

Problemas Reumatológicos en Hemodiálisis

Jorge Saavedra M. y Roser Areny M.
Depto. de Reumatología, Hospital San Juan de Dios

Generalidades

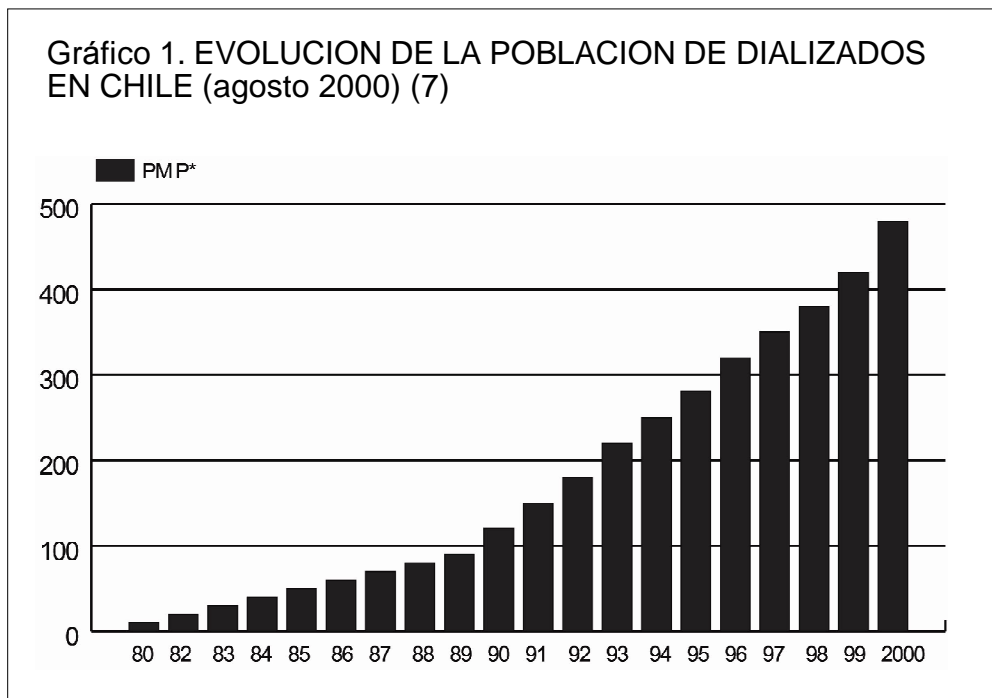
En el último decenio en Chile hemos asistido al crecimiento sostenido de los pacientes con insuficiencia renal crónica que, por diferentes etiologías, deben acceder a tratamientos de sustitución renal, ya sea hemodiálisis, peritoneodiálisis y trasplante renal (7) (Gráfico 1).

El Fondo Nacional de Salud (FONASA) otorga una muy buena cobertura a estos pacientes. Se suma además el perfeccionamiento de las técnicas, pudiendo en la actualidad accederse a hemodiálisis con bicarbonato, máquinas con control volumétrico, una mejor calidad de agua, además de la introducción de la peritoneodiálisis en sus diversas modalidades, y del programa mantenido de trasplante renal a nivel nacional.

Todo lo anterior ha redundado en una mejor calidad de vida del paciente y sobre todo en una mayor sobrevida. Es así como en el año 2000 existían 473 pacientes por millón de habitantes en Chile, estando concentrado el 48,8% en Santiago. El 54% corresponde a hombres, y el 43,6% a mayores de 60 años. El 8,8% de los pacientes tiene una sobrevida de más de 8 años (7).

Esto nos demuestra que la población en hemodiálisis es más longeva y, por lo tanto, progresivamente deberíamos asistir al aumento de las consultas de estos pacientes por problemas reumatológicos derivados de su permanencia en diálisis.

Esta revisión pretende dar una visión panorámica de algunos problemas que se presentan en los pacientes en hemodiálisis, que es aún hoy el procedimiento prevalente en nuestro medio.



Los problemas clínicos a analizar serán los siguientes:

- osteodistrofia
- amiloidosis renal
- rupturas tendinosas
- artritis por cristales
- osteoporosis con o sin hiperparatiroidismo
- calcinosis tumoral

1. Osteodistrofia renal (3)

Es de presentación frecuente en los pacientes hemodializados. Se pueden distinguir tres grupos o formas de presentación.

a) osteodistrofia con alto recambio

La alteración fisiopatológica en este grupo es la elevación patológica de la paratohormona (PTH). Esta se puede acompañar de calcemia normal o de hipercalcemia, hiperfosfatemia, y las fosfatasas alcalinas pueden estar normales o aumentadas. Histológicamente se distinguen dos formas:

- Formas leves de hiperparatiroidismo. Se aprecia un aumento de la actividad peritrabecular con fibrosis escasa, la tasa de formación ósea es normal o alta y esta forma histológica no tiene manifestaciones clínicas.
- Osteofibrosis quística. En estos casos hay un aumento de la actividad osteoclástica y osteoblástica, así como de la superficie osteoide, obteniéndose un aumento de la tasa de formación ósea. Clínicamente se manifiesta con dolores óseos, especialmente talalgia, que es de aparición precoz, prurito, deformaciones esqueléticas, desinserciones tendinosas y fracturas espontáneas.

b) osteodistrofia de bajo recambio

El sello de esta forma lo da la alteración de la actividad osteoblástica. Se destaca en el laboratorio: PTH anormalmente baja, calcemias y fosfatemias variables.

Hay que destacar que el depósito crónico de aluminio en el hueso se presenta en esta forma y debe buscarse para descartarlo. Actualmente, debido a la mejor calidad de agua, la principal fuente de aluminio en los dializados no proviene del agua de la hemodiálisis, sino de la ingestión de hidróxido de aluminio que se utiliza como quelante de fósforo en las hiperfosfatemias. Esto último se usa cada vez menos.

En la osteodistrofia de bajo recambio se identifican también dos formas histológicas:

- Osteomalacia: caracterizada por un defecto de mineralización ósea. El grosor del tejido osteoide está aumentado. Como ya se comentó, un factor predisponente de esta forma es el aluminio y otro la hipofosfatemia asociada a la desnutrición. Se manifiesta con dolores óseos, miopatía proximal y fracturas patológicas.
- Enfermedad ósea adinámica: en ella se observa un defecto de mineralización acompañado también de un defecto en la formación de tejido osteoide, lo que se expresa por un grosor de tejido osteoide anormal. Este último elemento se demuestra realizando marcaciones con tetraciclina. Los factores predisponentes de esta forma son: uremia, diabetes mellitus, edad y sobre todo la excesiva supresión de PTH en forma iatrogénica. También se describe este tipo de alteración en los pacientes en diálisis peritoneal.

c) forma mixta

Tal como su nombre lo indica, es una mezcla de las dos formas anteriores. Se caracteriza por hipocalcemia con acidosis y PTH alta. Histológicamente se observa una mezcla de osteodistrofia con osteomalacia.

Tratamiento

Lo fundamental, desde el punto de vista fisiopatológico, es el hiperparatiroidismo secundario, con hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación progresiva de la PTH. La terapia, por lo tanto, debe ser destinada a controlar estas alteraciones, con calcioterapias, tratando de mantener calcemias cercanas a 10 mg/dl, quelantes de fósforo (carbonato y citrato de calcio) utilizados durante las comidas. En relación a este punto es importante consumir una dieta pobre en fósforo, lo que no es fácil lograr en estos pacientes. Finalmente se debe utilizar vitamina D activada tanto oral como parenteral para lograr una mejor secreción de PTH (Tabla 1).

La paratiroidectomía se reserva para aquellos casos de difícil manejo, los que a pesar de todo el tratamiento anterior mantienen PTH muy elevada, hiperfosfatemias e hipercalcemias persistentes, lo que se traduce en hiperplasia paratiroidea con nódulos hiperfuncionantes, calcificaciones extraesqueléticas progresivas, dolores óseos pro-

gresivos severos, fracturas patológicas asociadas y calcifilaxis.

Debe recordarse que los valores de PTH deben mantenerse 2 a 2,5 veces por sobre el valor normal para evitar la enfermedad ósea adinámica. En relación al manejo de la enfermedad de bajo recambio, cuando existen depósitos de aluminio, se utiliza como quelante deferoxamina. Cuando no hay aluminio implicado hay que suspender la vitamina D. En caso de no haber hiperfosfatemia se puede suspender además el calcio. En cambio, con hiperfosfatemia hay que administrar quelantes de fósforo y disminuir el calcio del dializado.

2. Amiloidosis asociada a diálisis (12)

Esta forma de compromiso se asocia a hemodiálisis prolongada (mayor de 8 años). Es más frecuente en los mayores de 60 años y se encuentra en el 80% de los pacientes con más de 15 años de hemodiálisis. Se relaciona con la presencia de beta 2 microglobulina (β 2MG).

Patogenia

La β 2MG es una proteína de 100 aminoácidos, con un peso molecular de 12.000 daltons, relacionada con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA de tipo I). Se filtra completamente en el glomérulo, y es parcialmente reabsorbida. Por esto en la insuficiencia renal crónica se produce una

disminución en la eliminación de la β 2MG, y además por estímulos mediados por TNF aumenta la síntesis. Junto con esto se produce glicosilación de la molécula, la que finalmente estimula la génesis de amiloide. Esta molécula glicosilada, por algún mecanismo no conocido, tiene buena afinidad por la membrana sinovial y el hueso, provocando actividad proinflamatoria, reclutamiento de macrófagos, liberación de citoquinas y de factores de crecimiento, lo que produce erosiones óseas (5, 11).

Clínica (3, 5)

Los depósitos de amiloide desencadenan varias patologías; la más frecuente es el síndrome del túnel carpiano (70%), que no difiere ni en la clínica ni en su manejo con el producido por otras causas.

Otras patologías desencadenadas por el depósito de amiloide son:

- Espondiloartropatía destructiva: se caracteriza por depósitos amiloideos en discos intervertebrales y ligamentos paravertebrales; los segmentos cervicales son los primeros en comprometerse, luego los dorsales y lumbares altos y finalmente los dorsales y los lumbares bajos. Puede presentarse en forma extrema como un síndrome compresivo medular. Radiológicamente se observa disminución del espacio

Tabla 1. TRATAMIENTO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL	
Hipocalcemia+hiperfosfatemia+ PTH $\uparrow\uparrow\uparrow$	Calcioterapia Quelantes de fósforo Vitamina D activada
Enfermedad de bajo recambio	<ul style="list-style-type: none"> • Por aluminio: deferoxamina • No alumínica: suspender vitamina D } Sin hiperfosfatemia = suspender calcio } con hiperfosfatemia = quelantes de fósforo
Hipercalcemia persistente + hiperfosfatemia persistente+PTH $\uparrow\uparrow\uparrow$	Paratiroidectomía

intervertebral, geodas, erosiones y lesiones líticas en ausencia de osteofitos. A veces se compromete la apófisis odontoides y puede presentarse como un pseudotumor en la resonancia nuclear magnética (6).

- Sinovitis crónica: se encuentra en un 2% a 8% y clínicamente afecta hombros, codos y rodillas, con derrame articular permanente. El líquido articular es de tipo I y no se aíslan cristales, pero sí se puede identificar β 2MG.
- Fracturas patológicas: se asocian a lesiones quísticas por depósitos de β 2MG, afectando más frecuentemente el cuello femoral.
- Afectaciones viscerales: por lo general son de presentación tardía y pueden comprometer diversos órganos, encontrándose depósitos perivasculares de β 2MG en ellos.

Imagenología

- Radiología: las lesiones son características del compromiso por amiloides. Son las osteolisis yuxtaarticulares, geodas y erosiones que se ubican en cabeza humeral, muñeca, tibias y caderas (12) (Figura 1).
- Cintigrafía: es útil para detectar depósitos de β 2MG con Tc99M. El Ga-67 y Tl-201 sirven para

diferenciar estos depósitos en activos e inactivos. El SPECT diferencia lesiones articulares y periarticulares de lesiones óseas (14).

- TAC y RNM: han demostrado ser útiles en el compromiso occipitocervical, especialmente para identificar pseudotumores (4).
- Ecotomografía: se utiliza en la evaluación del hombro, encontrándose un adelgazamiento del manguito y masas ecogénicas en el tejido muscular.

Histología

Sin lugar a dudas, la biopsia rectal y abdominal nos sirve para el diagnóstico definitivo de amiloidosis, pero se ha demostrado poco sensible.

Biología

La medición de β 2MG sérica, aunque se realiza, no es útil en el diagnóstico, ya que en los pacientes dializados siempre se encontrará elevada.

Tratamiento

Dadas las características de la β 2MG, la terapia es inespecífica, y la estrategia a la que se recurre es la de eliminar la mayor cantidad posible de β 2MG. Esto se logra en forma ineficiente, utilizando filtros

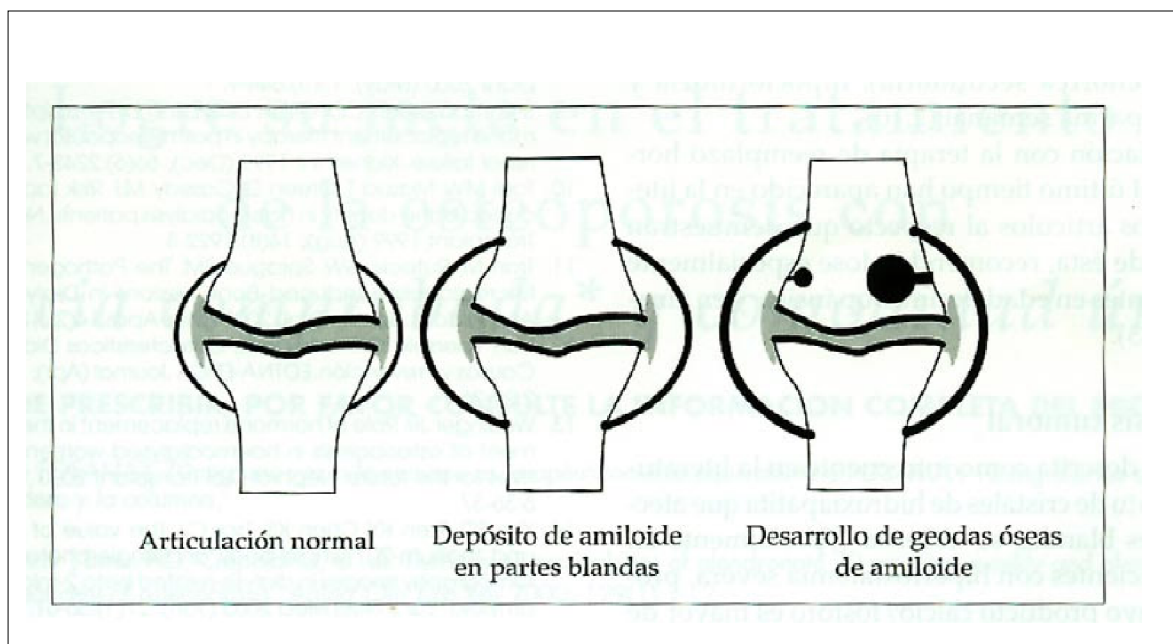


Figura 1. Compromiso articular por amiloide (12).

con membrana biocompatible que producen menor activación de la respuesta inmunológica, y además los poros son de mayor diámetro, por donde intercambian moléculas grandes como la β 2MG. En la actualidad en Chile el uso de estas membranas es aún escaso, pero probablemente en un futuro cercano se masificarán.

Finalmente el tratamiento más efectivo es el trasplante renal, aunque existen datos que informan que los depósitos de amiloide probablemente nunca desaparecen.

3. Rupturas tendinosas

Etiológicamente pueden ser secundarias al depósito de β 2MG y/o al hiperparatiroidismo secundario. Afectan principalmente los tendones de Aquiles y cuadricipitales.

4. Artritis por cristales

Contra todo lo esperado, las crisis de sinovitis por cristales son poco frecuentes en los pacientes dializados, a pesar de la presencia de hiperuricemia. Se ha invocado como posible mecanismo la secreción de citoquinas (8). Los cristales que se pueden encontrar en el líquido sinovial son: de pirofosfato de calcio, urato monosódico y oxalato de calcio. Este último por aporte inadecuado de vitamina C, que en el paciente dializado no puede sobrepasar los 100 mg al día. El diagnóstico diferencial se hace con las sinovitis por depósito de β 2MG.

5. Osteoporosis

En el insuficiente renal existen muchas condiciones que, asociadas, constituyen factores de riesgo para la osteoporosis. En este último tiempo se ha discutido su real importancia. Sólo el hiperparatiroidismo secundario tendría real valor en la osteoporosis. Otros factores de riesgo son: edad, medicación (corticoides), sedentarismo, hipogonadismo (amenorrea secundaria), hipoclorhidria y dosis de heparina semanal (2,10).

En relación con la terapia de reemplazo hormonal, en el último tiempo han aparecido en la literatura varios artículos al respecto que demuestran la utilidad de ésta, recomendándose especialmente en las pacientes en edad perimenopáusica y en amenorrea (9, 13).

6. Calcinosis tumoral

Aunque descrita como infrecuente en la literatura, el depósito de cristales de hidroxapatita que afecta las partes blandas se observa especialmente en aquellos pacientes con hiperfosfatemia severa, prolongada, cuyo producto calcio/fósforo es mayor de 70. Este debe vigilarse estrechamente para prevenir esta complicación, que puede presentarse como compresión nerviosa y limitación del movimiento articular.

Como corolario a lo anteriormente expuesto, se podría decir que un progresivo conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados nos permitirá un enfrentamiento diagnóstico y terapéutico más adecuado de las diferentes condiciones patológicas derivadas de la hemodiálisis. Probablemente habrá que enfrentar nuevos desafíos a medida que la sobrevida mejore con el perfeccionamiento de las técnicas de sustitución renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Copley JB y Lindberg JS. Non transplant therapy for dialysis amyloidosis. *Semin Dial* 2001 (Mar-Apr); 14(2):94-8.
2. Fontaine MA, Albert A, Dubois B, Saint-Remy A, Rorive G. Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000 (Sep); 54(3):218-26.
3. Lorenzo Sellanes V. Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal.
4. Maruyama H, Tanizawa T, Uchiyama S, Higuchi T. Magnetic resonance imaging of pseudotumors of the craniovertebral junction in the long-term hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999; 19(5):541-5.
5. Niwa T. Dialysis-related amyloidosis: pathogenesis focusing on age modification. *Semin Dial* 2001 (Mar-Apr); 14(2):123-6.
6. Ohashi K, Hara M, Kawai R. Cervical discs are most susceptible to β 2 microglobuline amyloid deposition in the vertebral column. *Kidney International* 1992; 41:1646-52.
7. Poblete Badal H. XX Cuenta de Hemodiálisis Crónica en Chile al 31 de agosto 2000.
8. Schreiner O, Wandel E, Himmelsbach F, Galle PR, Marker-Hermann E. Reduced secretion of proinflammatory cytokines of monosodium urate crystal-stimulated monocytes in chronic renal failure: an explanation for infrequent gout episodes in chronic renal failure patients? *Nephrol Dial Transplant* 2000 (May); 15(5):644-9.
9. Stehman-Breen CO, Gillen D, Gipson D. Prescription of hormone replacement therapy in postmenopausal women with renal failure. *Kidney Int* 1999 (Dec); 56(6):2243-7.
10. Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999 (Aug); 14(8):1922-8.
11. Tran M, Rutecki GW, Sprague SM. The Pathogenesis of β 2-Microglobuline Induced Bone Lesions in Dialysis-related Amyloidosis. *Semin Dial* 2001 (Mar-Apr); 14(2):131-3.
12. Van Ypersele C. Amiloidosis. Características Diagnósticas, Causas y Prevención. *EDTNA-ERCA Journal* (Apr); 1992; XVIII/2:22-26.
13. Weisinger JR. Role of hormone replacement in the management of osteoporosis in haemodialysed women: perspectives for the future. *Nephrol Dial Transplant* 2000 (15 Suppl); 5:36-37.
14. Yen TC, Tzen KY, Chen KS, Tsai CJ. The value of gallium-67 and thallium-201 whole-body and single-photon emission tomography images in dialysis-related beta 2-microglobulin amyloid. *Eur J Nucl Med* 2000 (Jan); 27(1):56-61.