

EDITORIAL

Estado actual de la amiloidosis asociada a diálisis

M. Macía, A. Díaz González y J. C. Rodríguez Pérez*

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

*Servicio de Nefrología. Unidad de Investigación. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

INTRODUCCION

La amiloidosis asociada a diálisis (AAD) es una de las complicaciones más frecuentes y que en mayor medida contribuyen a la morbilidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada¹⁻⁴. Aunque en 1975 se describió en pacientes en hemodiálisis crónica el primer caso de síndrome de túnel carpiano (STC)⁵, posteriormente se pudo establecer su relación con el depósito de un nuevo tipo de amiloide cuyo componente principal era la β 2-microglobulina (β 2M)⁶. Es en los últimos cinco años donde los avances en el conocimiento de su patogenia han sido más importantes⁷⁻⁹.

Existen una serie de hechos que resultan determinantes en el concepto actual de AAD y la verdadera dimensión de esta entidad en la insuficiencia renal. En primer lugar, debemos admitir que la etiopatogenia de esta enfermedad es bastante más compleja que la simple acumulación tisular de una proteína cuya concentración plasmática se encuentra elevada⁸⁻¹⁰. Tras analizar las características de la β 2M que se encuentra presente en los depósitos de amiloide, se ha observado la participación tanto de formas intactas (monómeros, dímeros y polímeros)¹¹ como de formas modificadas de esta proteína, y que la acción sobre ella de diversos compuestos (productos finales de la glicosilación, radicales libres de oxígeno), le van a conferir su capacidad amiloidogénica^{7-9,12}. En segundo lugar, la descripción desde hace unos años, y cada vez con mayor frecuencia, de manifestaciones y depósitos extra-articulares de la enfermedad^{13,14}, así como su aparición en pacientes que aún no habían iniciado tratamiento sus-

titutivo^{15,16}, abre nuevas perspectivas en la relación diálisis-amiloidosis. En tercer lugar, el papel de la β 2M como mediador de la enfermedad osteoarticular y su alta afinidad por estas estructuras¹⁷, que hacen de la AAD una de las causas más frecuentes de artropatía en diálisis¹⁸. Y en cuarto lugar, aquellos factores más directamente relacionados con la diálisis, como son: el aumento en el número y tiempo de seguimiento de pacientes en diálisis¹⁹; y el interés creciente por la biocompatibilidad y la aplicación de nuevas modalidades de tratamiento, las cuales adquieren gran relevancia, ya que podrían actuar evitando el desarrollo de la AAD²⁰.

¿Qué nos aporta el conocimiento de las amiloidosis sistémicas?

Los dos hechos más relevantes en el estudio de estas enfermedades han sido, por un lado la constatación de que las fibrillas de amiloide presentes en la forma primaria (AL) son fragmentos de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, y por otro que en las amiloidosis secundarias (reactiva o AA) estas fibrillas estarían formadas por proteínas de diferente origen pero que adquieren la disposición β común en todas ellas^{21,22}. Ambos hallazgos han permitido su clasificación actual (tabla I), así como el desarrollo de tratamientos que estarían dirigidos de manera específica contra sus precursores^{21,23}.

En los últimos años los avances en la biología molecular, inmunobiología y quimioterapia han permitido aumentar el conocimiento de las amiloidosis, aunque sus mecanismos etiopatogénicos exactos continúan siendo desconocidos²¹. En general, se trata de una serie de procesos complejos y de origen multifactorial que permiten la producción, a partir de proteínas precursoras, de fibrillas que se depositan en la matriz extracelular con una configuración β ²².

Correspondencia: Dr. José Carlos Rodríguez Pérez.
Unidad de Investigación.
Servicio de Nefrología.
Hospital Nuestra Señora del Pino.
35005 Las Palmas de Gran Canaria.

Tabla I. Clasificación de las amiloidosis^{21,23}.

Tipo	Composición y proteína precursora
AL (primaria)	Cadena κ y λ monoclonales (relación 3:1).
AA (secundaria) ATTR (familiar)	Componente sérico P-amiloide (SAP) Transtirretina anómala (> 50 identificada).
Otras formas familiares	
A Apo A-I	Apolipoproteína A-I.
A Gel	Gelsolina.
A Fib	Fibrinógeno A α .
A Lys	Lisozyma.
A β AIAPP	Proteína β (otras variantes genéticas). Polipéptido amiloide de los islotes de Langerhans.
AAD	β -2 microglobulina.

Los tres tipos más frecuentes de enfermedad amiloide, la forma primaria (AL; cuyo precursor son cadenas κ y λ monoclonales), la forma secundaria (AA; cuyo precursor es el componente sérico P-amiloide) y la familia (ATTR; cuyo precursor es la transtirretina anómala), poseen mecanismos patogénicos específicos, y aunque existen hechos comunes entre ellos, van a ser algunas de sus características clínicas las que nos van a orientar sobre la presencia de una u otra forma²³.

AMILOIDE ASOCIADA A DIALISIS

Al igual que en otras amiloidosis sistémicas²¹, la AAD está formada por diferentes sustancias, algunas de ellas mayoritarias de carácter fibrilar, como la β 2M y otras en menor cantidad, pero con implicaciones etiopatogénicas cada vez más relevantes¹. En la **tabla II** se indican las sustancias que se encuentran formando parte de los depósitos de AAD^{7,9}. Dentro de ellos las dos más importantes, y que han sido objeto de una mayor atención, han sido: la β 2M y el componente P-amiloide.

Tabla II. Compuestos presentes en los depósitos de amiloide asociada a diálisis^{7,9}.

β -2 microglobulina.
Componente amiloide P.
Proteoglicanos: heparan sulfato, ac. hialurónico, condroitín sulfato.
Antiproteasas: α -2 macroglobulina, inhibidor tisular de metaloproteinasas, inhibidores de α 1-proteinasas, antitrombina III.
Ubiquitina.
Apolipoproteína E.
Cadenas ligeras κ y λ .

Papel de la β -2 microglobulina

La presencia mayoritaria de la β 2M como componente fundamental de las fibrillas de amiloide en los pacientes con diálisis⁶ ha hecho de esta proteína el objetivo principal de los estudios sobre su patogenicidad^{1,4}. En el momento actual podemos establecer que los niveles plasmáticos de β 2M intacta no constituyen el factor más importante en la patogenia de la AAD²⁴, esta afirmación se ve apoyada por la presencia en los pacientes de HD que presentan amiloidosis con niveles de β 2M similares a aquellos que no habían desarrollado esta complicación¹¹. La descripción de numerosos factores que modifican la estructura de la β 2M le confieren una mayor capacidad «amiloidogénica» junto a la participación de estímulos inflamatorios (idiálisis) y fenómenos degenerativos (la edad), son los principales factores que favorecen el depósito de esta proteína y perpetúan el desarrollo de la AAD (fig. 1)^{9,24}. La importancia actual de la β 2M en la formación de las fibrillas de amiloide está basado en la presencia de formas modificadas de esta proteína⁸. Dentro de los mecanismos que intervienen en el proceso de modificación, destacaremos: el clivaje específico por lisina, la deaminación que conduce a la formación de la llamada forma «novel» de β 2M, los cambios producidos por los AGE (productos finales de la glicosilación) y la acción de los radicales libres^{7,9}.

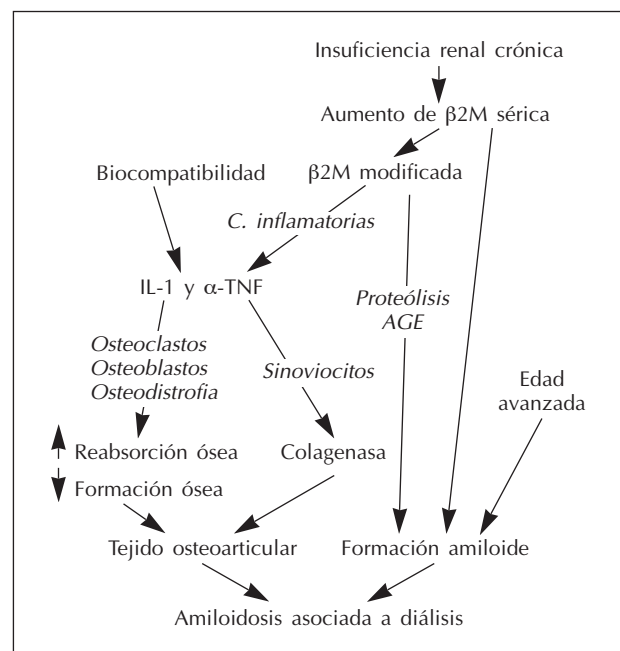


Fig. 1.—Etiopatogenia y factores implicados en la génesis de la amiloidosis asociada a diálisis^{1,4,7,17,24}.

La β 2M fue la sustancia identificada por Geyjo y cols. en los depósitos de amiloide de los pacientes en HD, al comprobar que reaccionaba frente a los anticuerpos anti- β 2M y no lo hacía contra los anti-AA y anti-transtirretina^{6,9}. Se trata de un polipéptido no-glicosilado formado por una cadena sencilla de 100 aminoácidos con un peso molecular de 11.800 Daltons¹. Está presente en la superficie de todas las células nucleares formando parte de la cadena ligera de los complejos HLA de Clase I^{1,7}, aunque también puede encontrarse en células linfoides tipo T sin relación a complejo HLA¹⁷. La síntesis de β 2M tiene lugar en los hepatocitos y oscila entre 2,4-3,7 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 1-2 mg/l⁹. Tanto su síntesis como liberación se encuentran aumentadas en diversas situaciones^{17,25}: acidosis metabólica, enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide), infecciosas (SIDA) y tumorales (fenómenos linfoproliferativos). Ambos procesos están mediados por el factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina-2 e interferón alfa y gamma¹⁷. Más del 95% de la β 2M circulante es eliminada mediante filtración glomerular, para posteriormente una parte importante ser reabsorbida y catabolizada (proteólisis intracelular) en el túbulo contorneado proximal²⁶, aunque se supone que una pequeña cantidad sufre metabolización extrarrenal¹⁷. Por tanto, la disminución de la función renal es el factor que va a contribuir de manera más importante al aumento de los niveles de β 2M^{1,26}. De esta manera, en los pacientes con insuficiencia renal se producirá una elevación no sólo de sus niveles plasmáticos, sino también de su vida media (50 y 60 veces, respectivamente)^{1,7}.

Componente P-amiloide

El precursor de la sustancia amiloide-P es el componente sérico P-amiloide (SAP) al que es idéntico^{21,23}. Se trata de una proteína plasmática normal que se une de manera reversible a las fibrillas de todas las formas de amiloide mediante un mecanismo específico calcio-dependiente que le confiere su resistencia a la proteólisis²³. A diferencia de lo que ocurre con la β 2M, su concentración en los pacientes en diálisis es similar a la de los controles, aunque éstos van disminuyendo con el tiempo en diálisis a medida que se acumula en los depósitos tisulares⁷.

LOS PRODUCTOS DE FINALES DE LA GLICOSILACION (AGE) Y LA AAD

Los AGE son sustancias de carácter pigmentado y fluorescente cuyo proceso de formación se conoce desde hace años^{12,27}. Su producción tiene lugar a partir de la interacción reversible entre proteínas con grupo amino y azúcares con grupo aldehído, lo que se conoce como reacción de Maillard, que permite la formación de estructuras más estables (productos de Amadori) y que después de varios meses dan lugar a los AGE²⁷. Inicialmente la capacidad patógena de esos compuestos fue relacionada con las complicaciones de la diabetes, donde su producción se encuentra aumentada, aunque su presencia también ha sido descrita en otras entidades donde existe una disminución en su tasa de eliminación, como es el caso de la insuficiencia renal crónica de cualquier otra etiología^{7,28}. Miyata y cols. observaron que la isoforma ácida de la β 2M poseía las características fisicoquímicas de los AGE: coloración marrón, fluorescente y tendencia a la polimerización, junto a que reaccionaba contra anticuerpos anti-AGE y anti-pentosidina (uno de los principales AGE)²⁹. A partir de estos datos la participación de los AGE en la amiloidogénesis y en los procesos de daño óseo en los pacientes en diálisis parece cada vez más evidente^{7,8,17}.

Diálisis peritoneal y AGE

En el momento actual existen 3 hechos relacionados con los AGE que podrían determinar su contribución a la aparición de amiloidosis en los pacientes en DP^{7,30}. En primer lugar, los AGE se encuentran elevados tanto en pacientes diabéticos como en aquellos con insuficiencia renal crónica avanzada de otra etiología³⁰. En segundo lugar, los AGE participan en la aparición de la AAD^{8,12,29}. El mecanismo de acción de estos productos y sus compuestos intermedios es a través de la modificación de la β 2M, ya sea mientras ésta se encuentra circulante, favoreciendo con ello su depósito en los tejidos, o bien transformando la que ya se encuentra a nivel osteoarticular^{8,9,12}. Y en tercer lugar, en la membrana peritoneal de los pacientes en DP existe una situación metabólica similar a la encontrada en la diabetes mellitus^{28,30}. 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 glicosiladas dando lugar a la formación de AGE³⁰. Como conclusión podemos decir que la relación entre los AGE y la artropatía amiloide en DP constituyen un área de estudio de enorme interés donde además podrían exis-

tir posibilidades terapéuticas concretas, ya sea farmacológicas (aminoguanidina)³⁰ o dialíticas (soluciones de icodextrina)³¹.

BIOCOMPATIBILIDAD Y AAD

Desde la descripción por Geyjo y cols. de la relación entre una nueva forma de amiloide- β 2M y de la morbilidad osteoarticular de los pacientes de hemodiálisis⁶, han sido múltiples los estudios, tanto experimentales como clínicos, que han establecido una asociación entre el uso de determinadas membranas con el desarrollo de este tipo de amiloide^{1,4,8,9}. Aunque numerosos factores han sido relacionados con la biocompatibilidad de la hemodiálisis, es la interacción entre la membrana y la sangre el que la condiciona de manera más importante¹⁰. En general, y como consecuencia de esta interacción, se ponen en marcha dos fenómenos: por un lado, la transformación de algunas proteínas plasmáticas (activación del sistema de complemento y de la cascada de la coagulación); y por otro, la activación de las células sanguíneas (leucocitos)¹⁰. Existen numerosos parámetros que nos van a permitir analizar estos procesos y es posible que el empleo de uno de ellos de forma aislada nos pueda llevar a conclusiones erróneas sobre su verdadera participación en estos fenómenos¹⁰. En este sentido, y aunque la AAD representa una de las situaciones más relacionadas con la morbilidad de la diálisis^{1,4}, la utilidad de la β 2M como índice de biocompatibilidad ha sido cuestionada^{33,34}. Esta proteína es dializable por lo que la ventaja de algunos tipos de membranas vendrá determinado únicamente por su capacidad de aclaramiento^{10,32}. Por el contrario, si establecemos como así parece, que algunas membranas pueden actuar sobre factores que intervienen en el metabolismo de la β 2M, su utilidad como índice de biocompatibilidad estaría demostrada^{33,35}. Así, las membranas celulósicas favorecen la síntesis y liberación de β 2M por parte de las células mononucleadas, al mismo tiempo que aumentan su polimerización en amiloide^{33,35}; mientras que membranas sintéticas (PAN, AN69, PMMA) más biocompatibles y de alta permeabilidad se han mostrado más eficaces para la extracción de β 2M, permitiendo con ello unos niveles séricos menores³³⁻³⁵. Los mecanismos que contribuyen a la eliminación de la β 2M por estas membranas son dos: el transporte transmembrana (difusión-convección) y la absorción¹⁰. La capacidad de los diferentes tipos de membrana para la absorción de β 2M es muy variable, oscilando entre un 20 y un 90%³⁶. Aquellas con mayor capacidad de absorción frenaría la amiloidogénesis mediante la disminución tanto de la activación del complemento, de la pro-

ducción de citoquinas como de la liberalización de proteasas^{1,4,8,36}. Sin embargo, podemos admitir que el papel del tipo de membrana no parece ser el único factor implicado en el desarrollo de este tipo de amiloidosis³⁷. Debemos añadir que otra de las ventajas de las membranas de mayor biocompatibilidad lo constituye su eficacia para mantener durante más tiempo la función renal residual (FRR) y colaborar con ello a reducir los niveles séricos de β 2M³⁸. La consecuencia práctica de estos hallazgos es la recomendación del empleo de membranas biocompatibles que permitirán incrementar el aclaramiento de β 2M, aunque en el momento actual existen escasos estudios prospectivos y a largo plazo que utilicen como control muestras histológicas o gammagráficas¹⁰. Recientemente, Koda y cols. observaron una reducción en la prevalencia de STC y una mejoría en los síntomas articulares en un grupo de pacientes en quienes se sustituyeron los dializadores convencionales por otros de alta permeabilidad, además de una disminución de la morbilidad global de estos pacientes³⁹.

En el caso de la DP, el elemento que en mayor medida contribuye a la biocompatibilidad de esta técnica es la solución de diálisis. DiPaolo y cols. definen biocompatibilidad como la capacidad de una solución para mantener intactas a lo largo del tiempo las características anatómicas y/o funcionales de las células y tejidos del peritoneo⁴⁰. Por tanto, para su completa evaluación se deberá analizar el efecto sobre las funciones leucocitarias y de las células mesoteliales peritoneales de las soluciones utilizadas⁴¹. Se ha comprobado como la DP ejerce un efecto inflamatorio sistémico similar a la hemodiálisis, ya que favorece la liberación de citoquinas, interleuquinas y agentes pro-inflamatorios junto al aumento de β 2M^{7,41}. En concreto la solución de diálisis ejerce un efecto perjudicial sobre el peritoneo a tres niveles: daño químico por su pH ácido, daño físico producido por su elevada osmolaridad y daño citotóxico debido a sus componentes y posibles contaminantes⁴². La introducción de nuevas soluciones de diálisis que aportan diversas ventajas sobre las convencionales y que también parecen mejorar la biocompatibilidad de la DP^{40,42}, junto al buen aclaramiento de β 2M y al mantenimiento de la FRR^{3,43}, son factores que podrían contribuir a una disminución en la aparición de amiloidosis en esta técnica.

¿POR QUE SE DAÑA EL TEJIDO OSTEOARTICULAR?

La especial predilección de la β 2M por las estructuras osteoarticulares podría explicarse por la alta afinidad que posee esta proteína por el coláge-

no muy abundante en estos tejidos¹⁷ y por la acción especial de los AGE que le confiere acciones específicas contra estas estructuras¹². En la **figura 1** se representan los mecanismos que intervienen en este proceso. Como ya hemos indicado, el tejido osteoarticular, rico en colágeno, tiene una alta afinidad por el depósito de β 2M¹⁷. Una vez allí, esta proteína va a interferir con el proceso de remodelado, que se encuentra alterado por la propia enfermedad renal y que le confiere una elevada actividad enzimática^{17,24}. Así, la β 2M circulante, una vez modificada por los AGE⁷, estimula la síntesis de interleuquina-1 y TNF- α por los macrófagos, que van a producir un incremento de la reabsorción ósea y una disminución de su producción^{8,17,24}. Ambas citoquinas también favorecen la síntesis local de β 2M, así como la producción de colagenasa por las células sinoviales, facilitando con ello la reabsorción ósea y la destrucción de tejidos blandos^{8,24}. Como consecuencia de este proceso, tiene lugar un aumento local de células inflamatorias y citoquinas, que junto al elevado contenido en colágeno del tejido óseo reabsorbido van a perpetuar la formación y depósito de la β 2M¹⁷.

Dos de los factores que determinan de manera más clara el desarrollo de artropatía amiloide lo constituyen la edad del paciente y el tiempo de diálisis^{1,3,18,19}. Al igual que ha sido descrito de forma general para el desarrollo de otros tipos de amiloidosis^{21,23} y de manera concreta para la artropatía amiloide en HD, la edad del paciente constituye uno de los factores de riesgo más importante para su desarrollo^{1,18,44}. En el caso de la DP, desde los primeros casos descritos⁴⁵⁻⁴⁷ hasta las series actuales⁴⁸ observamos que la edad media de los pacientes que desarrollaron esta artropatía supera los 60 años. La asociación entre el desarrollo de artropatía amiloide y el tiempo de diálisis fue descrito inicialmente en los pacientes en HD, ya que esta alteración se presentaba de manera más frecuente en aquellos pacientes que llevaban más de 5 años de tratamiento dialítico^{1,44}. Este hallazgo se hace más evidente cuando se realizan estudios histológicos, así Jadoul y cols. observaron que la prevalencia de amiloidosis por β 2M en HD era del 90% en pacientes con un tiempo de tratamiento entre 7 y 13 años, y que llegaba a ser del 100% en aquellos que permanecieron en HD más de 13 años⁴⁹. Sin embargo, la descripción de pacientes que desarrollaron depósitos de amiloide por β 2M antes de iniciar tratamiento con HD^{15,16} y de algunas series donde los pacientes a pesar de llevar poco tiempo en DPCA presentaban esta enfermedad⁴⁸, ha permitido establecer para el tiempo en diálisis peritoneal una importancia menor que la referida en HD. Podríamos con-

cluir que estas observaciones apoyan la importancia en el desarrollo de artropatía amiloide de factores etiopatogénicos que actuarían de forma independiente al tipo de diálisis utilizada.

Agradecimientos

Quisiéramos agradecer las ayudas prestadas por el Dr. J. M. Campistol, en la realización de los trabajos realizados sobre amiloidosis y diálisis.

BIBLIOGRAFIA

1. Koch KM: Dialysis - related amyloidosis. *Kidney Int* 41: 1416-1429, 1992.
2. Gejyo F, Homma N, Arakawa M: Long-term complications of dialysis: pathologic factors with special reference to amyloidosis. *Kidney Int* 43: 578-582, 1993.
3. Macía Heras M, Rodríguez Pérez JC, Plaza Toledano C: Amiloidosis y diálisis peritoneal continua ambulatoria. En: Cruz C, Montenegro J, Olivares Martín J, eds. Diálisis peritoneal. Madrid: Ed. Trillas, 363-368, 1994.
4. Floege J, Schäffer J, Koch KM, Shaldon S: Dialysis related amyloidosis: a disease of chronic retention or inflammation? *Kidney Int* 42 (Suppl. 38): 578-585, 1992.
5. Warren DJ, Otieno LS: Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Postgrad Med J* 51: 450-452, 1975.
6. Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagaw Y, Arakawa M, Kunimoto T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama F, Cohen AS, Schmid K: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as B2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129: 701-706, 1985.
7. Niwa T: B2-microglobulin dialysis amyloid and its formation: role of 3-deoxyglucosone and advanced glycation end products. *Nephron* 76: 373-391, 1997.
8. Miyata T, Maeda K: Pathogenesis of dialysis related amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4: 493-497, 1995.
9. Gejyo F, Arakawa M: B2-microglobulin-related amyloidosis: where do we stand? *Nephrol Dial Transplant* 10: 155-157, 1995.
10. Cheung AK: Biocompatibility of dialysis membrane: practical considerations. En: Andreucci VE, Fine LG, eds. International Yearbook of Nephrology 1994. Oxford: Oxford University Press 139-149, 1993.
11. García-García M, Govin-Charnet A, Mourad G, Argiles A: Monomeric and dimeric B2-microglobulin may be extracted from amyloid deposits in vitro. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1192-1198, 1997.
12. Miyata T: Advanced glycation end products and B2-microglobulin. The story unfolds. *Nephrol Dial Transplant* 11: 434-436, 1996.
13. Campistol JM, Sole M, Muñoz-Gómez J, López-Pedet J, Revert LI: Systemic involvement of dialysis-amyloidosis. *Am J Med* 10; 389-396, 1990.
14. Matsuo K, Nakamoto M, Yasunaga C, Goya T, Sugimachi K: Dialysis-related amyloidosis of the tongue in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* 52: 832-838, 1997.
15. Zingraff JJ, Noel LH, Bardin T, Atienza C, Zins B, Dreke TB, Kuntz D: Beta-2-microglobulin amyloidosis in chronic renal failure (carta). *N Engl J Med* 323: 1070-1071, 1990.

M. MACIA y cols.

16. Moriniere P, Marie A, El Esper N, Fardellone P, Deramond H, Remond A, Sebert JL, Fournier A: Destructive spondyloarthropathy with beta-2-microglobulin amyloid deposits in a uremic patient before chronic hemodialysis. *Nephron* 59: 654-657, 1991.
17. Sprague SM, Popovitzer MN: Is B2-microglobulin a mediator of bone disease? *Kidney Int* 47: 1-6, 1995.
18. Campistol Plana JM: Patología osteoarticular en la uremia. En: Lorenzo Sellarés V, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Aús JC. Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Madrid: Harcourt Brace Pub, 615-622, 1997.
19. Valderrábano F, Berthoux FC, Jones EH y cols. Report on the management of renal failure in Europe, XXV, 1994. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Suppl. 1): 2-21, 1996.
20. Schaeffer J, Koch KM: Organ and metabolic complications: β 2-microglobulin amyloidosis. En: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, eds. Replacement of renal function by dialysis. The Netherlands: Kluwer Academic Pub, 1290-1303, 1996.
21. Falk RM, Comenzo RL, Skinner M: The systemic amyloidosis. *N Eng J Med* 337: 898-909, 1997.
22. Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis: The β -fibrilloses. *N Eng J Med* 302: 1333-1343, 1980.
23. Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN: Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 26: 267-285, 1995.
24. Farrel J, Bastani B: B2-microglobulin amyloidosis in chronic dialysis patients: a case report and review of literature. *J Am Soc Nephrol* 8: 509-514, 1997.
25. Sonikian M, Gogusev J, Zingraff J, Loric S, Quednau B, Besou G, Siffert W, Drüeke T, Reusch HP, Luft FC: Potential effect of metabolic acidosis on B2-microglobulin generation: in vivo and in vitro studies. *J Am Soc Nephrol* 7: 350-356, 1996.
26. Schardijn GHC, Stadius van Eps LW: B2-microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 32: 635-641, 1987.
27. Henle T, Deppish R, Ritz E: The maillard reaction from food chemistry to uremia research. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1718-1722, 1996.
28. Lehnert H, Jacob C, Marzoll I, Schmidt-Gauk H, Stein G, Ritz E: Prevalence of dialysis related amyloidosis in diabetic patients. Diabetes Amyloid Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2004-2007, 1996.
29. Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, Araki N, Yamada N, Horiuchi S, Taniguchi N, Maeda K, Kinoshita T: B2-microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 92: 1243-1252, 1993.
30. Dawanay A: Advanced glycation end product in peritoneal dialysis. *Peri Dial Int* 16 (Suppl. 1): 550-553, 1996.
31. Dawanay A, Millard DJ: Glycation and advanced glycation end product formation with icodextrin and dextrose. *Perit Dial Int* 17: 52-58, 1997.
32. Vanholder R: There is insufficient evidence that membrane incompatibility causes amyloidosis. *Sem Dial* 6: 189-192, 1993.
33. DiRaimondo CR, Pollack VE: Biocompatibility plays a major role in B2-microglobulin amyloidosis. *Sem Dial* 6: 192-196, 1993.
34. Hakim RM, Wingard RL, Husni L, Parker RA, Parker III TF: The effect of membrane biocompatibility on plasma B2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7: 472-478, 1996.
35. Martín de Francisco AL. Valoración clínica de las diferentes categorías de membranas. *Nefrología* 16 (Suppl. 4): 64-72, 1996.
36. Pascual M, Talkoff-Rubin N, Schiffereli JA: Is adsorption an important characteristic of dialysis membranes? *Kidney Int* 49: 309-313, 1996.
37. Campistol JM, Molina R, Bernard DR, Rodríguez R, Mirapeix E, Muñoz-Gómez JM, Revert LI: Synthesis of beta 2-microglobulin in lymphocyte culture: role of hemodialysis, dialysis membranes, dialysis amyloidosis, and lymphokines. *Am J Kidney Dis* 22: 691-699, 1993.
38. McCarthy JT, Williams AW, Johnson WJ: Serum beta-2-microglobulin concentration in dialysis patients: importance of intrinsic renal function. *J Lab Clin Med* 123: 495-505, 1994.
39. 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.
40. Di Paolo N, Carosi G, Monaci G, Brardi S: Biocompatibility of peritoneal dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 12 (Suppl. 1): 78-83, 1997.
41. Jörres A, Gahl GM, Frei U: Peritoneal dialysis fluid biocompatibility; does it really matter? *Kidney Int* 46 (Suppl. 48): 579-586, 1994.
42. Vega N, Macía Heras M, García S, De Bonis E: Anatomía funcional, mecanismos de transporte peritoneal, soluciones y acceso a la cavidad peritoneal. En: Lorenzo Sellarés V, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayús JC, eds. Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante. Madrid: Harcourt Brace Pub, 697-715, 1997.
43. Schmidt RJ: Residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Sem Dial* 8: 343-346, 1995.
44. Van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghenn B, Jamart J and the Working Party on dialysis Amyloidosis. Effect of dialysis membrane and patients age on signs of dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 39: 1012-1019, 1991.
45. Catizone L, Cocchi R, Gaghardini R, Rovinetti C, Fosaroli M, Zucchelli P: Peritoneal equilibration curve for beta-2 microglobulin (B2M) in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 5: 200-203, 1989.
46. Cagnon RF, Lough JO, Bourgooin PA: Carpal tunnel syndrome and amyloidosis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Can Med Assoc J* 139: 753-755, 1988.
47. Jadoul M, Noel H, Van Ypersele de Strihou C: Beta 2-microglobulin amyloidosis in a patient treated exclusively by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 15: 86-88, 1990.
48. Guerrero A, Valenzuela A, Montes R, Martín Herrera C, De la Iglesia JL: Amiloidosis beta2-microglobulina en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Nefrología* 16: 425-431, 1996.
49. Jadoul M, Garbar C, Noel H, Sennesael J, Vanholder R, Bernaert P, Rorive 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.