

# *Estudio cooperativo español sobre amiloidosis asociada a la diálisis. I: Análisis preliminar de los resultados*

GRUPO DE ESTUDIO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGIA

A. Acebal, A. Alarcón, F. Alcaraz, P. Aljama, M. A. Almaraz, Almodóvar, M. Alonso, A. Alonso, J. Alvarez Grande, F. Alvarez-Ude, F. Amorós, E. Andrés, V. Arcocha, J. M. Arche, M. Arias, G. Arriba, J. Arteaga, C. Asensio, J. L. Asín, M. Asirón, A. Barrientos, V. Barrio, J. Bartolomé, C. Bernis, J. Bestard, G. Blum, J. Bonal, R. Bosch, J. Botella, J. Bustamante, M. L. Cabezas, J. M. Campistol, D. Cano, F. Caravaca, P. Caro, J. Carreras, S. Casado, J. Castilla, D. Castillo, M. Ciscal, L. Corbacho, J. Cotorruelo, J. J. Cubero, R. Díaz-Tejeiro, A. Elósegui, F. Escuin, J. Fernández-Gallego, E. Fernández Giráldez, E. J. Fernández Ruiz, F. Fernández Vega, I. Ferreras, A. L. M. de Francisco, J. Fort, J. Gabás, P. Gallar, P. Gallo, C. García, P. García Cosme, E. García Díez, F. García Martín, M. García Merino, J. García Parrilla, H. García Pérez, G. García-Trío, A. Genovés, S. Gil-Vernet, R. Ginés, V. Giner, C. Gómez Roldán, C. González Martínez, L. González Rodríguez, C. González Segura, J. Guerediaga, L. Heredia, B. Hernández Alberique, L. Hernando, P. Hernando, E. Huarte, A. Izaguirre, N. S. Jabary, F. Jaurrieta, E. Junco, I. Lampreabe, J. Lens, J. L. Lerma, J. M. Logroño, J. López Pedret, K. López-Revuelta, F. Maduell, I. Maisueche, J. M. Mallafré, J. Mardarás, M. C. Marín, R. Marín, J. Martín, A. Martín Castro, E. Martín Escobar, G. Martín Reyes, A. Martín-Malo, I. Martínez, A. Martínez-Vea, A. Masa, J. Mateos, R. Matesanz, A. Mayol, A. Molina, J. M. Monfá, J. Montenegro, A. Morey, M. C. Muñoz, R. Nogués, D. Novoa, J. J. Ocharán, J. Olivares, J. Oliver Rotellar, A. Olmos, J. M. Onaindía, L. Orofino, J. Ortuño, T. Ortuño, J. M. Osorio, A. Otero, R. Otero, A. Palencia, A. Palma, L. Palop, J. Paniagua, R. Pascual, L. Pastor, A. de Paula, Pelegri, M. Pérez-Fontán, A. Pérez-García, J. Pérez García, J. J. Plaza, C. Plaza, J. Pons, A. Purroy, C. Ramón, M. Ramos Díaz, B. Ramos Frendo, R. Ranero, M. Real Polo, M. Rengel, A. Reyes, E. Rimbau, C. Rios, F. Rivera, M. Rivero, A. Robles, A. Rodrigo, A. Rodríguez Carmona, M. Rodríguez-Gironés, A. Rodríguez Jornet, I. Rodríguez Villarreal, J. Roma, E. Romá, R. Romero, R. Romero González, E. Rotellar, F. Rubio, L. M. Ruiz, P. Salamero, M. Salvá, J. P. Salvador, R. Samons, T. Sánchez Casado, A. Sánchez Casajús, D. Sánchez Guisande, J. A. Sánchez-Palencia, R. Sánchez Tornero, J. Sanchís, R. Sans, C. Santiago, C. Sanz, R. Sanz, X. Sarrias, E. Sierra, T. Sierra, J. Sobrado, J. Soler, C. Solozábal, M. J. Sorbet, J. M. Tabernero, J. Teixidó, J. Tejuca, J. V. Torregrosa, J. Torrente, M. A. Torres, J. A. Traver, J. J. Unzúe, F. Valderrábano, F. Valdés, M. Velo, F. Viana, M. Vicente, F. Vidaur, A. Vigil, J. Villaró y O. Wuhl.

## HOSPITALES

**Albacete:** Hospital General.

**Alcañiz:** Centro de Diálisis Alcañiz.

**Alicante:** Hospital del INSALUD.

Sanatorio del Perpetuo Socorro.

**Almería:** Hospital Torrecárdenas.

**Avila:** Hospital Nuestra Señora de Sonsoles.

**Avilés:** Hospital San Agustín.

**Badajoz:** Hospital Infanta Cristina.

**Badalona:** Hospital Germans Trias i Pujol.

**Barcelona:** Hospital Clínic i Provincial.

Hospital Clínic i Provincial. Centro de Diálisis Verdún.

Hospital Vall d'Hebrón.

Hospital de Bellvitge.

Hospital Cruz Roja.

Centro de Diálisis HCPB.

CETIRSA. Barcelona.

CETIRSA. Tarrasa.

Clínica Renal.

Fundación Puigvert.

Centro Médico San Gervasio.

Centro Nefrológico Virgen de Montserrat.

Hospital General de Mollet del Vallés.

**Bilbao:** Hospital de Cruces.

DIALBILBO.

**Cádiz:** Hospital Moreno de Mora.

Hospital Fernando Zamacola.

**Cartagena:** Nefroclub Cartago.

**Castellón:** NEFROPLANA.

**Ciudad Real:** Hospital Nuestra Señora de Alarcos.

**Córdoba:** Hospital Regional Reina Sofía.

**La Coruña:** Hospital Juan Canalejo.

**Cuenca:** Hospital Virgen de la Luz.

**Elche:** Hospital General de Elche.

**Figueras:** Hospital de Figueras.

**Galdakao:** Hospital de Galdakao.

**Gerona:** Clínica Girona.

**Granada:** Hospital Virgen de las Nieves.

**Huelva:** Hospital Manuel Lois García.

**Huesca:** Hospital San Jorge.

**Jerez:** Hospital de la Seguridad Social.

Correspondencia: Dr. Pedro Aljama.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Reina Sofía.  
14004 Córdoba.

- León:** Hospital Virgen Blanca.  
**Logroño:** Hospital Antonio Coello Cuadrado.  
**Lugo:** Hospital General de Lugo.  
**Lleida:** Hospital Lleida-Arnau Vilanova.  
**Madrid:** Fundación Jiménez Díaz.  
 Fundación Iñigo Alvarez de Toledo.  
 Centro Los Llanos, Móstoles.  
 Clínica Puerta de Hierro.  
 Sanatorio Quirúrgico Ruber.  
 Hospital 1.º de Octubre.  
 Hospital de la Cruz Roja.  
 Hospital General Gregorio Marañón.  
 Hospital Universitario San Carlos.  
 Hospital de la Princesa.  
 Hospital Ramón y Cajal.  
 Hospital La Paz.  
 Hemodial.  
**Málaga:** Hospital Regional de Málaga.  
**Manresa:** Hospital de San Andrés.  
 Centro Hospitalario. Unidad Coronaria de Manresa.  
**Mataró:** Centro de Nefrología Mataró.  
**Murcia:** Centro de Hemodiálisis.  
 Ciudad Sanitaria Virgen de la Arrixaca.  
**Navarra:** Clínica Universitaria.  
 Hospital Provincial de Navarra.  
 Hospital Virgen del Camino.  
**Orense:** Hospital Nuestra Señora del Cristal.  
**Oviedo:** Hospital Nuestra Señora de Covadonga.  
**Palencia:** Hospital Lorenzo Ramírez.  
**Palma Mallorca:** Hospital Virgen del Lluch.  
**Las Palmas:** Hospital Nuestra Señora del Pino.  
**Salamanca:** Hospital Clínico y Universitario.  
 Hospital Virgen de la Vega.  
**S. Sebastián:** Policlínica Guipúzcoa.  
 Hospital Nuestra Señora de Aránzazu.  
**Santander:** Hospital Marqués de Valdecilla.  
**Santiago Compostela:** Hospital General de Galicia.  
**Segovia:** Hospital General de Segovia.  
**Sevilla:** Hospital Clínico Universitario.  
 Hospital Virgen del Rocío.  
**Tarragona:** Hospital Joan XXIII.  
**Tenerife:** Hospital Clínico Universitario.  
**Toledo:** Hospital Virgen de la Salud.  
**Valencia:** Hospital General.  
 Nefroclub.  
 Clínica Virgen del Consuelo.  
 HEMOGAN.  
**Valladolid:** Hospital Río Hortega.  
 Hospital Clínico y Universitario.  
 Centro Renal KIDNEY, S. A.  
**Vigo:** Hospital Xeral.  
 Hospital de la Cruz Roja.  
**Vitoria:** Hospital General Santiago Apóstol.  
**Zamora:** SETER.  
**Zaragoza:** Hospital San Juan de Dios.  
 Nueva Clínica Quirón-Nefrología.  
 Hospital Clínico Universitario.  
 Hospital Militar.

## RESUMEN

*Se analizaron los datos recogidos en un cuestionario enviado a 94 centros de hemodiálisis (HD) para valorar la prevalencia de amiloidosis como complicación de la HD y su posible relación con diversos parámetros.*

*Se estudiaron 2.268 casos con más de tres años en HD y sin amiloidosis como causa de IRC. Existía síndrome del túnel carpiano (STC) en el 12 % y en una proporción similar dolores articulares en hombro, cadera, rodilla y otras localizaciones; se detectaron lesiones radiológicas osteolíticas periarticulares en el 13,7 %. Estos hallazgos se asociaron entre sí de forma significativa, y aparecieron en el mismo intervalo de tiempo tras iniciar HD. Su prevalencia aumentó progresivamente con el tiempo en HD (STC en el 4 % entre tres-cinco años vs. 40 % entre once-quince). No se observó correlación entre estas variables y la velocidad de conducción nerviosa o niveles de beta-2-microglobulina (B2-M). Sin embargo, los niveles de B2-M estaban más elevados en pacientes con STC (50,4 vs. 44,1;  $p < 0,004$ ), y variaron en función de la membrana utilizada ( $F = 4,65$ ;  $p < 0,001$ ). En un grupo de enfermos con estudio histológico se detectó A en biopsia sinovial en el 67,5 %, seguido de recto (28 %), grasa subcutánea (10 %), piel (6,7 %) y otras localizaciones sin especificar (40 %).*

*En conclusión, la amiloidosis constituye una nueva e importante complicación de la HD periódica, cuya prevalencia está íntimamente relacionada con el tiempo de permanencia en la misma y los niveles de B2-M, los cuales pueden predecir la aparición de la sintomatología clínica.*

**Palabras clave:** **Amiloidosis. Artropatía. Beta-2-microglobulina. Hemodiálisis. Síndrome del túnel carpiano.**

## SPANISH COOPERATIVE STUDY OF DIALYSIS RELATED AMYLOIDOSIS SUMMARY

*To determine the prevalence of hemodialysis (HD) associated amyloidosis and*

*its relationship to different parameters, 94 centers get involved in a multicentric study.*

*2,268 patients with chronic renal failure on maintenance HD for at least 3 years and not having a primary diagnosis of amyloidosis, were included into the study. Carpal tunnel syndrome (CTS) was detected in 12 %, and a similar proportion presented with arthralgias in the shoulder, knee, hip and other joints. Osteolytic periarticular lesions were found in routine skeletal Rx survey in 13.7 %. These findings were significantly associated in between them and appeared in the same time course after the onset of renal replacement therapy. Their prevalence increased progressively with time (CTS 4 % during the first four years vs. 40 % after eleven years). No correlation was found between clinical manifestations and either nerve conduction velocity or Beta-2-microglobulin (B2-M) plasma concentration. However, B2-M plasma levels were significantly higher in patients suffering from CTS (50.4 vs. 44.1;  $p < 0.004$ ), and changed according to the type of membrane used ( $F = 4.65$ ;  $p < 0.001$ ). Histopathological evaluation of available samples documented amyloid deposition in sinovial tissue (67.5 %), rectal mucose (28 %), abdominal subcutaneous fat (10 %), skin (6.7 %) and other structures (40 %).*

*In summary, dialysis-related amyloidosis represents a frequent complication of long-term renal replacement therapy and the present data suggest that B2-M levels could predict the appearance of its clinical manifestations.*

**Key words: Amyloidosis. Arthropathy. Beta-2-microglobulin. Carpal tunnel Syndrome. Hemodialysis.**

## Introducción

Los enfermos mantenidos con hemodiálisis periódicas padecen manifestaciones clínicas osteoarticulares de muy diverso origen etiológico. En este sentido, durante la última década se ha perfilado una nueva complicación de la hemodiálisis prolongada; se trata de la amiloidosis asociada a la hemodiálisis<sup>1</sup>. Desde el punto de vista clínico, aparece en forma de síndrome del túnel carpal (STC) y fenómenos inflamatorios articulares generalmente debidos a sinovitis crónica, que eventualmente evolucionan a artropatías destructivas<sup>2-4</sup>. El proceso incluye una serie de alteraciones radiológicas características, fundamentalmente la existencia de lesiones osteolíticas o geodas próximas a la interlínea articular<sup>5</sup>. El componente fundamental de esta sustancia amiloide está constituido por beta-2-microglobulina (B2-M)<sup>6</sup>, proteína plasmática que tiene una secuencia de aminoácidos muy similar a la de la región constante de la inmunoglobulina G. El depósito fibrilar de esta proteína ha sido reiteradamente demostrado, mediante estudios de inmunofluorescencia, en el ligamento transversal del carpo y en el tejido sinovial de enfermos con sintomatología sugestiva o incluso asintomáticos<sup>6,7</sup>.

Los factores etiopatogénicos determinantes y los detalles epidemiológicos particulares de la amiloidosis asociada a la diálisis no están todavía plenamente

definidos. Parece existir una estrecha relación entre tiempo de permanencia en diálisis y prevalencia de la sintomatología clínica en las series de enfermos publicadas<sup>4, 8-10</sup>. Sin embargo, la incidencia real de STC y artropatía sugestiva de amiloidosis en pacientes dializados es muy variable. De tal manera que, al comparar los datos aportados por diferentes centros, las cifras oscilan entre el 8 y 50 %. Algunos<sup>11</sup> han llegado a sugerir que el tipo de membrana del dializador, en virtud de su rendimiento depurador o grado de biocompatibilidad, podría constituir un elemento desencadenante o preventivo de esta complicación.

Por tanto, se hacen necesarios estudios que incluyan un número suficientemente significativo de enfermos para profundizar en el conocimiento de estas observaciones. Por otro lado, permitirían obtener información acerca de la magnitud real del problema, sus verdaderas implicaciones de morbilidad y las posibles asociaciones a otras circunstancias potencialmente prevenibles. De ahí que este estudio multicéntrico fuera planteado sobre la base de estas premisas genéricas, contando con el apoyo y entusiasmo de prácticamente la totalidad de los Servicios de Nefrología del Estado español. El presente análisis constituye una primera aproximación a los resultados finales del estudio, ya que aún quedan múltiples posibilidades de exploración y aprovechamiento de la información recogida.

## Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo sobre la base de los datos recogidos en un cuestionario enviado a 94 centros de hemodiálisis. Para la inclusión en el estudio se requirió la permanencia durante al menos tres años en hemodiálisis y haber sido portador de un trasplante funcional un tiempo no superior a tres meses. Se recogieron variables demográficas como edad y sexo, etiología de la insuficiencia renal crónica; variables referidas al tiempo de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, tipo de membrana utilizado y tiempo con diferentes membranas y/o técnicas, así como membrana prescrita en el momento de la recogida de datos.

Con respecto a la sintomatología clínica, se obtuvo información sobre la presencia de STC, dolor articular a nivel de hombro, cadera y rodilla, tiempo de aparición de dicha sintomatología con relación al inicio del tratamiento con diálisis y lesiones radiológicas osteolíticas próximas a la línea articular. Se pidió la velocidad de conducción nerviosa y la latencia motora distal en extremidades inferiores, así como la velocidad de conducción nerviosa en extremidades superiores únicamente en caso de STC. Se solicitaron niveles de B2-M en sangre antes de una sesión de diálisis y se preguntó acerca de la positividad de B2-M en líquido sinovial. Por último, en aquellos casos con estudio histológico, se requirió información relativa a la histoquímica para amiloide mediante rojo Congo con birrefringencia y su comportamiento con el permanganato potásico en biopsias de piel, grasa subcutánea, recto, sinovial y otras.

Se procedió al análisis estadístico en el Centro de Cálculo de la Universidad de Córdoba utilizando el paquete BMDP<sup>12</sup>. Para el manejo de los datos, las 34 variables del cuestionario de cada enfermo fueron transferidas a una base de datos relacional (d-BASE III), tras las transformaciones oportunas. Se utilizaron los siguientes test: t de Student para comparación de medias, chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para comparación de proporciones, correlación, regresión simple y análisis de covarianza para comparación múltiple de medias ajustado por diferentes variables. Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

## Resultados

De los 2.351 casos recogidos, 58 fueron excluidos por estar menos de tres años en HD y 25 por presentar amiloidosis como causa de la insuficiencia renal crónica terminal, quedando un total de 2.268 pacientes para estudio. En la tabla I se recogen los diagnósticos de enfermedad renal primaria, cuya distribución es similar a la del registro de pacientes en diálisis de la Sociedad Española de Nefrología<sup>13</sup>. Sin em-

**Tabla I.** Diagnóstico de la enfermedad renal primaria causante de la insuficiencia renal crónica

Enfermedad renal	n	%
Sin filiar	498	21,9
Glomerulonefritis	510	22,4
Nefropatía intersticial	488	21,4
Enfermedad quística	308	13,5
Hereditarias	64	2,8
Hipertensión	200	8,8
Sistémicas	94	4,1
Tuberculosis	84	3,7
Otras	31	1,4

bargo, esto no implica que los datos aquí expresados sean extrapolables a la población urémica en tratamiento sustitutivo en el país, ya que la muestra no fue aleatoria, se excluyeron los trasplantes y enfermos en diálisis peritoneal y se exigió un cierto tiempo de permanencia en diálisis para entrar en el estudio.

La tabla II muestra la edad media, el tiempo medio de estancia en hemodiálisis, tiempo de uso de membrana de cuprofán y poliacrilonitrilo, así como los niveles de B2-M en sangre prediálisis, la velocidad de conducción motora en extremidad superior e inferior y la latencia motora en extremidad inferior. El tiempo en tratamiento con membrana de cuprofán es discretamente más bajo que el tiempo medio en diálisis, siendo el tiempo con AN 69 claramente inferior a los anteriores. Los niveles de B2-M están muy elevados, como corresponde a pacientes con insuficiencia renal terminal. En la figura 1 se expresa el tipo de membrana utilizada en el momento actual, con claro predominio para el cuprofán (80,7 %), seguido de lejos por el poliacrilonitrilo (12,3 %). La utilización del resto de las membranas puede considerarse irrelevante, ya que ninguna de ellas sobrepasa el 2,5 %.

**Tabla II.** Estadística descriptiva de las principales variables consideradas en el estudio (CU: cuprofán; Vcm: velocidad de conducción nerviosa; Lat: latencia distal; Ext: extremidad: Sup: superior; Inf: inferior). El tiempo se expresa en años

	n	Media $\pm$ DS	Rango
Edad	2.264	51,7 $\pm$ 13,8	6-86
Tiempo en HD	2.268	6,6 $\pm$ 2,9	3-22
Tiempo en CU	2.206	6,1 $\pm$ 2,8	0-18
Tiempo AN 69	361	1,8 $\pm$ 1,4	0-8
B2-M basal	644	45,5 $\pm$ 18,2	3-112
Vcm. ext. inf.	1.366	42,4 $\pm$ 6,5	16-68
Lat. ext. inf.	999	4,8 $\pm$ 1,8	2-18
Vcm. ext. sup.	104	42,9 $\pm$ 9,2	20-68

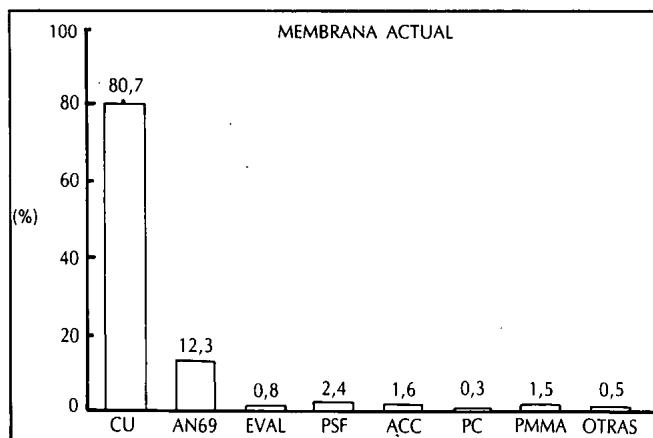


Fig. 1.—Tipo de membrana en el momento de la recogida de los datos. CU: Cuprofán; AN 69: Poliacrilonitrilo; EVAL: Etilvinilalcohol; PSF: Polisulfona; ACC: Acetato de celulosa; PC: Policarbonato, y PMMA: Polimetilmetacrilato.

La sintomatología clínica se resume en la tabla III. Existía STC en 261 casos (12 %) y en una proporción similar (13,5 %) dolor en cadera y lesiones osteolíticas periarticulares. La presencia de dolor a nivel de hombro y rodilla fue más frecuente (alrededor del 22 %). La asociación entre estas variables fue altamente significativa en todos los casos ( $p = 0,001$ ): STC y hombro doloroso ( $\chi^2 = 381,8$ ), STC y cadera dolorosa ( $\chi^2 = 111,1$ ), STC y rodilla dolorosa ( $\chi^2 = 152,0$ ), STC y lesiones osteolíticas ( $\chi^2 = 215,3$ ). El tiempo medio de aparición de dicha sintomatología varió entre  $6,5 \pm 3$  años para STC y  $4,6 \pm 3,3$  años

**Tabla III.** Resumen de la sintomatología clínica y tiempo de aparición de la misma

	n	%	Tiempo de aparición (años)
STC .....	261	12	$6,5 \pm 3$
Dolor cadera .....	290	13,5	$4,8 \pm 3,7$
Dolor hombro .....	486	22,2	$5,3 \pm 3,1$
Dolor rodilla .....	473	21,8	$4,6 \pm 3,3$
Lesiones osteolíticas (Rx) .....	264	13,7	—

**Tabla IV.** Matriz de correlación (r) entre el tiempo de aparición de las principales manifestaciones clínicas y tiempo en HD, niveles de B2-M y tiempo de tratamiento con diferentes membranas de diálisis (T: años; CU: cuprofán).

	T. HD	T. CU	T. AN 69	B2-M	T. STC	T. hombro	T. cadera
T. HD .....	1,0						
T. CU .....	0,88	1,0					
T. AN 69 .....	0,15	-0,24	1,0				
B2-M .....	0,14	0,09	-0,05	1,0			
T. STC .....	0,87	0,71	0,03	0,04	1,0		
T. hombro .....	0,86	0,73	-0,01	-0,02	0,84	1,0	
T. cadera .....	0,82	0,70	0,17	0,06	0,75	0,87	1,0
T. rodilla .....	0,82	0,68	-0,01	0,09	0,81	0,89	0,92

para la rodilla dolorosa. Como se muestra en la tabla IV, existía una asociación muy estrecha (valores del coeficiente de regresión lineal entre 0,75 y 0,92) y altamente significativa ( $p < 0,001$ ) en el tiempo de aparición de la sintomatología clínica. La correlación entre el tiempo de aparición de las manifestaciones clínicas y el tiempo de permanencia en hemodiálisis también fue altamente significativa ( $0,82 < r < 0,87$ ;  $p < 0,001$ ). Se observó una relación similar, aunque menos estrecha, con el tiempo de tratamiento con membrana de cuprofán ( $0,69 < r < 0,74$ ;  $p < 0,001$ ), pero esto seguramente está mediado por la alta correlación entre el tiempo de estancia en diálisis y el tiempo con membranas de cuprofán ( $r = 0,88$ ;  $p < 0,001$ ). No se evidenció correlación alguna entre velocidad de conducción nerviosa y latencia motora, ni entre estas variables y tiempo en diálisis, tiempo con diferentes membranas o tiempo de aparición de las manifestaciones clínicas. Los niveles de B2-M tampoco se relacionaron con ninguna de estas variables.

La prevalencia de STC, dolor articular en hombro, cadera, rodilla y la presencia de lesiones osteolíticas periarticulares fueron aumentando paulatinamente y de forma lineal a lo largo del tiempo en tratamiento sustitutivo (tabla V y fig. 2). Con respecto a la histología y a la detección de B2-M en líquido sinovial, la tabla VI muestra el porcentaje de positividad, su relación con el STC y la sensibilidad y especificidad de cada localización.

Se compararon los niveles de B2-M en sangre de acuerdo con la presencia o ausencia de STC, de dolor en hombro, rodilla, cadera y de lesiones osteolíticas radiológicas (tabla VII). Estos niveles fueron diferentes en pacientes con STC (50,4 vs. 44,1;  $p < 0,0003$ ), en presencia de lesiones articulares radiológicas (51,2 vs. 44,5;  $p < 0,001$ ) y con dolor en hombro (48,4 vs. 44,2;  $p < 0,01$ ), no alcanzando significación estadística la existencia de dolor en rodilla (47,6 vs. 44,4;  $p = 0,07$ ) ni en cadera (46,0 vs. 44,7;  $p = 0,56$ ).

Por último, se compararon, por medio de un análisis de covarianza ajustado por edad, sexo, tiempo en

**Tabla V.** Prevalencia de los principales síntomas clínicos aparecidos a lo largo del tiempo expresados en porcentaje. Todos estos parámetros clínicos aumentan su prevalencia con el tiempo en HD de forma lineal ( $p < 0,0001$ )

	Años en HD					$\chi^2$
	3-5	5-8	8-11	11-15	> de 15	
STC .....	4,0	11,0	22,5	39,9	21,4	211,3
Dolor hombro .....	12,8	22,4	33,9	47,2	42,9	136,8
Dolor cadera .....	8,3	13,7	20,1	28,5	25,0	64,3
Dolor rodilla .....	13,2	24,6	32,8	34,9	30,8	84,6
L. osteolíticas (Rx) .....	6,3	14,2	23,4	31,2	38,5	107,4

**Tabla VI.** Relación entre la presencia de síndrome del túnel carpiano y hallazgos histopatológicos de amiloidosis a diferentes niveles

	STC (+)	STC (-)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
B2-M L. sinovial (+) .....	2	3	100	66
B2-M L. sinovial (-) .....	0	6		
Biop. sinovial (+) .....	29	2	80	71
Biop. sinovial (-) .....	7	5		
Biop. grasa (+) .....	8	1	35	98
Biop. grasa (-) .....	15	56		
Biop. rectal (+) .....	5	0	45	100
Biop. rectal (-) .....	6	7		
Biop. piel (+) .....	1	0	9	100
Biop. piel (-) .....	10	3		

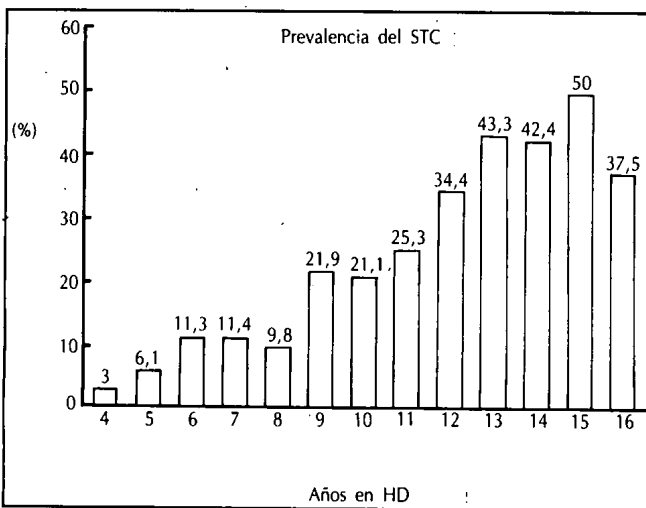


Fig. 2.—Prevalencia del síndrome del túnel carpal según tiempo de tratamiento en hemodiálisis.

HD y tiempo con cuprofán, los niveles de B2-M en sangre de acuerdo con la membrana actual utilizada (fig. 3). Como se observa en la figura, existen diferencias significativas entre los grupos ( $F = 4,65$ ;  $p < 0,001$ ), siendo importante ajustar por el tiempo en diálisis ( $F = 11,2$ ;  $p < 0,001$ ). Se obtienen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre cuprofán y AN 69, cuprofán y acetato de celulosa y cuprofán y polimetacrilato.

**Tabla VII.** Comparación de los niveles basales de B2-M (mg/l.) en pacientes sintomáticos (STC: síndrome del túnel carpiano; Rx: radiología).

	Presente	Ausente	p
STC .....	50,4 ± 13,1	44,1 ± 18,6	< 0,003
Dolor hombro .....	48,4 ± 17,5	44,2 ± 18,3	< 0,01
Dolor cadera .....	46,0 ± 18,4	44,7 ± 18,2	= 0,57
Dolor rodilla .....	47,5 ± 16,9	44,4 ± 18,5	= 0,056
L. osteolítica (Rx) .....	51,2 ± 15,7	44,5 ± 18,3	< 0,0001

**Discusión**

La amiloidosis asociada a la diálisis periódica ha quedado establecida como una complicación específica de esta modalidad de tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Aunque desde las primeras descripciones de este proceso se sugería su posible relación con el tiempo de permanencia de los enfermos en los programas de diálisis, ciertamente no existen muchos datos precisos relativos a la prevalencia real de este proceso. Sus manifestaciones clínicas, inicialmente localizadas, muestran un patrón bastante característico. Pero es preciso tener presente que disponemos de cierta evidencia, bastante fundamentada, referente a que la amiloidosis de la diálisis

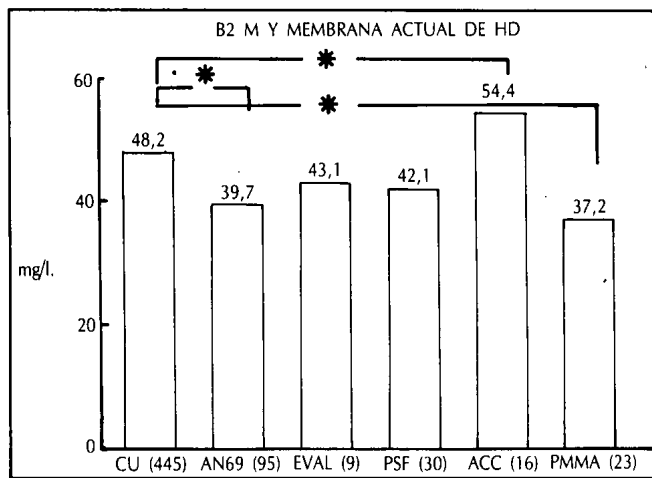


Fig. 3.—Niveles de B2-M en función de la membrana utilizada por los enfermos en el momento de la recogida de datos. Las siglas se corresponden con las de la figura 1 (\*:  $p < 0,05$ ).

puede adoptar una distribución sistémica<sup>14</sup>. Por tanto, es obvio el interés de realizar estudios epidemiológicos incluyendo un número significativo de pacientes, los cuales aporten datos de su prevalencia real, trascendencia y posibles asociaciones. Estos estudios tienen dos inconvenientes que eventualmente pueden matizar, incluso sesgar, los resultados. El primero de ellos consiste en el carácter retrospectivo obligado de los mismos por claras razones. El segundo, y quizá más inquietante, es el hecho de requerir un diseño multicéntrico, lo cual conlleva el error lógico de diferencias de criterio de valoración clínica de las manifestaciones. En cualquier caso, la información suministrada por este tipo de estudios es muy valiosa. Entre otras razones porque permite conocer la magnitud real del problema y, especialmente, porque proporciona un «senso abierto» o inicio de «banco de datos» sobre el que fundamentar futuros estudios genuinamente prospectivos para considerar problemas específicos.

Con estas ideas en mente se concibió el presente estudio, del que ya desde el análisis preliminar de los datos, expuestos en este primer trabajo, emergen ciertas consideraciones de interés. En efecto, la incidencia de STC en la población de enfermos dializados en nuestro país con más de tres años de permanencia en los programas es del orden del 12 %, muy parecida a la estimada por otros autores<sup>15, 16</sup>. Por otro lado, es interesante resaltar el hecho de que la prevalencia de este síndrome se aproxima bastante a la encontrada en las lesiones radiológicas sugestivas o compatibles con el depósito amiloide periarticular (13,7 %). Ello induce a pensar que ambos problemas tienen un mismo origen y sugiere el carácter sistémico, al menos multifocal, de este proceso. El amplio número de enfermos incluidos en el estudio clara-

mente reduce el posible error de muestreo y de juicio clínico de las manifestaciones.

La valoración de la sintomatología clínica subjetiva de los enfermos también aportó hallazgos dignos de considerar. Aunque la aparición de artralgias en los pacientes en hemodiálisis se debe a una vasta lista etiológica, su estrecha correlación con la existencia de STC y su asociación con lesiones radiológicas en otras localizaciones también sugiere que pudieran encuadrarse dentro del mismo proceso. En favor de ello está la circunstancia de su clara asociación en el tiempo de aparición, su carácter progresivo en cuanto a la extensión y sobre todo el alto porcentaje de positividad para amiloide en las biopsias sinoviales practicadas.

Quizá uno de los aspectos más interesantes a considerar, en una recopilación de datos como la que se pretende iniciar en este estudio, sea el intento de incorporar información relativa a los potenciales factores etiopatogénicos implicados. Ciertamente ello constituye un objetivo preferente de cara a sugerir estrategias de prevención o incluso de tratamiento, tanto más cuanto que la amiloidosis sistémica conlleva siempre un pronóstico desfavorable. En la actualidad se acepta que para la formación de la sustancia amiloide son necesarios dos factores fundamentales: una sustancia plasmática de naturaleza proteica que formaría parte de la estructura fibrilar amiloidea y la existencia de un estímulo inmunológico probablemente mediado o relacionado con las citoquinas. Desde las observaciones de Shirahama<sup>17</sup> y Geiyo<sup>6</sup> sabemos que el componente fundamental de este tipo particular de amiloide asociado a la diálisis es B2-M. Esta proteína plasmática se encuentra muy elevada en la sangre de los enfermos en diálisis como consecuencia del déficit de su catabolismo renal<sup>18</sup>. Actuaría pues, según la teoría de la amiloidogénesis de Glenner<sup>19</sup>, como el «precursor plasmático» necesario para el depósito fibrilar a nivel de los tejidos. En este sentido se encontró una relación estadísticamente significativa entre ciertos síntomas articulares y lesiones radiológicas con los niveles circulantes de B2-M. Además, los enfermos portadores de STC mostraron concentraciones circulantes de esta proteína significativamente elevadas respecto a los pacientes asintomáticos. Sin embargo, es muy posible que el factor tiempo en diálisis sea el determinante de estas diferencias, más que una auténtica relación etiopatogénica entre dichas variables, concretamente entre niveles absolutos de B2-M y STC. En razón de ello está el hallazgo del aumento de incidencia acumulativa de STC a medida que el tiempo de permanencia en diálisis se incrementa.

El segundo factor responsable del depósito amiloide, el estímulo inmunológico, se ha relacionado con fenómenos de biocompatibilidad de las membranas de los dializadores. De esta forma, algunos estudios

recientes<sup>20</sup> han documentado cierta evidencia en relación con la respuesta inmunológica ante el contacto de la sangre con diferentes membranas de diálisis. Además, se ha demostrado que las membranas menos biocompatibles inducen la generación de interleukinas<sup>21</sup> y otros mediadores leucocitarios<sup>22</sup>. Es claro que si la influencia de la naturaleza de la membrana, en cuanto a su biocompatibilidad, es relevante en la patogenia de este problema, dicha influencia se ejerce a través de un largo intervalo de tiempo. Por razones logísticas de tratamiento informático de los datos no hemos podido analizar todavía con detalle esta circunstancia, la cual será oportunamente comunicada en la próxima entrega de este estudio.

También es preciso considerar el efecto de las diferentes membranas o técnicas de depuración sanguínea en los niveles circulantes de B2-M. Ciertamente los datos disponibles en la literatura son conflictivos. En efecto, durante la sesión de diálisis la cinética de esta proteína es diferente en función de la permeabilidad y naturaleza de la membrana<sup>23</sup>. Sin embargo, algunos trabajos recientes<sup>24</sup> no muestran diferencias significativas en sus concentraciones basales en grupos de enfermos tratados con diferentes tipos de dializadores. Nosotros hemos constatado que las tasas circulantes prediálisis de B2-M varían en relación a la membrana que utilizaban los pacientes en el momento de la recogida de los datos. Este hecho tiene sólo un valor relativo por dos motivos. En primer lugar, porque la mayoría de los enfermos habían sido tratados previamente con un tipo diferente de dializador y el factor tiempo total de permanencia en diálisis es, por sí mismo, relevante. En segundo lugar, porque en algunos grupos el número de enfermos es pequeño para un análisis comparativo absolutamente estricto. No obstante, estos resultados preliminares van a ser reconsiderados desde otro punto de vista de tratamiento estadístico para tratar de esclarecer su verdadero significado.

El posible papel etiológico de la permeabilidad o biocompatibilidad de la membrana lleva consigo implicaciones con obvia trascendencia; por tanto, requiere una argumentación profunda y rigurosa en el contexto de las limitaciones propias de un estudio retrospectivo. Para ilustrar esta afirmación basta referir los casos descritos de amiloidosis compuesta por B2-M en pacientes tratados exclusivamente con dializadores de alta biocompatibilidad<sup>25</sup>; o más aún, en enfermos en diálisis peritoneal continua ambulatoria<sup>26</sup>, los cuales nunca habían sido hemodializados.

Ciertamente quedan muchos aspectos por considerar en la valoración de estos datos. Disponemos de una fuente de información valiosa sobre la que vamos a recabar, en un futuro próximo, otros detalles de interés. Sin duda, la prevalencia de síntomas en relación con la amiloidosis asociada a la hemodiálisis

en nuestro medio es más que suficiente para comprometerlos formalmente a seguir profundizando en su conocimiento.

## Bibliografía

1. Bardin T, Zingraff J, Kuntz D y Druke T: Dialysis related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1:151-154, 1986.
2. Warren DJ y Otieno LS: Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Postgrad Med J* 51:450-452, 1975.
3. Jain VK, Cestero RVM y Baum J: Carpal tunnel syndrome in patients undergoing hemodialysis. *JAMA* 242:2868-2869, 1979.
4. Charra B, Caemard E, Uzan M, Terrat JG, Vanel T y Laurent G: Carpal tunnel syndrome, shoulder pain and amyloid deposits in long-term haemodialysis patients. *Proc EDTA-ERA* 21:291-295, 1984.
5. Fenves AZ, Emmett M, White MG, Greenway G y Michaels DB: Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 7:130-134, 1986.
6. Geiyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS y Schmid K: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta$ 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129:701-706, 1985.
7. Spertini F, Wauters JP y Poulencas I: Carpal tunnel syndrome: A frequent, invalidating, long-term complication of chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 22:133-137, 1984.
8. Delmez JA, Holtmann B, Sicard GA, Goldberg AP y Harter HR: Peripheral nerve entrapment syndromes in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 30:118-123, 1982.
9. Kachel HG, Altmeyer P, Baldamus CA y Koch KM: Deposition of an amyloid-like substance as a possible complication of regular dialysis treatment. *Contrib Nephrol* 36:127-132, 1983.
10. Schwarz A, Keller F, Seyfert S, Pöll W, Molzahn M y Distler A: Carpal tunnel syndrome: A major complication in long-term hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 22:133-137, 1984.
11. Vandenbroucke JM, Jadoul M, Maldague B, Huaux JP, Noel H y Van Ypersele de Strihou C: Possible role of dialysis membrane characteristics in amyloid osteoarthropathy. *Lancet* 1:1210-1211, 1986.
12. BMDP Statistical Software: P-series. Berkeley, University Press, 1985.
13. Vallés M y García-García M: Informe anual del Registro de pacientes en diálisis y trasplante renal en España (1985). *Nefrología* 7 (Supl 2):15-21, 1987.
14. Campistol JM, López-Pedret J, Muñoz J, Solé M y Revert L: Amiloidosis del paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 7 (Supl 3):126-135, 1987.
15. Bardin T, Kuntz D, Zingraff J, Voicin MC, Zelmar A y Lansman J: Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hameodialysis. *Arthritis Rheum* 28:1052-1058, 1985.
16. Kuntz D, Naveau B, Bardin T, Druke T, Treves R y Drill A: Destructive spondyloarthropathy in hemodialyzed patients. *Arthritis Rheum* 27:369-375, 1984.
17. Shirahama T, Skinner M, Cohen AS, Geiyo F, Arakawa M, Suzuki M e Hirasawa Y: Histochemical and immunohistochemical characterization of amyloid associated with chronic hemodialysis as beta-2-microglobulin. *Lab Invest* 53:705-709, 1985.
18. Vicent C, Pozet N y Revillard J: Plasma  $\beta$ 2-microglobulin turn-over in renal insufficiency. *Acta Clin Belg* 35:2-13, 1980.



19. Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis. *N Engl J Med* 302:1283-1292, 1980.
20. Raji L: Cell mediated immunity in uremia. *Nefrología* 7 (Supl 3):35-37, 1987.
21. Giannhino F, Pozzato M, Landolfo S, Quarello F, Garetto A, Gangemi C, Giraudo G y Piccoli G: Interleukin-1 in hypersensitivity reactions during haemodialysis. *Proc EDTA-ERA* 22:192-195, 1985.
22. Hörl WH: Activation of granulocytes during hemodialysis: Effects of different dialyser membranes. *Nefrología* 7 (Supl 3):65-71, 1987.
23. Flöge J, Granolleras C, Bingel M, Deschodt G, Branger B, Oules R, Koch KM y Shaldon S:  $\beta$ 2-microglobulin kinetics during haemodialysis and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1:223-228, 1987.
24. Blumberg A y Bürgi W: Behavior of  $\beta$ 2-microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 27:245-249, 1987.
25. Chanard J, Lavaud S, Toupance O, Roujouleh H, Doco JB y Melin JP: Carpal tunnel syndrome in chronic haemodialysis patients: A criterion for membrane biocompatibility? *Nephrol Dial Transplant* (abstract) 1:105, 1986.
26. Ballardie F, Kerr DNS, Tennent G y Pepys M: Hemodialysis versus CAPD: Equal predisposition to amyloidosis? *Lancet* 1:795-796, 1986.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio cooperativo ha sido posible gracias a la colaboración entre HOSPAL, S. A., y la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGIA. La revista NEFROLOGÍA quiere expresar su reconocimiento por esta cooperación, al tiempo que manifiesta su decidida voluntad de proseguir en esta línea de actividad científica conjunta con la industria farmacéutica.