



## Revisión

# Amiloidosis asociada a hemodiálisis: revisión de sus aspectos etiopatogénicos

José Bohórquez Rivero  <sup>1</sup>, Diego Sánchez Martínez <sup>1</sup>, Mónica Brieua-Deulofeut <sup>1</sup>, José Sáenz López <sup>1</sup>, José Restom Arrieta <sup>1</sup> y Emilio Abuabara Franco <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación GIBACUS, Universidad del Sinú, Escuela de Medicina, seccional Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>2</sup>Clínica Estríos, Cartagena de Indias, Colombia.

**Cómo citar:** Bohórquez-Rivero J, Sánchez-Martínez D, Brieua- Deulofeut M, Sáenz-López J, Restom-Arrieta J, Abuabara-Franco E. Amiloidosis Asociada a Hemodiálisis: Revisión etiopatogénicos. Rev. Colomb. Nefrol. 2021 8(2), e511. <https://doi.org/10.22265/acnef.8.2.511>

## Resumen

La amiloidosis constituye una complicación importante en los pacientes con enfermedad renal crónica que son sometidos a hemodiálisis durante extensos periodos de tiempo. Al igual que en otras amiloidosis sistémicas, en la amiloidosis asociada a hemodiálisis intervienen diferentes sustancias, algunas de ellas de carácter fibrilar, como la  $\beta$ 2-microglobulina, la cual representa una de las proteínas de mayor relevancia dada su implicación etiopatogénica. A pesar de que las técnicas de hemodiálisis han sido mejoradas con el paso de los años, dicha entidad continúa siendo una complicación relativamente frecuente; tal es que se puede presentar hasta en el 80 % de los pacientes con hemodiálisis prolongadas. Por lo tanto, se hizo imprescindible realizar una revisión narrativa partiendo de la literatura científica disponible en las diferentes bases de datos, con el objetivo de contribuir a mejorar y actualizar el conocimiento del médico en dicho tópico; al abarcar desde los aspectos generales y su fisiopatología, hasta su presentación clínica, diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** amiloidosis, enfermedad renal crónica, hemodiálisis, complicaciones,  $\beta$ 2-microglobulina, articulaciones.

### Recibido:

28/Ago/2020

### Aceptado:

28/Oct/2020

### Publicado:

19/Mar/2021

✉ **Correspondencia:** Universidad del Sinú, seccional Cartagena, Tv. 54 #41-117, Santillana, Cartagena de Indias, Colombia, [josejbohorquez@gmail.com](mailto:josejbohorquez@gmail.com)



---

# Hemodialysis-Associated Amyloidosis: Review of its etiopathogenic aspects

---

## Abstract

Amyloidosis is a major complication in patients with chronic kidney disease who undergo hemodialysis for long periods of time. As in other systemic amyloidosis, different substances are involved in amyloidosis associated with different substances, some of them fibrillar in nature, such as  $\beta$ 2-microglobulin, which represents one of the most relevant proteins given its etiopathogenic involvement. Despite the fact that hemodialysis techniques have been improved over the years, this entity continues to be a frequent complication; such is that it can occur in up to 80 % of patients with prolonged hemodialysis. Therefore, it was essential to carry out a narrative review based on the scientific literature available in the different databases with the aim of contributing to improve and update the doctor's knowledge on this topic; ranging from the general aspects and its pathophysiology, to its clinical presentation, diagnosis, and treatment.

**Keywords:** Amyloidosis, Chronic Kidney Disease, Renal Dialysis, Complications,  $\beta$ 2-Microglobulin, joint.

---

## Introducción

El término amiloidosis hace alusión a un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por el depósito extracelular de proteínas insolubles, las cuales poseen una estructura fibrilar (como resultado de su plegamiento anormal) compuesta de subunidades de bajo peso molecular, comprendidas entre 5 y 25 kD. Dicha afección es más común en la población masculina y sus manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado [1-3].

Existen aproximadamente 25 proteínas con capacidad de formar fibrillas amiloides; sin embargo, los tipos más comunes son: amiloidosis asociada a inmunoglobulinas de cadenas ligeras (AL), la cual se relaciona con la aparición de mieloma y gammapatía monoclonal de significado incierto; amiloidosis asociada a inmunoglobulinas de cadenas pesadas (AH), que al igual que la anterior se ve implicada en la aparición de gammapatías monoclonales; otras proteínas ligadas a la aparición de amiloidosis son la transtiretina (TTR), la cual afecta al corazón y al sistema nervioso; el amiloide sérico (AA), el cual contribuye a la aparición de enfermedades reumáticas, espondilitis anquilosante, síndromes autoinflamatorios, entre

otras; y por último la proteína que nos compete en este apartado, la  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2M), la cual se asocia directamente a hemodiálisis crónica [4–6].

La amiloidosis asociada a hemodiálisis (AAH) se dió a conocer por primera vez en 1975, como causa del síndrome de túnel carpiano en pacientes hemodializados. Posteriormente, en 1980 fueron identificados los depósitos de amiloide en el líquido sinovial y, cinco años más tarde, fue documentada la  $\beta$ 2M como el principal componente proteico de este amiloide [7,8].

Con el transcurrir de los años, las técnicas de hemodiálisis han sido mejoradas; sin embargo, hasta el 80 % de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), hemodializados por un lapso de aproximadamente 10-15 años, pueden presentar esta complicación [6].

Los hallazgos clínicos más frecuentes asociados a amiloidosis por  $\beta$ 2M reflejan compromiso osteoarticular, el cual afecta generalmente a grandes articulaciones como hombros, caderas y rodillas. Específicamente, dicha condición se caracteriza por la pre-

sencia de síndrome del túnel carpiano, hombro doloroso, espondiloartropatía destructiva y quistes óseos, los cuales pueden causar fracturas patológicas y artropatías.

Estas afecciones pueden dar origen a un derrame de líquido no inflamatorio en el que se puede detectar la presencia de  $\beta$ 2M [6, 9]. Una vez que se sospeche de esta afección se debe identificar el lugar donde se encuentra el depósito amiloide y finalmente evaluar su extensión [9].

El manejo inicial es sintomático, dependiendo de la articulación que se encuentre afectada; no obstante, el tratamiento de elección en estos pacientes es el trasplante renal. La restauración de la función renal a través de este método hace que los depósitos de  $\beta$ 2M se reduzcan, deteniendo así el progreso de la enfermedad y mejorando significativamente los síntomas asociados a ella [10–12].

## Metodología

Se realizó una revisión narrativa a partir de la literatura científica encontrada en las bases de datos PubMed, Science Direct, Clinical Key, Scopus, Springer Link, Uptodate y en el motor de búsqueda Google Scholar, utilizando las palabras claves.

---

**El manejo inicial es sintomático,  
dependiendo de la articulación que  
se encuentre afectada**

---

La recolección de la información se realizó entre el 17 de julio y el 7 de agosto del 2020. Se identificaron un total de 94 artículos entre originales, reportes de caso, series de casos, artículos de revisión y editoriales en idioma español e inglés. Seguidamente, se revisaron los resúmenes de forma separada e independiente y se seleccionaron 51 artículos que se ajustaban a las exigencias del objetivo del artículo. Por último, se extrajeron las publicaciones en texto completo para su revisión.

## Fisiopatología

En la AAH, la  $\beta 2M$  es el componente principal de la fibrilla de amiloide. La  $\beta 2M$  es un componente proteico que forma parte del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I [13, 14]. Más del 95 % de la  $\beta 2M$  circulante es eliminada mediante el filtrado glomerular (FG) y, posteriormente, una parte importante es reabsorbida y degradada en el túbulo proximal; por lo tanto, los niveles de dicha proteína aumentan en el marco de ERC y hemodiálisis [15]. En otras palabras, la tasa de filtrado glomerular (TFG) juega un papel importante en la retención de  $\beta 2M$ , dado que bajo el contexto de un FG insuficiente, se incrementan los niveles circulantes de  $\beta 2M$ , aproximadamente 50 veces más que en las personas con función renal normal [16]. Además, en los pacientes que son sometidos a hemodiálisis (en especial las de bajo flujo), se observa un aumento de los niveles  $\beta 2M$  sérico, ya que sus membranas tienen poros pequeños y no permiten la filtración de la  $\beta 2M$  [15].

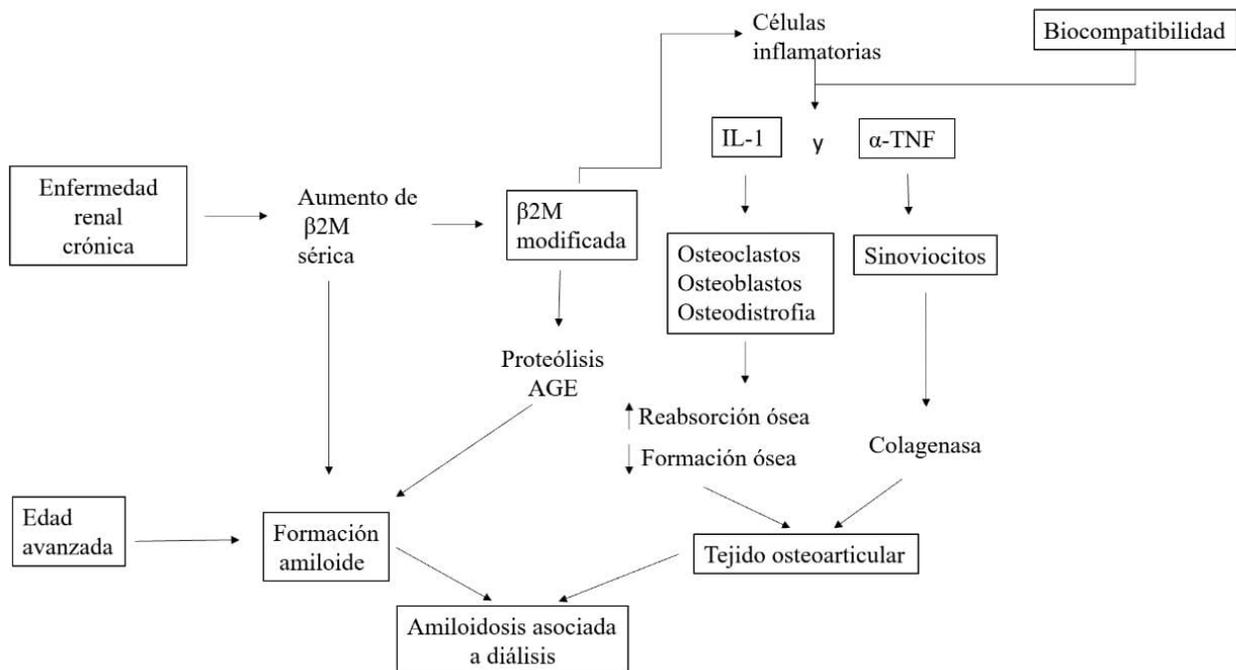
El mecanismo de la génesis de la AAH es intrincado. Hoy por hoy, se sabe que el solo incremento de los niveles plasmáticos de  $\beta 2M$  no constituye la causa más importante de la patogenia de la AAH. En este sentido, se han descrito numerosos factores que culminan en la modificación de la estructura de las moléculas de  $\beta 2M$ , confiriéndoles una mayor capacidad amiloidogénica; este hecho, aunado a la participación de mediadores proinflamatorios que resultan de la hemodiálisis y los fenómenos degenerativos por la edad, constituyen los principales factores que favorecen el depósito de esta proteína y perpetúan el desarrollo de la AAH [8, 16].

### **Los GAG, como el heparán sulfato y el queratán sulfato, pueden incentivar el plegamiento de las proteínas precursoras de amiloide**

Dentro de los mecanismos que intervienen en el proceso de modificación de la  $\beta 2M$ , resaltan: el clivaje específico por lisina, la desaminación que conlleva a la formación de la llamada forma «novel» de la  $\beta 2M$ , los cambios producidos por los productos finales de la glicosilación y la acción de las especies reactivas de oxígeno.

En la patogenia del proceso se ha contemplado un tropismo especial de la  $\beta 2M$  por las estructuras osteoarticulares. Del mismo modo, se ha evidenciado una alta afinidad entre la  $\beta 2M$  y el colágeno, el cual es muy abundante en estos tejidos, lo que ofrece una explicación de por qué dichas estructuras se ven afectadas comúnmente.

Una vez establecida la proteína a ese nivel, es capaz de interferir con el proceso de remodelado óseo, el cual ya se halla alterado por la ERC y que le confiere una elevada actividad enzimática. De modo que la  $\beta 2M$  circulante, una vez modificada, actúa como una molécula quimioatrayente y puede estimular la síntesis de citocinas proinflamatorias por los macrófagos, tales como: IL-1B, IL-6, TNF- $\alpha$ , que van a generar un incremento de la reabsorción y una disminución de la formación ósea. Dichas citoquinas también son capaces de impulsar tanto la síntesis local de  $\beta 2M$  como la producción de colagenasa por parte de las células sinoviales o sinoviocitos, facilitando con ella la reabsorción ósea y la destrucción de los tejidos blandos. Como resultado de este proceso, se produce un aumento local de citoquinas y células inflamatorias, las cuales junto al elevado contenido en colágeno del tejido óseo reabsorbido van a perpetuar la formación y el depósito de la  $\beta 2M$ ; es decir, se forma un círculo vicioso fisiopatológico [8, 17, 18] (figura 1).



**Figura 1.** Fisiopatología y factores involucrados en la génesis de la AAH

**Fuente:** elaboración con base en Monge *et al.* [18].

Existen otros factores que se han visto involucrados en la formación de las fibrillas amiloides, como lo son: los glucosaminoglicanos (GAG), los proteoglicanos (PG) y la apolipoproteína E (Apo E), los cuales se han encontrado en estudios histológicos [19].

Los GAG, como el heparán sulfato y el queratán sulfato, pueden incentivar el plegamiento de las proteínas precursoras de amiloide y por esta razón se considera su participación en la formación de las fibrillas amiloides [8]; además, se ha observado que el cartílago altamente rico en GAG y PG está relacionado con la deposición más temprana de fibrillas amiloides de  $\beta$ 2M [16].

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la AAH por  $\beta$ 2M son principalmente de tipo osteoarticular [9, 20]. El síndrome del túnel carpiano es una de las primeras manifestaciones clínicas observadas en el 74 % de los pacientes, este es causado por la compresión del nervio mediano debido a los depósitos de amiloide; se desarrolla frecuentemente entre los 10 a 15 años posteriores del inicio de las hemodiálisis (aunque se ha observado que se puede presentar antes) y alcanza una prevalencia de casi el 100 % a los 20 años de tratamiento [21, 22].

La artropatía amiloide también se encuentra en la mayoría de los pacientes sometidos a hemodiálisis prolongadas, esta tiene una aparición más tardía y afecta articulaciones como: hombros, rodillas, caderas, muñecas y pequeñas articulaciones de la mano causando: edema, calor y rubor local [21, 23, 24]. De igual forma, la AAH se asocia a enfermedades inflamatorias como: tenosinovitis crónica y hemartrosis, las cuales causan dolor y limitaciones en los movimientos al paciente [25, 26]. También se puede presentar espondiloartropatía destructiva, la cual puede afectar a cualquier disco vertebral, aunque de forma predominante afecta la parte inferior de la columna cervical [26, 27].

Los depósitos amiloides de  $\beta$ 2M dentro del hueso periarticular promueven la aparición de erosiones y quistes subcondrales que suelen aparecer en los huesos del carpo, acetábulo y en huesos largos, estas apariciones pueden inducir a fracturas patológicas, principalmente en el cuello femoral, las vértebras cervicales y el escafoides [21, 22].

Las afecciones extraarticulares son menos frecuentes y ocurren generalmente después de aproximadamente nueve años (o más) del inicio de la hemodiálisis. Los órganos más afectados son: el corazón en el 80 % de los casos; el tracto digestivo en el 78 % de los casos; el sistema respiratorio en el 59 % de los casos; el hígado y los riñones en un 41 % y un 33 % respectivamente, y en menor frecuencia el bazo, en un 5 % de los casos [13].

## Diagnóstico

La AAH exhibe un cuadro de difícil reconocimiento; por lo tanto, pasa inadvertida la mayoría de las veces. Se hace imprescindible que el clínico conozca esta condición, en aras de instaurar un diagnóstico precoz de la presencia o progresión de la AAH [28].

El diagnóstico de dicha entidad se basa en cuatro pilares fundamentales como son: la clínica, los laboratorios, los estudios de imágenes y la inmunohistoquímica.

### Diagnóstico clínico

Si bien el diagnóstico estándar de oro se basa en los hallazgos histológicos, estos no siempre están disponibles; por lo tanto, es indispensable conocer los indicadores clínicos que corresponden a las manifestaciones osteoarticulares previamente mencionadas, como el síndrome del túnel carpiano, los quistes óseos y la presencia de espondiloartropatía destructiva, y sospecharlos en los pacientes con hemodiálisis prolongadas [29]. Las articulaciones mayormente afectadas son la de los brazos y la escapulohumeral; y los huesos más afectados son los del carpo y los de la columna cervical. Dichos hallazgos individuales sin correlación clínica no son sugestivos de AAH, por lo que se deben complementar con otros estudios [30].

### Diagnóstico por imágenes

Existen signos radiológicos específicos que pueden orientar al clínico a sospechar de AAH [31]. Dentro de la radiografía se encuentra la presencia de quistes óseos periarticulares > 3 mm de diámetro en las muñecas y > 5 mm de diámetro en los hombros y las caderas [32,33]. Los quistes óseos aparecen como lesiones radiolúcidas con márgenes escleróticos delgados; en la radiografía convencional se ubican principalmente en los huesos de esqueleto axial, como son: cabeza humeral, huesos del carpo, falanges de las manos, cuello femoral, acetábulo, meseta tibial y radio distal [30].

En la ecografía articular se pueden evidenciar cápsulas articulares engrosadas en hombros y caderas, las cuales pueden indicar depósito de amiloide [28]. La ecografía de hombro puede mostrar engrosamiento e irregularidad del tendón supraespinoso y en la ecografía de cadera se puede evidenciar engrosamiento del ligamento capsular, especialmente en el ligamento iliofemoral, los cuales se pueden observar en forma de almohadilla [34].

La gammagrafía ósea puede ser un método útil de diagnóstico imagenológico, ya que en ella se pueden discriminar cambios en el metabolismo óseo, provocados por la acumulación de

depósitos amiloides en los sitios más frecuentes como: muñeca, rodilla, hombro y cadera. No obstante, las gammagrafías óseas convencionales con trazadores de pirofosfato y difosfonato no son específicas para la detección de depósitos de amiloides, por lo que se hace necesario utilizar nuevas técnicas de detección, como es la inyección de componentes amiloides P (SAP) para el aumento de la sensibilidad de dicha prueba [28].

La tomografía computarizada (TC) es fundamental para el diagnóstico diferencial y para descartar la posibilidad de una espondilodiscitis infecciosa, una complicación muy rara de AAH inducida por el depósito de amiloide  $\beta$ 2M en la médula espinal de los pacientes [30].

La tomografía por emisión de positrones (PET) permite identificar casos de inflamación intensa asociada a la formación rápida de depósitos osteoarticulares; además, permite identificar inflamación crónica en varias articulaciones grandes [35]. La ventaja de este método es que se pueden identificar los depósitos amiloides en fase temprana e instaurar a un tratamiento antiinflamatorio temprano, impactando en el curso de la enfermedad. La desventaja es la accesibilidad y la disponibilidad que brindan los centros de salud para realizar la PET [36].

## Diagnóstico por laboratorio

En un estudio de casos y controles con 150 pacientes, realizado por Naganuma *et al.* [37], compararon los niveles séricos de MMP-3 (metaloproteinasa-3) de 90 pacientes en hemodiálisis sin AAH versus una población de 60 pacientes con AAH (antes de la hemodiálisis), evidenciando que los niveles de MMP-3 fueron significativamente más altos en los pacientes en hemodiálisis con AAH que en los pacientes sin AAH (258,2 +/- 118,1 vs 201,5 +/- 98,4 pg/mL, P = 0,0017).

Del mismo modo, investigaron la relación entre los niveles séricos de MMP-3 y los parámetros clínicos importantes, incluidos la duración de la HD y la  $\beta$ 2M. Los niveles séricos de MMP-3 se correlacionaron significativamente con los niveles séricos de BMG ( $r = 0,197$ , P = 0,0164) y la duración de la HD ( $r = 0,168$ , P = 0,0427). Además, los niveles séricos de MMP-3 se correlacionaron significativamente con los niveles séricos de BMG en pacientes en hemodiálisis sin AAH ( $r = 0,341$ , P = 0,0012), pero no en pacientes en hemodiálisis con AAH. Por lo tanto, se especula que la producción y secreción de MMP-3 aumenta en pacientes hemodializados, lo que indica que puede ser estimulada por la acumulación de depósitos amiloides de la  $\beta$ 2M y AAH [37]. No obstante, la medición de MMP-3 no es un marcador altamente sensible de diagnóstico de AAH, debido a que se han encontrado niveles elevados de MMP-3 en pacientes en hemodiálisis de causa diferente a amiloidosis [38].

Un parámetro que es fundamental evaluar en estos pacientes es la  $\beta$ 2M propiamente dicha, esta es una proteína procedente del metabolismo final de la glicación avanzada (AGE- $\beta$ 2M). Como se mencionó previamente, su presencia induce la quimiotaxis de los monocitos y la liberación de citocinas proinflamatorias a través de la activación de los macrófagos, además conduce a la deposición de fibrillas de amiloide, principalmente en las articulaciones esqueléticas que afectan gravemente su funcionalidad [32, 39]. Su tasa de producción normal estimada varía entre 2 y 2,5 mg/kg/día, y su eliminación se realiza principalmente por FG [34]. Los niveles elevados de  $\beta$ 2M oscilan entre 30 y 50 mg/L y su acumulación se produce dado que su producción (potenciada por la inflamación) es mayor que su aclaramiento [30]; por lo tanto, los altos niveles circulantes  $\beta$ 2M no pueden ser eliminados por el mismo organismo [40, 41].

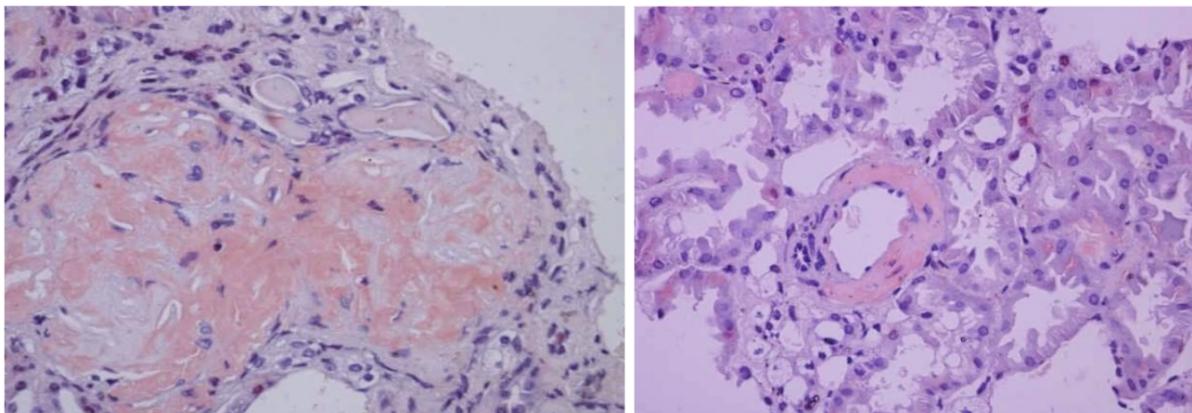
Otro parámetro para evaluar es el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), el cual corresponde a una citocina con actividad quimiotáctica para los monocitos en concentraciones muy bajas (0,1 a 10 pg/ml) e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias de los macrófagos, al contar con receptores en los tejidos sinoviales de pacientes con AAH y teniendo relevancia clínica en el papel inflamatorio que cursa la enfermedad [29].

## Diagnóstico por inmunohistoquímica

Histológicamente, los depósitos de amiloides comienzan antes de que los síntomas clínicos se hagan evidentes, por lo que los niveles de biomarcadores en plasma no son tan confiables como la inmunohistoquímica [33]. De acuerdo con las pautas de la iniciativa de calidad de resultados de la enfermedad renal de la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI), la biopsia de tejido es la prueba estándar de oro en el diagnóstico de AAH [30].

Una vez tomada la muestra, se procede al estudio histológico de la misma a través de métodos convencionales, como las tinciones con rojo congo, electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE), electroforesis en gel bidimensional y Western blot, los cuales arrojan como resultado positivo el dicromismo verde manzana bajo luz polarizada, los cuales son sugestivos de depósitos de  $\beta$ 2M [30, 31, 36] (figura 2 [42]). Desafortunadamente, este método es muy invasivo y es operador dependiente.

Cabe mencionar que los pacientes con AAH necesitan una vigilancia a corto y largo plazo; un seguimiento especializado cada seis meses y una evaluación de la tasa de progresión de la enfermedad [30].



**Figura 2.** Microscopía óptica. Depósitos amiloides glomerulares y perivasculares Rojo Congo positivos

**Fuente:** tomado de Aroca-Martínez *et al.* [42].

## Tratamiento de la AAH

Actualmente, no existe un tratamiento exacto para la AAH; por lo tanto, su tratamiento dependerá del órgano o articulación afectada, utilizando fármacos antiinflamatorios, medidas físicas o quirúrgicas.

En un estudio descriptivo, realizado por Piccoli *et al.* [43], los autores demostraron la efectividad del tratamiento con doxiciclina a dosis bajas (100 mg/día), con una mejora significativa del dolor osteoarticular en los pacientes; no obstante, el efecto atenuante de la doxiciclina sigue siendo un interrogante, dado que no está directamente relacionado con la desinflamación, sino que probablemente esté asociado a cambios estructurales amiloides o en la composición ósea [43].

En otro estudio de tipo transversal [44], los autores propusieron un sistema de puntuación que consistía en la introducción de cuatro variables, las cuales eran: poliartralgia y espondiloartropatía asociada a hemodiálisis con un puntaje de tres, dedos en gatillo y síndrome del túnel carpiano con un puntaje de dos. Se clasificó el puntaje en tres niveles: leve con un puntaje de 3-4, moderado con un puntaje de 5-7 y severo con un puntaje de 8-10. El objetivo de este estudio fue evaluar la gravedad de la AAH para brindar un tratamiento efectivo; sin embargo, dicho sistema requiere de más estudios que fortalezcan la evidencia [44].

El trasplante renal es la opción terapéutica preferida en pacientes con ERC terminal que presentan AAH, debido a que mejora los síntomas rápidamente [10, 45]. Este procedimiento se puede realizar por medio de dos técnicas: la laparoscopia y la cirugía abierta. Ambas técnicas

presentan complicaciones, índices de supervivencia y de rechazo del injerto similares; no obstante, la estancia hospitalaria, el dolor y el tiempo para retomar actividades diarias son menores en procedimientos laparoscópicos; por consiguiente, es la técnica más favorable para llevar a cabo la cirugía [46].

Por otro lado, la hemodiálisis es un tratamiento efectivo en pacientes con ERC; aun así, el uso prologando de esta técnica es la principal causa de amiloidosis por  $\beta 2M$  [23, 47]. Existen distintas modalidades de hemodiálisis que permiten una eliminación significativa de la  $\beta 2M$ , como es el caso de la hemodiálisis de alto flujo, la cual utiliza membranas permeables que facilitan la eliminación de solutos pequeños y medianos, postergando la aparición de amiloidosis; sin embargo, no es suficientemente útil como tratamiento cuando la amiloidosis ya está establecida. Por otro lado, la hemodiálisis convencional o de bajo flujo permite la eliminación de moléculas pequeñas como la úrea, pero la eliminación de moléculas medianas no es tan eficiente con esta técnica; por lo tanto, la hemodiálisis de alto flujo es más recomendada, ya que se asocia a una mayor supervivencia y retarda la aparición de manifestaciones clínicas en los pacientes [48–51].

## Conclusión

Los pacientes con ERC sometidos a hemodiálisis por periodos de tiempo prolongados son propensos a desarrollar depósitos de amiloide derivados de  $\beta 2M$ . Conocer las manifestaciones asociadas a la AAH le permite al clínico identificar y detener oportunamente el progreso de la enfermedad. Las anomalías que se presentan con mayor frecuencia y que deben generar alerta son: síndrome del túnel carpiano, hombro doloroso, tenosinovitis y espondiloartropatía, como resultado del depósito de proteína  $\beta 2M$  en los tejidos.

Cabe resaltar que el uso de membranas de alto flujo en los pacientes hemodializados ha disminuido sustancialmente la incidencia de amiloidosis por  $\beta 2M$ ; aun así, el diagnóstico de esta patología no debe ser olvidado. Instamos al personal de la salud a realizar un acompañamiento riguroso a aquellos pacientes que están o van a ser sometidos a hemodiálisis prolongadas, con el fin de atender de manera inmediata y prever los problemas inherentes de esta enfermedad.

## Consideraciones éticas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se realizaron conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con lo establecido por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki; que han seguido los protoco-

los de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo.

## Contribuciones de los autores

José Bohórquez Rivero: concepción y diseño del trabajo, búsqueda bibliográfica, redacción del manuscrito, revisión crítica, edición del manuscrito y aprobación para su versión final; Diego Sánchez Martínez: concepción y diseño del trabajo, búsqueda bibliográfica, redacción del manuscrito y aprobación para su versión final; Mónica Brieva Deulofeut: concepción y diseño del trabajo, búsqueda bibliográfica, redacción del manuscrito y aprobación para su versión final; José Sáenz López: concepción y diseño del trabajo, búsqueda bibliográfica, redacción del manuscrito y aprobación para su versión final; José Restom Arrieta: concepción y diseño del trabajo, búsqueda bibliográfica, redacción del manuscrito y aprobación para su versión final; Emilio Abuabara Franco: concepción y diseño del trabajo, búsqueda bibliográfica, redacción y revisión crítica del manuscrito y aprobación para su versión final.

## Financiamiento

Los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento para escribir el presente artículo.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés relacionado con el contenido del presente artículo.

## Referencias

- [1] Castillo-Velarde E. Amiloidosis Primaria. Rev. Fac. Med. Hum. 2019;19(3):81-5. DOI: <https://doi.org/10.25176/RFMH.v19i3.2151> ↑Ver página 2
- [2] Heininger D. Renal aspects of amyloidosis. Memo - Mag Eur Med Oncol. 2012;5(1):11-4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12254-012-0341-4> ↑Ver página 2
- [3] Nishi S, Alchi B, Imai N, Gejyo F. New advances in renal amyloidosis. Clin Exp Nephrol. 2008;12(2):93-101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10157-007-0008-3> ↑Ver página 2
- [4] Leung N. DSMA Renal Scan in Cardiac Amyloidosis: Are We Missing Something? Mayo Clin Proc. 2019;94(6):936-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.04.017> ↑Ver página 3

- [5] Takahashi N, Glockner J, Howe BM, Hartman RP, Kawashima A. Taxonomy and imaging manifestations of systemic amyloidosis. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(3):597-612. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2015.12.012> ↑Ver página 3
- [6] Magro-Checa C, Rosales-Alexander JL, Salvatierra J, Raya-Álvarez E. Amyloidosis. *Med.* 2013;11(34):2065-75. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70581-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70581-X) ↑Ver página 3
- [7] Röcken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch.* 2002;440(2):111-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-001-0582-9> ↑Ver página 3
- [8] Gejyo F. Clinical and pathogenic factors in dialysis-related amyloidosis: Current research findings. *Osteoporos Int.* 1997;7(Suppl. 3). DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03194372> ↑Ver páginas 3, 4, 5, 6
- [9] Irigoyen-Oyarzábal MV, López-Lasanta M, Ureña-Garnica I, Fernández- Nebro A. Amyloidosis. *Med.* 2009;10(33):2185-91. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(09\)71069-8](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(09)71069-8) ↑Ver páginas 3, 6
- [10] Taffel MT, Nikolaidis P, Beland MD, Blaufox MD, Dogra VS, Goldfarb S, *et al.* ACR Appropriateness Criteria Renal Transplant Dysfunction. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5s):S272-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.02.034> ↑Ver páginas 3, 10
- [11] Sarac E. Treatment of peripheral neuropathy associated with dialysis related amyloidosis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):A94. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S84784> ↑Ver página 3
- [12] Santoro A, Mancini E, Bolzani R, Boggi R, Cagnoli L, Francioso A, *et al.* The effect of on-line high-flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):507-18. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.05.011> ↑Ver página 3
- [13] Gupta N, Kaur H, Wajid S. Renal amyloidosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Protoplasma.* 2020;257:1259-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00709-020-01513-0> ↑Ver páginas 4, 6
- [14] Liu C, Sawaya M, Eisenberg D.  $\beta$ 2-microglobulin forms three-dimensional domain-swapped amyloid fibrils with disulfide linkages. *Nat Struct Mol Biol.* 2011;18:49-55. DOI: <https://doi.org/10.1038/nsmb.1948> ↑Ver página 4
- [15] Morris AD, Smith RN, Stone JR. The pathology and changing epidemiology amyloidosis of dialysis-related Cardiovasc cardiac Pathol. beta-2 microglobulin 2019;42:30-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2019.05.002> ↑Ver página 4

- [16] Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I, Naiki H, Gejyo F. Recent progress in understanding dialysis-related amyloidosis. *Bone*. 2009;45(Suppl. 1):S39-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.03.655> ↑Ver páginas 4, 6
- [17] Díaz-González A, Rodríguez-Pérez JC. Estado actual de la amiloidosis asociada a diálisis. *Nefrol*. 1998;18(6):443-8. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-estado-actual-amiloidosis-asociada-dialisis--articulo-X0211699598010936> ↑Ver página 5
- [18] Monge-Berruezo MI, Acal-Gutiérrez P, Benavente-Valdepeñas AM, Giménez-García JM, Sánchez-García MD, Acal-Gutiérrez J. Amiloidosis asociada a hemodiálisis como causa de subluxación atlo-axoidea anterior. *Rehabilitación (Madr)*. 2003;37(3):166-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0048712003733623&r=3> ↑Ver página 5
- [19] Bhat A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Currents concepts on the immunopathology of amyloidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2-3):97-106. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8163-9> ↑Ver página 6
- [20] Sumi Y, Hayashi Y, Hattori H, Ueda M. Dialysis-related amyloidosis of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34(6):696-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2004.10.019> ↑Ver página 6
- [21] Valleix S, Gillmore JD, Bridoux F, Mangione P, Dogan A, Nedelec B, *et al.* Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant  $\beta$ 2-microglobulin. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2276-83. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201356> ↑Ver página 6
- [22] Vieira WP, Gomes KW, Frota NB, Andrade JE, Vieira RM, Moura FE, *et al.* Manifestações musculoesqueléticas em pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev Bras Reumatol*. 2005;45(6):357-64. ↑Ver página 6
- [23] M'Bappe P, Grateau G. Manifestaciones osteoarticulares de la amiloidosis. *EMC - Apar Locomot*. 2015;48(3):1-10. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(15\)72883-2](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(15)72883-2) ↑Ver páginas 6, 11
- [24] Sigaux J, Abdelkefi I, Bardin T, Laredo JD, Ea HK, Ureña-Torres P, *et al.* Tendon thickening in dialysis-related joint arthritis is due to amyloid deposits at the surface of the tendon. *Jt Bone Spine*. 2019;86(2):233-8. ↑Ver página 6
- [25] Chiang ER, Chen KH, Wang ST, Ma HL, Chang MC, Liu CL, *et al.* Intra-articular injection of tranexamic acid reduced postoperative hemarthrosis in arthroscopic anterior

- cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized study. *J Arthrosc Relat Surg.* 2019;35(7):2127- 32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.02.018> ↑Ver página 6
- [26] Chen H, Yuan A. Prolotherapy treatment for Dequervain's Tenosynovitis and Intersection Syndrome. *J Pain.* 2015;16(4):S113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.01.469> ↑Ver página 6
- [27] Shinohara T, Tatebe M, Okui N, Yamamoto M, Kurimoto S, Hirata H. Cubital tunnel syndrome caused by amyloid elbow arthropathy in long- term hemodialysis patients: report of 4 cases. *J Hand Surg Am.* 2011;36(10):1640-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2011.07.009> ↑Ver página 6
- [28] Schaeffer J, Floege J, Ehlerding G, Koch KM. Pathogenetic and diagnostic aspects of dialysis-related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(Suppl 3):4-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/10.supp3.4> ↑Ver páginas 7, 8
- [29] Matsuo K, Ikizler TA, Hoover RL, Nakamoto M, Yasunaga C, Pupim LB, *et al.* Transforming growth factor-beta is involved in the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int.* 2000;57(2):697-708. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00892.x> ↑Ver páginas 7, 9
- [30] Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, De Amicis S, Rastelli F, Zerbini L. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:319-28. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S84784> ↑Ver páginas 7, 8, 9
- [31] Schiff H. Impact of advanced dialysis technology on the prevalence of dialysis-related amyloidosis in long-term maintenance dialysis patients. *Hemodial Int.* 2014;18(1):136-41. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.12057> ↑Ver páginas 7, 9
- [32] Mourad G, Argilés A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(5):798-804. ↑Ver páginas 7, 9
- [33] Sethi D. Dialysis-associated amyloidosis. *Ren Fail.* 1993;15(3):349-51. DOI: <https://doi.org/10.3109/08860229309054943> ↑Ver páginas 7, 9
- [34] Fukuda K, Yamamoto H. Dialysis-related amyloidosis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2001;5(2):113-9. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2001-15879> ↑Ver páginas 7, 9
- [35] Santagati G, Cataldo E, Columbano V, Chatrenet A, Penna D, Pelosi E, *et al.* Positron emission tomography can support the diagnosis of dialysis-related amyloidosis. *J Clin Med.* 2019;8(9):1494. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8091494> ↑Ver página 8

- [36] Miyata T, Inagi R, Kurokawa K. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of dialysis-related amyloidosis. *Miner Electrolyte Metab.* 1999;25(1- 2):114-7. DOI: <https://doi.org/10.1159/000057432> ↑Ver páginas 8, 9
- [37] Naganuma T, Sugimura K, Uchida J, Tashiro K, Yoshimura R, Takemoto, *et al.* Increased levels of serum matrix metalloproteinase-3 in haemodialysis patients with dialysis-related amyloidosis. *Nephrol (Carlton).* 2008;13(2):104-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00845.x> ↑Ver página 8
- [38] Ishizaki M, Matsunaga T, Adachi K, Miyashita E. Serum matrix metalloproteinase-3 in hemodialysis patients with dialysis-related amyloidosis. *Hemodial Int.* 2004;8(3):219-25. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1492-7535.2004.01099.x> ↑Ver página 8
- [39] Narang SS, Shuaib S, Goyal D, Goyal B. In silico-guided identification of potential inhibitors against  $\beta_2m$  aggregation in dialysis-related amyloidosis. *J Biomol Struct Dyn.* 2019;1-15. DOI: <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1668852> ↑Ver página 9
- [40] Kaneko S, Yamagata K. Hemodialysis-related amyloidosis: Is it still relevant? *Semin Dial.* 2018;31(6):612-18. DOI: <https://doi.org/10.1111/sdi.12720> ↑Ver página 9
- [41] Labriola L, Jadoul M. Dialysis-related amyloidosis: is it gone or should it be? *Semin Dial.* 2017;30(3):193-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/sdi.12590> ↑Ver página 9
- [42] Aroca-Martínez G, García-Tolosa R, Cadena-Bonfanti A, Anaya- Taboada M, Mercedes-Niño L, Campo-Bautista E, *et al.* Amiloidosis renal: reporte de un caso y revisión de tema. *Cienc Innov Salud.* 2013;1(2):134-42. ↑Ver páginas 9, 10
- [43] Piccoli GB, Hachemi M, Molfino I, Coindre JP, Boursot C. Doxycycline treatment in dialysis related amyloidosis: Discrepancy between antalgic effect and inflammation, studied with FDG-positron emission tomography: A case report. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0698-z> ↑Ver página 10
- [44] Hoshino J, Kawada M, Imafuku A, Mise K, Sumida K, Hiramatsu R, *et al.* A clinical staging score to measure the severity of dialysis-related amyloidosis. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(2):300-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1287-3> ↑Ver página 10
- [45] Camilleri B, Pararajasingam R, Buttigieg J, Halawa A. Renal transplantation in the elderly: Outcomes and recommendations. *Transplant Rev.* 2020;34(2):100530. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100530> ↑Ver página 10

- [46] Rodríguez-Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, *et al.* European Association of Urology guidelines on renal transplantation: update 2018. *Eur Urol Focus.* 2018;4(2):208-15. ↑[Ver página 11](#)
- [47] Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, *et al.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930. ↑[Ver página 11](#)
- [48] Swift O, Vilar E, Farrington K. Haemodialysis. *Med (Reino Unido).* 2019;47(9):596-602. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.06.004> ↑[Ver página 11](#)
- [49] Fernández-Lucas M, Teruel-Briones JL. Técnicas de hemodiálisis. *Nefrol día.* 2020. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-tecnicas-hemodialisis-267> ↑[Ver página 11](#)
- [50] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, *et al.* Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002;347:2010-9. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021583> ↑[Ver página 11](#)
- [51] Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, *et al.* Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009 mzo.;20(3):645-54. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008060590> ↑[Ver página 11](#)