



## Original

# Dolor músculo-esquelético en pacientes con enfermedad renal crónica

Francisco Caravaca\*, Boris Gonzales, Miguel Ángel Bayo y Enrique Luna

Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 1 de junio de 2015

Aceptado el 25 de marzo de 2016

On-line el 3 de junio de 2016

#### Palabras clave:

Enfermedad renal crónica  
Dolor músculo-esquelético  
Inflamación  
Síntomas urémicos

### R E S U M E N

**Introducción:** El dolor músculo-esquelético crónico (DMEC) es un síntoma muy frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), y contribuye de forma importante al deterioro de la calidad de vida.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia y características clínicas asociadas al DMEC en pacientes con ERC avanzada no en diálisis, analizar su relación con otros síntomas urémicos y su significado pronóstico.

**Material y métodos:** Estudio transversal en el que se analizó la sintomatología urémica de pacientes no seleccionados remitidos por ERC estadio 4 y 5 prediálisis. Para caracterizar aquellos que presentaban DMEC, además de los datos demográficos, antropométricos, la comorbilidad y la función renal, también se recogieron parámetros de inflamación, ácido úrico, metabolismo óseo-mineral incluyendo 25-hidroxi-colecalciferol (25-OHCC), creatinina, y fármacos de potencial interés como alopurinol, estatinas y agentes estimulantes de eritropoyetina.

**Resultados:** Se incluyó a 1.169 pacientes con edad media de  $65 \pm 15$  años; el 54% eran hombres. Un 38% de los pacientes refería DMEC, y este síntoma fue más frecuente en mujeres que en hombres (49 vs. 28%;  $p < 0,0001$ ). La debilidad muscular, prurito, calambres, equimosis, insomnio, edemas y disnea fueron los síntomas más frecuentemente asociados al DMEC. No se observaron asociaciones significativas entre niveles de creatinina, 25-OHCC, tratamiento con alopurinol, estatinas o agentes estimulantes de eritropoyetina con DMEC. Los mejores determinantes de DMEC fueron: mujer, mayor, obesa, con comorbilidad (sobre todo diabetes, insuficiencia cardiaca o EPOC), y marcadores de inflamación elevados (proteína C reactiva y leucocitos no neutrófilos).

Aunque los pacientes con DMEC tenían una peor supervivencia, un análisis multivariante con ajuste simple a datos demográficos descartó que el DMEC fuera un determinante independiente de la mortalidad.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fcavacam@senefro.org](mailto:fcavacam@senefro.org) (F. Caravaca).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.024>

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusiones:** El DMEC es muy prevalente en pacientes con ERC avanzada, y se asocia con otros síntomas comunes de la uremia crónica. Al igual que en la población general, características como sexo femenino, edad avanzada, obesidad y comorbilidad están más frecuentemente asociados al DMEC. La elevación de los marcadores de inflamación asociada al DMEC podría ser un hallazgo relevante para explicar su patogenia.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

## Musculoskeletal pain in patients with chronic kidney disease

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Chronic kidney disease  
Musculoskeletal pain  
Inflammation  
Uraemic symptoms

**Introduction:** Chronic musculoskeletal pain (CMP) is a very common symptom in patients with chronic kidney disease (CKD), and is associated with a significant deterioration in quality of life.

**Aims:** To determine the prevalence and clinical characteristics associated with CMP in patients with advanced CKD not on dialysis, and to analyse their relation with other uraemic symptoms and their prognosis significance.

**Material and methods:** Cross-sectional study to analyse the uraemic symptoms of an unselected cohort of patients with CKD stage 4-5 pre-dialysis. In order to characterise patients with CMP, demographic and anthropometric data were collected, as well as data on comorbidities and kidney function. In addition, inflammatory parameters, uric parameters, bone mineral metabolism including 25-hydroxycholecalciferol (25-OHCC), creatine kinase and drugs of potential interest including allopurinol, statins and erythropoiesis-stimulating agents were recorded.

**Results:** The study group consisted of 1169 patients (mean age  $65 \pm 15$  years, 54% male). A total of 38% of patients complained of CMP, and this symptom was more prevalent in women than in men (49 vs. 28%;  $P < .0001$ ). Muscle weakness, pruritus, muscle cramps, ecchymosis, insomnia, oedema and dyspnoea were the most common symptoms associated with CMP. There were no significant associations between serum levels of creatine kinase, 25-OHCC, treatment with allopurinol, statins or erythropoiesis-stimulating agents and CMP. The female gender, elderly age, obesity, comorbidity (mainly diabetes, heart failure or COPD), and elevated levels of inflammatory markers (C-reactive protein and non-neutrophilic leukocytes) were the best determinants of CMP.

While patients with CMP showed a worse survival rate, a multivariate analysis adjusted for demographic data ruled out the independent association of CMP with mortality.

**Conclusions:** CMP is highly prevalent in patients with advanced CKD and is associated with other common symptoms of chronic uraemia. As with the general population, elderly age, the female gender, obesity and some comorbid conditions are the best determinants of CMP. Increased inflammatory markers commonly observed in patients with CMP may have a relevant role in its pathogenesis.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los síntomas de la enfermedad renal crónica (ERC) son inespecíficos y muy variados. El dolor músculo-esquelético crónico (DMEC) es un síntoma muy frecuente en la ERC<sup>1,2</sup>, que tiene una repercusión importante en la percepción de la salud y en la calidad de vida de los pacientes que lo presentan<sup>3,4</sup>.

Estudios previos han demostrado que, a pesar de la alta prevalencia de este síntoma, es habitualmente infravalorado y se suele atribuir a diversos procesos relacionados o no con la uremia crónica como las alteraciones óseo-minerales, neuritis, u osteoartritis inflamatorias o degenerativas<sup>4-7</sup>.

El DMEC en la ERC se asocia con frecuencia a otros síntomas atribuibles a la uremia como el insomnio y la fatiga<sup>1-3</sup>, o a trastornos psiquiátricos como la ansiedad o depresión<sup>8</sup>. Además, estos pacientes necesitan un uso abundante de analgésicos, lo que, unido a la alteración de la metabolización de fármacos asociada a la uremia, incrementa el riesgo de reacciones adversas<sup>9,10</sup>.

A pesar de la importancia de este síntoma en la ERC, existen muy pocos estudios que hayan analizado las características clínicas y sus determinantes. Un mejor conocimiento del origen y características del dolor podrían ayudar a diseñar estrategias de tratamiento más específicas y eficaces.

Los objetivos del presente estudio fueron determinar la prevalencia de DMEC en pacientes con ERC avanzada y analizar las asociaciones con los parámetros clínicos y bioquímicos, así como su potencial relación con fármacos, y el efecto sobre la supervivencia.

## Material y métodos

En este estudio de observación transversal se incluyó a pacientes incidentes remitidos a la consulta ERCA desde enero de 2000 hasta noviembre de 2014. Todos eran mayores de 18 años y tenían un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No se excluyó a ningún paciente.

Como parte de la entrevista clínica, siempre realizada por un nefrólogo, se obtuvo información sobre la presencia de síntomas asociados a la uremia mediante una anamnesis dirigida que de forma protocolizada se realiza a todos los pacientes en nuestra consulta ERCA. Los síntomas que se incluyeron fueron: anorexia, náuseas o vómitos, edemas, disnea, disminución de la actividad física, fatiga (debilidad muscular), prurito, equimosis o epistaxis, calambres, intolerancia al frío, insomnio nocturno, obnubilación diurna, piernas inquietas, mioclonias y DMEC.

El DMEC se definió como la presencia de dolor muscular u óseo en cualquier localización (miembros superiores o inferiores o tronco), de más de 3 meses de evolución, no atribuible a causas traumáticas, y que requería tratamiento analgésico al menos 3 veces por semana. No se recogió como dato para el estudio la intensidad del síntoma.

Se definió como calambre la contracción involuntaria, sostenida y dolorosa de músculos o grupos musculares en miembros inferiores o superiores, que ocurría de forma espontánea y preferentemente durante el reposo.

Para caracterizar a los pacientes con o sin dolor, además de los datos demográficos y el índice de masa corporal, se incluyeron como variables de potencial interés: el índice de comorbilidad de Davies, la hemoglobina, el recuento total de leucocitos y neutrófilos, el filtrado glomerular estimado mediante MDRD (eGFR), concentraciones plasmáticas de ácido úrico, calcio, fósforo, bicarbonato, PTH, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, proteína C reactiva. Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron por métodos convencionales de laboratorio.

Además se incluyeron los antecedentes de artritis gotosa y el uso de medicamentos de interés por su potencial relación con el DMEC como: estatinas, alopurinol y los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).

En un subgrupo de 671 pacientes no seleccionados se determinaron las concentraciones séricas de creatinina (CK) para estudiar la asociación entre rabdomiólisis y DMEC o calambres.

En otro subgrupo no seleccionado de 361 pacientes se determinaron los niveles séricos de 25-hidroxi-colecalciferol para compararlos entre pacientes con y sin DMEC.

## Diseño del estudio y análisis estadístico

En este estudio transversal se describe la prevalencia del DMEC, la asociación con otros síntomas, las características

clínicas y bioquímicas de los pacientes que lo presentaban y las diferencias más significativas con respecto al resto del grupo de estudio. Además, para establecer si la presencia de este síntoma es predictivo de la evolución de los pacientes, se comparó la supervivencia de los pacientes con o sin DMEC de forma univariable y ajustada a sexo y edad.

Los datos estadísticos descriptivos se presentan como media y desviación estándar, o como mediana y rangos intercuartiles (IQ) para las variables continuas, y como porcentajes para las variables categóricas.

Para la comparación de las variables continuas, y dependiendo de sus características de distribución, se utilizaron pruebas paramétricas (t Student) o no paramétricas (Mann-Whitney), y para las variables categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado.

Para establecer la asociación independiente de las variables de estudio con el DMEC en el grupo de estudio se utilizó una regresión logística multivariante. Un primer análisis se realizó para determinar cuáles eran los síntomas mejor asociados con el DMEC. En otro modelo aparte se incluyeron las siguientes variables independientes: edad, sexo, índice de comorbilidad, diabetes mellitus, índice de masa corporal, leucocitos, neutrófilos, ácido úrico, calcio, fósforo, bicarbonato, PTH, proteína C reactiva, y tratamiento con estatinas, alopurinol o EPO. Para la selección de las variables con los mejores modelos de predicción se utilizó el proceso automático de eliminación progresiva condicional.

Para analizar las diferencias de supervivencia se utilizaron curvas de Kaplan-Meier (estudio univariable) y un modelo multivariable de riesgo proporcional de Cox, para ajustar las diferencias de supervivencia solo con la edad y sexo (no mereció la pena un ajuste más extenso).

Una  $p < 0,05$  fue considerada como estadísticamente significativa, y todos los valores de  $p$  que se muestran son bilaterales. Los análisis estadísticos se realizaron con el software IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Armonk, EE. UU.)

## Resultados

### Prevalencia de dolor músculo-esquelético crónico y síntomas asociados

Se incluyó a 1.169 pacientes con las características demográficas, clínicas y bioquímicas que se muestran en la [tabla 1](#).

Un 38% de los pacientes estudiados (441 pacientes) tenían DMEC. Este síntoma fue más frecuente en mujeres que en hombres (49 vs. 28%;  $p < 0,0001$ ).

La mayoría de los pacientes utilizaba como analgésico paracetamol o metamizol. En el momento de la primera consulta, más de un 20% de pacientes con DMEC también tomaba de forma asidua antiinflamatorios no esteroideos. Menos del 15% mezclaba paracetamol con tramadol o codeína. Menos de un 5% de los pacientes con DMEC estaba siendo tratado con mórnicos (fentanilo y similares) o modificadores de la percepción dolorosa (gabapentina o pregabalina). Son reseñables los importantes efectos adversos que mostraban los pacientes tratados con estos últimos fármacos.

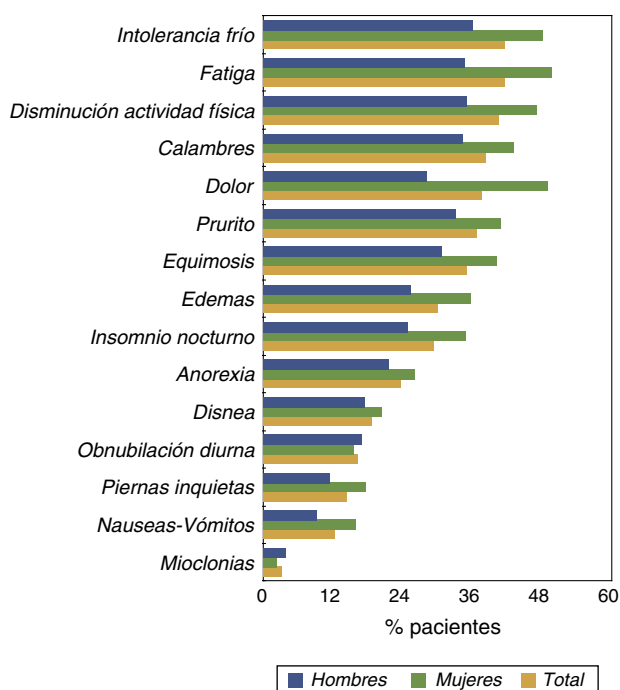
La prevalencia de otros síntomas desglosada según sexo se muestra en la [figura 1](#). La mayoría de los síntomas eran más

**Tabla 1 – Características de los pacientes del grupo total y de los subgrupos con o sin dolor músculo-esquelético crónico**

	Total	Sin dolor	Con dolor	p
N.º de pacientes	1.169	728 (62%)	441 (38%)	
Edad, años	65 (15)	62 (16)	70 (12)	<0,000
Sexo, % hombres	54	63	41	<0,000
Índice de comorbilidad: ausente, leve-moderada, severa %	32/52/16	37/49/14	24/56/20	<0,000
Diabetes mellitus, %	37	34	41	0,012
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,3 (5,8)	28,4 (5,4)	30,8 (6,1)	<0,000
Hemoglobina, g/dl	11,5 (3,9)	11,6 (4,7)	11,3 (1,6)	0,132
Leucocitos totales, /mm <sup>3</sup>	8.048 (2.63)	7.925 (2.64)	8.250 (2.62)	0,041
Neutrófilos, /mm <sup>3</sup>	5.411 (2.20)	5.381 (2.30)	5.459 (2.03)	0,556
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	14,4 (4,9)	14,4 (4,9)	14,5 (5,0)	0,630
Ácido úrico, mg/dl	7,6 (1,9)	7,7 (1,9)	7,4 (1,9)	0,035
Calcio total, mg/dl	9,13 (0,79)	9,11 (0,83)	9,18 (0,74)	0,139
Fósforo, mg/dl	4,73 (1,11)	4,77 (1,18)	4,67 (0,99)	0,130
Bicarbonato, mmol/l	21,6 (4,0)	21,4 (4,2)	21,7 (3,6)	0,252
PTH, pg/ml	260 (219)	265 (222)	252 (214)	0,307
PTH < 100 pg/ml, %	22	21	22	0,820
PTH > 500 pg/ml, %	11	12	10	0,369
Fosfatasa alcalina, UI/ml	105 (59)	102 (56)	108 (63)	0,090
Albúmina sérica, g/dl	3,87 (0,54)	3,88 (0,57)	3,86 (0,49)	0,456
Proteína C reactiva <sup>a</sup> , mg/l	3,85 [13–11,04]	3,52 [1,27–9,35]	4,45 [1,72–13,31]	0,001
Proteína C reactiva > 5 mg/l, %	43	39	48	0,003
Antecedentes de artritis gotosa, %	10	10	10	0,898
Estatinas, %	53	52	54	0,357
Alopurinol, %	23	22	25	0,281
AEE-EPO, %	62	62	61	0,688

<sup>a</sup> Mediana y rangos IQ.

prevalentes en las mujeres que en los hombres. Además del DMEC, otros síntomas que destacaron por su alta prevalencia fueron: fatiga, baja actividad física, intolerancia al frío y prurito.



**Figura 1 – Diagrama de barras que muestra la prevalencia de síntomas urémicos en el total de pacientes estudiados y desglosada según el sexo.**

Las prevalencias de síntomas desglosadas según cuartiles de edad se muestran en la [figura 2](#). El DMEC y otros síntomas como la fatiga y disminución de la actividad física se incrementaban notablemente en los 2 cuartiles superiores de distribución de edad (>69 años).

Por regresión logística, los síntomas más frecuentemente asociados con el DMEC fueron ([tabla 2](#)): fatiga, prurito, calambres, equimosis, insomnio, edemas y disnea.

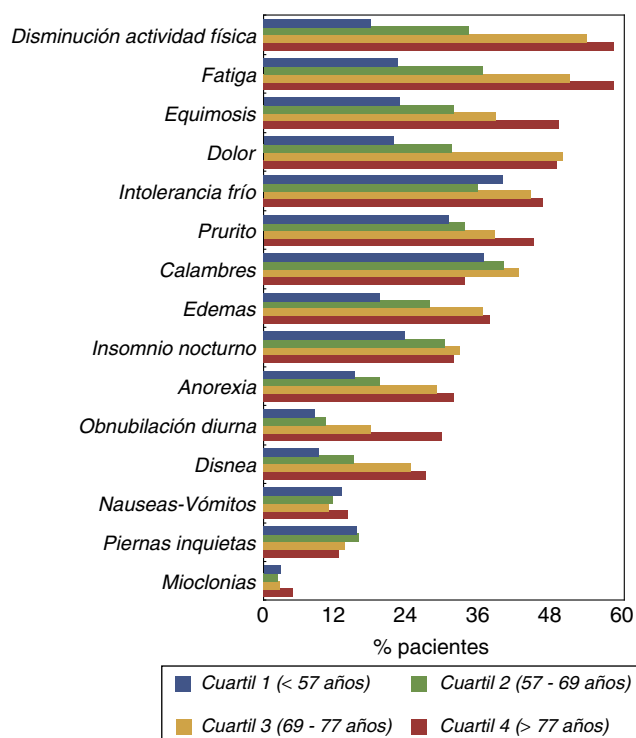
### Rabdomiolisis y dolor músculo esquelético crónico

Para investigar si la rabdomiólisis podría ser causa o contribuir al DMEC, se incluyeron las concentraciones plasmáticas de CK analizadas a 671 pacientes no seleccionados (dicha determinación se comenzó a realizar a todos los pacientes a partir del año 2006).

La concentración media de CK según sexo no mostró diferencias significativas en los pacientes con o sin DMEC (hombres con o sin DMEC:  $124 \pm 120$  vs.  $140 \pm 169$  U/ml; mujeres con o sin DMEC:  $91 \pm 59$  vs.  $94 \pm 79$  U/ml).

Tampoco se observó una mayor frecuencia de CK por encima del límite de la normalidad (>194 U/ml) en aquellos pacientes con DMEC frente a los que no presentaban este síntoma (9,7 vs. 14,4%).

Sí se observó una concentración plasmática media de CK más elevada en los hombres que presentaban calambres frente a los que no tenían este síntoma ( $161 \pm 163$  vs.  $120 \pm 149$  U/ml;  $p = 0,012$ ). En mujeres con calambres, los niveles de CK también fueron más elevados, aunque la diferencia con respecto a las que no presentaban este síntoma estaba en el límite de la significación estadística ( $101 \pm 72$  vs.  $86 \pm 67$  U/ml;  $p = 0,058$ ).



**Figura 2 – Diagrama de barras que muestra la prevalencia de síntomas urémicos en los pacientes agrupados según cuartiles de edad.**

Una elevación de CK por encima de la normalidad fue más frecuente en todos los pacientes (hombres y mujeres) con calambres que en los que no padecían este síntoma (17,4 vs. 9,3%;  $p=0,002$ ).

En 391 pacientes tratados con estatinas y en los que se determinó la CK, los niveles de esta enzima estaban significativamente más elevados que en los de los 280 pacientes que no tomaban esta medicación ( $133 \pm 135$  vs.  $94 \pm 111$  U/ml;  $p < 0,0001$ ). También, una concentración de CK por encima del límite de la normalidad fue más frecuente entre los pacientes que estaban en tratamiento con estatinas que entre los que no tomaban esta medicación (17 vs. 6%;  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 2 – Regresión logística multivariante. Síntomas urémicos mejor asociados con el dolor músculo-esquelético crónico**

Variable	Odds ratio	IC 95% OR	p
Fatiga (debilidad muscular)	2,91	2,22 - 3,81	<0,000
Prurito	1,75	1,34 - 2,28	<0,000
Calambres	1,62	1,24 - 2,11	<0,000
Edemas	1,59	1,19 - 2,11	0,001
Equimosis	1,55	1,18 - 2,03	0,002
Insomnio nocturno	1,38	1,04 - 1,84	0,027
Disnea	1,41	1,01 - 1,97	0,049

No entraron en el mejor modelo: anorexia, náuseas-vómitos, baja actividad física, intolerancia al frío, mioclonias, piernas inquietas, obnubilación diurna.

### Niveles séricos de 25-hidroxi-colecalciferol y dolor músculo-esquelético crónico

No se observaron diferencias significativas en los niveles de 25-hidroxi-colecalciferol determinados a 203 pacientes sin DMEC y a 158 pacientes con DMEC:  $14,9 \pm 8,4$  vs.  $13,4 \pm 8,5$  ng/ml;  $p=0,08$ .

Tampoco se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con niveles séricos de 25-hidroxi-colecalciferol inferiores a 20 ng/ml entre aquellos con o sin DMEC (82 vs. 77%;  $p=0,317$ ).

### Determinantes del dolor músculo-esquelético crónico

En la [tabla 1](#) se muestran las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con o sin DMEC.

El DMEC fue más frecuente en mujeres mayores que presentaban comorbilidad. Además de la diabetes mellitus, otros procesos asociados significativamente con el DMEC fueron: la insuficiencia cardíaca (100% de los pacientes con este antecedente presentaban DMEC) y la EPOC (46% con DMEC). En cambio, otras comorbilidades como la cardiopatía isquémica, ACV o isquemia periférica, o antecedentes de artritis gotosa no se asociaron a una mayor frecuencia de este síntoma.

Los pacientes con DMEC eran más obesos, presentaban unos niveles de proteína C reactiva y leucocitos totales más elevados que el resto de los pacientes, pero no se observaron diferencias en los parámetros bioquímicos que caracterizan la enfermedad metabólica ósea.

No se observaron diferencias en la prescripción de estatinas, alopurinol o EPO.

Mediante regresión logística multivariante, el mejor modelo predictivo de DMEC ([tabla 3](#)) mostraba las siguientes características: mujer, mayor, obesa, con comorbilidad, y marcadores de inflamación elevados (proteína C reactiva y leucocitos no neutrófilos).

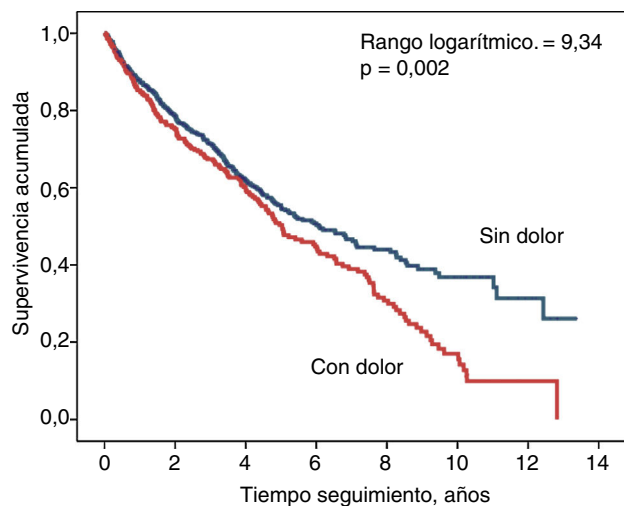
### Dolor músculo-esquelético crónico y supervivencia

Se siguió la evolución de 1.078 pacientes, con recogida de datos sobre fallecimiento por cualquier causa y fecha, con censura

**Tabla 3 – Regresión logística multivariante. Características clínicas y analítica mejor asociadas con el dolor músculo-esquelético crónico**

Variable	Odds ratio	IC 95% OR	p
Sexo masculino	0,458	0,350-0,600	<0,000
Edad, $\times 10$ años	1,31	1,20-1,42	<0,000
Índice de comorbilidad, 0 = ausente, 1 = leve-moderada, 2 = severa	1,282	1,038-1,584	0,021
IMC, $\times 10$ kg/m <sup>2</sup>	1,55	1,31-1,79	0,000
Leucocitos, $\times 1.000$ /mm <sup>3</sup>	1,303	1,136-1,494	<0,000
Neutrófilos, $\times 1.000$ /mm <sup>3</sup>	0,733	0,620-0,865	<0,000
Proteína C reactiva, $\times 10$ mg/l	1,09	1,01-1,16	0,028

No entraron a formar parte del mejor modelo de predicción: ácido úrico, bicarbonato, albúmina, PTH, fosfatasa alcalina, diabetes, estatinas, AEE-EPO, alopurinol y filtrado glomerular.



**Figura 3 – Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en pacientes que referían dolor músculo-esquelético crónico (línea roja, inferior) o no (línea azul, superior).**

por final de seguimiento (febrero de 2014), pérdida de seguimiento o trasplante renal.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 1.075 días (rangos IQ: 456–1.756 días). Durante este periodo fallecieron 489 pacientes (42% de la población estudiada).

En la [figura 3](#) se muestran las curvas de supervivencia correspondientes a los pacientes que presentaban o no DMEC como síntoma inicial. Aunque la diferencia resultó ser significativa en esta comparación univariable, al incluir simplemente la edad y el sexo en un modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox, el DMEC dejó de asociarse significativamente con la mortalidad (Wald 0,193;  $p = 0,661$ ).

## Discusión

Este estudio muestra el DMEC como un síntoma muy prevalente en pacientes con ERC, que es más frecuente en mujeres mayores, obesas, con comorbilidad, sobre todo diabetes, insuficiencia cardíaca y EPOC, y asociado a marcadores de inflamación. Los pacientes con DMEC también tenían con más frecuencia fatiga, prurito, calambres, insomnio, edemas y disnea. Por el contrario, el DMEC no parecía estar asociado a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral, ni a diferencias significativas en los niveles plasmáticos de vitamina D, rabdomiólisis, uso de fármacos (estatinas, EPO) ni artritis gotosa.

Se estima que entre un 10 y un 20% de la población general adulta padece algún tipo de dolor crónico<sup>11-13</sup>, que es más frecuente entre las mujeres con más edad, y con una influencia importante sobre su prevalencia de factores físicos (obesidad, comorbilidad), emocionales (separación, divorcio, viudedad), psicológicos (ansiedad, depresión) y sociales (nivel educativo, empleo e ingresos)<sup>14</sup>. Entre un 50 y un 70% de estos dolores son de origen músculo-esquelético (DMEC), así, el DMEC en la población general oscilaría entre el 5 y el 14%<sup>11-14</sup>. También un estudio en población española muestra que más del 20% de la población general padece DMEC<sup>15</sup>.

A pesar de esta alta prevalencia de DMEC en la población general, las cifras observadas en nuestra población con ERC fueron mucho más elevadas, lo que hace bastante improbable que este hallazgo pudiera ser atribuible a una variación dentro de la normalidad.

Se ha descrito que el DMEC es muy prevalente en pacientes tratados mediante diálisis<sup>1,3,4</sup>, pero también en la ERC en estadios prediálisis<sup>2,5,16</sup>, e incluso en trasplantados renales<sup>10</sup>.

Al igual que en la población general<sup>17,18</sup>, en este estudio se observó una mayor prevalencia de DMEC en mujeres que en hombres. La razón de esta preferencia del DMEC por el sexo femenino no es bien conocida. Además de que las mujeres suelen ser mucho más explícitas que los hombres en una anamnesis (apreciación subjetiva de los autores), hecho que además podría explicar la mayor prevalencia de otros síntomas en las mujeres con respecto a los hombres de la población incluida en nuestro estudio, se especula con la hipótesis de una mayor sensibilidad al dolor en el sexo femenino por mecanismos que pueden estar relacionados con los sistemas de percepción tanto periféricos como centrales<sup>18</sup>.

En este estudio se descarta que el DMEC esté asociado a rabdomiólisis, enfermedad que fue diagnosticada mediante los niveles séricos de CK. Sí, en cambio, se observaron niveles anormalmente elevados de CK en pacientes tratados con estatinas y en aquellos que referían calambres frecuentes.

Se ha observado que la administración de EPO puede provocar un cuadro pseudogripal con aumento de la sensibilidad al dolor<sup>19</sup>. En este estudio no se observó una mayor frecuencia de tratamiento con AEE-EPO en aquellos pacientes con DMEC.

En algún estudio realizado en pacientes asiáticos con ERC se ha observado que la hiperuricemia y la artritis gotosa se asocian a una mayor frecuencia de DMEC<sup>5</sup>. En nuestro estudio no hemos observado asociaciones significativas entre DMEC y concentraciones de ácido úrico en sangre, el tratamiento con inhibidores de la xantina-oxidasa, o los antecedentes de artritis gotosa.

Se ha descrito una asociación entre niveles reducidos de vitamina D en sangre (25-hidroxi-colecalciferol) y DMEC en la población general<sup>20</sup>. Los niveles séricos bajos de vitamina D son muy frecuentes en la ERC y, aunque los pacientes de nuestro estudio con DMEC tenían niveles más bajos, la diferencia con respecto a los que no presentaban DMEC no alcanzó significación estadística.

La prevalencia de DMEC aumentó en pacientes con comorbilidad; fue especialmente llamativa la asociada con la insuficiencia cardíaca (100% de los casos). Este hallazgo también ayuda a explicar la asociación observada entre DMEC y edemas o disnea. También la diabetes mellitus y la EPOC se asociaron con DMEC. Este aumento de la prevalencia de dolor ya ha sido señalado previamente en la literatura en pacientes con EPOC<sup>21</sup>.

Un hallazgo que sorprende en este estudio es la ausencia de una asociación entre las alteraciones bioquímicas óseo-minerales y el DMEC. Otros estudios han observado una relación entre DMEC con enfermedad adinámica ósea<sup>22</sup>, y también con la enfermedad ósea de alto remodelado<sup>6,7,22</sup>; esta última, además, con la peculiaridad de que el dolor suele ser más intenso.

En este estudio, el DMEC se asoció con una peor supervivencia en comparación con los que no padecían este síntoma. Otro estudio también ha demostrado esta asociación entre DMEC y mortalidad en la ERC<sup>23</sup>. Sin embargo, cuando en nuestros pacientes se ajustó el modelo de riesgo proporcional simplemente con el sexo y la edad, se anulaba la significación estadística del DMEC sobre la predicción de supervivencia.

Al igual que ocurre en la población general<sup>24</sup>, el DMEC en nuestros pacientes se asoció a unos niveles más elevados de marcadores inflamatorios, y este hallazgo podría ayudar a entender los posibles mecanismos que subyacen en el desarrollo de dolor en la ERC<sup>25-27</sup>.

Los estados inflamatorios crónicos son capaces de sensibilizar los nociceptores (receptores del dolor) periféricos mediante las numerosas sustancias mediadoras de la inflamación (interleucinas, TNF, prostaglandinas, etc.)<sup>27</sup>. En ocasiones esta sensibilización de los nociceptores puede ser tan intensa que llega a provocar su activación espontánea sin mediación de daño<sup>27</sup>.

Estos mismos mediadores inflamatorios, y quizá ciertas toxinas urémicas, podrían jugar también un papel importante en la sensibilización de la percepción dolorosa a nivel del sistema nervioso central y del balance de inhibidores endógenos del dolor (endorfinas, endocannabinoides, GABA, etc.)<sup>25-27</sup>.

Este estudio tiene limitaciones. Es un estudio transversal, en el que no se hizo una estimación de la intensidad del dolor, ni una valoración o descripción de la severidad del daño músculo-esquelético y su relación con la prevalencia de DMEC. Tampoco se recogió información sobre el estado de salud mental ni las peculiaridades socio-económico-culturales de los pacientes, que podrían tener influencia en la interpretación de los resultados.

En conclusión, el DMEC es muy prevalente en pacientes con ERC avanzada, y se asocia con otros síntomas comunes en la uremia crónica. Las principales características de los paciente que presentan DMEC son: sexo femenino de edad avanzada, obesidad, con ciertas comorbilidades y marcadores inflamatorios elevados.

Son necesarios más estudios para analizar qué tipo de analgésicos o qué medidas coadyuvantes a la analgesia podrían ser más eficaces y menos tóxicas en esta población.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: Prevalence, cause, severity, and management. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1239-47.
2. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Edmonds PM, Donohoe P, Carey I, Jenkins K, et al. Symptoms in advanced renal disease: A cross-sectional survey of symptom prevalence in stage 5 chronic kidney disease managed without dialysis. *J Palliat Med.* 2007;10:1266-76.
3. Gamondi C, Galli N, Schönholzer C, Marone C, Zwahlen H, Gabutti L, et al. Frequency and severity of pain and symptom distress among patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13750.
4. Santoro D, Satta E, Messina S, Costantino G, Savica V, Bellinghieri G. Pain in end-stage renal disease: A frequent and neglected clinical problem. *Clin Nephrol.* 2013;79 suppl 1: S2-11.
5. Hsu HJ, Yen CH, Hsu KH, Wu IW, Lee CC, Hung MJ, et al. Factors associated with chronic musculoskeletal pain in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2014;15:6.
6. Elsurer R, Afsar B, Mercanoglu E. Bone pain assessment and relationship with parathyroid hormone and health-related quality of life in hemodialysis. *Ren Fail.* 2013;35:667-72.
7. Chertow GM, Lu ZJ, Xu X, Knight TG, Goodman WG, Bushinsky DA, et al. Self-reported symptoms in patients on hemodialysis with moderate to severe secondary hyperparathyroidism receiving combined therapy with cinacalcet and low-dose vitamin D sterols. *Hemodial Int.* 2012;16:188-97.
8. Weisbord SD, Mor MK, Green JA, Sevcik MA, Shields AM, Zhao X, et al. Comparison of symptom management strategies for pain, erectile dysfunction, and depression in patients receiving chronic hemodialysis: A cluster randomized effectiveness trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:90-9.
9. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25:525-52.
10. Barrantes F, Luan FL, Kommareddi M, Alazem K, Yaqub T, Roth RS, et al. A history of chronic opioid usage prior to kidney transplantation may be associated with increased mortality risk. *Kidney Int.* 2013;84:390-6.
11. Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:547-61.
12. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet.* 1999;354:1248-52.
13. Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ. Chronic pain in Australia: A prevalence study. *Pain.* 2001;89:127-34.
14. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:173-83.
15. Català E, Reig E, Artés M, Aliaga L, López JS, Segú JL. Prevalence of pain in the Spanish population: Telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain.* 2002;6:133-40.
16. Murphy EL, Murtagh FE, Carey I, Sheerin NS. Understanding symptoms in patients with advanced chronic kidney disease managed without dialysis: Use of a short patient-completed assessment tool. *Nephron Clin Pract.* 2009;111:c74-80.
17. Wijnhoven HA, de Vet HC, Picavet HS. Prevalence of musculoskeletal disorders is systematically higher in women than in men. *Clin J Pain.* 2006;22:717-24.
18. Rollman GB, Lautenbacher S. Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain.* 2001;17:20-4.
19. Gretz N, Lasserre JJ, Drescher P, Greger-Schulze S, Stegmeier K, Strauch M. A persistent flu-like syndrome in patients treated with erythropoietin. *Nefrología.* 1990;10 suppl 2:S148-52.
20. McCarty DE, Reddy A, Keigley Q, Kim PY, Cohen S, Marino AA. Nonspecific pain is a marker for hypovitaminosis D in patients undergoing evaluation for sleep disorders: A pilot study. *Nat Sci Sleep.* 2013;5:37-42.
21. Roberts MH, Mapel DW, Hartry A, von Worley A, Thomson H. Chronic pain and pain medication use in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10:290-8.
22. Malindretos P, Sarafidis P, Lazaridis A, Nikolaidis P. A study of the association of higher parathormone levels with health-related quality of life in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2012;77:196-203.

23. Harris TJ, Nazir R, Khetpal P, Peterson RA, Chava P, Patel SS, et al. Pain, sleep disturbance and survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:758-65.
24. Generala E, Vogelzangs N, Macfarlane GJ, Geenen R, Smit JH, Dekker J, et al. Basal inflammation and innate immune response in chronic multisite musculoskeletal pain. *Pain*. 2014;155:1605-12.
25. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: Reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain*. 2008;9:122-5.
26. Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12:255-69.
27. Gerdle B, Ghafouri B, Ernberg M, Larsson B. Chronic musculoskeletal pain: Review of mechanisms and biochemical biomarkers as assessed by the microdialysis technique. *J Pain Res*. 2014;7:313-6.