

Anemia secundaria a enfermedad adinámica-osteomalacia

Joaquín Manrique, Carolina Purroy, Fernanda Slon

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Nefrologia Sup Ext 2012;3(5):67-70

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11727

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente con anemia grave en el contexto histórico donde la exposición al aluminio es frecuente, ya sea por la calidad del agua de diálisis o por la toma de quelantes del fósforo con aluminio, y donde la combinación entre la resistencia al tratamiento con derivados eritropoyéticos y la enfermedad ósea adinámica están directamente relacionadas.

El interés del caso se basa en una causa de anemia rara en la actualidad, pero que tiene un tratamiento específico y eficaz.

CASO CLÍNICO

Paciente de 30 años de edad en programa de hemodiálisis crónica por enfermedad renal crónica estadio 5, secundaria a glomerulonefritis membrano-proliferativa, desde junio de 1989. Además, entre sus antecedentes personales presenta hipertensión arterial bien controlada y sin necesidad de tratamiento hipotensor y dislipemia en tratamiento con simvastatina. Asimismo, toma hierro oral, hidróxido de aluminio como quelante del fósforo y paracetamol de forma ocasional para dolores habituales como parte de la medicación actual. Se le administra eritropoyetina beta, 2000 U subcutáneas, una vez a la semana.

Inicialmente sigue un programa de diálisis peritoneal y en la actualidad está en hemodiálisis. Es portadora de catéter permanente por problemas de acceso vascular (disfunción de dos fístulas arteriovenosas internas (disfunción de dos fístulas arteriovenosas internas autólogas previas). La paciente había iniciado cinco años antes diálisis peritoneal, pero pasó a hemodiálisis tres meses antes por peritonitis de repetición.

En las visitas rutinarias de diálisis refiere cierta tendencia a la astenia crónica, que le permite, sin embargo, llevar una vida relativamente activa. Se encuentra aceptablemente adaptada a las sesiones de diálisis, sin presentar excesivas ganancias de peso, ya que mantiene una diuresis residual de aproximadamente 1 litro al día. De constitución obesa por una mala distribución de la grasa corporal, presenta obesidad abdominal secundaria a los corticoides recibidos previamente como tratamiento de su glomerulonefritis de base. El control de la presión arterial y las ganancias de peso entre sesiones de diálisis son adecuados. El acceso vascular funciona correctamente sin complicaciones derivadas de su uso.

En sus analíticas habituales presenta, desde el inicio de la hemodiálisis, anemia con hemoglobina (Hb) no superior a 9,5 g/dl, con volumen corpuscular medio (VCM) y Hb corpuscular media normales; el metabolismo férrico es adecuado, ya que se encuentra tomando suplementos de hierro orales. No presenta hiperparatiroidismo secundario importante (hormona paratiroidea [PTH] 160 pg/ml), sin embargo, tiene dificultades para el cumplimiento de la dieta, por lo que, en el contexto histórico en el que se presenta el caso y debido a su hiperfosfatemia, se opta por el tratamiento con hidróxido de aluminio (ya desde antes de iniciar hemodiálisis) tras fracasar con el tratamiento con quelantes del calcio, obteniéndose un control razonable del fósforo (fósforo habitual < 6,0 mg/dl).

A los 16 meses de su inicio en hemodiálisis, pasa por consulta por presentar astenia progresiva con malestar general y pérdida de apetito. En las diferentes valoraciones realizadas, únicamente presenta molestias articulares inespecíficas en manos y extremidades, más acusadas con los movimientos y que mejoran con el reposo. No había presentado fiebre ni signos inflamatorios sugestivos de artritis, osteomielitis o artropatía gotosa. En el resto de la anamnesis, la paciente no muestra ningún tipo de clínica cardiorrespiratoria, no refiere dolor ni clínica digestiva, y no hay evidencia de melenas, metrorragia ni otros síntomas que orienten hacia pérdidas sanguíneas de cualquier origen. La paciente refiere una clara disminución de la ingesta derivada de hiporexia y cierta sensación de disgeusia, pero no evidencia cambios de peso reseñables. No presenta clínica que oriente a patología neoplásica subyacente, adenopatías ni otras alteraciones relevantes.

caso clínico

En la exploración física presentaba palidez cutáneo-mucosa y constitución obesa, ya comentada. No se objetivan edemas, ingurgitación yugular ni otros datos compatibles con insuficiencia cardíaca. Desde dos semanas antes de la consulta actual, llama la atención una tendencia a la hipotensión (cifras por debajo de 110/70 mmHg), acompañada de discreta taquicardia que no presentaba previamente (su frecuencia cardíaca en reposo era de 85-90 lat/min, cuando la habitual era de 70 lat/min). Desde al menos 2 a 3 semanas antes de la consulta actual, empieza a presentar mala tolerancia a las sesiones de diálisis, con hipotensiones frecuentes a pesar de ganancias de peso adecuadas (menos de 1,5 kg) entre sesiones. Por último, destaca un dolor a la palpación en dedos de manos y con los movimientos en rodillas y hombros.

Se realiza un estudio general, que incluye radiografía de tórax que muestra cardiomegalia y un electrocardiograma con hipertrofia ventricular izquierda. Como presenta dolores óseos, se decide la realización de radiografías óseas, que muestran signos de reabsorción subperióstica.

En la analítica realizada, llama la atención la presencia de una anemia grave (Hb 6,7 g/dl; hematocrito [Hto] 19,2%), con tendencia a la macrocitosis (VCM 99) y con ferritina de 175 ng/ml, índice de saturación de transferrina (IST) de 28% y una discreta elevación de la velocidad de sedimentación globular (25 en la primera hora). La fórmula leucocitaria y las plaquetas resultan normales. Presenta calcio 10,5 mg/dl, fósforo 6,2 mg/dl, PTH de 105 pg/ml y fosfatasa alcalina (FA) 375 U/l. Tanto el proteinograma como el estudio inmunológico realizado (complemento, ANA) resultan normales. Las enzimas hepáticas, la coagulación y la creatinina-fosfoquinasa (CPK) también. El estudio general se completa con hormonas tiroideas y pH que resultan normales.

Con estos hallazgos se suspende el tratamiento con simvastatina (a pesar de tener una CPK dentro de límites normales, en ese momento se trató de evitar cualquier medicación que pudiera contribuir al cuadro), y se inicia tratamiento con

vitamina D activa (calcitriol) en un intento de mejorar la sintomatología y los signos de afectación ósea. Junto con ello, se transfunden hemoderivados y se aumenta la dosis de eritropoyetina (3000 U/sesión de diálisis).

A pesar del tratamiento instaurado, a las cuatro semanas la anemia no experimenta mejoría y se siguen aumentando las dosis de eritropoyetina. Se le considera resistente a esta por requerimientos muy elevados semanales para su superficie corporal (índice de resistencia a la eritropoyetina superior a 25 U/kg/g/dl).

A las pocas semanas, la paciente desarrolla sintomatología compatible con miopatía proximal y dificultad para la deambulación, con dolores óseos principalmente en rodillas y tobillos. Se repiten las radiografías simples de manos y extremidades inferiores, que muestran imágenes osteolíticas en epífisis inferior de tibia y peroné. Con la sospecha de afectación ósea por aluminio, se suspende el tratamiento con hidróxido de aluminio (a los 20 meses, sustituyéndolo por carbonato cálcico) y, a pesar de no poder cuantificar aluminio en sangre, se decide iniciar de manera empírica tratamiento con deferoxamina mesilato.

A los 6 meses se objetiva una mejoría clínica, junto con una estabilización de las cifras de Hb (pasa de alrededor de 6,5-7 g/dl a 9 g/dl), por lo que se decide suspender el tratamiento con deferoxamina, ya que su uso en insuficiencia renal grave es complejo y requiere monitorización estrecha por sus efectos secundarios potenciales (visuales, auditivos) y por las dificultades que presenta su administración endovenosa.

A pesar de la mejoría inicial, tras la supresión de la deferoxamina reaparece la sintomatología osteoarticular, por lo que se realiza biopsia ósea (coxal) por sospecha de excesiva exposición al aluminio. En ese momento, la paciente presenta Hb 6,8 g/dl, Hto 19%, calcio 9,9 mg/dl, fósforo 5,8 mg/dl, AL 493 U/l, hierro 100 mg/dl, ferritina 175 mg/dl e IST 47% (ver resumen de la analítica en la tabla 1).

Tabla 1. Evolución de la analítica del paciente en el tiempo

	Hb (g/dl)	Hto (%)	Calcio (g/dl)	Fósforo (g/dl)	FA (U/l)	PTH (pg/ml)	EPO (U/sem)	Comentarios
Basal	10,9	33,2	8,2	8,6	195	160	2000	Hemodiálisis
+ 16 m	6,7	19,2	10,5	6,2	375	105	9000	Se suspende simvastatina. Inicia calcitriol. Aumenta EPO
+ 20 m	7,6	23,2	10,6	6,1	400		12.000	Momento de la primera biopsia
+ 24 m	7,4	22,6	10,5	5,6	359	70	12.000	Se suspende hidróxido de aluminio. Inicia deferoxamina mesilato
+ 30 m	9	28,1	10,1	5,7	356		9000	Se suspende deferoxamina mesilato
+ 32 m	6,8	19,1	9,9	5,8	493		9000	Biopsia ósea. Reinicio deferoxamina mesilato
+ 36 m	9,2	30,1	9,8	5,7	250	105	2000	Continúa con deferoxamina mesilato

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; FA: fosfatasa alcalina; PTH: hormona paratiroidea; EPO: dosis de rHuEPO.

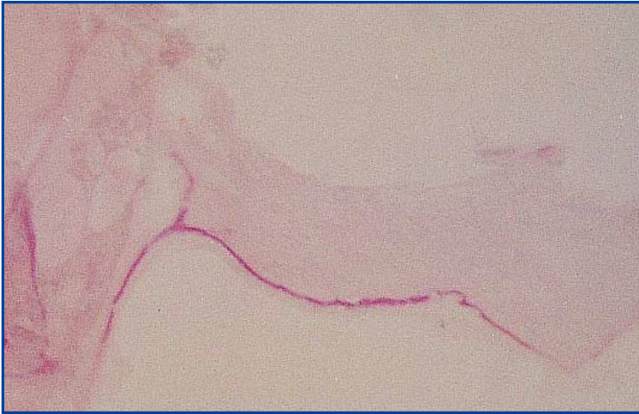


Figura 1. Hueso esponjoso con depósito de aluminio.

Hueso esponjoso con depósito de aluminio en la superficie de las trabéculas óseas, entre el hueso mineralizado y el depósito de osteoide (línea rosa fuerte). Escasa actividad osteoblástica, presente únicamente en las trabéculas que presentan bandas de osteoide cúbicos. Escasa actividad osteoclástica. En el marcaje con tetraciclinas, la distribución es en prácticamente todas las trabéculas pero no en toda la superficie; coinciden las áreas de doble banda del marcaje con tetraciclina con las áreas donde no se deposita aluminio. Compatible con osteomalacia por depósito de aluminio.

La biopsia ósea muestra depósito de aluminio en la superficie de las trabéculas óseas, entre el hueso mineralizado y el depósito de osteoide en la tinción con ácido auríntrico. No se observa depósito de aluminio en el interior de las trabéculas óseas; todo ello es compatible con osteomalacia por depósito de aluminio (figura 1).

Se decide reintroducir deferoxamina mesilato 6 g/semana a largo plazo, con controles analíticos y visitas mensuales. El tratamiento se mantiene durante un año, observándose una mejoría del cuadro clínico, paralelamente a la recuperación de la anemia y la disminución de las dosis de eritropoyetina hasta sus 2000 U/semanales iniciales. A los dos años de la biopsia ósea se repite la biopsia, observándose recuperación del hueso y desaparición del aluminio.

Actualmente la paciente se encuentra trasplantada de donante cadáver, con un injerto funcionante de más de 15 años. Presenta molestias osteoarticulares crónicas, de características diferentes a las que presentó correspondientes al caso, y que se pueden justificar por el uso crónico de esteroides, edad, sexo, insuficiencia renal de larga evolución y la enfermedad ósea adinámica/osteomalacia descrita.

DISCUSIÓN

La toxicidad por aluminio fue un problema grave de las unidades de hemodiálisis. La primera vez que se relacionó el aluminio con toxicidad en pacientes en hemodiálisis fue en

1976, y este metal ha estado implicado en la anemia microcítica sin déficit de hierro¹.

Presentamos un caso histórico de una paciente con anemia resistente a la eritropoyetina y enfermedad ósea adinámica secundaria al depósito de aluminio, una entidad frecuente en las unidades de hemodiálisis hace años, pero que no se observa en la actualidad gracias a los sofisticados métodos de depuración del agua de las unidades de hemodiálisis y al abandono casi total del uso de quelantes del fósforo basados en el aluminio^{2,3}.

La sintomatología osteomuscular típica de la enfermedad de bajo remodelado es el dolor a nivel de parrilla costal, hombros y pelvis, así como un incremento en la susceptibilidad a las fracturas óseas, pero la intoxicación por aluminio puede producir, además, sintomatología en el sistema nervioso central y miopatía proximal; además, también puede contribuir al agravamiento de la anemia y ser refractaria al tratamiento con eritropoyetina⁴. Según una revisión del año 1989, en el diagnóstico de la intoxicación aluminica, junto a la sospecha clínica, los marcadores bioquímicos directos e indirectos desempeñan un papel fundamental en su diagnóstico. Los aumentos de calcio sérico espontáneos o secundarios a la utilización de calcio o derivados de la vitamina D, y los niveles de PTH y FA inadecuadamente bajos para lo que cabría esperar en pacientes con hiperparatiroidismo secundario, podían orientar hacia la acumulación de aluminio⁴.

A finales de los años noventa se realizaron muchos esfuerzos para disminuir las fuentes de exposición al aluminio, consiguiendo disminuir su incidencia de manera muy importante. La enfermedad ósea por aluminio fue un problema importante y las series históricas recogían datos muy heterogéneos, llegando a publicar afectaciones de hasta un 60% de los pacientes en tratamiento sustitutivo. El aluminio es/era el principal responsable de la osteomalacia en los enfermos en hemodiálisis. Puede observarse en las diferentes series que esta enfermedad está, casi invariablemente, asociada a grandes depósitos de aluminio en el frente de mineralización. El aluminio está directamente relacionado con el bajo remodelado y el déficit de mineralización, pudiendo inducir cambios por dos caminos patogénicos: directamente, inhibiendo la formación de matriz y la mineralización, o indirectamente, deprimiendo la función paratiroidea. El aluminio sérico basal y el test de la deferoxamina (DFO) son los métodos no invasivos más utilizados para el diagnóstico de sobrecarga tisular de aluminio⁴. La administración de deferoxamina, cuya afinidad por el aluminio es superior al de la transferrina, permitía, dadas las características del complejo aluminio-DFO, un importante aumento del aluminio ultrafiltrable y, por lo tanto, una mayor eficacia de la diálisis en lo referente a la movilización del aluminio, considerándose el tratamiento de elección⁵.

La resistencia a la eritropoyetina asociada a la enfermedad ósea adinámica en el contexto del depósito de aluminio puede mejorar con la deferoxamina u otras estrategias

caso clínico

descritas para la eliminación del aluminio del organismo y en concreto del hueso, previniendo la anemia secundaria y mejorando significativamente la clínica ósea y la histología mineral.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

CONCEPTOS CLAVE

- La enfermedad de bajo remodelado secundaria a la intoxicación por aluminio puede agravar la anemia asociada a la insuficiencia renal y ser refractaria al tratamiento con derivados eritropoyéticos.
- La toxicidad por aluminio fue un problema grave de las unidades de hemodiálisis que no se observa en la actualidad, gracias a los métodos de depuración del agua y al abandono casi total del uso de quelantes del fósforo basados en el aluminio.
- El tratamiento con deferoxamina se ha mostrado eficaz en la intoxicación por aluminio y, secundariamente, en la anemia resistente al tratamiento con eritropoyetina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arenas MD, Malek T, Gil TM, Moledous A, Núñez C, Álvarez-U de F. Uso de captosres alumínicos en hemodiálisis en la era del agua ultrapura. *Nefrología* 2008;28(2):168-73.
2. Malluche H, Ritz E, Lang HP, Kutschera J, Hodgson M, Seiffert U, et al. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1976;9:355-62.
3. Mora C, Navarro JF. Enfermedad ósea adinámica e hipoparatiroidismo relativo en la uremia. *Nefrología* 2001;21:26-40.
4. Mazzuchi N, Cannata JB. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación alumínica. Revisión y perspectivas. *Nefrología* 1989;9:15-9.
5. Jarava C, Armas JR, Palma A. Aluminio y enfermedad ósea urémica. Utilidad diagnóstica del aluminio sérico y del test de la deferoxamina (DFO). *Nefrología* 2001;21:174-81.