



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“PREDICCIÓN DE LA DEPURACIÓN DE  $\beta_2$   
MICROGLOBULINA MEDIANTE LA DEPURACIÓN DE  
PARTÍCULAS DE BAJO PESO MOLECULAR Y FUNCIÓN  
RENAL RESIDUAL EN DIALISIS PERITONEAL”

## TESIS DE POSGRADO

P R E S E N T A:

**DRA. DENISE DEL CARMEN DAVILA PALOMEQUE**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MEDICO SUBESPECIALISTA EN NEFROLOGIA PEDIATRICA**

TUTOR DE LA TESIS: DR. SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE

INVESTIGADORES ASOCIADOS: DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSEVICH  
QFB LINA ROMERO GUZMAN



MEXICO, D. F.

JUNIO 2006

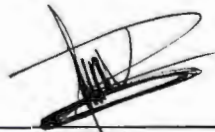
TITULO DE LA TESIS

**"PREDICCIÓN DE LA DEPURACIÓN DE  $\beta_2$  MICROGLOBULINA  
MEDIANTE LA DEPURACIÓN DE PARTICULAS DE BAJO PESO  
MOLECULAR Y FUNCIÓN RENAL RESIDUAL EN DIALISIS  
PERITONEAL"**



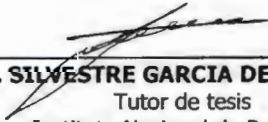
---

**DR. JOSE KEYNES MANZUR**  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Pediatría



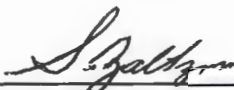
---

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ**  
Jefe del Departamento de pregrado y posgrado



---

**DR. SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE**  
Tutor de tesis  
Instituto Nacional de Pediatría



---

**DR. SÁMUEL ZALTZMAN GIRSEVICH**  
Investigador Asociado  
Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica  
Instituto Nacional de Pediatría.

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

Finalmente completamos una meta tan anhelada y que parecía ser tan distante.....principalmente por todos los eventos que sucedieron y que tuvimos que esquivar para llegar a ella.

Existieron momentos muy difíciles, inciertos, penosos pero que gracias a Dios y a la Virgen logramos sobrepasar, aún recuerdo las palabras de aquellas personas que estaban tan cercanas a mí y en especial de una de ellas:

*" Mantén el equilibrio. El equilibrio depende de la serenidad de la mente.*

*Jamás te aburras ni te exaltes.*

*No les des importancia a las cosas pasajeras que te vienen de fuera.*

*No te impresiones por lo que dicen los demás.*

*Sigue la orientación que te marca la conciencia, sin perder el equilibrio.*

*Camina hacia delante, alegre y segura de que vas a triunfar, por grandes que sean las dificultades del camino"*

Todo este esfuerzo no fue individual siempre estuve rodeada de gente cuya única finalidad era ayudarme para ser un buen médico nefrólogo pediatra, no solo con una excelencia académica sino también con la calidad humana necesaria, ellos fueron no solo nuestros profesores, fueron nuestros amigos en los peores momentos, a todos ellos muchas gracias por su comprensión y paciencia, por sus risas y regaños y sobretodo gracias por compartir conmigo sus conocimientos y experiencias.

Gracias también a aquellas personas que inspiraron mi camino y siempre me animaron a seguir a pesar de todo lo adverso que hubiese parecido, siendo ellas tan importantes que siempre las llevó en mi corazón, que no solo son parte de mi familia sino también son mis amigos como lo son mi madre, mi padre, mi hermano JJ, mi sobrina Ingrid, mi hermana y a tres personas que trato de honrar con este trabajo, aunque se que físicamente ya no están conmigo, que son mi abuelo Neftalí, mi primo Rodolfo y en especial a mi cuñado Jaime Avendaño, el cual partió recientemente de esta tierra y dejó al partir, una gran hueco en el corazón de mi hermana y un gran dolor, a todos ellos en especial la dedicatoria de este trabajo, ellos siempre estarán en mi corazón y en mis recuerdos.

Y por supuesto gracias a Dios que siempre ilumino mi camino.

Gracias a todas estas personas que también hicieron posible la finalización de esta meta:

- Dr. Silvestre García de la Puente, en especial por siempre apoyarme y brindarme sus conocimientos.
- A la QFB Lina Romero Guzmán y a la QFB Elizabeth Guzmán Vázquez, que sin ellas no se hubiese podido llevar a cabo la parte técnica de la tesis ( cuantificación de la  $\beta_2M$  )
- Dr. Romero Tellez, que en especial no hubiésemos logrado finalizar este sueño sin su intervención.
- Dr. Samuel Zaltzman G., por recibimos y "adoptamos "..... Ah í y por siempre regañarnos, aunque sabíamos que era para nuestro bien. Gracias de corazón.
- Dra. Aurora Bojorques, por ser nuestra protectora.
- Dra. Rosaura Rosas V.
- Dr. Miguel Rodríguez Weber, por tener paciencia con la "tesis".
- Dr. Sánchez Márquez
- Dra. Janette Estefan G., por siempre tenerla como amiga.
- A todos mis amigos y padres "adoptivos" como el Dr. Primo y Clarita, que sé que siempre cuento con ellos.
- A todos mis compañeros residentes
- **Y muy especialmente a los niños, a quién debo mi trabajo y dedicación.**

**"NO DEJES QUE EL PASADO TE DIGA QUIEN ERES...  
DEJA QUE TE DIGA QUIEN SERAS "**

<b>INDICE</b>	<b>PAGINA</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>DIALISIS ADECUADA.....</b>	<b>6</b>
<b>MORTALIDAD.....</b>	<b>7</b>
<b>DOSIS DE DIALISIS.....</b>	<b>7</b>
<b>IDENTIFICACION DE LAS TOXINAS UREMICAS.....</b>	<b>10</b>
<b><math>\beta_2</math> MICROGLOBULINA.....</b>	<b>11</b>
<b>IMPORTANCIA DE LA FUNCION RENAL RESIDUAL.....</b>	<b>13</b>
<b>ESTADO ACTUAL DE LA AMIOLIDOSIS ASOCIADA A DIALISIS... </b>	<b>14</b>
<b>AMILOIDOSIS ASOCIADA A DIALISIS.....</b>	<b>15</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>21</b>
<b>CORRELACION DE SPEARMAN.....</b>	<b>34</b>
<b>MODELO DE REGRESION.....</b>	<b>37</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>42</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>44</b>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La amiloidosis relacionada a diálisis es debida a depósitos de  $\beta_2M$  la cual se acumula en los pacientes con insuficiencia renal crónica debido a que su depuración es menor que la producción diaria. Las pruebas utilizadas para evaluar la eliminación de la  $\beta_2M$  son costosas y no de fácil acceso en cualquier centro hospitalario.

**OBJETIVO:** Predecir la depuración de  $\beta_2M$  en pacientes con diálisis peritoneal mediante la depuración de solutos de peso molecular bajo y la función renal residual.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio observacional, prospectivo, transversal, descriptivo: de prueba diagnóstica.

Se llevó a cabo una recolección de datos demográficos y la toma de muestras sericas, de orina y de diálisis, con lo cual se calcularon depuraciones.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 22 pacientes. Se observó una correlación con un valor de p altamente significativo entre la depuración de  $\beta_2$  microglobulina, de urea y de creatinina por vía renal y la función renal residual. La correlación entre los valores plasmáticos de  $\beta_2$  microglobulina y la función renal residual también mostró un valor de p muy significativo.

A pesar de que la correlación entre las depuraciones de  $\beta_2$  microglobulina con las de urea y creatinina por diálisis es baja, la correlación es alta con las depuraciones por vía renal, por lo que se puede establecer una fórmula para predecir la depuración de  $\beta_2$  microglobulina con las depuraciones totales de urea y de creatinina:

$Dep. \beta_2M = - 0.0076 + (0.044 * Dep. de urea) + (0.032 * Dep. de creatinina)$

**CONCLUSIONES:** No es recomendable mantener a los pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal por un tiempo mayor de 2 años, considerando muy importante tratar de conservar la función renal residual en rangos suficientes e interviniendo para un trasplante más temprano.

## **INTRODUCCION:**

Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal necesitan un tratamiento sustitutivo que elimine las toxinas urémicas y permita un equilibrio metabólico, nutricional y físico adecuado. Dentro de estas acciones terapéuticas tenemos la diálisis en sus dos modalidades: hemodiálisis y diálisis peritoneal y el trasplante renal.

## **DIALISIS ADECUADA**

La diálisis peritoneal implica el transporte de agua y solutos a través de una membrana que separa dos compartimientos que contienen líquido. Estos dos compartimientos son: 1) la sangre de los capilares peritoneales, que en la insuficiencia renal contienen cantidades excesivas de urea, creatinina, potasio, etc y 2) el líquido de diálisis en la cavidad peritoneal que tiene una composición de electrolitos semejante a la del plasma, con excepción que existe un cambio: el bicarbonato es sustituido por lactato. <sup>1</sup>

La diálisis peritoneal crónica está dividida en continua ambulatoria (DPCA) y en diálisis peritoneal automatizada (DPA). Típicamente la DPCA implica 4 a 5 recambios diarios, con un periodo de permanencia de 4-6 hrs. En la DPA una cicladora automática realiza de 4 a 10 intercambios durante la noche. Existen varias modalidades de esta última como la peritoneal cíclica continua y la nocturna intermitente. <sup>1</sup>

Durante la permanencia de la solución de diálisis en la cavidad peritoneal se producen, tres procesos de transporte: Difusión, ultrafiltración y absorción

Existe un modelo de tres poros el cual sugiere que la barrera crítica para el transporte peritoneal es el capilar peritoneal y que el transporte de agua y solutos se realiza a través de poros de tres tamaños diferentes:

1. Poros grandes, con un radio de 20 a 40  $\mu\text{m}$ , a través de los cuales se transportan por convección macromoléculas como las proteínas.
2. Poros pequeños, con un radio de 4 a 6  $\mu\text{m}$ , son responsables del transporte de solutos pequeños como la urea, creatinina, sodio y potasio.
3. Ultraporos con un radio inferior a 0.8  $\mu\text{m}$ . Son los responsables del transporte de agua, y se consideran que corresponden a las acuaporinas. <sup>2</sup>

En 1971 De Palma <sup>3</sup> definió la diálisis adecuada como aquel tratamiento renal sustitutivo que permita al paciente estar rehabilitado, con una dieta adecuada, fabrique sangre, mantenga cifras de tensión arterial normal y prevenga la progresión de la neuropatía.

En 1983 Lindsay y cols <sup>4</sup> definieron la diálisis adecuada como el tratamiento sustitutivo renal que satisface los requisitos de ser eficaz y suficiente, consiga una buena tolerancia, mejore la calidad de vida y prolongue la supervivencia de los pacientes.

En 1990, Brandes JC, Pering y cols <sup>5</sup> plantean lo siguiente:

La diálisis adecuada es aquella que permite obtener:

- La depuración necesaria y suficiente de urea y pequeñas moléculas
- La depuración necesaria y suficiente de las moléculas medias.
- La depuración de moléculas similares a la beta 2 microglobulina.
- La biocompatibilidad del tratamiento.
- Una buena tolerancia intra e interdiálisis.
- Una corrección adecuada de la acidosis.
- Un buen control del estado nutricional del paciente controlado por el Índice de catabolismo proteico, el cual proporciona la medida de proteínas catabolizadas al día.

### **MORTALIDAD:**

Según el Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de nefrología y registros Autonómicos correspondientes, al año 2004 <sup>6</sup>, la letalidad de los pacientes en diálisis es del 13%. La principal causa de mortalidad ha sido la cardiovascular (45%), seguida de infecciosa (15%), no identificadas (15%) y neoplasia (6%). El 19% restante estaría en otras causas.

### **DOSIS DE DIALISIS:**

Para indicar una dosis de diálisis adecuada, desde el inicio se intentó buscar un método cuantitativo para la valoración y prescripción de dicho tratamiento. El análisis de la velocidad de conducción nerviosa, los estudios electroencefalográficos o el índice de diálisis según la teoría del metro cuadrado-hora, índice de Scribner, fueron los primeros propuestos; posteriormente se consideró la urea como un buen

marcador de diálisis por ser una sustancia que se acumula en insuficiencia renal, se elimina por diálisis y se mide fácilmente, solo faltaba comprobar si la urea era representativa de otras moléculas potencialmente tóxicas de mayor peso molecular y si presentaba una correlación con la evolución clínica.

El National Cooperative Diálisis Study (NCDS) <sup>7</sup> fue el primer estudio que relacionó la cinética de la urea con la evolución clínica de los pacientes determinando unos niveles mínimos de toxicidad o dosificación de la diálisis. En este estudio prospectivo de 160 pacientes en hemodiálisis comprobaron que el grupo de enfermos con menor concentración promedio de urea tenía mejor estado nutricional y una menor morbimortalidad. Un posterior reanálisis de los resultados por Gotch y Sargent en 1985 <sup>8</sup>, les llevó a expresar la dosis de diálisis como Kt/V, observando que un Kt/V > de 0.8 se asociaba con una mejor evolución clínica.

El Kt/V de urea es una medida sobre la cantidad de plasma que se depura de urea (k) durante un determinado tiempo (t), normalizado para el agua corporal total (V) que es el volumen de distribución de urea. El aclaramiento semanal es calculado de la siguiente forma <sup>9</sup>

$$Kt/V \text{ semanal de urea} = \frac{(D_{ur} * V_D) + (U_{ur} * V_u)}{P_{ur}} * V * 7$$

En donde  $D_{ur}$ ,  $U_{ur}$  y  $P_{ur}$  corresponden a la concentración de urea en el dializado, orina y plasma,  $V_D$  y  $V_u$  corresponden al volumen del dializado y de la orina en 24 h, V al volumen de distribución de urea y 7 son los días de la semana.

Otro método que se usa para cuantificar la dosis de diálisis es la depuración semanal de creatinina normalizado a la superficie corporal y expresado en litros por  $1.73m^2$

$$C_{cr} = \frac{(D_{cr} * V_D) + (U_{cr} * V_u)}{P_{cr}} * \frac{1.73}{SC} * 7$$

En el cual  $D_{cr}$ ,  $U_{cr}$  y  $P_{cr}$  son las concentración de creatinina en el dializado, en la orina y en el plasma;  $V_D$  y  $V_u$  son el volumen del dializado y de orina en 24 h y SC es la superficie corporal del paciente



La función renal residual es calculada como el promedio de la depuración de urea y creatinina:

$$FRR = \frac{(U_{Cr} * V_u + U_{ur} * V_u)}{P_{CR} + P_{UR}} / 2$$

En el cual  $U_{Cr}$  y  $P_{Cr}$  son las concentraciones de creatinina en plasma y orina,  $U_{ur}$  y  $P_{ur}$  son las concentraciones de urea en plasma y orina y  $V_u$  es el volumen de orina en 24 hrs. Este método corrige el error fisiológico asociado con el incremento de la secreción tubular de creatinina que es característico de los pacientes con insuficiencia renal terminal.<sup>9</sup>

De acuerdo a las recomendaciones de la NKF-DOQI (National Kidney Foundation – Diálisis Outcomes Quality Initiative) en los pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria, para considerar una diálisis adecuada se plantea lo siguiente.<sup>10</sup>

En DPCA:

1.  $Kt/V > 2.0$  por semana
2.  $C_{cr} > de 60 L$  por semana  $\times 1.73m^2$

En DPA:

1.  $Kt/V > 2.1$  por semana
2. Aclaramiento de creatinina  $C_{cr} > de 63 L$  por semana  $\times 1.73m^2$

De acuerdo a las características del transporte de la membrana peritoneal, los pacientes son clasificados en cuatro grupos: Transportador alto, medio alto, medio bajo y bajo, que reflejan la tasa de transporte de agua y solutos de bajo peso molecular. La funcionalidad de la membrana peritoneal se mide a través de una prueba llamada prueba de equilibrio peritoneal (PET), la cual debe realizarse un mes después de haber iniciado la diálisis para facilitar la categorización de la capacidad de transportador de un paciente<sup>9</sup>. No sabemos si estas características de transporte también se aplican al transporte de  $\beta_2M$

En un estudio realizado por Selgas y cols <sup>11,14</sup>, en 56 pacientes tratados con DPCA, donde evaluaron la cinética de la urea y de la creatinina para establecer una diálisis adecuada, observaron que:

- La cinética de urea es un método útil para prescribir diálisis adecuada en DPCA.
- El Kt/v de urea es capaz de predecir morbilidad y mortalidad en pacientes con DPCA. Valores semanales de este índice inferior a 1.7, se asocian con una mayor mortalidad. Mayor morbilidad y mayor aparición de sintomatología urémica.
- El aclaramiento semanal de creatinina corregido para la superficie corporal es menos útil que el Kt/v para predecir morbilidad, aunque, si bien valores muy bajos se asocian con mayor aparición de sintomatología urémica.
- La contribución de la FRR a los índices de diálisis es importante durante los dos o tres primeros años de tratamiento en DPCA.

A partir de los resultados del NCDS, el modelo cinético de la urea tuvo una gran aceptación y difusión internacional, utilizándose como medida estándar para monitorizar e individualizar la terapia dialítica por ser un método sencillo, práctico, reproducible y objetivo. El modelo cinético de la urea proporciona una triple información: a) niveles de toxicidad urémica mediante la concentración media de ésta o BUN (Nitrógeno ureico). b) El estado nutricional mediante la valoración del índice de catabolismo proteico ajustado para el peso corporal. c) la cuantificación de la dosis de diálisis mediante el índice de diálisis o Kt/V.<sup>7</sup>

Una dosis de diálisis adecuada no sólo se basa en el KT/V semanal de urea y en la depuración de creatinina, siendo necesario la depuración de partículas intermedias y de gran peso molecular. Todo lo anterior con la finalidad de disminuir la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).

## **IDENTIFICACION DE LAS TOXINAS UREMICAS. MEDICION DE OTROS SOLUTOS**

Durante muchos años se ha intentado definir la causa específica de cada uno de los síntomas de la uremia y asociarlos a alguna toxina que se acumula en el organismo. El cálculo de la dosis de diálisis está basado en como se mencionó previamente en el KtV de urea, sin embargo se han identificado y definido otros tipos de solutos que tienen un impacto biológico de toxicidad y un patrón de depuración diferente a la urea.

La eliminación de las toxinas, como ya se menciono es de suma importancia, de acuerdo a su peso molecular se dividen en:

- a) Toxinas de bajo peso molecular, menos de 500 D, entre ellas urea, metilguanidina, fenol, fosfato, creatinina, hipoxantina, ácido úrico, ácido ascórbico.
- b) Toxinas de peso molecular intermedio, con peso de 500 a 5000 D. Como son la Vitamina B12, endotelina, inulina, osteocalcina. Se ha demostrado que son compuestos proteicos relacionados con la neuropatía urémica, parestesias, ardor plantar, desequilibrio al caminar, su eliminación está relacionada con la superficie de la membrana y la duración de la diálisis.
- c) Toxinas de alto peso molecular, por encima de 5000 D, como la paratohormona,  $\beta_2$  microglobulina, leptina y alfa 1-microglobulina.

Vanholder y cols <sup>12-13</sup> han estudiado un grupo de sustancias toxicas que se acumulan en la uremia denominadas moléculas pequeñas unidas a proteínas. Estas moléculas interfieren con varias funciones biológicas lo que sugiere su contribución en el síndrome urémico. Se ha relacionado el CMPF (ácido 3 carboxi-4-metil-5 propil-2 furanpropiónico) de 140 Da, con anomalías neurológicas; el indoxil sulfato, 251 Da, con la progresión de la esclerosis glomerular. Su cinética es diferente a la de la urea.

Su depuración con diálisis convencional o diálisis de alto flujo es insatisfactoria por la unión a proteínas.

### **$\beta_2$ MICROGLOBULINA ( $\beta_2$ M)**

La  $\beta_2$ M se considera una toxina urémica de elevado peso molecular, por producir amiloidosis de diálisis, es aquí donde reside el interés de conocer la cinética de esta molécula.

La  $\beta_2$ M es un polipéptido no glucosilado, de alrededor de 100 aminoácidos sintetizada por todas las células nucleadas del organismo y forma la cadena ligera del complejo mayor de histocompatibilidad, clase I. <sup>14</sup>

El incremento de los niveles plasmáticos de  $\beta_2$ M es debido a disminución de la filtración glomerular o aumento de la síntesis, como ocurre en patologías en las que el sistema inmunológico está involucrado como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, mieloma múltiple, linfoma de células B y en algunas infecciones virales. <sup>14</sup>

La producción endógena de la  $\beta_2$ M se lleva a cabo en los hepatocitos y es alrededor de 2.4 a 3.7 mg/kg/día, posteriormente es liberada de la superficie celular y pasa a la circulación donde más del 90% se encuentra en forma monomérica, sin unir a proteínas, con unos niveles plasmáticos en sujetos normales de 1-2mg/L <sup>14</sup>

Se filtra casi totalmente por el glomérulo debido a su peso molecular ( 11,800 D), se absorbe en el túbulo proximal y se excreta una cantidad semejante a la producción diaria, con lo que se mantiene un balance neutro de este polipéptido. Por lo tanto cuando hay disminución de la función renal se acumula  $\beta_2$  microglobulina diariamente conduciendo a su acumulación. En pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, los niveles séricos de  $\beta_2$ M están incrementados de forma muy marcada, entre 25 a 35 veces el valor normal. La función renal residual de los pacientes en diálisis puede representar un importante factor de su excreción. <sup>15</sup>

La  $\beta_2$ M atraviesa mal la membrana peritoneal debido a su peso molecular , que es de alrededor de 11,800 D. En un estudio realizado por Montenegro, en el Hospital de Galdakao, España, se estudiaron 50 pacientes tratados con diálisis peritoneal y en quienes se llevaron a cabo estudios cinéticos de la  $\beta_2$ M, se obtuvieron los siguientes resultados:

- La concentración de  $\beta_2$ M en el líquido peritoneal al cabo de 6 hrs es alrededor del 20% de la concentración plasmática.
- Los niveles séricos de  $\beta_2$ M pueden alcanzar 60 veces los valores normales. Estos niveles dependen en gran medida de la función renal residual.
- Los pacientes con mayor función renal residual tienen mayor depuración de  $\beta_2$ M .
- El aclaramiento peritoneal de  $\beta_2$ M fue alrededor de 1 ml/min y fue estable durante los 24 meses del estudio.
- Las pérdidas totales de  $\beta_2$ M (peritoneal y urinaria) fueron el 30% de la producción diaria. <sup>16</sup>

Se han descrito los efectos sobre algunas propiedades de esta proteína en diversos compuestos presentes en pacientes con insuficiencia renal , como los productos avanzados de la oxidación de proteínas, derivados de las alteraciones del metabolismo oxidativo, los productos avanzados de glucosilación no enzimática o los compuestos finales de la vía del stress carbonílico. Así mismo la  $\beta_2$ M, tras sufrir diversas modificaciones, ha sido implicada como mediador en el desarrollo de amiloidosis asociado a diálisis. <sup>14</sup>

En un estudio prospectivo realizado por Guerrero, Valenzuela y cols , cc pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria continua, sometidos a exploración física articular sistémica, encontraron que el 25% de los pacientes (5) presentaban osteoartropatía por amiloide. En uno de los pacientes, tras necropsia, se demostraron depósitos articulares y sistémicos de amiloide. Sus resultados mostraron que la osteoartropatía por amiloide afecta a los pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua y puede aparecer antes de los cinco años de tratamiento.<sup>17</sup>

Sabemos que con las técnicas disponibles no se consigue su total normalización. Además dada la contribución de la función renal residual al descenso de la  $\beta_2M$ , el efecto de las diferentes modalidades y membranas de diálisis constituye un hecho determinante. Sin embargo la disponibilidad de métodos analíticos de cuantificación fiables, reproducibles y ampliamente usados, así como la referencia continua en los registros de diálisis a parámetros relacionados con la  $\beta_2M$ , han extendido el uso de esta molécula como marcador de adecuación en la mayoría de los estudios clínicos. No existe un método válido que nos permita cuantificar la adecuación de la aclaramiento de solutos de alto peso molecular (PM).<sup>18</sup>

### **IMPORTANCIA DE LA FUNCION RENAL RESIDUAL (FRR)**

Es la función renal que mantienen los pacientes con insuficiencia renal terminal una vez que son incluidos en programa de diálisis. Su persistencia en todos los aspectos: depurativo, endocrino y control de medio interno, contribuyen de manera decisiva en el tratamiento del paciente.

La FRR al ser continua consigue no solo una mayor eliminación de solutos que la hemodiálisis intermitente convencional, sino también y teniendo en cuenta las características de filtración de la membrana glomerular, una eliminación más elevada de sustancias tóxicas de alto peso molecular.<sup>18</sup> Por lo tanto su importancia radica en que influye en el pronóstico y disminuye la mortalidad de los pacientes. De hecho la mortalidad aumenta conforme disminuye la FRR.<sup>19</sup>

## **ESTADO ACTUAL DE LA AMILOIDOSIS ASOCIADA A DIALISIS (AAD)**

Dada la mejoría en las técnicas de diálisis que permiten mejorar la supervivencia de los pacientes, la amiloidosis asociada a diálisis es una de las complicaciones de diálisis crónica más frecuentes y que en mayor medida contribuyen a la morbilidad de estos paciente<sup>20</sup>

Su expresión clínica en términos de artralgias, artropatías destructivas y síndrome del túnel del Carpo asociados con depósitos de amiloide, principalmente compuesto por fibrillas de  $\beta_2M$ , probablemente este relacionado, al menos en parte, a las concentraciones elevadas de  $\beta_2M$  en plasma que es característico de los pacientes en diálisis crónica<sup>21</sup>.

La amiloidosis asociada a diálisis es una complicación que en general se hace aparente solo después de 5 a 7 años de terapia sustitutiva<sup>22</sup>, sin embargo en un estudio post-mortem se mostró que el depósito de amiloide asociado a diálisis, ocurría en el 21% de los casos a sólo 2 años de haber iniciado la terapia y en un 33% a los 4 años, siendo las articulaciones más afectadas la esternoclavicular y la rodilla. Interesantemente este tipo de amiloide puede aún ser visto en pacientes con insuficiencia renal crónica severa que aún no han recibido tratamiento dialítico.

23

Los métodos diagnósticos incluyen las radiografías, donde se aprecian erosiones subcondrales, quistes, fracturas ó destrucción articular, el ultrasonido donde se observa un engrosamiento de la capsula y / o quistes y la electromiografía, que permite ver la velocidad de conducción nerviosa. Otros estudios incluyen la tomografía o resonancia magnética, donde se precisa la localización y extensión de la lesión y otros procedimientos radioisótopos

Las fibrillas de amiloide presentes en la forma primaria (AL) son fragmentos de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, mientras que en las amiloidosis secundarias, estas fibrillas estarán formadas por proteínas de diferente origen pero que adquieren la disposición  $\beta$  común en todas ellas. Los tres tipos más frecuentes de enfermedad amiloide son, la forma primaria (AL; cuyo precursor son cadenas k y lambda monoclonales), la forma secundaria (cuyo precursor es el componente sérico P-amiloide) y la familiar (cuyo precursor es la transtirretina anómala).<sup>24</sup>.

### **AMILOIDOSIS ASOCIADA A DIALISIS (AAD)**

Al igual que en otras amiloidosis sistémicas, la AAD está formada por diferentes sustancias, algunas de ellas mayoritarias de carácter fibrilar, como la  $\beta_2M$  y otras en menor cantidad, como son el componente amiloide P, heparán sulfato, ácido hialurónico, condroitín sulfato, antiproteasas, ubiquitina y cadenas ligeras kappa y lambda. Dentro de ellos las dos más importantes son la  $\beta_2M$  y el componente P-amiloide<sup>25</sup>.

En el momento actual se puede establecer que los niveles plasmáticos de  $\beta_2M$  intacta no constituyen el factor más importante en la patogenia de la AAD, esta afirmación se ve apoyada por la presencia, en los pacientes de hemodiálisis que presentan amiloidosis, de niveles de  $\beta_2M$  similares a aquellos que no habían desarrollado esta complicación.<sup>26</sup>

Numerosos factores modifican la estructura de la  $\beta_2M$ , confiriéndole una mayor capacidad amiloidogénica, junto con la participación de estímulos inflamatorios y de fenómenos degenerativos como la edad, son los principales factores que favorecen el depósito de esta proteína y perpetúan el desarrollo de la AAD. La importancia actual de la  $\beta_2M$  en la formación de las fibrillas de amiloide está basado en la presencia de formas modificadas de esta proteína.

Dentro de este proceso de modificación se destaca el clivaje específico por lisina, la deaminación que conduce a la formación de la llamada forma "novel" de  $\beta_2M$ , los cambios producidos por los productos finales de la glucosilación (AGE) y la acción de los radicales libres.<sup>25</sup>

En el momento actual existen 3 hechos relacionados con los AGE que podrían determinar su contribución a la aparición de amiloidosis en los pacientes con diálisis peritoneal:

En primer lugar los AGE se encuentran elevados tanto en pacientes diabéticos como en aquellos con insuficiencia renal crónica avanzada de otra etiología. En segundo lugar, los AGE participan en la aparición de AAD. El mecanismo de reacción de estos productos y sus productos intermedios es a través de la modificación de la  $\beta_2M$ , ya sea mientras esta se encuentre circulante, favoreciendo con ello su depósito en los tejidos, o bien transformando la que ya se encuentra a nivel osteoarticular. En tercer lugar, en el líquido peritoneal de los pacientes en diálisis peritoneal existe una situación metabólica similar a la encontrada en los pacientes con diabetes mellitus.<sup>26</sup>

Por tanto es posible que debido al empleo de altas concentraciones de glucosa en las soluciones de diálisis, las proteínas presentes en la membrana peritoneal sean glucosiladas dando lugar a la formación de AGE,<sup>26</sup> por lo cual es importante investigar nuevos métodos de eliminación y conocer cual es la depuración de  $\beta_2M$ .



## **JUSTIFICACION**

La amiloidosis relacionada a diálisis es debida a depósitos de  $\beta_2M$  la cual se acumula en los pacientes con insuficiencia renal crónica debido a que la depuración de esta proteína es menor que la producción diaria.

El transporte de solutos de bajo PM es diferente en cada paciente y se realiza periódicamente mediante el KtV de urea y la depuración de creatinina, pero no se mide la depuración de  $\beta_2M$ .

Si también existen diferencias en la depuración de Depuración de  $\beta_2M$  en los pacientes, se podrá reducir la morbilidad en aquéllos que la tengan reducida, al establecer un tratamiento oportuno como el trasplante renal.

Las pruebas utilizadas para evaluar la eliminación de la  $\beta_2M$  son costosas, complicadas y no de fácil acceso en cualquier centro hospitalario por lo cual se considera importante obtener un método basado en la depuración de urea y creatinina (renal y por diálisis) a través del cual se logre predecir la depuración de  $\beta_2M$ .

## **OBJETIVOS**

Predecir la depuración de  $\beta_2M$  en pacientes con diálisis peritoneal mediante la depuración de solutos de peso molecular bajo y la función renal residual.

## **HIPOTESIS:**

### **ALTERNATIVA**

A través de la depuración de solutos de peso molecular bajo (urea y creatinina) y la función renal residual, se puede predecir la depuración de  $\beta_2M$ .

## **MATERIAL Y METODO:**

### **POBLACION OBJETIVO:**

Pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, en tratamiento con diálisis peritoneal (DP).

### **POBLACION ELEGIBLE:**

Pacientes atendidos en el servicio de nefrología del INP del periodo comprendido de diciembre de 2005 a enero del 2006.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

Menores de 18 años de edad.

Cualquier género.

Que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Abdomen congelado

Temporalmente: pacientes con peritonitis o cirugía abdominal en los últimos 30 días. Resuelto el proceso abdominal se podrán incluir en el estudio.

### **VARIABLES**

#### **-Dependientes: .**

$\beta_2$  microglobulina ( $\beta_2M$ ). Numérica continua.

#### **-Independientes:**

Depuración de urea (renal y diálisis). Numérica continúa.

Depuración de creatinina (renal y por diálisis). Numérica continúa.

Función Renal Residual. Numérica continúa.

### **CALCULO DE LA MUESTRA:**

Debido a que no existen antecedentes en la literatura de estudios similares no contamos con una referencia para el cálculo de la muestra. Para establecer un modelo predictivo tomando en cuenta las tres variables independientes y considerando un mínimo de 10 pacientes por variable independiente se necesitan en total 30 pacientes.<sup>28</sup>

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio observacional, prospectivo, transversal, descriptivo: de prueba diagnóstica. Los pacientes llegaron a las 8 am, en ayuno, con la recolección de líquido peritoneal y orina de 24 h, se midió la cantidad de líquido peritoneal y orina, se tomaron 2 muestras, una de líquido peritoneal y otra de orina (10 ml cada una) en tubo seco y 2 muestras sanguíneas, de 3.5 ml cada una. Las muestras fueron enviadas al laboratorio de química sanguínea para determinación de UN (nitrógeno de urea) y creatinina y al laboratorio de hematología para

determinación de B2M por nefelometría en máquina BN-Prospect, marca Dade-Behring.

Con los datos obtenidos se calculó lo siguiente:

Depuración de urea, creatinina y  $\beta_2$ M:

Volumen del líquido (diálisis u orina) \* concentración de la sustancia (diálisis u orina) / concentración en plasma de la sustancia (urea, creatinina o  $\beta_2$ M).

Función renal residual:

(depuración de creatinina urinaria + depuración urea urinaria) / 2

Además, a los pacientes se les efectuó exploración física y se registraron los datos demográficos de acuerdo al anexo No. 1.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se efectuó estadística descriptiva de los datos demográficos y las variables incluidas en el estudio mediante mediana, mínimos y máximos y frecuencias para las variables nominales.

Se efectuó correlación de Spearman entre las depuraciones de urea, creatinina,  $\beta_2$ M y función renal residual. Para establecer un modelo de predicción de la depuración de  $\beta_2$ M se efectuó regresión lineal múltiple considerando como variables independientes la depuración de urea, depuración de creatinina y función renal residual. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### **CONSIDERACIONES ETICAS:**

El estudio siguió los principios de las buenas prácticas clínicas, de la declaración de Helsinki, de las regulaciones de salud en México y fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Pediatría. Se solicitó consentimiento informado al padre o tutor, para la participación de los pacientes en el estudio. En todo momento se guardó la confidencialidad de los resultados. Se consideró que es una investigación con riesgo mínimo debido a que el único riesgo es que se tomaron 3.5 ml más de sangre.

### **CRONOGRAMA:**

Noviembre 2005: sometimiento al Comité de Investigación y Ética

Diciembre 2005 – enero 2006 : recolección de muestras y captura de datos.

Enero – mayo 2006: Análisis de los resultados, redacción y envío para publicación.

**FACTIBILIDAD:**

Actualmente existen 25 pacientes en diálisis peritoneal, las depuraciones de urea, creatinina, renal y por diálisis se realizan por rutina en este tipo de pacientes.

Para la determinación de  $\beta_2M$  se obtuvo el reactivo en el laboratorio de hematología, por donación del laboratorio QUIMILAB S.A. de C.V.

**COSTOS:**

Las determinaciones que se necesitan para llevar a cabo los cálculos son : BUN y creatinina en líquido de diálisis, orina ( si aún presenta diuresis) y en sangre, cabe mencionar que estas pruebas se realizan periódicamente a nuestros pacientes tanto de hemodiálisis como de diálisis peritoneal, por lo cual se aprovecharon las mismas para el estudio. El costo aproximado en clasificación intermedia (2) es de: \$18 pesos por cada estudio solicitado.

La  $\beta_2M$  fue donación por lo cual no tiene costo adicional.

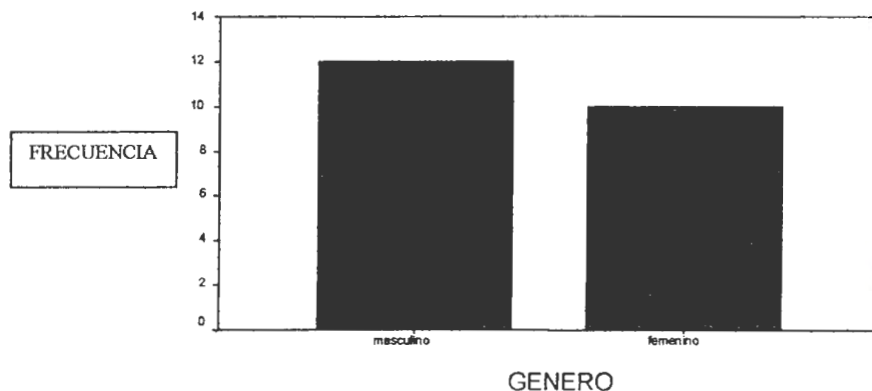
## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes, 12 eran del género masculino, 15 se encontraban en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria y 7 en Diálisis Peritoneal Automatizada (tablas 1 - 2 y gráficos 1 - 2).

**TABLA 1. FRECUENCIA DE GENERO EN LA POBLACION PEDIATRICA DEL INP CON DIALISIS PERITONEAL**

SEXO	NUMERO	PORCENTAJE
MASCULINO	12	55
FEMENINO	10	45
TOTAL	22	100

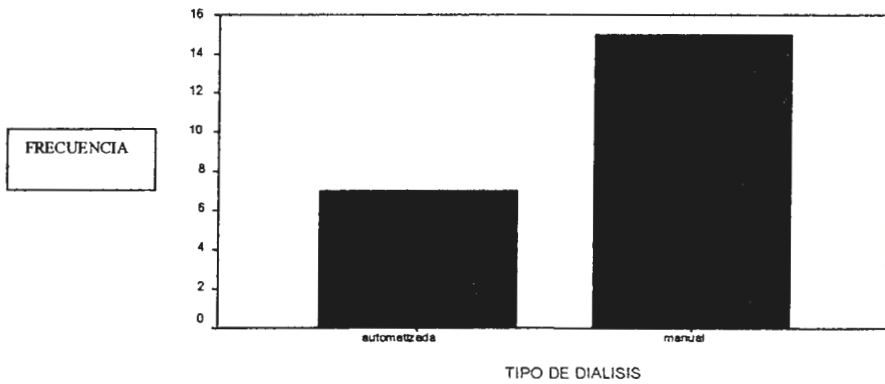
**GRAFICO 1. FRECUENCIA DE GENERO EN NIÑOS CON DIALISIS PERITONEAL**



**TABLA 2. FRECUENCIA DEL TIPO DE DIALISIS EN LA POBLACION PEDIATRICA DEL INP EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON DIALISIS PERITONEAL**

<b>TIPO DE DIALISIS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
AUTOMATIZADA	7	32
MANUAL	15	68
TOTAL	22	100

**GRAFICO 2. FRECUENCIA DEL TIPO DE DIALISIS**

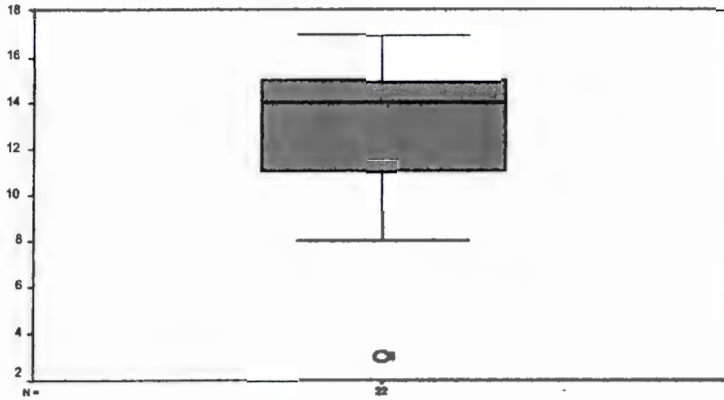


En la tabla 3 y gráficos 3.1 a 3.9 se anotan la distribución de las variables cuantitativas de los pacientes. Utilizamos como medida de tendencia central la mediana y como medida de dispersión los valores mínimo y máximo debido a que algunas de las variables no tenían distribución Gaussiana. Llama la atención que la mayoría de los pacientes tenían un volumen urinario muy bajo a excepción de uno que mantenía adecuados volúmenes urinarios, la mayoría tenían los valores recomendados de BUN y Kt/V indicando diálisis adecuada a excepción de un paciente. Los niveles plasmáticos de  $\beta$ 2-microglobulina estaban muy por arriba de los valores normales en todos los pacientes.

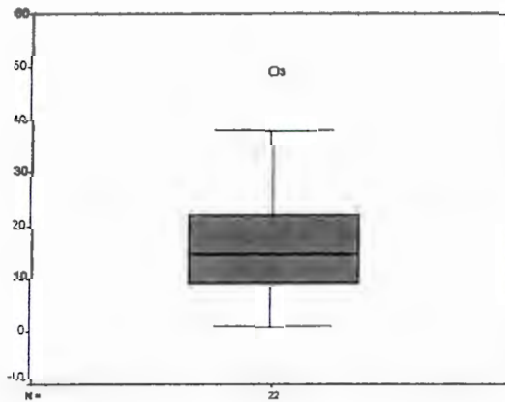
**TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS EN LA POBLACION PEDIATRICA DEL INP EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON DIALISIS PERITONEAL**

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>MINIMO</b>	<b>MAXIMO</b>
Edad (años)	14	3	17
Peso ( kg)	33	10	54.6
Talla (cm)	147	83	176
Tiempo de diálisis (meses)	14.5	1	49
Volumen de orina en 24 h (ml)	64.5	0	945
Creatinina plasmática (mg/dL)	10.4	3.70	14.50
Nitrógeno de urea plasmática (mg/dL)	61	28	91
$\beta$ 2 microglobulina (mg/L)	32.15	15	48.9
Kt / v Total (diálisis y orina)	2.7	1.5	5.2

**GRAFICO 3.1 EDAD (AÑOS) EN LA POBLACION PEDIATRICA DEL INP EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON DIALISIS PERITONEAL**

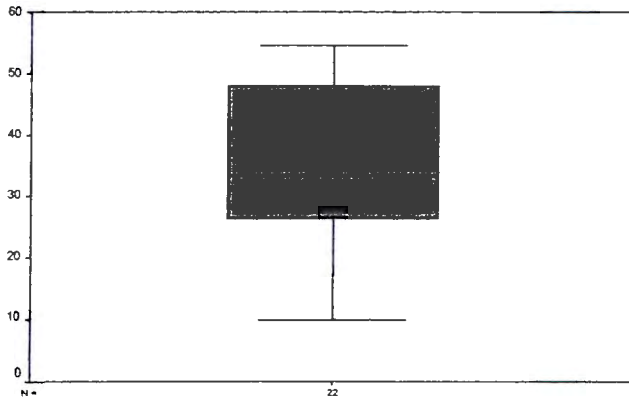


**GRAFICO 3.2. TIEMPO DE DIALISIS (MESES) EN LA POBLACION PEDIATRICA EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**

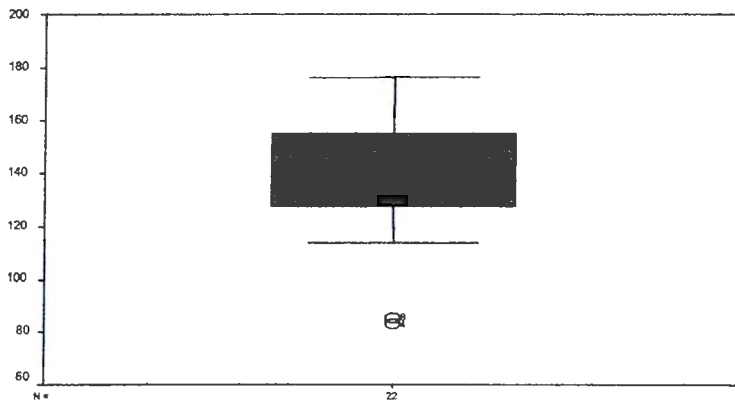




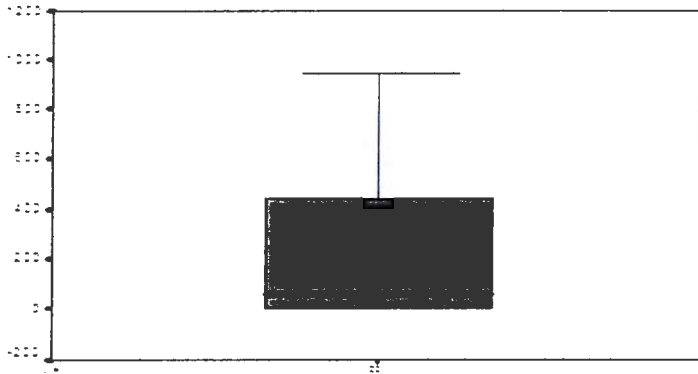
**GRAFICO 3.3. PESO (Kg) EN LA POBLACION PEDIATRICA EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**



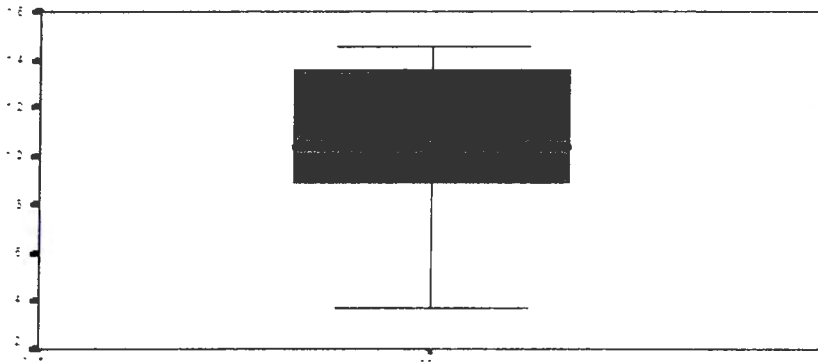
**GRAFICO 3.4. TALLA (cm) EN LA POBLACION PEDIATRICA EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**



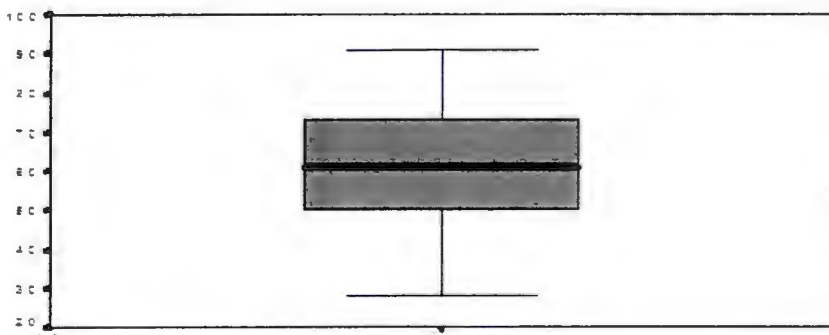
**GRAFICO 3.5. VOLUMEN DE ORINA EN 24 H (ml) EN LA POBLACION PEDIATRICA EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**



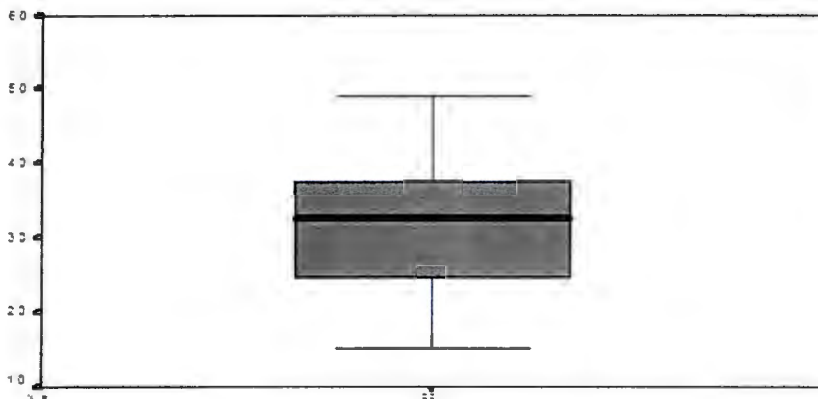
**GRAFICO 3.6. CREATININA PLASMATICA (mg/dL) EN LA POBLACION PEDIATRICA EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**



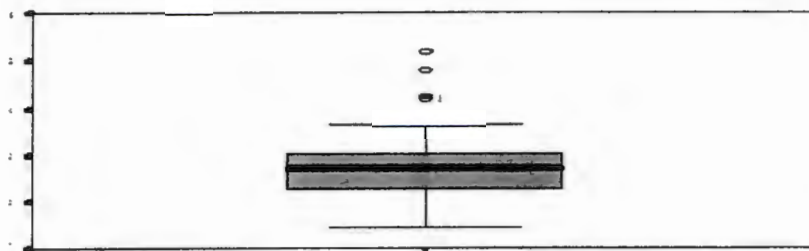
**GRAFICO 3.7. NITROGENO UREICO PLASMATICO (mg/dL) EN LA POBLACION PEDIATRICA EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**



**GRAFICO 3.8.  $\beta_2$  MICROGLOBULINA PLASMATICA (mg/ L) EN LA POBLACION PEDIATRICA EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**



**GRAFICO 3.9. KT/V TOTAL EN LA POBLACION PEDIATRICA EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**



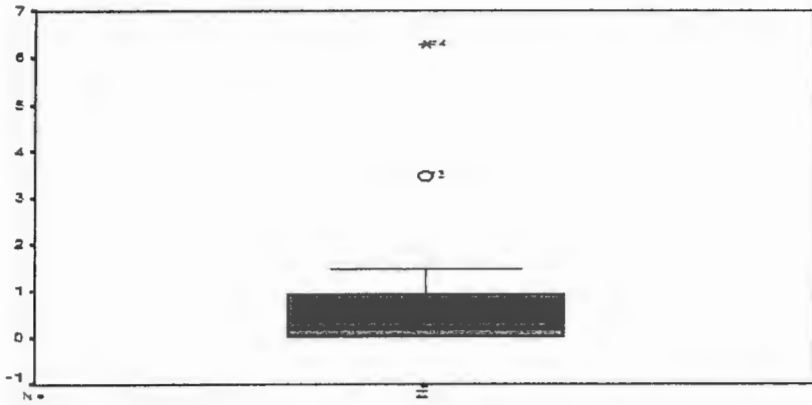
En la tabla 4, y graficas 4.1 – 4.9.1, se anotan la función renal residual y la depuraciones de urea, de creatinina y  $\beta 2$  microglobulina, tanto por vía renal como por diálisis y la total. Nuevamente utilizamos como medida de tendencia central la mediana y como medida de dispersión los valores mínimo y máximo debido a que algunas de las variables no tenían distribución Gaussiana. Es de hacer notar que la depuración de de  $\beta 2$  microglobulina renal es muy baja, en relación a la disminución de la función renal residual y que la depuración alcanzada por diálisis, aun logrando los valores recomendados para depuración de pequeñas moléculas es insuficiente para lograr su eliminación, conduciendo a su acumulación en el cuerpo.

**TABLA 4. FUNCION RENAL RESIDUAL Y DEPURACIONES (RENAL, DIALISIS Y TOTAL) (ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC)**

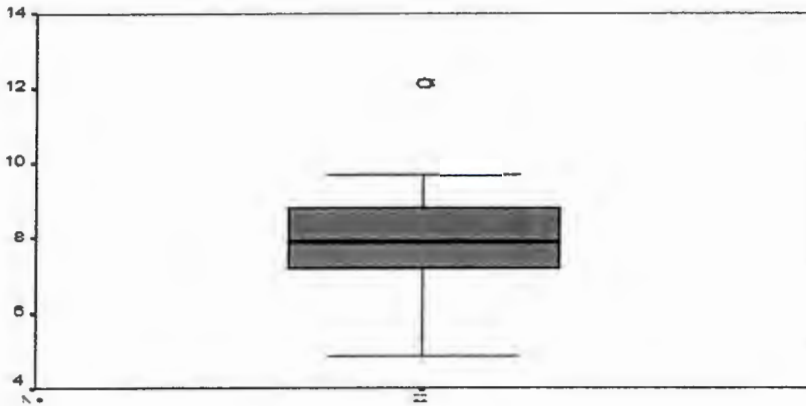
VARIABLE	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
Función renal residual	0.65	.00	11.48
Depuración de urea renal	0.17	.00	6.28
Depuración de urea diálisis	7.9	4.87	12.11
Depuración de creatinina renal	0.84	.00	16.69
Depuración de creatinina diálisis	5.42	3.37	15.01
Depuración de $\beta 2$ microglobulina renal	0.02	.00	1.26
Depuración de $\beta 2$ microglobulina diálisis	0.32	.04	1.19
Depuración de urea total (**)	8.38	4.94	13.45
Depuración de creatinina total	6.05	3.37	31.70
Depuración de $\beta 2$ -microglobulina total	0.53	0.04	1.67

(\*\*) Las depuraciones totales incluyen la depuración de orina y por diálisis.

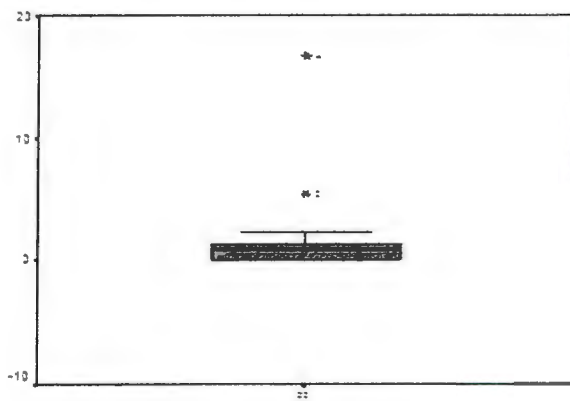
**GRAFICO 4.1 DEPURACION DE NITROGENO DE UREA RENAL**



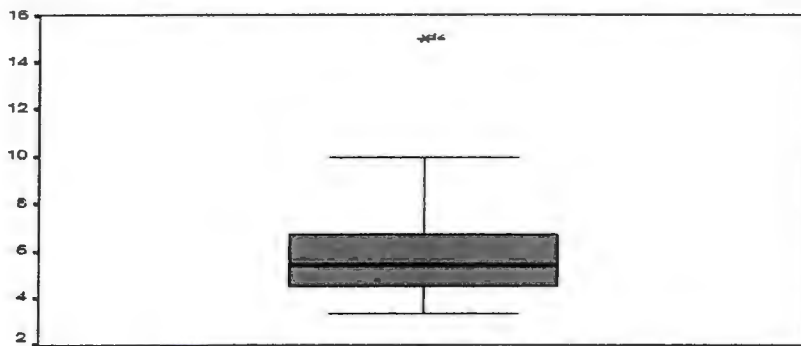
**GRAFICO 4.2 DEPURACION DE NITROGENO DE UREA DE DIALISIS**



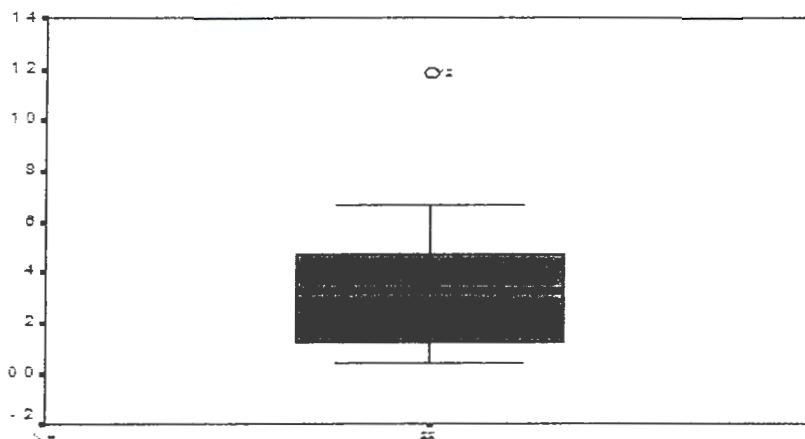
**GRAFICO 4.3 DEPURACION DE CREATININA RENAL**



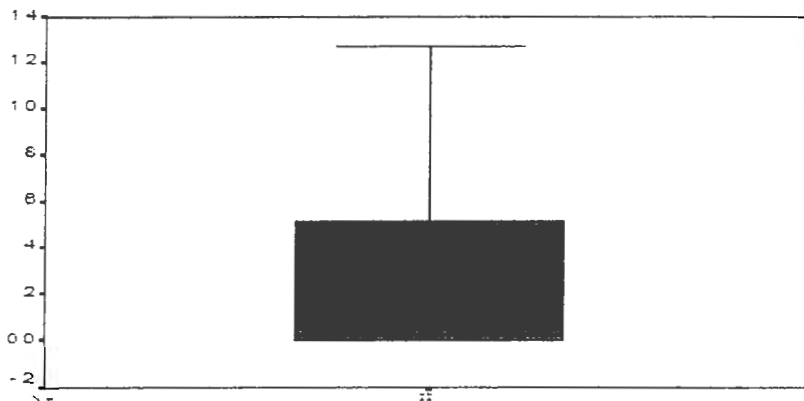
**GRAFICO 4.4 DEPURACION DE CREATININA DE DIALISIS**



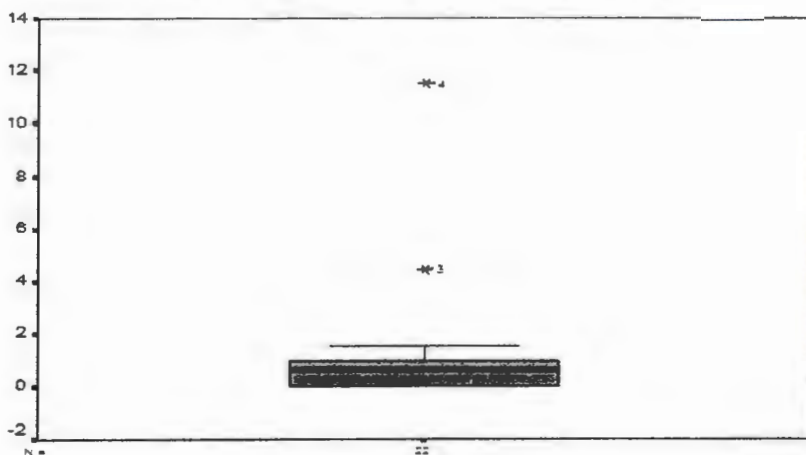
**GRAFICO 4.5 DEPURACION DE  $\beta$ 2 MICROGLOBULINA EN DIALISIS**



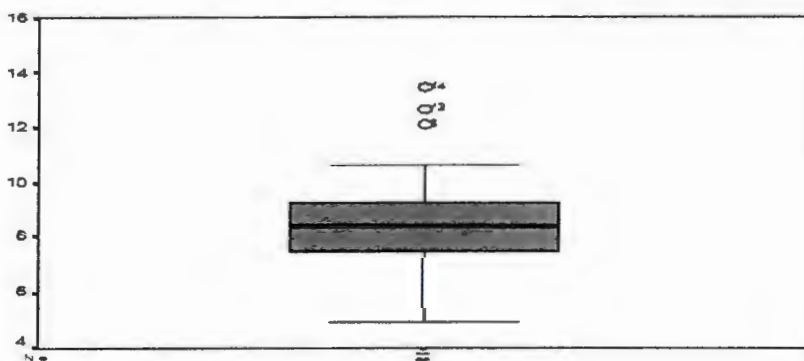
**GRAFICO 4.6 DEPURACION DE  $\beta$ 2 MICROGLOBULINA RENAL**



**GRAFICO 4.7. FUNCION RENAL RESIDUAL ( ML)**

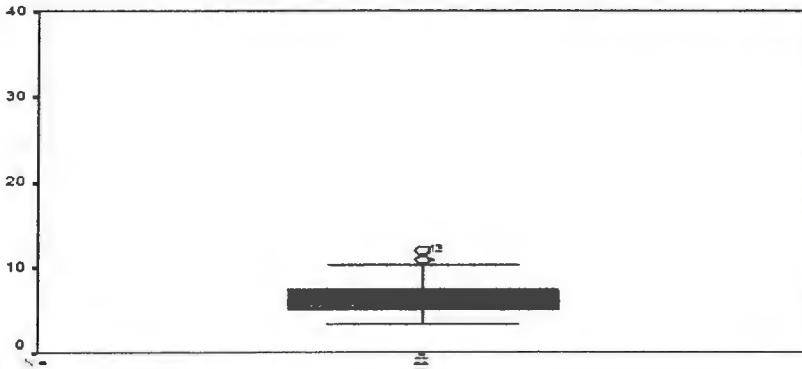


**GRAFICO 4.8. DEPURACION DE NITROGENO DE UREA TOTAL (RENAL Y DE DIALISIS)**

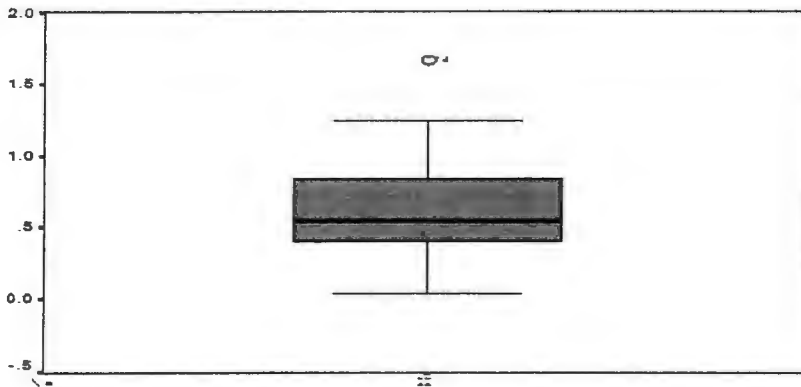




**GRAFICO 4.9. DEPURACION DE CREATININA TOTAL (RENAL Y DE DIALISIS)**



**GRAFICO 4.9.1. DEPURACION DE  $\beta$ 2 MICROGLOBULINA TOTAL (RENAL Y DE DIALISIS)**



En las tablas 5 se describen las correlaciones por el método de Spearman, entre la depuración de  $\beta 2$  microglobulina, de urea y de creatinina por vía renal y la función renal residual. Se puede observar que la correlación es muy alta con un valor de p altamente significativo. En cambio, en la tabla 6, en la que se anotan las correlaciones por diálisis, se observa que entre  $\beta 2$  microbulina y urea es muy pobre, de .07 y mejora con la de creatinina que alcanza .486 con un valor de p de .022. En la tabla 7 se efectúan las correlaciones entre las depuraciones totales de  $\beta 2$  microbulina, urea, creatinina observando una correlación baja entre  $\beta 2$  microbulina con urea (.397) y con creatinina (.418) con un valor de p con tendencia a la significancia.

**TABLA 5. CORRELACION ENTRE LAS DEPURACION RENALES DE  $\beta 2$  MICROGLOBULINA, DE UREA, DE CREATININA Y LA FUNCION RENAL RESIDUAL**

Correlaciones

		depuración de beta 2 microglobulina renal	depuración de urea renal	depuración de creatinina renal	función renal residual
Correlación de Spearman	depuración de beta 2 microglobulina renal	1.000	.930	.911	.958
	Coefficiente de correlación	.	.000	.000	.000
	Significancia	22	22	22	22
depuración de urea renal	depuración de urea renal	.930	1.000	.890	.962
	Coefficiente de correlación	.000	.	.000	.000
	Significancia	22	22	22	22
depuración de creatinina renal	depuración de creatinina renal	.911	.890	1.000	.955
	Coefficiente de correlación	.000	.000	.	.000
	Significancia	22	22	22	22
función renal residual	función renal residual	.958	.962	.955	1.000
	Coefficiente de correlación	.000	.000	.000	.
	Significancia	22	22	22	22

**TABLA 6. CORRELACION ENTRE LAS DEPURACION POR DIALISIS DE  $\beta$ 2 MICROGLOBULINA, DE UREA Y DE CREATININA**

Correlaciones

		depuración de beta 2 microglobulina diálisis	depuración de urea diálisis	depuración de creatinina diálisis
Correlación de Spearman	Depuración de beta 2 microglobulina diálisis	1.000	.071	.486
	Coefficiente de correlación	.	.755	.022
	Significancia	.	.	.
	N	22	22	22
Depuración de urea diálisis	Depuración de urea diálisis	.071	1.000	.378
	Coefficiente de correlación	.755	.	.083
	Significancia	.	.	.
	N	22	22	22
Depuración de creatinina diálisis	Depuración de creatinina diálisis	.486	.378	1.000
	Coefficiente de correlación	.022	.083	.
	Significancia	.	.	.
	N	22	22	22

**TABLA 7. CORRELACION ENTRE LA DEPURACION TOTALES DE  $\beta$ 2 MICROGLOBULINA, DE UREA Y DE CREATININA**

Correlaciones

		Depuración total de beta 2 microglobulina	Depuración total de urea	Depuración total de creatinina
Correlación de Spearman	Depuración total de beta 2 microglobulina	1.000	.397	.418
	Coefficiente de correlación	.	.067	.053
	Significancia	.	.	.
	N	22	22	22
Depuración total de urea	Depuración total de urea	.397	1.000	.642
	Coefficiente de correlación	.067	.	.001
	Significancia	.	.	.
	N	22	22	22
Depuración total de creatinina	Depuración total de creatinina	.418	.642	1.000
	Coefficiente de correlación	.053	.001	.
	Significancia	.	.	.
	N	22	22	22

La tabla 8 muestra la correlación entre los valores plasmáticos de  $\beta 2$  microglobulina y la función renal residual, observando una correlación negativa de  $-.592$  con un valor de  $p$  muy significativo de  $.004$ .

**TABLA 8. CORRELACION ENTRE EL NIVEL PLASMATICO DE  $\beta 2$  MICROGLOBULINA Y LA FUNCION RENAL RESIDUAL**

Correlaciones

		Beta 2 Microglobulina En suero	Funcion rena residual
Correlación de Spearmán	Beta	1.000	-.592
	2 microglobulina En suero		
	Coeficiente de correlación		.004
	Significancia		
	N	22	22
	Función renal residual	-.592	1.000
	Coeficiente de correlación		.004
	Significancia		
	N	22	22

Con el objeto de predecir la depuración de  $\beta 2$  microglobulina a través de la depuración de urea y creatinina (renal y de diálisis) se efectuó regresión lineal múltiple obteniendo en la prueba de ANOVA una significancia estadística de  $.011$  y una  $R^2$  de  $.379$ , indicando que el modelo es significativo para predecir la depuración de  $\beta 2$  microglobulina, sin embargo, únicamente explica el 38% de esta depuración. (Tablas 9 y 10)

**TABLA 9. ANOVA**

	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	Sig.
1 Regresión	1.443	2	.722	5.804	.011 <sup>a</sup>
Residual	2.363	19	.124		
Total	3.806	21			

a. Variables independientes: Depuración total de creatinina, Depuración total de urea

b. Variable dependiente: Depuración total de beta 2 microglobulina

**TABLA 10. MODELO DE REGRESION**

	R	R cuadrada	R <sup>2</sup> ajustada	Error estandar
1	.616 <sup>a</sup>	.379	.314	.35264

- a. Variable independiente: Depuración total de creatinina,  
Depuración total de urea
- b. Variable dependiente: Depuración total de beta 2  
microglobulina

En la tabla 11 se anota el valor de los coeficientes, se observa que para urea, la p no es significativa y para creatinina existe tendencia a la significancia. En ambos casos, el intervalo de confianza al 95% incluye el 0.

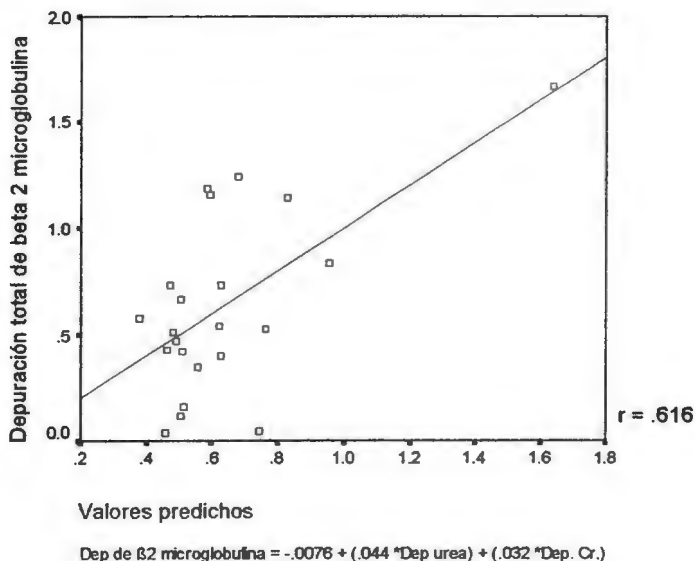
**TABLA 11. VALOR DE LOS COEFICIENTES**

		Coeficientes					95% intervalo de confianza	
		Coeficiente No estandarizado		Coeficiente estandarizado	t	Sig.	B	
		B	Std. Error	Beta			bajo	alto
1	(Constant)	-7.631E-0	.360		-.021	.983	-.762	.746
	Depuración total de urea	4.484E-0	.050	.222	.902	.378	-.059	.149
	Depuración total de creatinina	3.281E-0	.018	.444	1.804	.087	-.005	.071

- a. Dependent Variable: Depuración total de beta 2 microglobulina

En el gráfico 5 se relacionan los valores observados de la depuración de  $\beta_2$  microglobulina con los valores predichos por el modelo de regresión.

**GRAFICO 5. RELACION ENTRE LOS VALORES OBSERVADOS Y LOS PREDICHOS POR LA ECUACION DE REGRESION.**



Si ahora corremos el modelo de regresión utilizando únicamente la función renal residual como variable independiente, la prueba de ANOVA muestra que el modelo es significativo con un valor de  $p$  de .002, el valor de  $R^2$  mejora un poco a .398, el valor del coeficiente es significativo con  $p = .002$  y el intervalo de confianza al 95% no incluye el 0. (Tablas 12-14), desafortunadamente este modelo no es útil cuando la función renal residual es muy baja (menor de 0.6 ml/min) ya que la participación renal se reduce notablemente.

**TABLA 12. MODELO DE REGRESION**

Modelo	R	R cuadrada	$R^2$ ajustada	Error standard
1	.631 <sup>a</sup>	.398	.368	.33837

a. Predictores: función renal residual

**TABLA 13. ANOVA**

Modelo		Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	Sig.
1	Regresión	1.516	1	1.516	13.243	.002 <sup>a</sup>
	Residual	2.290	20	.114		
	Total	3.806	21			

a. Predictors: Variable independiente: función renal residual

b. Variable dependiente: Depuración total de beta 2 microglobulina

**TABLA 14. VALOR DE LOS COEFICIENTES**

Modelo		Coeficiente No estandarizado		Coeficiente Estandarizado	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	.509	.080		6.355	.000
	función renal residual	.107	.029	.631	3.639	.002

a. Variable dependiente: Depuración total de beta 2 microglobulina

## **DISCUSION:**

Se evaluó en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal del Instituto Nacional de Pediatría, la depuración de una toxina urémica de peso molecular alto,  $\beta_2$ -microglobulina, que se considera responsable de diversas alteraciones músculo-esqueléticas, entre ellas la más importante, la amiloidosis. La prueba para medir la depuración de esta toxina es costosa y no rutinaria en los medios hospitalarios, por lo cual conocer su depuración a través del aclaramiento de otras toxinas de menor peso molecular es útil.

De acuerdo a los resultados obtenidos el tiempo de permanencia en diálisis de nuestra población estudiada fue de aproximadamente un año en promedio ( 14 meses), con niveles de creatinina plasmática de 10.4 mg/ dl , urea plasmática de 61 mg / dl y kt/v de 2.7, lo anterior nos indicaba una adecuada diálisis utilizando como único criterio la depuración de partículas de peso molecular medio.

No existen artículos previos donde reporten la epidemiología de la amiloidosis o la presencia de ella en niños, sin embargo la amiloidosis por  $\beta_2$ -microglobulina es una complicación frecuente de los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a tratamiento sustitutivo, asociándose como ya se ha mencionado, a túnel carpiano, osteoartropatía periférica y espondiloartropatía. Las concentraciones plasmáticas de  $\beta_2$ -microglobulina en personas sanas es de 0.7 a 1.8 mg/L. En nuestra población los niveles plasmáticos de  $\beta_2$ -microglobulina oscilaron entre 15 hasta 48.9 mg/L, resultado que está más elevado que la concentración plasmática mencionada y que los citados en un estudio español de 1996 donde sus niveles oscilaron entre 32 a 25 mg/L, donde también reportaron que la osteoartropatía por amiloide afecta a los pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua y puede aparecer antes de los cinco años de tratamiento. También en nuestros pacientes la depuración promedio de  $\beta_2$ -microglobulina renal fue de 0.02 ml/mn/día en promedio, mucho menor a la reportada por Montenegro, por lo cual nuestra población esta en riesgo de presentar alguna alteración de tipo osteoarticular, situación también condicionada a la función renal residual, que en nuestros pacientes es muy pobre lo que condiciona que la excreción de la  $\beta_2$  microglobulina sea menor que su producción.

Se observó correlación con significancia estadística entre la depuración de  $\beta_2$  microglobulina renal y la depuración de urea y creatinina renal, por lo cual a mayor depuración de creatinina renal, mayor depuración de  $\beta_2$ - microglobulina.

También existe correlación con significancia estadística entre la depuración de  $\beta_2$  microglobulina y la función renal residual, por lo tanto, mientras mayor sea esta última, mayor es la depuración de  $\beta_2$  microglobulina, resultado coincidente con diversas publicaciones, consiguiendo mayor eliminación con respecto a la producción en pacientes que aún mantienen volúmenes urinarios constantes y suficientes.

Se encontró baja correlación con baja significancia entre la depuración de  $\beta_2$  microglobulina de diálisis y la depuración de creatinina por diálisis y nula correlación con la depuración de nitrógeno ureico. Debemos recordar que debido al peso molecular de la  $\beta_2$  microglobulina es más difícil que ella atraviese la membrana peritoneal.



No se observó correlación entre la depuración de beta 2 microglobulina total con la depuración de creatinina y de urea total (renal y por diálisis) y esto está determinado por la falta de correlación de la depuración de  $\beta 2$  microglobulina de diálisis y la depuración de nitrógeno ureico por diálisis, lo que indica que no existe mayor depuración de  $\beta 2$ -microglobulina a mayor depuración de nitrógeno ureico por diálisis.

A pesar de que la correlación entre las depuraciones de  $\beta 2$  microglobulina con las de urea y creatinina por diálisis es baja, dado que la correlación es muy alta con las depuraciones por vía renal, se puede establecer una fórmula para predecir la depuración de  $\beta 2$  microglobulina con las depuraciones totales de urea y de creatinina:

$$\text{Dep. } \beta 2 \text{ M} = - 0.0076 + (0.044 * \text{Dep. de urea}) + (0.032 * \text{Dep. de creatinina})$$

Lo cual nos es útil si no contamos con los medios tecnológicos necesarios para su adecuada cuantificación, desafortunadamente solamente nos explica el 38% del valor real de la depuración de  $\beta 2$  microglobulina.

Sí únicamente tomamos como variable predictora la función renal residual, se puede predecir la depuración de  $\beta 2$  microglobulina a través de la siguiente fórmula:

$$\text{Dep. } \beta 2 \text{ M} = 0.509 + (0.107 * \text{Función renal residual})$$

Desafortunadamente en los pacientes cuya función renal residual es menor de 0.6 ml/mn no es útil.

## **CONCLUSIONES:**

-La depuración de  $\beta_2$  microglobulina está dada por vía renal, pero cuando la función renal residual disminuye significativamente, la depuración que se alcanza por vía renal y por diálisis se vuelve insuficiente para mantener los niveles plasmáticos de  $\beta_2$  microglobulina dentro de los rangos considerados como normales, provocando su acumulación en los tejidos, por lo cual no es recomendable mantener a los pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal por un tiempo mayor de 2 años, considerando muy importante tratar de conservar la función renal residual en rangos suficientes, el mayor tiempo posible e interviniendo para un trasplante más temprano.

- La depuración de  $\beta_2$  microglobulina por vía renal y diálisis siempre va a ser baja, esta depuración varía entre los pacientes y se puede predecir la depuración de  $\beta_2$  microglobulina con la depuración de urea y creatinina, aunque solo explican el 38% de las mismas.

-En este estudio contemplamos incluir 30 pacientes sin embargo por diversas situaciones como trasplante renal o peritonitis en el momento del estudio tuvieron que ser excluidos, de lo contrario el estudio hubiese presentado una significancia más alta, por lo cual una muestra más grande puede ser necesaria.

- Además en todos los centros hospitalarios que manejen pacientes en tratamiento sustitutivo éstos deben ser evaluados a través de pruebas de detección temprana, como una electromiografía, para descartar la presencia de alteraciones que puedan hacer sospechar una osteoartropatía, ya que lo más importante es la prevención.

**"NO DEJES QUE EL PASADO TE  
DIGA QUIEN ERES...  
DEJA QUE TE DIGA QUIEN  
SERAS "**

## REFERENCIAS:

1. John T. Daugidras, Peter G. Blake, et al. Ing. Manual de diálisis. Masson, segunda edición, 2003: 291-306.
2. Rippe B et al. A three-pore model of peritoneal transport in CAPD. *Kydney Int* . 1993: 13 (suppl 2): S35-S38.
3. De Palma JR: Adequacy hemodialysis schedule. *N Eng J Med* 1971: 285:353- 9.
4. Linsay RM, Henderson LW: Adequacy of dialysis. *Kydney Int* . 1983: 23 (Supl 13 ): 542-549.
5. Brandes J.C., Piering W.F., Beres J.A.: A method to assess efficacy of CAPD: preliminary results. *Adv. perit dia*: 1990: 16: 192- 196.
6. Macía M y Navarro JF. B2 –microglobulina en hemodiálisis: un factor de adecuación. *Nefrología* 2000. Vol. XX, Número 4: 299-301.
7. Foro de la Sociedad Española de Nefrología. Diálisis adecuada. *Nefrología*. 2002: Vol XXII. Número 2: 111-128.
8. Gotch FA y Sergeant JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kydney Int*. 1985: 28: 526-534.
9. Vimal Chadha and Bradley A. Warady. What are the Clinical Correlates of Adequate peritoneal Dialysis. *Seminars in Nephrology*. 2001: Vol 21, No.5 :pp 480-489.
10. National Kidney Foundation: NKF-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis*. 2001: 37: S65-S136 (suppl)
11. Grupo Cooperativo Español de Diálisis Adecuada: Influencia del modelo cinético de la urea en la prescripción de diálisis. *Nefrología*. 1994: 14: 78-86.
12. Vanholder R, De Smet R et al : uremic toxicity :the middle molecule hypothesis revisited. *Semin Nephrol*. 1994, 14: 205-218.
13. Vanholder R, De Smet R, Lesaffer: a toxin revealing many neglected but relevant aspects of uraemic toxicity. *Nephrol Dial transpl*. 1999: 14: 2813-5.
14. Macía M, Gonzalez y Rodriguez Pérez. Estado actual de la amiloidosis asociada a diálisis. *Nefrología* . 1998: Vol XVIII, Num. 6.
15. Shishido K, Akizawa T., Sato M. ,Koshikawa S. Stimulation of beta 2-microglobulin production from lymphocytes in hemodialysis patients. *nephron* 51:132-133,1989.
16. Jesús Montenegro. Cinética de la b2-microglobulina. *Rev. Nefrol. Dial y Transp.*..No 40-abril 1996: 13.
17. Guerrero A, Valenzuela A, Montes R. Amiloidosis beta2-microglobulina en pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua. *Nefrología*, Vol XVI: 5:1996.

18. Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K: B2-microglobulin in renal disease. *J. Am Soc nephrol.* 1998; 9:1723-1735.
19. Morduchowicz G, Winkler J, Poner G: Effects of residual function in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 1994; 26: 125-31.
20. Niwa T. B2-microglobulin diálisis amyloid and its formation: role of 3-doxyglucosone an advanced glycation end products. *Nephron.* 1997; 76: 373-391.
21. Drüeke TB. B2-microglobulin and amiloidosis. *Nephrol Dial transplant .2000: 15 (Suppl 1) : 17-24.*
22. Bardin T, Zingraff J et al .Dyalisis related amiloidosis. *Nephrol Dial Transplant , 1986: 1: 151-154.*
23. Jadoul M, Garbar C, Noel H et al. Histological prevalence of B2 mcroglobulin amiloidosis in hemodiálisis. A prospective post-mortem study. *Kidney Int , 1997: 51:1928- 1932.*
24. Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN: Treatment of amiloidosis. *Am J Kidney Dic.* 1995: 26: 267-285.
25. Miyata T, Maeda K . Pathogenesis of dialysis related amiloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995: 4: 493-497.
26. Gejyo F, Arakawa M: B2microglobulin-related amiloidosis: where do we stand ? *nephrol Dial Transplant.* 1995: 10: 155-157.
27. Sprague SM, Popovitzer MN: Is B2- microglobulin a mediator of bone disease?. *Kidney Int.* 1995: 47: 1-6.
28. Mitchell H. Katz. *Multivariable Analysis . A practical Guide for Clinicians.* Cambridge, University Press, 1999: 60-83.