encapsulating peritoneal sclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 169-75.
- Jiménez-Heffernan JA, Cirugeda A, Bajo MA, Del Peso G, Pérez-Lozano ML, Perna C y cols. Tissue models of peritoneal fibrosis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 105-11.
- Krediet RT, Zweers MM, Van der Wal AC, Struijk DG. Neoangiogenesis in the peritoneal membrane. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Supl. 2): S19-25.
- Aroeira LS, Aguilera A, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Pérez-Lozano ML, Cirugeda A y cols. 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.
- Pecoits-Filho R, Araujo MR, Lindholm B, Stenvinkel P, Abensur H, Romão JE Jr y cols. Plasma and dialysate il-6 and vegf concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1480-6.
- Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Domínguez-Jiménez C, Jiménez-Heffernan JA y cols. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003; 348: 403-13.
- Jiménez-Heffernan JA, Aguilera A, Aroeira LS, Lara-Pezzi E, Bajo MA, Del Peso G y cols. Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulations in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialysis-induced fibrosis. *Virchows Arch* 2004; 444: 247-56.
- Wieczorowska K, Khanna R, Moore HL, Nolph KD, Twardowski ZJ. Rat model of peritoneal fibrosis: preliminary observations. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 48-51.
- Bazargani F. Acute inflammation in peritoneal dialysis: experimental studies in rats. Characterization of regulatory mechanisms. *Swed Dent J Suppl* 2005; 1-57, i.
- Hurst SM, McLoughlin RM, Monslow J, Owens S, Morgan L, Fuller GM y cols. Secretion of oncostatin m by infiltrating neutrophils: regulation of il-6 and chemokine expression in human mesothelial cells. *J Immunol* 2002; 169: 5244-51.
- Kim YL, Do J, Park SH, Cho K, Park J, Yoon K y cols. Low glucose degradation products dialysis solution modulates the levels of surrogate markers of peritoneal inflammation, integrity, and angiogenesis: preliminary report. *Nephrology (Carlton)* 2003; 8 Supl.: S28-32.
- Gillerot G, Devuyst O. Molecular mechanisms modifying the peritoneal membrane exposed to peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2003; 60: 1-6.
- Lameire N, Van Biesen W, Mortier S, De Vriese A. What did we learn from animal models in peritoneal dialysis? *Contrib Nephrol* 2006; 150: 70-6.
- Margetts PJ, Kolb M, Yu L, Hoff CM, Holmes CJ, Anthony DC y cols. Inflammatory cytokines, angiogenesis, and fibrosis in the rat peritoneum. *Am J Pathol* 2002; 160: 2285-94.
- Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, Hoff CM, Holmes CJ, West-Mays JA y cols. Transient overexpression of tgf- β 1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 425-36.
- Margetts PJ, Kolb M, Galt T, Hoff CM, Shockley TR, Gaultie J. Gene transfer of transforming growth factor-beta1 to the rat peritoneum: Effects on membrane function. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2029-39.
- Mortier S, Lameire NH, De Vriese AS. Animal models in peritoneal dialysis research: a need for consensus. *Perit Dial Int* 2005; 25: 16-24.
- Schwenger V, Morath C, Salava A, Amann K, Seregin Y, Deppisch R y cols. 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.
- Ni J, Verbavatz JM, Rippe A, Boisdé I, Moulin P, Rippe B y cols. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006; 69: 1518-25.
- Ni J, Cnops Y, Debaix H, Boisdé I, Verbavatz JM, Devuyst O. Functional and molecular characterization of a peritoneal dialysis model in the c57bl/6j mouse. *Kidney Int* 2005; 67: 2021-31.
- Shin SK, Kamerath CD, Gilson JF, Leypoldt JK. Effects of anaesthesia on fluid and solute transport in a c57bl6 mouse model of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2874-80.