

# DOSIFICACION DE METILGUANIDINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

O. BACCHIONE,\* M. I. VILARIÑO,\*  
M. A. DELL'OCA DE FERNÁNDEZ,\* I. GUILLÉN,\*\*  
T. ANTORIA DE ANDERSON \*\* y D. PETRUCCELLI \*\*\*

Clásicamente los síntomas de la uremia crónica fueron atribuidos a la falta de eliminación urinaria de productos "tóxicos", en especial residuos nitrogenados.

En la década del cuarenta, el mejor conocimiento de los trastornos hidroelectrolíticos y del pH del medio interno en los pacientes urémicos, relegó a segundo plano la teoría "tóxica". El desarrollo de los métodos de diálisis trajo nuevamente a primer plano el estudio de los factores "tóxicos", sin negar, por supuesto, la importancia de los mencionados trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base. Los residuos nitrogenados siguen siendo señalados como los principales causantes de los síntomas urémicos, en especial los digestivos y neurológicos (1) y han sido nuevamente estudiados, con técnicas modernas, los efectos de la acumulación de urea, creatinina, fenoles, uratos, metilguanidina y ácido guanidín-succínico. La acumulación de metilguanidina (M.G.) es señalada por algunos autores (2-5) como una de las principales responsables en la génesis del síndrome urémico.

---

\* Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas.

\*\* Departamento de Alimentación del Hospital de Clínicas.

\*\*\* Unidad de Riñón Artificial del Hospital de Clínicas.

Facultad de Medicina de Montevideo, Universidad de la República.

Presentado en la sesión conjunta de SUPAC con la Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay y con la Asociación de Dietistas del Uruguay, el 16 de junio de 1972.

El propósito de este trabajo es comunicar los resultados obtenidos en la dosificación de M.G. en sangre y orina, en sujetos normales y pacientes con insuficiencia renal crónica (I.R.C.), según la técnica de Menichini y col. (6).

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 10 personas normales en dieta libre y 9 pacientes con I.R.C. en etapa de retención nitrogenada de grado variado. Todos estaban ya sometidos a dietas hipoproteicas que cumplían irregularmente desde varios meses antes.

Se hicieron controles clínicos: estado de nutrición, cardiovascular, digestivo y neurológico; y de laboratorio: electrólitos, urea, creatinina, metilguanidina en sangre y orina y hematócrito.

De los 9 pacientes estudiados, 4 fueron sometidos a dieta hipoproteica (g. 0.50 a 0.66 proteínas/K/día) normoglucídica y moderadamente hipergrasa, con un valor calórico de 30 a 55 cal./K/día, de acuerdo al estado del paciente. En esta dieta se utilizaron las preparaciones preconizadas por los autores italianos (7-10).

En estos 4 pacientes se hicieron controles bioquímicos antes del comienzo de la dieta y luego a intervalos de 8 días, durante 4 a 6 semanas. En otros 3 pacientes que se encontraban en tratamiento con hemodiálisis, se determinaron los valores de urea, creatinina y M.G., pre y postdiálisis. En los 2 pacientes restantes sólo pudo hacerse una determinación.

Los valores de M.G. en sangre y orina fueron determinados por el procedimiento utilizado por Menichini y col., consistente en:

- 1) adsorción de la M.G. con una resina de intercambio catiónico fuerte en su forma sódica;
- 2) elución de la M.G. con una solución de ácido clorhídrico;
- 3) el eluido se lleva a sequedad;
- 4) el residuo se redisuelve en una solución diluida de hidróxido de sodio y se efectúa la reacción de Sakaguchi (11), que se mide colorimétricamente.

Otras sustancias capaces de dar la reacción de Sakaguchi, como la arginina, el ácido guanidinacético, el ácido guanidín-succínico, o compuestos que interfieren en la reacción, como el amoníaco, o que pueden convertirse en M.G., como la creatina y la creatinina, son previamente "removidos" de la resina con una solución diluida de hidróxido de sodio.

Los autores citados confirmaron, por estudios cromatográficos y electroforéticos en papel y cromatografía en resinas de intercambio iónico, que la sustancia Sakaguchi positiva medida con esta técnica, tiene las propiedades de la M.G.

## RESULTADOS

En los sujetos normales los valores de la M.G. hallados, fueron de  $0.015 \pm 0.004$  mg./100 ml en sangre y  $1.63 \pm 0.37$  mg./24 horas en orina. Estos valores coinciden con los que actualmente presentan Giovannetti y col. Por lo tanto, deben descartarse los de  $0.220 \pm 0.019$  mg./100 ml en sangre, que se encuentran en la mayoría de los trabajos citados en la bibliografía, ya que corresponden a valores hallados con una técnica que se ha demostrado es incorrecta (cuadro 1).

En el cuadro 2 se exponen los valores en sangre hallados para la urea, creatinina y M.G., así como los índices de depuración ureica de cada paciente y la nefropatía causal de su uremia. Podemos observar que la cifra máxima de M.G. encon-

Cuadro 1

Cifras normales de metilguanidina en plasma y orina, según Menichini (1971) y según nuestras determinaciones

Material	Menichini y col. 1971	Nuestras determinaciones	Determinaciones anteriores
Orina	$0.014$ mg./100 ml $\pm 0.003$	$0.015$ mg./100 ml $\pm 0.004$	$0.220$ mg./100 ml. $\pm 0.019$
Plasma	$1.83$ mg./24 hs. $\pm 0.29$	$1.63$ mg./24 hs. $\pm 0.37$	

Cuadro 2

Valores iniciales de:  
clearance de urea, urea, creatinina y metilguanidina sanguíneas,  
en 9 pacientes con insuficiencia renal crónica estudiados

Paciente	Edad/Sexo	Diagnóstico	Clearance urea ml/min.	Urea sanguínea g./l	Creatinina sanguínea mg./100 ml	M.G. sanguínea mg./100 ml
1) P. L. ....	43 ♀	G.N.C.*	12.0	0.35	2.0	0.040
2) C. ....	61 ♀	G.N.C.	2.0	1.40	10.2	0.070
3) B. ....	51 ♂	G.N.C.	2.5	2.20	14.2	0.110
4) O. ....	38 ♀	R. Pol.**	4.6	1.05	6.4	0.040
5) S. ....	48 ♀	G.N.C.	2.3	1.30	9.8	0.210
6) S. de M. .	36 ♀	P.N.C.***	1.5	2.73	13.4	0.340
7) M. F. ...	35 ♀	G.N.C.	2.0	1.75	9.4	0.240
8) L. de C. .	53 ♀	P.N.C.	2.0	2.0	18.8	0.060
9) S. V. ....	40 ♀	Lupus	4.2	1.50	4.7	0.045

\* Glomerulonefritis crónica.

\*\* Eñón poliquístico.

\*\*\* Pielonefritis crónica.

trada corresponde a la paciente N° 6 (0.34 mg./100 ml) y concuerda con la cifra mayor de azoemia (2.73 g/l.) pero no con la mayor de creatininemia; señalamos además que sólo 3 pacientes tenían clearance de urea por encima de los niveles críticos (2 a 4 ml/min.).

El cuadro 3, graficado en la figura 1, muestra los controles semanales realizados en 4 pacientes sometidos a dieta hipoproteica con las características ya expuestas.

Se comprueba la mejoría de los valores de creatinina y M.G. en la paciente N° 1, lo que era de esperar dado el alcance de urea de 12 ml. La paciente N° 2 no mostró gran mejoría de laboratorio, pero corresponde señalar que: a) su clearance de urea era de 2.5 ml/min. al comenzar; b) que presentó alergia al almidón de la dieta, lo que impidió que la realizara correc-

Cuadro 3

Controles semanales en sangre de urea, creatinina y metilguanidina en 4 pacientes con I.R.C. sometidos a dieta hipoproteica

Paciente	Urea — g./l						
	Previo	1 <sup>a</sup> sem.	2 <sup>a</sup> s.	3 <sup>a</sup> s.	4 <sup>a</sup> s.	5 <sup>a</sup> s.	6 <sup>a</sup> s.
1 .....	0.35	0.35	0.40	0.38	0.35	0.35	0.35
2 .....	1.40	1.06	0.70	0.85	1.75	1.15	1.10
3 .....	2.20	2.50	2.55	3.00			
4 .....	1.05	0.80	0.80	1.10	0.75		

Paciente	Creatinina — mg./100 ml						
	Previo	1 <sup>a</sup> s.	2 <sup>a</sup> s.	3 <sup>a</sup> s.	4 <sup>a</sup> s.	5 <sup>a</sup> s.	6 <sup>a</sup> s.
1 .....	2.1	1.7	2.1	2.1	1.9	1.7	1.6
2 .....	10.2	9.4	8.4	9.1	11.0	9.7	9.1
3 .....	14.2	14.1	13.4	19.4			
4 .....	6.4	6.1	6.3	8.4	8.4		

Paciente	Metilguanidina — mg./100 ml						
	Previo	1 <sup>a</sup> s.	2 <sup>a</sup> s.	3 <sup>a</sup> s.	4 <sup>a</sup> s.	5 <sup>a</sup> s.	6 <sup>a</sup> s.
1 .....	0.040	0.020	0.015	0.025	0.015		
2 .....	0.070	0.050	0.050	0.050	0.070	0.120	0.075
3 .....	0.110	0.090	0.110	0.200			
4 .....	0.040	0.030	0.060	0.070	0.050		

\* Insuficiencia renal crónica.

tamente; y c) una vez controlado ese problema, obtuvo una aceptable mejoría clínica y una estabilización de los índices humorales de la uremia. El paciente N° 3, en cambio, empeoró rápidamente y a la tercera semana comenzó el tratamiento con hemodiálisis crónica. La paciente N° 4 (portadora de riñones

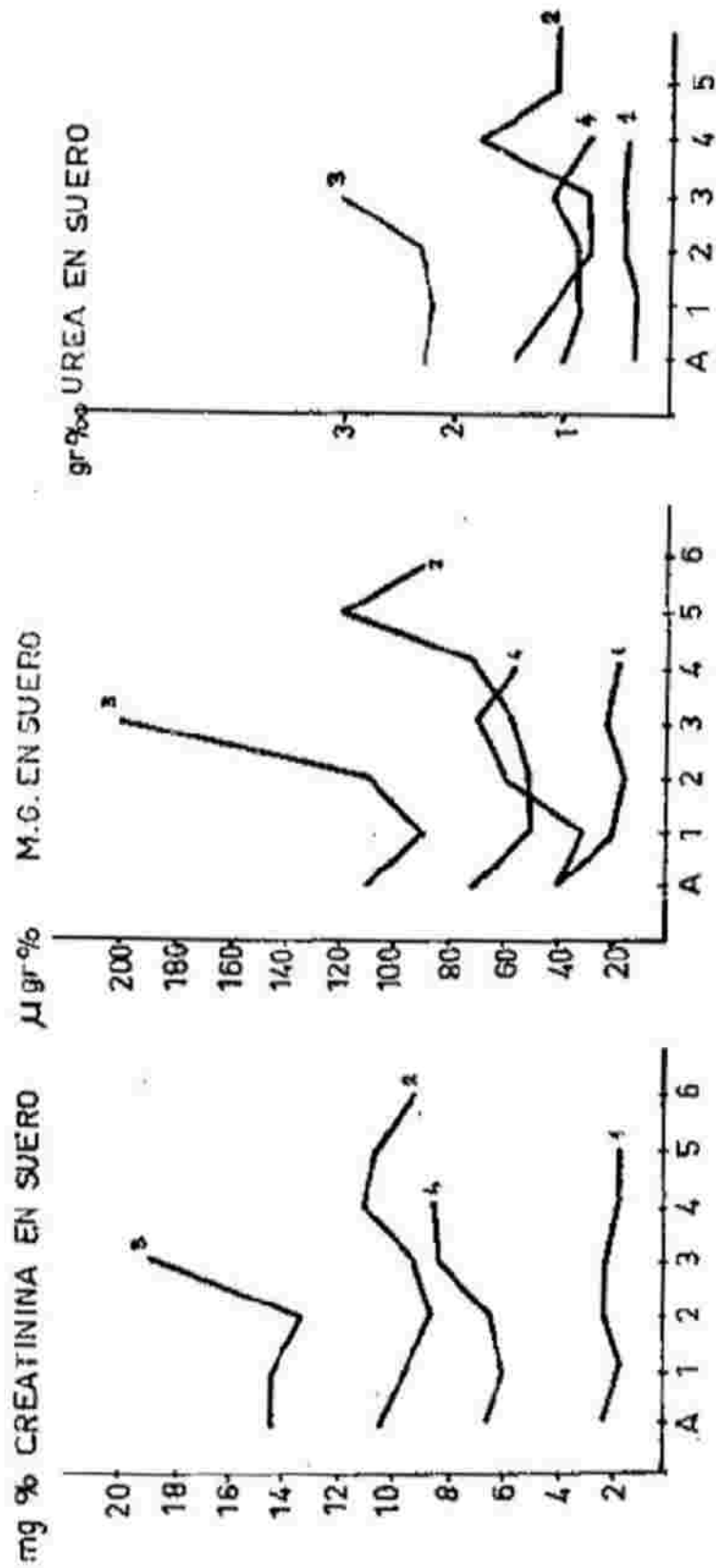


Fig. 1.—Representación gráfica de los valores semanales de la creatinina, urea y metilguanidina sanguínea, en 4 pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a dieta hipoprotéica.

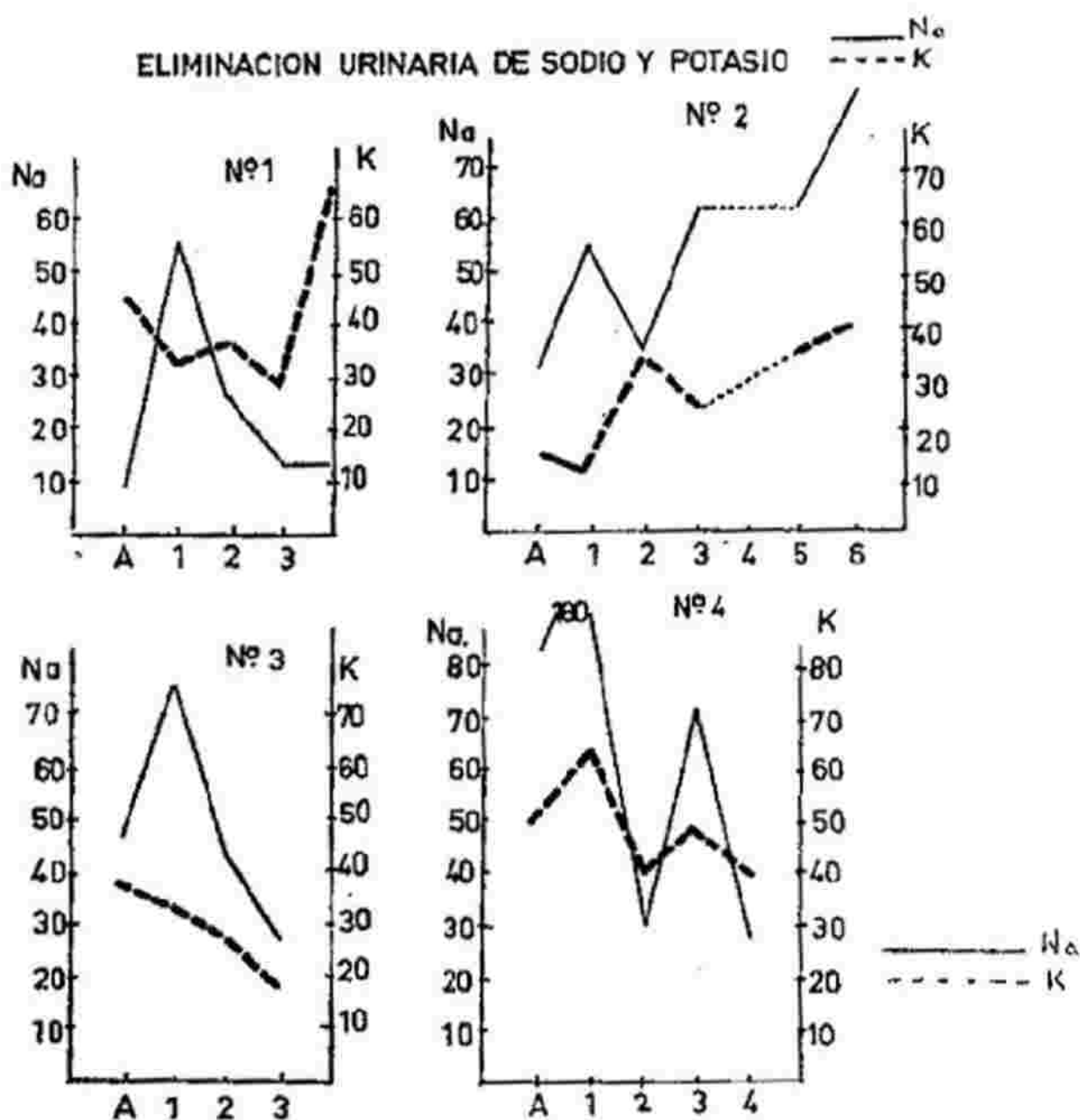


Fig. 2.— Representación gráfica de los valores semanales de sodio y potasio urinario, en 4 pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a dieta hipoproteica.

### COMENTARIOS

La uremia crónica es un síndrome resultante de una suma de factores. La mayoría de los investigadores consideran que no debe insistirse en la búsqueda de un factor único capaz de generar todo el síndrome urémico (1). El estudio de los compuestos guanidínicos, y el papel que pueden desempeñar en la patogenia del síndrome urémico, se remonta a 1937 (12). Recientemente Giovannetti y col. (loc. cit.) han realizado numerosos estudios que resaltan su importancia como "toxina urémi-

ca". Estos investigadores han estudiado en perros (3) los efectos de intoxicación crónica con M.G., y encontraron que se producen trastornos digestivos (anorexia, vómitos, diarrea, ulceraciones y hemorragias), neurológicos (lesiones degenerativas de los nervios periféricos, médula espinal y corteza cerebral y cerebelosa), anemia por disminución de la sobrevida del glóbulo rojo e hiperhemólisis, alteraciones funcionales respiratorias y lesiones pulmonares (congestión, edema alveolar y hemorragia), trastornos cardiovasculares, etc., todo lo cual reproduce con bastante aproximación el síndrome urémico.

Basándose en sus resultados y en los de otros investigadores, los autores creen que la M.G. es un potente tóxico, con un notable poder inhibitorio sobre algunas actividades enzimáticas capitales.\* Este producto sería, por lo menos en parte, responsable de los síntomas urémicos. Se ha comprobado que inhibe el consumo de oxígeno en fragmentos de cerebro. En el hombre el aumento de la M.G. en la sangre de pacientes urémicos se conoce desde los trabajos de Mason y col.; su aumento es proporcional al de la creatinina. Lo sorprendente es que aumenta paralelamente la eliminación urinaria. Los efectos "tóxicos" de la creatinina, fenoles y urea parecen ser, de acuerdo a algunas investigaciones, menores que los de la M.G.

La ubicación de la M.G. en el metabolismo intermedio es aún objeto de discusiones. En la figura 3 se puede observar que la M.G. forma parte de la molécula de creatina (ácido metilguanidinacético) y de la creatinina.

Esto sugiere que tales sustancias tienen vías metabólicas comunes (4).

El o los mecanismos que explican el aumento concomitante de la M.G. en la sangre y en la orina de los pacientes urémicos, no son conocidos. Debe aceptarse que existe un aumento de producción y un mecanismo de eliminación urinaria, distinto al de los otros productos nitrogenados, en especial de la urea.

\* En glóbulos rojos de urémicos se ha comprobado una disminución de la actividad de la A.T.Pasa y la actividad de la dehidrogenasa láctica se inhibe por un ultrafiltrado de suero urémico. Se han dado pruebas de que la guanidina y la M.G. inhiben las actividades oxidativas de las mitocondrias (fosforilación oxidativa).





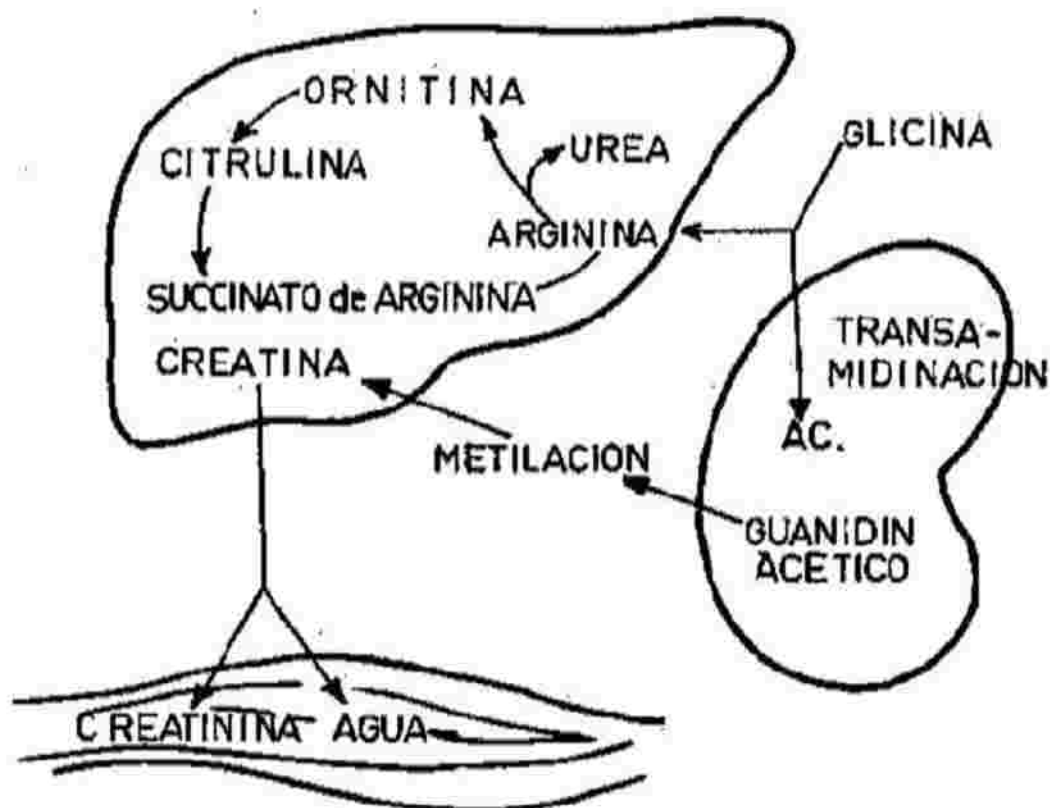


Fig. 4.—Vía normal y principales sitios anatómicos de la participación de los compuestos guanidínicos en la formación de la creatina y creatinina. Black, D. (1).

Los resultados de dosificación de la M.G. en sangre pre y post-diálisis y en el líquido de diálisis, muestra que es fácilmente dializable.

Nuestros resultados confirman los de los autores italianos y en este sentido, este trabajo es presentado como un informe preliminar.

La similitud de los valores normales asegura la corrección de la técnica de dosificación. El resultado obtenido con la dieta, en la paciente cuyo índice de depuración ureico (12 ml/min.) permitía esperar una respuesta favorable (caso N° 1), es interesante señalarlo ya que, en esa paciente, la M.G. en sangre se normalizó (de 0.040 a 0.015 mg.), descendiendo paralelamente en orina (2.04 a 1.50 mg./24 horas) a pesar de mantenerse una creatininemia algo elevada (1.6 mg./100 ml).

Los casos N°s. 2 y 3, cuyos clearances de urea eran de 2 y 2.5 ml/min. respectivamente, no mostraron mejoría de laboratorio como era dable esperar, ya que esos niveles de depuración son críticos; el caso N° 2, sin embargo, mostró notoria mejoría

5. GIOVANNETTI, S.; CIONI, L.; BALESTRI, P. L.; BIAGINI, M.: Evidence that guanidines and some related compounds cause haemolysis in chronic uraemia. *Clin. Sci.*, 34: 141, 1968.
6. MENICHINI, G.; GONNELLA, M.; BARSOTTI, G.; GIOVANNETTI, S.: Determination of methylguanidine in biological fluids. Comunicación personal, 1971. (En prensa.)
7. GIOVANNETTI, S.; MAGGIORE, Q.: A low nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet*, 1090, 1964.
8. GIOVANNETTI, S.; BALESTRI, P. L.; BIAGINI, M.; MENICHINI, G.; RINDI, P.: Implications of dietary therapy. *Arch. Intern. Med.*, 126: 900, 1970.
9. GIORDANO, C.: Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal uremic subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, 62: 231, 1963.
10. MONASTERIO, G.; GIOVANNETTI, S.; MAGGIORE, Q.: Trattamento dietetico dell'uremia cronica. *Minerva Nefrol.*, 11: 131, 1964.
11. STEIN, I. M.; PEREZ, G.; JOHNSON, R.; CUMMINGS, N. B.: Serum levels and urinary excretion of methylguanidine in chronic renal failure. *J. Lab. Clin. Med.*, 77: 102, 1971.
12. MASON, M. F.; RESNIK, H. (Jr.); MINOT, A. S.; RAINEY, J.; PILCHER, C.; HARRISON, T. H.: Mechanisms of experimental uraemia. *Arch. Intern. Med.*, 60: 312, 1937.