

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**CORRELACIÓN ENTRE NIVELES SERICOS DE BETA 2
MICROGLOBULINA Y ALTERACIONES EN EL FLUJO SANGUÍNEO
CEREBRAL EN SÍNDROME UREMICO**

Por

DR. JOSÉ CRUZ FRANCO GARCIA

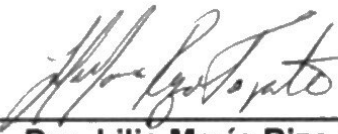
COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

MARZO, 2021

**CORRELACIÓN ENTRE NIVELES SERICOS DE BETA 2 MICROGLOBULINA
Y ALTERACIONES EN EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL EN SÍNDROME
UREMICO**

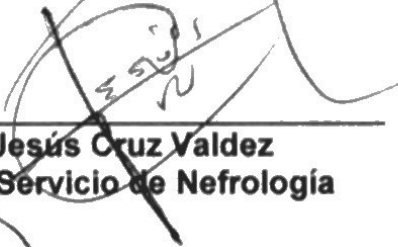
Aprobación de la tesis:



Dra. Lilia María Rizo Topete
Director de tesis



Dra. Giovanna Arteaga Müller
Coordinadora de Investigación de Nefrología



Dr. Jesús Cruz Valdez
Jefe de Servicio de Nefrología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis padres por el apoyo incondicional desde siempre

**A Cecilia por la motivación día a día para ser mejor persona, por tu
paciencia, sacrificio y comprensión tantos años**

**A Lilia, Giovanna, Elisa, José Guadalupe mis profesores por tantas
enseñanzas; De nefrología, de la vida, y el apoyo y amistad estos 3 años**

**A mis compañeros residentes por que han sido una segunda familia en esta
aventura salvaje**

**A Emilio por revolucionar mi vida y enseñarme este mundo desde una nueva
perspectiva**

**A mis compañeros guerreros en esta lucha contra el COVID-19, héroes de la
vida real**

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	6
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	7
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	9
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	13
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	16
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	19

Capítulo IX

9. ANEXOS	21
-----------------	----

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA	30
------------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	32
----------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Demografía	14
2. Flujos sanguíneos, Azoados, MOCA, Beta 2 microglobulina y diferencias de flujo sanguíneo cerebral previo y posterior a hemodialisis	15
3. Comparacion de flujos sanguíneos y MOCA en el grupo de B2M alto. y el grupo muy alto	15

LISTA DE ABREVIATURAS

ERC: Enfermedad renal crónica

LRA: Lesión renal aguda

B2M: Beta 2 Microglobulina

MOCA: Montreal Cognitive Assessment

BUN: Blood urea nitrogen

KDa: Kilodaltons

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Mg/dL: miligramos por decilitro

g/dL: Gramos por decilitro

EIH: Estancia intra hospitalaria

HD: Hemodialisis

IP: Índice de pulsatilidad

IR: Índice de resistencia

ACM: Arteria cerebral media

AV: Arteria vertebral

AB: Arteria basilar

AC: Arteria carotida

VD: Velocidad diastólica

IC: Intervalo de confianza

CAPITULO I

1. RESUMEN

Introducción. La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública a nivel mundial, provoca múltiples complicaciones agudas y crónicas, el síndrome urémico es altamente prevalente, la fisiopatología de como el ambiente urémico afecta las funciones cerebrales no es bien entendido. La teoría de la disfunción endotelial ha sido estudiada en animales y modelos in vitro en los últimos años ^(1,2). Beta 2 Microglobulina es una molécula representante de toxinas urémicas de mediano peso molecular. Actualmente la terapia de reemplazo renal aguda y crónica tiene en su mayoría hemodiálisis convencional con tiempos de tratamiento acortados y baja eficacia en la remoción de solutos de mediano peso molecular.

Material y Métodos. Estudio prospectivo transversal analítico, analizamos pacientes adultos con síndrome urémico previo al inicio de la terapia de reemplazo renal con medición de Beta 2 Microglobulina sérica por método de Inmunofluorescencia cuantitativa y medición de flujos sanguíneos cerebrales por ultrasonido doppler transcraneal además de evaluación del estado cognitivo con test de MOCA

Objetivo. Identificar correlación entre alteraciones del flujo sanguíneo cerebral y los niveles séricos de Beta 2 Microglobulina en pacientes con síndrome urémico

Resultados. En 24 pacientes, 59% del género masculino, media de edad 52 años (± 14), 79% con diabetes mellitus, 100% con hipertensión arterial sistémica, nivel

medio de BUN 137 mg/dL (± 44), nivel medio de B2M 20 mg/dL (± 8), diferencia de velocidad diastólica de arteria cerebral media pre hemodiálisis 34.37 y velocidad post hemodiálisis 11.11, $p=0.002$; diferencia en escala de MOCA pre hemodiálisis 11.04(± 6.3) y post hemodiálisis 16.52(± 5.93), $p=0.000$; diferencia de índice de pulsatilidad de arteria basilar (entre grupo de B2M 1.8 – 20 mg/dL) 0.9 y (grupo >20 mg/dL) 0.71, $p=0.04$; diferencia de índice de pulsatilidad en arteria vertebral (grupo B2M 1.8 – 20 mg/dL) 0.96 y (grupo >20 mg/dL) 0.63, $p<0.01$; diferencia en índice de resistencia de arteria carótida (grupo 1.8 – 20 mg/dL) 0.61 y (grupo >20 mg/dL) 0.45, $p=0.02$; diferencia en índice de resistencia de arteria vertebral (grupo 1.8 – 20 mg/dL) 0.63 y (grupo >20 mg/dL) 0.47, $p=0.01$; diferencia entre velocidad diastólica de arteria carótida (grupo 1.8 – 20 mg/dL) 18 y (grupo >20 mg/dL) 27, $p=0.02$.

Conclusiones. Niveles altos de toxinas urémicas (BUN, B2M) se asocian con alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral, se muestra que niveles mayores de B2M se asocian con mayor alteración en el flujo sanguíneo cerebral, existe mejoría en el estado cognitivo posterior a hemodiálisis de bajo corte. El beneficio de hemodiálisis de alto corte sobre mejorar las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y el deterioro cognitivo deberán ser estudiadas.

CAPITULO II

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica es un padecimiento de alta prevalencia a nivel mundial y debido a su fuerte asociación con grandes enfermedades de salud pública como lo son diabetes mellitus e hipertensión arterial mantiene una alta incidencia en nuestra población. Provocando una serie de complicaciones en el corto y largo plazo. El daño renal agudo es también un padecimiento hospitalario frecuente, el cual de no ser reconocido, manejado y recuperado de forma adecuada es capaz de agregar morbilidad y mortalidad al paciente de manera independiente al diagnóstico de ingreso, en ocasiones predisponiendo al mismo a permanecer con enfermedad renal crónica, en ocasiones con necesidad de terapia de reemplazo renal temporal y en algunos casos con terapia de reemplazo renal crónica. El síndrome urémico es una complicación frecuente tanto de la enfermedad renal crónica, así como de lesión renal aguda y daño renal agudo. Se reconoce al síndrome urémico como un término que engloba una serie de alteraciones clínicas, metabólicas y hormonales asociadas con un deterioro crónico o agudo de la función renal. Entre los sistemas afectados el sistema nervioso es uno de los más comúnmente alterados. La patogenia del síndrome urémico se reconoce como multifactorial de los que la teoría más aceptada es la acumulación de toxinas urémicas en el ambiente cerebral, generación de neurotoxicidad, apoptosis y el posterior desarrollo de alteraciones neuromusculares, cognitivas, asterixis, crisis convulsivas perpetuado por el continuo acumulo de toxinas y alteraciones en el manejo del equilibrio ácido base sistémico, las alteraciones electrolíticas así como el estado de anemia por deficiencia de

eritropoyetina. En 2018 Assem ⁽¹⁾ explico como las toxinas urémicas se asocian fuertemente al desarrollo de demencia, deterioro cognitivo y una posible contribución al desarrollo de eventos vasculares cerebrales basado en estudios in vitro e in vivo en animales. Assem y colaboradores reportan que la acumulación de Beta 2 microglobulina(B2M) se asocia al desarrollo de disfunción cognitiva y neurogenesis alterada. En 2018 Malek ⁽²⁾ menciona el pobre entendimiento que se tiene sobre la encefalopatía urémica, sin embargo, reconoce la importancia del acumulo de toxinas urémicas por la alteración de la función renal y los mecanismos subyacentes que afectan hipocampo, una estructura critica para el aprendizaje y la memoria, así como de la barrera hematoencefalica desencadenado por mediadores inflamatorios y cambios en la transcripción de genes apoptoticos en el ambiente urémico. B2M es una molécula de mediano peso molecular con 12 KDa pertenece al antígeno mayor de histocompatibilidad, es filtrada por el glomérulo y reabsorbida por el túbulo proximal en 99.9%, se considera un valor normal en sangre hasta 1.8 mg/dL, y es considerado un soluto de mediano peso molecular que se eleva cuando existe afección renal. Hasta la actualidad se conoce que tiende a acumularse en mayor proporción en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica y es responsable de los hallazgos de amiloide en los tejidos de pacientes en terapia de reemplazo renal crónica. En 2020 Olguín ⁽³⁾ y nuestro equipo evidencio por primera vez en humanos los cambios que existen en el flujo sanguíneo cerebral reforzando la teoría de Malek sobre la afección endotelial generalizada secundario al ambiente urémico. El objetivo de este trabajo de investigación es encontrar una correlación entre B2M como molécula representante de toxinas urémicas de mediano peso molecular y las alteraciones en la circulación cerebral en los pacientes con síndrome

urémico y así sentar las bases de un posible beneficio de las terapias de reemplazo renal de alta eficiencia o alto corte sobre la circulación cerebral. Siendo de gran relevancia tomando en cuenta la alta prevalencia de enfermedad renal crónica a nivel mundial y el posible efecto positivo en dilucidar el deterioro cognitivo y la neurogenesis alterada mencionada en estudios in vitro y solo en modelos animales. Nuestra hipótesis es que existe correlación entre el flujo sanguíneo cerebral medido por ultrasonido Doppler transcraneal y los niveles séricos de B2M en pacientes con síndrome urémico previo a iniciar hemodiálisis

CAPITULO III

3. HIPOTESIS

Hipótesis nula

No existe correlación entre las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral medido por ultrasonido doppler transcraneal y los niveles séricos de Beta 2 Microglobulina en los pacientes con síndrome urémico previo a hemodiálisis

Hipótesis alterna

Existe correlación entre las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral medido por ultrasonido doppler transcraneal y los niveles séricos de Beta 2 Microglobulina en los pacientes con síndrome urémico previo a hemodiálisis

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Identificar la correlación entre las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral medido por ultrasonido doppler transcraneal y los niveles séricos de Beta 2 Microglobulina en pacientes con síndrome urémico pre-diálisis

Objetivos secundarios:

a) Identificar la diferencia entre las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral en el paciente con síndrome urémico pre hemodialisis y en el estado posterior a hemodialisis

b) Identificar la diferencia en el estado cognitivo medido por la escala de evaluación MOCA en el paciente con síndrome urémico pre hemodialisis y en el estado posterior a hemodialisis

Objetivos Especificos:

a) Medir los flujos sanguíneos cerebrales en el paciente con síndrome urémico pre hemodialisis

b) Medir los flujos sanguíneos cerebrales en el paciente con síndrome urémico post hemodialisis

c) Medir los niveles séricos de Beta 2 Microglobulina en el paciente con síndrome urémico pre hemodialisis

d) Evaluar el estado cognitivo de los pacientes con síndrome uremico pre hemodialisis

e) Evaluar el estado cognitivo de los pacientes con síndrome uremico post hemodialisis

CAPITULO V

5. MATERIAL Y METODOS

A. Diseño metodológico del estudio

Estudio prospectivo

B. Tipo de estudio

Transversal analítico

C. Población de estudio

El universo de estudio serán los pacientes adultos mayores de 18 años de edad que ingresen al hospital universitario Dr. José Eleuterio González con diagnóstico de síndrome urémico, que firmen su consentimiento para el uso de datos y realización de ultrasonido Doppler transcraneal y carotídeo así como toma de muestra de sangre capilar, que cuenten con historia clínica completa y somatometría completa en la cual se incluye medición de peso, talla y signos vitales completos y que sean tratados mediante terapia de reemplazo renal mediante hemodiálisis durante al menos 3 sesiones y/o descenso de más del 50% de nitrógeno de la urea durante su evaluación. Siendo este un estudio piloto, el primero en su tipo en seres humanos, el tamaño de muestra será a conveniencia, el reclutamiento se hará a todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión que acudan al área de urgencias del hospital y posteriormente sean ingresados

Criterios de inclusión del estudio

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Hospitalizados que cuenten con expediente clínico en el hospital universitario Dr. José Eleuterio Gonzalez
- Consentimiento informado para participar en el estudio
- Diagnostico de síndrome uremico
- Indicación de terapia de reemplazo renal

Criterios de exclusión

- Que se encuentre en terapia de reemplazo renal crónica
- Diagnostico de hepatopatía crónica
- Estancia en unidad de cuidados intensivos
- Diagnostico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)
- Diagnostico de neuroinfección
- Diagnostico de amiloidosis
- Diagnostico de mieloma múltiple

Criterios de eliminación

- No aceptación de la terapia de reemplazo renal
- Egreso antes de completar la evaluación con ultrasonido doppler
- Egreso antes de completar la evaluación cognitiva con escala de MOCA
- No completar el esquema de hemodialisis
- Muerte

D. Descripción del diseño

Se realizara ultrasonido doppler transcraneal y carotideo por medico especialista en neurologia y alta especialidad en doppler transcraneal para medición de flujo sanguíneo en la arteria carotida comun, interna y externa,asi como en arterias vertebrales y a traves de la ventana temporal se obtendran mediciones de flujo sanguineo de arteria cerebral media, a traves de ventana suboccipital se obtendran mediciones de flujo sanguineo de arteria vertebral y basilar.

Se aplicara a todos los pacientes la evaluación de su estado cognitivo mediante la herramienta MOCA previo al inicio de la terapia de reemplazo renal.

Previa autorización con firma de consentimiento informado por el paciente se obtendra una muestra de sangre capilar y se analizara mediante el sistema de infunofluorescencia cuantitativa en el dispositivo Getein 1100 para determinar el nivel de Beta 2 microglobulina en sangre previo al inicio de la terapia de reemplazo renal y al momento de la realización del ultrasonido doppler transcraneal.

El evento de interes en este trabajo de investigación es identificar si existe asociación en nuestras variables como es el nivel de beta 2 microglobulina elevado en el paciente uremico y su correlación con un flujo sanguineo cerebral alterado.

E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN

Recolección de datos en Excel, el análisis estadístico se realizará con el paquete R commander del programa R, se describirán las variables continuas en términos de media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil según su distribución. Se realizará la comparación de medidas de tendencia central con pruebas

paramétricas o no paramétricas según la distribución de las variables. Las variables discretas serán expresadas y analizadas según su frecuencia. Se calculará el coeficiente de correlación Pearson entre las variables estudiadas. Se considerará una $p < 0.5$ como límite de significancia.

CAPITULO VI

6. RESULTADOS

Se reclutaron un total de 24 pacientes, por motivo de la contingencia sanitaria de COVID-19 se detuvo prematuramente el reclutamiento, del total de pacientes reclutados que cumplieron con criterios de inclusión y terminaron el estudio, 14 (59%) del genero masculino, con una edad media de 54 años (± 14), 19 (79%) portadores de diabetes mellitus tipo II, 24 (100%) con diagnostico de hipertensión arterial sistémica, el 100% de la muestra con diagnostico de enfermedad renal crónica, 22 pacientes (91%) mantiene función renal residual, media de albumina sérica de 3 gr/dL (± 0.6) , nitrógeno de la urea media al ingreso de 137 (± 44), creatinina sérica media al ingreso de 14.3 mg/dL (± 6.4), con una media de estancia intra hospitalaria de 12 días (± 6.1) , nivel medio de hemoglobina de 8 gr/dL (± 2.4), nivel medio de Beta 2 microglobulina en sangre de 20 mg/dL (± 8). La velocidad diastólica de arteria cerebral media previo a la hemodiálisis de 34.37 y posterior a hemodiálisis de 11.11, **p 0.002**, el puntaje de score de MOCA previo a hemodiálisis de 11.04 (± 6.3) y puntaje posterior al tratamiento con hemodiálisis de 16.52 (± 5.93) **p 0.000**, Se realizaron 2 grupos de comparación con pacientes de nivel de Beta 2 microglobulina mayor a 20 mg/dL(grupo muy alto) y un grupo de pacientes con niveles de Beta 2 microglobulina entre 1.8 y 20 mg/dL (grupo alto) y se encontro un indice de pulsatilidad de arteria basilar de 0.91 en el grupo alto y de 0.71 en el grupo muy alto **p 0.04**, indice de pulsatilidad de arteria vertebral de 0.96 en el grupo alto y de 0.63 en el grupo muy alto **p <0.01**, indice de resistencia de arteria carotida de 0.61 para el grupo alto y de 0.45 para el grupo muy alto **p 0.02**, indice de resistencia de arteria vertebral 0.63 en el grupo alto y de 0.47 en el grupo muy alto **p 0.01**,

velocidad diastolica de arteria carotida 18 en el grupo alto y de 27 en el grupo muy alto **p 0.02**.

Característica	
Masculino (%)	14 (59)
Edad	52 ± 14
Diabetes Mellitus (%)	19 (79)
Hipertensión arterial sistémica (%)	24 (100)
ERC (%)	24 (100)
Diuresis residual (%)	22 (91)
Albumina – g/dL	3 ± 0.6
BUN – mg/dL	137 ± 44
Cr sérica – mg/dL	14.3 ± 6.4
EIH – días	12 ± 6.1
Hemoglobina – g/dL	8 ± 2.4
B2M	20 ± 8

Tabla 1. Demografía de la muestra. n 24

Característica	Pre HD	Post HD	p
Creatinina	14.3 ± 6.4	7.1 ± 2.6	0.000
BUN	137 ± 44	49.3 ± 13.5	0.156
Velocidad sistólica ACM	25.3 (0 – 73)	26.98 (0 – 60.18)	0.657
Velocidad diastólica ACM	34.37 (8.7 – 78.9)	11.11 (0 – 55.56)	0.002
Velocidad sistólica AV	23.03 ± 14.58	20.24 ± 15.42	0.278
Velocidad diastólica AV	21.18 ± 12.77	21.96 ± 18.25	0.540
Velocidad sistólica AB	23.50 ± 12.99	19.82 ± 11.80	0.200
Velocidad diastólica AB	22.34 ± 18.44	19.56 ± 15.32	0.435
MOCA	11.04 ± 6.3	16.52 ± 5.93	0.000
B2M	20 ± 8		

Tabla 2. Flujos sanguíneos, Azoados, MOCA, Beta 2 microglobulina y diferencias de flujo sanguíneo cerebral previo y posterior a hemodialisis.

Variable	B2M >1.8 - <20 – mg/dL	B2M >20 – mg/dL	p [IC]
BUN – mg/dL	129	148	0.3
Cr sérica – mg/dL	15.1	13.4	0.5
IP AB	0.91	0.71	0.04* [0.008 – 0.3]
IP ACM	0.83	0.66	0.07
IP AV	0.96	0.63	<0.01* [0.16 – 0.48]
IR AC	0.61	0.45	0.02* [0.02 – 0.2]
IR AV	0.63	0.47	0.01* [0.07 – 0.25]
VD AC	18	27	0.02*
MOCA	12.2	15	0.2

Tabla 3. Comparación de flujos sanguíneos y MOCA en el grupo de B2M alto (1.8 – 20 mg/dL) y el grupo muy alto (>20 mg/dL)

CAPITULO VII

7. DISCUSIÓN

Actualmente se desconoce si existe una relación entre niveles de toxinas uremicas y variaciones en el flujo sanguíneo cerebral, el papel sobre la concentración de estos solutos en la sangre ha sido implicado en alteraciones de las células cerebrales a través de variaciones osmóticas del micro ambiente cerebral, sin embargo poco se conoce de la influencia de estos sobre las alteraciones en el flujo sanguíneo a nivel cerebral. La teoría de la disfunción endotelial descrita en 2018 por Maryam Assem y colaboradores ⁽¹⁾ establece una nueva teoría sobre la cual la enfermedad renal crónica se asocia a mayor deterioro cognitivo y presentación de demencia, en dicho ensayo se establece que existe mayor prevalencia de enfermedad cerebral vascular en el enfermo renal y la acumulación de beta 2 microglobulina con el envejecimiento promueve deterioro cognitivo y una neurogénesis alterada posterior al evento vascular cerebral alterada, describen la posibilidad de que la inhibición de la neurogénesis inducida por beta 2 microglobulina es causada por disfunción endotelial vascular en el ambiente cerebral influido por sustancias uremicas lo que conlleva a aterosclerosis, calcificación vascular y a su vez alteración de la hemodinamia general. En este estudio se demostró solo en modelos in vitro y modelos animales in vivo que las toxinas uremicas favorecen este efecto deletéreo sobre la hemodinamia cerebral, en nuestro estudio encontramos esta asociación de niveles elevados de toxinas uremicas como son nitrógeno de la urea, creatinina y beta 2 microglobulina con una alteración en los flujos sanguíneos cerebrales así como medición objetiva de un deterioro cognitivo en seres humanos con síndrome

uremico y una mejoría del estado cognitivo posterior al reemplazo renal con hemodialisis, a su vez se encuentra una asociación con mayor alteración hemodinámica cerebral a medida que se incrementan en sangre los niveles de beta 2 microglobulina. En 2018 Maryam Malek puntualiza la alta tasa de mortalidad asociada con el daño renal y expresa su importancia relacionada a las alteraciones que ocurren en órganos distantes al riñón específicamente en el cerebro, señalando al hipocampo como un órgano más vulnerable y nuevamente se presenta la teoría del daño secundario a la retención de productos nitrogenados esta vez por disrupción de transportadores cerebrales y posterior ruptura en la barrera hematoencefálica, favoreciendo alteraciones en la osmolaridad de las células cerebrales y la promoción de un estado inflamatorio en estudios en animales, como se encontró en los pacientes de nuestro estudio el mayor acumulo de toxinas uremicas se asocio a un estado de deterioro cognitivo que se revirtió significativamente posterior a la terapia de reemplazo renal. Existen más de 200 solutos considerados como toxinas uremicas, en la actualidad el estándar para clasificar y evaluar la función renal es la creatinina sérica, un soluto pequeño que en asociación con el nitrógeno de la urea se utilizan en la práctica habitual para medir los resultados de la terapia de reemplazo renal y un biomarcador representante de toxinas uremicas de pequeño peso molecular, beta 2 microglobulina es una proteína con un peso molecular de 12,000 daltons la cual es un componente del complejo mayor de histocompatibilidad que se ha utilizado como biomarcador representante de toxinas uremicas de mediano peso molecular y como seguimiento de pacientes en terapia de reemplazo renal. En 1980 Grillenberg ⁽³⁾ propuso este marcador como superior a la creatinina para evaluar el filtrado

glomerular, sin embargo estudios posteriores demostraron su baja eficacia para este fin, sin embargo su utilidad como marcador de toxinas uremicas de mediano peso molecular es bien aceptado en la actualidad en los pacientes en hemodiafiltración y como marcador de filtrado glomerular, es filtrada en el riñon en un 99.9%, se consideran niveles elevados por arriba de 1.8 mg/dL, nuestros pacientes del cual el 100% se presentaron con enfermedad renal cronica, en el 100% registramos niveles mayores a 1.8 mg/dL, encontrando una asociación que a mayores niveles de beta 2 microglobulina en sangre existe mayor alteracion de flujos sanguineos cerebrales en arterias basilar, vertebral y carotidea. En 2019 Robert Mair ⁽³⁾ publico en su estudio basado en modelos animales en ratas nefrectomizadas como los niveles de toxinas uremicas se cuadriplican en liquido cefalorraquideo, dentro de los cuales el mas representativo fue beta 2 microglobulina. El estudio realizado en nuestro centro apoya los hallazgos descritos en la literatura que hasta la actualidad solo se han teorizado basado en modelos in vitro y modelos animales in vivo, de como el ambiente propiciado por las toxinas uremicas es nocivo para el adecuado funcionamiento neuronal involucrando mecanismos no solo de osmolaridad como se pensaba antes si no que a traves de una disfunción endotelial vascular, aterosclerosis, neurogenesis alterada contribuyen al desarrollo y progrersión de un estado cognitivo alterado secundario al desarrollo de flujos sanguineos cerebrales anormales.

CAPITULO VIII

8. CONCLUSIONES

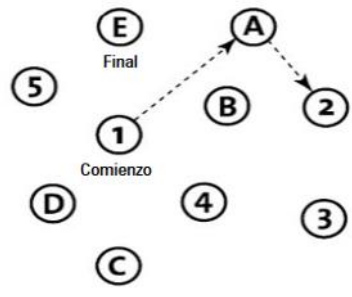
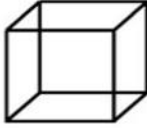
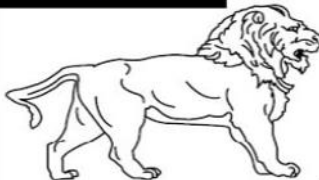
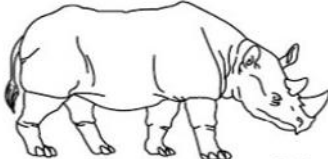
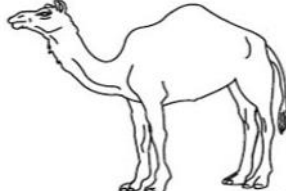
La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública a nivel mundial, con cifras de incidencia y prevalencia en aumento en los últimos años y una proyección a futuro de continuo crecimiento. El síndrome uremico, un conjunto de signos y síntomas que afecta todos los órganos y sistemas, dentro de los cuales el sistema nervioso es de los más afectados y evidentes, provocado por la acumulación de toxinas uremicas en sangre, es la principal causa de atención hospitalaria en este grupo de pacientes con enfermedad renal crónica, actualmente no está adecuadamente esclarecido el mecanismo por el cual el acumulo de solutos uremicos provoca estas alteraciones a nivel de sistema nervioso central y como apoyan la aparición de encefalopatía uremica. Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen mayor prevalencia de enfermedad vascular cerebral isquémica así como mayor prevalencia de alteraciones cognitivas, demostrado en modelos animales previamente como una disrupción de la barrera hematoencefálica por el estado pro inflamatorio del estado uremico así como por afección endotelial vascular que predispone a alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral. Beta 2 microglobulina es un representante de solutos uremicos de mediano peso molecular y se ha encontrado en concentraciones elevadas en líquido cefalorraquídeo en modelos animales de ratas nefrectomizadas. La medición de flujos sanguíneos cerebrales por doppler transcraneal en el paciente con síndrome uremico y niveles de beta 2 microglobulina mayor a 1.8 mg/dL medido mediante inmunofluorescencia cuantitativa resulta significativamente alterado, y el estado cognitivo de estos

pacientes medido por la herramienta MOCA es significativamente menor previo al inicio de la terapia de reemplazo renal. A su vez se encontro que a mayor nivel de beta 2 microglobulina en sangre, se observa una mayor alteracion del flujo sanguineo cerebral. No encontramos una co relación entre niveles de beta 2 microglobulina en sangre y los niveles de nitrogeno de la urea y creatinina en sangre. Concluimos que niveles elevados de beta 2 microglobulina en sangre favorecen un flujo sanguineo cerebral alterado y deterioro cognitivo, existe una corelación entre mayor nivel de B2M y mayor afección vascular. Como areas de investigación se debera ampliar el numero de pacientes bajo esta evaluación. En nuestro estudio se utilizaron dializadores de bajo corte, se debera determinar si existen diferencias a estos resultados mediante medición de beta 2 microglobulina posterior a hemodialisis comparando membranas de bajo corte y alto corte.

CAPITULO IX

9.ANEXOS

9.1 Herramienta de evaluación cognitiva Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)		NOMBRE: Nivel de estudios: Sexo:		Fecha de nacimiento: FECHA:		
VISUOESPACIAL / EJECUTIVA  		Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos ___/5		
IDENTIFICACIÓN   		Contorno [] Números [] Agujas []		___/3		
MEMORIA Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdelas 5 minutos más tarde.		ROSTRO [] 1er intento [] 2º intento []	SEDA []	IGLESIA []	CLAVEL [] ROJO []	Sin puntos
ATENCIÓN Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 2		___/2				
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB				
Restar de 7 en 7 empezando desde 100.		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.				
LENGUAJE Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. []		___/2				
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)		___/1				
ABSTRACCIÓN Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla		___/2				
RECUERDO DIFERIDO Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		ROSTRO [] Pista de categoría []	SEDA []	IGLESIA []	CLAVEL [] ROJO []	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
Optativo Pista elección múltiple		___/5				
ORIENTACIÓN		[] Día del mes (fecha)	[] Mes	[] Año	[] Día de la semana	[] Lugar [] Localidad
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios		

Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Version 1.0

9.2 Formato de consentimiento informado

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Correlación de niveles séricos de Beta 2 microglobulina y alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral en síndrome uremico
Nombre del Investigador Principal	Dra. Lilia Maria Rizo Topete
Servicio / Departamento	Nefrología
Teléfono de Contacto	8180297718
Persona de Contacto	Dr. José Cruz Franco García
Versión de Documento	Versión 1.0
Fecha de Documento	29/09/2019

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara. Para el equipo de investigación es muy importante que cada paciente comprenda sin duda alguna todos los aspectos del estudio.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de esta investigación es evaluar a los pacientes con enfermedad renal crónica agudizada, para detectar anomalías en las velocidades de flujos cerebrales; los cuales serán medidos por ultrasonido Doppler vertebral-carotídeo y Doppler transcraneal. Se buscará la correlación existente entre las alteraciones detectadas en flujos cerebrales con el grado de uremia, así como los niveles en sangre de Beta 2 microglobulina, un biomarcador de reserva funcional renal, y su presentación clínica y alteraciones detectadas en las escalas neurocognitivas aplicadas. Los datos de esta investigación serán utilizados para analizar si los cambios en las velocidades de flujos cerebrales tienen relación con las alteraciones neurológicas inducidas por uremia e iniciar la búsqueda de un posible estudio diagnóstico seguro y costo-efectivo para la valoración de este grupo de pacientes. La razón de realizar este estudio es porque hasta el momento no hay suficiente información con respecto a este tema.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 12 meses, durante los cuales se estará reclutando a los pacientes, que serán evaluados en dos citas. El tiempo aproximado por visita será de 30 minutos. El Investigador espera incluir a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en ese tiempo.

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Podrán participar personas con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica agudizada que presenten las siguientes características: que sean mayores de 18 años, estén internados en nuestro hospital, que tengan un diagnóstico de enfermedad renal crónica etapa 3 a 5, con indicación de recibir terapia de reemplazo renal con hemodiálisis a juicio del servicio de nefrología. No podrán participar en la presente investigación, aquellos pacientes que hayan recibido terapia de reemplazo renal previamente, que tengan indicación de terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal, que esté embarazada.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si Usted decide participar en este estudio de investigación se le evaluara en dos momentos, con duración de una hora en cada ocasión. En la primera se le realizará una historia clínica general sobre su enfermedad renal, y se le aplicará la escala Montreal Cognitive Assesment (MOCA), se realizará un ultrasonido Doppler vertebral-carotídeo y ultrasonido Doppler transcraneal, y se extraera una muestra de sangre capilar para determinar niveles de Beta 2 Microglobulina. En un segundo momento, posterior a haber recibido hemodiálisis y mejorar cifras de nitrógeno de la urea, se le realizará el ultrasonido Doppler transcraneal y se aplicará nuevamente la escala MOCA, junto con la escala KDQOL.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Si usted se ofrece como voluntario para participar en esta investigación, se le trasladará al servicio de Neurología, donde se le realizará un cuestionario llenado por el médico y se someterá a exploración física y neurológica. Posteriormente (en la misma cita) se realizará un estudio de Ecografía Doppler Carotídea y ultrasonido Doppler. Se extraera una muestra sanguínea capilar a través de una punción con técnica aseptica. También se le aplicarán escalas (cuestionarios) sobre algunos aspectos relacionados a su enfermedad renal, como las alteraciones neurocognitivas que puede provocar e implicaciones sobre su calidad de vida. Posteriormente será llevado a su cuarto.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

El estudio de Ecografía Doppler es bastante benigno. Existen algunas complicaciones sin embargo son muy raras. El aparato para realizar el estudio emite calor, lo cual puede ocasionar quemaduras leves, sin embargo, esto es muy raro y poco frecuente; con los equipos que se manejan en la actualidad es poco probable. Se prefiere no aplicarlo sobre lesiones visibles de piel para evitar cualquier efecto sobre ellas, por lo que si usted nota alguna anomalía en su piel debe de comunicarlo con el médico. El ultrasonido no emite radiación por lo que no hay riesgo de este tipo. La punción para obtener sangre capilar se realiza mediante una aguja pequeña que puede producir dolor leve transitorio, se realizara con la menor profundidad necesaria.

Siéntase libre de comunicarle al médico si usted presenta algún efecto que le ocasione incomodidad

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Entre los beneficios que existen al participar la investigación, se encuentra conocer la gravedad clínica de su enfermedad y el estado de su circulación cerebral gracias a los estudios realizados. Se les podrá emitir copia de los resultados obtenidos. Su colaboración es muy importante, ya que gracias a ella, se podrá conocer si hay alteraciones vasculares que se asocien con la enfermedad renal crónica y con esto los beneficios a futuro pudieran ser encontrar la correlación entre las alteraciones neurocognitivas inducidas por al uremia y los cambios en las velocidades de flujo cerebral.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Este estudio es solamente para fines descriptivos; no se proporcionará tratamiento, por lo que el tratamiento que utilizará será el que su médico ya le había indicado anteriormente.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

La valoración neurológica, aplicación de escalas y el estudio de Doppler Carotídeo y Transcraneal, así como la determinación del nivel de Beta 2 microglobulina se realizarán sin costo para usted.

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

No recibirá ninguna compensación económica para gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

No recibirá ningún incentivo económico y/o material por participar en la investigación.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Es poco probable que la participación en este proyecto de como resultado un daño a los participantes. Si existe una lesión secundaria al estudio, el sujeto deberá notificar al investigador Principal para que reciba la atención médica necesaria en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. En caso necesario, los gastos médicos no tendrán costos para usted.

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede negarse a participar en cualquier momento. Favor de comunicarlo al investigador Dr. José Cruz Franco García

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Que el estudio haya sido cancelado.
2. Que el médico considere que es lo mejor para usted.
3. Que necesita algún procedimiento que interfiere con esta investigación.

4. Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

1. Notificar a su médico tratante del estudio.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus

derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n

Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.

CP 64460

Teléfonos: 83294000 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

Datos de Investigadores:

Dra. Lilia María Rizo Topete Tel. 8180297718

Dr. Juan Fernando Góngora Rivera. Tel. 83471059

Dr. José Cruz Franco García. Co-Investigador Tel. 8116642150

Dr. Dalí Alejandro Hernández Guajardo. Co-investigador. Tel. 83471059

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

1. Mi participación es completamente voluntaria.
2. Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
3. Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
4. Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
5. Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
6. Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
7. Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
8. Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

SUJETO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

REPRESENTANTE LEGAL (EN CASO NECESARIO)

Nombre del Representante Legal

Firma

Dirección

Fecha
Investigación

Relación con el Sujeto de

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha
Investigación

Relación con el Sujeto de

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha
Investigación

Relación con el Sujeto de

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

9.3 Hoja de captura de datos

|

Nombre: _____ Registro: _____ Edad: _____

Teléfono: _____ Fecha y Hora de Ingreso: _____ IC Nefro: _____

Fecha y Hora de Catéter: _____ Fecha y Hora 1er. HD: _____

Diabetes Mellitus _____ HAS _____ ERC _____ LRA _____ Causa Agud. _____

Glomerulopatía _____ Hepatopatía _____ PCKD _____ LES _____ Sepsis _____

Hb _____ P _____ Ca _____ Na _____ K _____ Ac Úrico _____ pH _____

HCO3 _____ TAS _____ TAD _____ Peso _____ qSOFA _____ SOFA _____

MOCA pre _____ MOCA post _____ KDQOL _____ APACHE _____ Alb _____

Cr 1er DTC _____ BUN _____ CrU _____ B2Micro _____

Carótida Izq.; Calibre _____ VS _____ VD _____ IM _____ Estenosis _____

Carótida Der; Calibre _____ VS _____ VD _____ IM _____ Estenosis _____

DTC derecho

ACM: Prof _____ VS _____ VD _____ VM _____ IP _____ IR _____

ACI: Prof _____ VS _____ VD _____ VM _____ IP _____ IR _____

ACP: Prof _____ VS _____ VD _____ VM _____ IP _____ IR _____

AB: Prof _____ VS _____ VD _____ VM _____ IP _____ IR _____

AV: Prof _____ VS _____ VD _____ VM _____ IP _____ IR _____

DTC izquierdo

ACM: Prof _____ VS _____ VD _____ VM _____ IP _____ IR _____

ACI: Prof _____ VS _____ VD _____ VM _____ IP _____ IR _____

ACP: Prof _____ VS _____ VD _____ VM _____ IP _____ IR _____

AB: Prof _____ VS _____ VD _____ VM _____ IP _____ IR _____

AV: Prof _____ VS _____ VD _____ VM _____ IP _____ IR _____

Cr 2do DTC _____ BUN _____ IECA / ARAll _____ Furosemda _____ Espiro _____

Estatina _____ AINES _____ Egreso por _____ Días Hosp _____ UCIA _____

Días VM _____ Alta con TRR _____

CAPITULO X

10. BIBLIOGRAFIA

1. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ Malek. Acute kidney injury and the hippocampus dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology* 116:1139-1148, 2012
2. Malek M, Hassanshahi J, Fartootzadeh R, Azizi F, Shahidani S. Nephrogenic acute respiratory distress syndrome: a narrative review on pathophysiology and treatment. *Chin Traumatol* 21:4-10, 2018
3. Kelly KJ. Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol* 26:105-113, 2006
4. Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets. *Kidney Int* 89:555-564, 2016
5. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: a comprehensive update. *Toxins (Basel)* 10:p11: E33, 2018
6. Chou AH, Lee CM, Chen CY, et al. Hippocampal transcriptional dysregulation after renal ischemia and reperfusion. *Brain Res* 1582:197-210, 2014
7. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 1074–1089
8. Michael J. Angel MD, PhD, FRCP(C) and G. Bryan Young MD, FRCP(C). *Neurologic Clinics*, 2011-11-01, Volume 29, Issue 4, Pages 837-882, US: Elsevier.
9. Aminoff, Michael J., MD, DSc, FRCP; Josephson, S. Andrew, MD. (2014). *Neurologic Dysfunction and Kidney Disease*. En *Aminoff's Neurology and General Medicine*(293-316). US: Elsevier.
10. Bathala L, Mehndiratta MM, Sharma VK. Transcranial doppler: Technique and common findings (part 1. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013; 16: 174-9).
11. Angel, Michael J., MD, PhD, FRCP(C); Young, G. Bryan, MD, FRCP(C). (2011) *Metabolic Encephalopathies*. *Neurologic Clinics*, 29 (4). Pages 837-882.

12. Lacerda, G. MD, Krummel, T. MD, Hirsch, E. MD. (2010). Neurologic Presentations of Renal Diseases. *Neurologic Clinics*, 28 (1), 45-59.
13. Postiglione, A., Faccenda, F., Gallotta, G., Rubba, P., Federico, S. (1991). Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis. *Stroke*, 22(12), 1508-1511.
14. Prohovnik, I., James, P., Jaime, U., Hedok, L., Oana, S., Erik, L. (2007). Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *Journal of Cerebrovascular Blood Flow & Metabolism*, 27, 1861-1869.
15. Fliser, D. et al. The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda. *Kidney Int Suppl* (2011) 1, 6–9 (2011).
16. Prommer, H. U., Maurer, J., Von Websky, K., Freise, C., Sommer, K., Nasser, H., ... Querfeld, U. (2018). Chronic kidney disease induces a systemic microangiopathy, tissue hypoxia and dysfunctional angiogenesis. *Scientific Reports*, 8(1), 1–14.
17. Zoccali, C. (2008). Endothelial dysfunction in CKD : a new player in town ?, (January), 783–785.
18. Naqvi, J., Yap, K. H., Ahmad, G., Ghosh, J., Infirmiry, M. R., Road, O., & Manchester, M. (2013). Transcranial Doppler Ultrasound : A Review of the Physical Principles and Major Applications in Critical Care. *International Journal of Vascular Medicine*, 2013(March).
19. Angel, M. J., & Young, G. B. (2013). Metabolic Encephalopathies. *Emergency Management in Neurocritical Care*, 29(4), 153–161. <https://doi.org/10.1002/9781118297162.ch17>

CAPITULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

José Cruz Franco García

Candidato para el grado de

Especialista en Nefrología

Tesis: CORRELACIÓN ENTRE NIVELES SERICOS DE BETA 2
MICROGLOBULINA Y ALTERACIONES EN EL FLUJO SANGUÍNEO
CEREBRAL EN SÍNDROME UREMICO

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León el 26 de junio de 1987, hijo de Guadalupe García y Cruz Franco Villa, Padre de Emilio Franco Oliva

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Medico Cirujano y Partero en 2011 con desempeño sobresaliente.

Egresado del grupo Christus Muguerza Sistemas de salud avalado por la Universidad de Monterrey, grado obtenido Especialista en Medicina Interna en 2018.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. MED. FERNANDO MONTES TAPIA
Secretario Académico del Área Clínica

Monterrey, N.L. a 19 de enero de 2021

Por medio de la presente hago constar que la tesis titulada "**Correlación entre niveles séricos de beta 2 microglobulina y alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral en síndrome urémico**" cuyo autor es el **Dr. José Cruz Franco García** del programa de **Nefrología**, ha sido revisada por el programa Turnitin, encontrando un **0%** de similitud y después de la interpretación de los datos se ha llegado a la conclusión que no existe evidencia de plagio de la tesis.

Quedó a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

DRA. CONCEPCIÓN SÁNCHEZ MARTÍNEZ
Coordinador del Programa de Nefrología



**CENTRO REGIONAL DE ENFERMEDADES RENALES
ROBERTO GONZÁLEZ BARRERA**

Av. Francisco I. Madero s/n y Av. Gonzalitos,
Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, N.L., México
Tels. Directos: 81-8347-6314 / 81-1453-0125
Conmutador de Hospital: 81-8389-1148 Exts. 2203, 3203 y 3253
clnicamia@yahoo.com.mx y crer1hu@gmail.com



**Centro Regional de
Enfermedades Renales**

CORRELACIÓN ENTRE NIVELES SERICOS DE BETA 2 MICROGLOBULINA Y ALTERACIONES EN EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL EN SÍNDROME UREMICO

INFORME DE ORIGINALIDAD

0%

INDICE DE SIMILITUD

0%

FUENTES DE
INTERNET

0%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 1%

Excluir bibliografía

Activo