



## EDITORIAL

# $\beta_2$ -microglobulina en hemodiálisis: un factor de adecuación

M. Macía y J. F. Navarro

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Numerosos factores intervienen de manera determinante en la consecución de una hemodiálisis eficaz y adecuada. Muchos de estos factores son modificables, y en ello se fundamenta la optimización de esta terapia con el fin de conseguir el mejor estado posible del paciente<sup>1</sup>. El logro de dicho objetivo lleva implícito, por una parte, el intentar predecir las consecuencias que se pudieran derivar de la aplicación de este tratamiento, y por otra, la actuación sobre diversos parámetros para prevenir o retrasar la acción de aquellos factores que van a determinar la morbi-mortalidad de nuestros pacientes.

Al analizar los resultados de recientes estudios retrospectivos observamos que cuando se modifican determinados elementos, como la utilización de membranas de alta permeabilidad o la aplicación de técnicas convectivas, no sólo se obtienen beneficios importantes en varios parámetros de morbilidad, por ejemplo la incidencia de síndrome del túnel carpiano (STC), sino también una reducción de la mortalidad<sup>2,3</sup>. Este hallazgo nos plantea varias cuestiones, y una de ellas es sin duda conocer en qué medida las complicaciones tardías que aparecen en los pacientes en hemodiálisis son debidas al tratamiento *per se*. Desde hace años, la respuesta a esta cuestión se encuentra en el objetivo final de intentar aproximar la eficacia de la diálisis al funcionamiento del riñón sano, es decir, conseguir la utopía de una diálisis totalmente fisiológica<sup>4,5</sup>. Si analizamos la capacidad del riñón normal para excretar los diferentes solutos, observamos que a medida que aumenta el peso molecular (PM) de éstos la eficacia de las diferentes modalidades de diálisis para lograr su aclaramiento es cada vez más reducida<sup>6</sup>. Es en este punto donde las características de la  $\beta_2$ -micro-

globulina ( $\beta_2$ -m), un péptido de 100 aminoácidos con un PM de 11.800 Da, nos van a permitir reflexionar sobre su utilidad como factor adicional de adecuación.

### ¿QUÉ APORTA LA $\beta_2$ -MICROGLOBULINA?

En una reciente editorial, Misra y Twardowsky expresaban su inquietud sobre si continúa siendo científico limitar la definición de diálisis adecuada al aclaramiento de pequeñas moléculas<sup>7</sup>. A esta cuestión hemos de añadir la problemática derivada de establecer cuál de los diferentes parámetros disponibles debemos emplear. En este sentido, Leyboldt y cols. han observado una reducción de la mortalidad al utilizar membranas que incrementan el aclaramiento de moléculas medias (vitamina B<sub>12</sub>)<sup>8</sup>. Es posible que el siguiente paso en el debate sobre diálisis adecuada sea establecer si la cinética de la  $\beta_2$ -m durante la hemodiálisis representa el comportamiento de otras toxinas urémicas de gran tamaño<sup>9</sup>, y analizar así qué ocurre desde el punto de vista de morbi-mortalidad al actuar sobre aquellas toxinas de alto PM.

Diversos aspectos relacionados con la  $\beta_2$ -m van a permitir su inclusión en el concepto de adecuación. Analizaremos los tres que creemos más relevantes. En primer lugar, la  $\beta_2$ -m es una proteína incluida en el grupo de las toxinas urémicas de elevado PM. En los pacientes en diálisis sus niveles se encuentran hasta 60 veces por encima de los valores normales y sabemos que con las técnicas disponibles no se consigue su total normalización<sup>10</sup>. Además, dada la contribución de la función renal residual (FRR) al descenso de la concentración sérica de  $\beta_2$ -m, el efecto de las diferentes modalidades y membranas de diálisis constituye un hecho determinante<sup>11</sup>. Aunque en el momento actual no existen datos que permitan concluir de manera definitiva su efecto sobre la FRR<sup>12</sup>, la disponibilidad de métodos analíticos de

**Correspondencia:** Dr. Manuel Macía  
Servicio de Nefrología  
Hospital Nuestra Señora de Candelaria  
Ctra. del Rosario, s/n.  
38010 Santa Cruz de Tenerife

cuantificación fiables, reproducibles y ampliamente usados, así como la referencia continua en los registros de hemodiálisis a parámetros relacionados con la  $\beta_2$ -m, han extendido el uso de esta molécula como marcador de adecuación en la mayoría de estudios clínicos. Por otro lado, no hay que olvidar el efecto que sobre la elección del tipo de membrana tiene la inclusión por parte de los fabricantes de información relacionada con la capacidad de éstas para el aclaramiento de  $\beta_2$ -m<sup>13</sup>. En segundo lugar, podemos decir que no existe un método válido que nos permita cuantificar la adecuación del aclaramiento de solutos de alto PM<sup>8,14,15</sup>. En estudios matemáticos basados en el establecimiento de un modelo bicompartimental para la  $\beta_2$ -m, se observa que con técnicas convencionales son las variaciones del volumen plasmático las que en mayor medida contribuyen a los cambios en la concentración de  $\beta_2$ -m<sup>16,17</sup>. Por el contrario, con otras técnicas donde predomina la convección se observa un descenso más pronunciado de los niveles de esta proteína con unos aclaramientos mayores<sup>16,17</sup>, existiendo en ambas situaciones un fenómeno de rebote lento y prolongado<sup>16</sup>. Recientemente, Clark y cols. han analizado el efecto de diferentes esquemas de tratamiento sobre la eliminación de moléculas de distinto PM —urea, creatinina, vancomicina, inulina y  $\beta_2$ -m— y observaron que el beneficio de las técnicas de mayor duración y bajo flujo (7 veces/semana; 8 horas por sesión; Qb de 300 ml/min y Qd de 100 ml/min) se hacía más evidente al analizar su acción sobre diversos parámetros (TAC, aclaramiento y rebote) en relación a la  $\beta_2$ -m<sup>14</sup>. Aunque existen limitaciones en el empleo de este tipo de modelos cuando se estudian solutos de alto PM<sup>9</sup>, los resultados de las investigaciones de Pierratos y cols. con hemodiálisis diaria domiciliaria parecen aproximar los beneficios teóricos de los esquemas de diálisis diseñados mediante modelos matemáticos con los realmente obtenidos en los estudios clínicos<sup>18</sup>. Finalmente, la  $\beta_2$ -m se comporta como «víctima y villano» en algunos de los procesos biológicos que tienen lugar en la uremia y en la diálisis. Por un lado, ha sido implicada en los fenómenos de biocompatibilidad permitiendo, junto a otros parámetros, determinar y caracterizar las propiedades de las diferentes membranas de diálisis<sup>19,20</sup>. También se han descrito los efectos sobre algunas de las propiedades de esta proteína de 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 la glicosilación no-enzimática (AGE), o los recientemente descritos compuestos finales de la vía del stress carbonílico<sup>21</sup>.

Asimismo, la  $\beta_2$ -m, tras sufrir diversas modificaciones, ha sido implicada como mediador en el desarrollo de la amiloidosis asociada a diálisis (AAD)<sup>11,13</sup>. En relación con esta entidad, Jadoul y cols. observaron que un 21% de los pacientes entre el primer y el segundo año de diálisis presenta depósitos articulares de  $\beta_2$ -m, sugiriendo claramente que este depósito comienza de forma temprana tras el inicio del tratamiento sustitutivo<sup>22</sup>. Sin embargo, las manifestaciones clínicas son más tardías, posiblemente debido a la necesidad de un efecto prolongado y continuo de sustancias como los AGE que modifiquen la estructura de la  $\beta_2$ -m confiriéndole características amiloidogénicas<sup>23</sup>.

En resumen, factores modificables como la modalidad de diálisis y el tipo de membrana podrían ser los responsables de la transformación del daño histológico en evidencia clínica a través de varios mecanismos, entre los que destacarían los fenómenos de biocompatibilidad y la formación de productos que actúan sobre la  $\beta_2$ -m. Recientemente, Locatelli y cols. al analizar los datos del registro Lombardo de diálisis en el período comprendido entre los años 1983 y 1995, que incluía un total de 6.444 pacientes, observaron que la presencia de diabetes, la modalidad de diálisis (transporte convectivo vs. difusivo) y la enfermedad cardiovascular eran los factores que condicionaban el desarrollo de STC<sup>2</sup>. En otro estudio retrospectivo, analizando la experiencia de un solo centro durante período 1966-1994 (819 pacientes), Koda y cols. encontraron que el tipo de membrana también era un elemento determinante en la aparición de este síndrome<sup>3</sup>. Estos datos subrayan la importancia de nuevos factores en la génesis de la AAD, que se añaden a los ya clásicamente relacionados como edad, tiempo en diálisis y función renal residual<sup>11</sup>.

## EL ESTUDIO HEMO Y LA $\beta_2$ -M

La aparición del concepto de diálisis óptima, más allá de los parámetros de adecuación, junto a la necesidad de responder a determinadas cuestiones sobre las ventajas clínicas del empleo de membranas de alta eficacia, llevó a la puesta en marcha hace unos años del estudio HEMO, cuyos objetivos son conocer el efecto de la dosis de diálisis y la permeabilidad de la membrana sobre la mortalidad y morbilidad de los pacientes en hemodiálisis. En este estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, con un diseño 2 x 2, en el que serán incluidos durante su desarrollo más de 1.500 pacientes, se establecieron dos valores de Kt/V (1,0 y 1,4) y se utilizaron dos tipos de membranas según su aclaramiento de

$\beta_2$ -m fuera menos de 10 ml/m o mayor de 20 ml/m<sup>15</sup>. Entre las razones que pudieron determinar la elección de esta proteína estaría la necesidad de conocer su utilidad como predictor de la tasa de supervivencia de los pacientes en diálisis<sup>9</sup>, así como establecer una conexión directa, hasta ahora sólo parcialmente confirmada, entre los fenómenos de biocompatibilidad y las consecuencias clínicas tardías que han sido relacionadas con este proceso<sup>12,20</sup>. De esta forma, es posible que muchos de los interrogantes hasta ahora planteados tengan su respuesta en los resultados clínicos obtenidos al aplicar técnicas y membranas con una mayor eficacia en el aclaramiento de estas toxinas. Al mismo tiempo, las limitaciones del empleo de la  $\beta_2$ -m frente a la utilización de parámetros cinéticos de otras moléculas de alto PM podrían justificar nuevos estudios<sup>9</sup>.

Como conclusión conciliadora podemos decir que hay evidencias razonables que sustentan la capacidad de los tratamientos actualmente disponibles para lograr una mayor eliminación de toxinas de alto PM, y con ello obtener beneficios clínicos adicionales. Sin embargo, queda todavía por establecer de modo fehaciente cuál de ellos es el más adecuado y en qué pacientes estaría justificada su utilización. Posiblemente, la adición de otros elementos, entre ellos la  $\beta_2$ -m, a los clásicos factores de adecuación contribuya a alcanzar este objetivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tattersall J, Farrington K, Greenwood R: Adequacy of dialysis. En: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (ed.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (Second Edit). Oxford: *Oxford Medical Publication* 3: 2075-2087, 1998.
2. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D for the Registro lombardo dialisi e trapianto: comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 55: 286-293, 1999.
3. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, Sakai S, Yuasa Y, Hirasawa Y, Nishi T: Switch from conventional to high-flux membrane reduce the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52: 1096-1101, 1997.
4. Kjellstrand CM, Evans RL, Petersen RJ, Shideman JR, Von Hartitzsch B, Buselmeier TJ: The unphysiology of dialysis: a major cause of side effects? *Kidney Int* 7: 530-534, 1975.
5. Bonomini V, Mioli V, Albertazzi A, Scolari P: Daily dialysis programme: indications and results. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 9: 44-52, 1972.
6. Gotch FA, Keen ML: Dialyzers and delivery systems. En: Cogan MG, Garovoy MR, Gotch FA (ed.). *Introduction to dialysis*. New York: Churchill and Livingstone Inc. p. 1-40, 1985.
7. Misra M, Twardowski ZJ: Daily home hemodialysis: issues and implications. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2494-2496, 1997.
8. Leypoldt JK, Cheung AK, Carrol CE, Stannard DC, Pereira BJ, Agodoa LY, Port FK: Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patients survival. *Am J Kidney Dis* 2: 349-355, 1999.
9. Cheung AK, Leypoldt JK: Evaluation of hemodialyzer performance. *Semin Dial* 11: 131-137, 1998.
10. Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, Van Ypersele de Strihou C:  $\beta_2$ -microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9: 1723-1735, 1998.
11. María M, Díaz González A, Rodríguez Pérez JC: Estado actual de la amiloidosis asociada a diálisis. *Nefrología* 18: 443-448, 1998.
12. Locatelli F, Manzoni C: Biocompatibility in haemodialysis: fact and fiction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6: 528-532, 1997.
13. Argilés A:  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis. *Nephrology* 2: 373-386, 1996.
14. Clark WR, Leypoldt JK, Henderson LW, Mueller BA, Scott MK, Vonesh EF: Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 10: 601-609, 1999.
15. Eknoyan G, Levey AS, Beck GJ, Agodoa LY, Daugirdas JT, Kusek JW, Levin NW, Schulman G for the HEMO Study Group: The hemodialysis (HEMO) Study: rationale for selection of interventions. *Semin Dial* 8: 24-33, 1996.
16. David S, Bottalico D, Tagliavini D, Mandolfo S, Scanziani R, Cambi V: Behaviour of  $\beta_2$ -microglobulin removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 6): 49-54, 1998.
17. Kanomori T, Skai K: An estimate of  $\beta_2$ -microglobulin deposition rate in uremic patients on hemodialysis using a mathematical kinetic model. *Kidney Int* 47: 1453-1457, 1995.
18. Pierratos A, Onwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DSC, Ecclestone AM, Langos V, Uldall R: Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 9: 859-862, 1998.
19. Hakim RM, Wingard RL, Husni L, Parker RA, Parker III TF: The effect of membrane biocompatibility on plasma  $\beta_2$ -microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7: 472-478, 1996.
20. Aljama P: Medicina basada en la evidencia y membranas de hemodiálisis. *Nefrología* 18 (Supl. 6): 92-96, 1998.
21. Miyata T, Van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW: Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of «carbonyl stress» in long-term uremic complications. *Kidney Int* 55: 389-399, 1999.
22. Jadoul M, Garbar C, Noel H, Sennesael J, Vanholder R, Bernaert P, Rovire G, Hanique G, Van Ypersele de Strihou C: Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int* 51: 1928-1932, 1997.
23. Van Ypersele de Strihou C: Are biocompatible membranes superior for hemodialysis therapy? *Kidney Int* 52 (Supl. 62): 5101-5104, 1997.