

# Encefalopatía metabólica secundaria al tratamiento de la calcifilaxia en paciente con trasplante cardíaco y diálisis peritoneal

Patricia Domínguez, José Luis Merino, Esther García, Verónica Sánchez, Blanca Bueno, Beatriz Espejo, Vicente Paraíso

Sección de Nefrología. Hospital Universitario del Henares. Coslada, Madrid

NefroPlus 2019;11(1):73-75

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

La calcifilaxia es una patología compleja y de alta mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Su pronóstico ha mejorado con nuevas terapias como el tiosulfato sódico. Existe experiencia limitada en su utilización y más en diálisis peritoneal. Se presenta el caso de un paciente con calcifilaxia en diálisis peritoneal, que presentó una encefalopatía tóxica secundaria al tratamiento con tiosulfato sódico, complicación no descrita previamente.

**Palabras clave:** Calcifilaxia. Hipercalcemia. Encefalopatía. Diálisis peritoneal.

## INTRODUCCIÓN

La arteriopatía urémica calcificante (AUC), más comúnmente conocida como calcifilaxia, es una complicación muy grave en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento renal sustitutivo (TRS)<sup>1</sup>. Existen diversos factores de riesgo para su desarrollo, como el hiperparatiroidismo secundario, la hiperfosforemia, los tratamientos hipercalcemiantes y los asociados a la ERC, así como otros independientes de la ERC, como los estados de hipercoagulabilidad, el tratamiento con dicumarínicos, la obesidad, el sexo femenino, la diabetes o la hipoalbuminemia<sup>2,3</sup>. Se presenta el caso de un paciente trasplantado cardíaco en TRS con diálisis peritoneal (DP), que presentó un episodio grave de calcifilaxia, que se abordó de forma multidisciplinar, con recuperación favorable sin necesidad de transferencia a hemodiálisis (HD). En su evolución presentó un episodio de encefalopatía por hipercalcemia secundaria al tratamiento con tiosulfato sódico (TSS).

## CASO CLÍNICO

Varón de 62 años, hipertenso, dislipémico, trasplantado cardíaco por una miocardiopatía dilatada desde hacía 20 años, porta-

dor de marcapasos por enfermedad del seno, obesidad, gota, ictiosis y con insuficiencia renal crónica secundaria a nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos, en TRS mediante DP desde hacía 1 mes (DP automatizada, 6 ciclos nocturnos y día seco). Por deterioro general y aparición de úlcera pretibial se decidió su hospitalización. El tratamiento en ese momento fue: dicumarínicos, antagonista del calcio, bloqueador beta, prednisona, micofenolato, omeprazol y darbepoetina subcutánea.

Ante la sospecha de AUC, se procedió a tratamiento médico, inicialmente mediante curas locales, control del dolor con analgesia, conversión a heparina y antibioterapia. Debido a la evolución tórpida, se realizó una biopsia cutánea que mostró en el tejido celular subcutáneo una paniculitis de tipo mixto lobulillar y septal, con presencia de infiltrado inflamatorio crónico, células gigantes multinucleadas y calcificación de vasos de pequeño y mediano calibre, lesiones compatibles con AUC. En ese momento se procedió a tratamiento específico con administración de TSS (inicialmente 5 g y dosis máxima tolerada 10 g) por vía intravenosa, 3 veces a la semana (lunes, miércoles y viernes), administración de oxígeno local sobre la zona afectada y curas locales con hidrogel con alginato cálcico y carboximetil celulosa sódica y con hidrofibra de hidrocoloide con iones de plata. Simultáneamente se inició tratamiento con alendronato 70 mg a la semana y se continuó TRS con su pauta de DP habitual. No obstante, la evolución inmediata de la lesión cutánea no fue satisfactoria, con crecimiento en extensión y profundidad, empeoramiento del control del dolor y mala tolerancia a la exposición de oxígeno (dosis máxima, 15 l), por lo que se realizó desbridamiento quirúrgico, con necesidad de bloqueo poplíteo. La evolución de las lesiones se muestra en la figura 1.

## Correspondencia: José Luis Merino

Sección de Nefrología.

Hospital Universitario del Henares.

Avda. de Marie Curie, 0. 28822 Coslada, Madrid.

jluis.merino@salud.madrid.org

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.



**Figura 1. Evolución de las lesiones de calcifilaxia.**

Imagen superior izquierda: lesión inicial en región tibial posterior. Imagen superior derecha: empeoramiento de las lesiones. Imagen inferior izquierda: aplicación de oxígeno a altas concentraciones con sistema hermético. Imagen inferior derecha: fase de resolución de las lesiones.

Tras las medidas adoptadas presentó una fase de estabilización hasta 1 mes después del ingreso, cuando mostró una desorientación en las 3 esferas, agitación psicomotriz, pérdida del control de esfínteres, dificultad para la deglución y disartria, compatible con cuadro confusional agudo en contexto de una encefalopatía grave. La tomografía computarizada descartó lesiones cerebrales agudas y se asumió la etiología probablemente multifactorial del cuadro neurológico, secundario a fármacos (TSS, hipnóticos, analgésicos, etc.) e hipercalcemia (calcio sérico máximo de 11,5 mEq/l) en probable relación con inmovilización mantenida, ingreso prolongado, ERC y TSS. Por este motivo se suspendió el tratamiento con TSS, en un intento de eliminar posibles factores precipitantes de la encefalopatía.

A su vez, se estimó el balance de calcio diario durante una sesión de DP una vez suspendido el TSS. La excreción urinaria de calcio era de 70 mg/día y la eliminación de calcio a través del líquido peritoneal, de 149 mg/día. Se asumió un contenido de calcio en la dieta de 800 mg/día y, considerando una absorción aproximada de calcio en esta de 250 mg, el balance de calcio estimado fue positivo de 30 mg/día. Durante las 48-72 h posteriores a la retirada de TSS y tras normalización de la calcemia, el paciente pre-

sentó mejoría progresiva en la esfera neurológica, hasta su situación basal, con recuperación completa. Finalmente, tras 2 meses de ingreso se dio de alta, neurológicamente estable, con desaparición de las lesiones cutáneas, buen control del dolor y manteniéndose en programa de DP. Un año después, el paciente recibió un trasplante renal, funcionando en la actualidad.

## DISCUSIÓN

La calcifilaxis es un proceso de elevada mortalidad y, aunque su abordaje terapéutico ha mejorado en los últimos años, este continúa siendo controvertido<sup>4</sup>. A los tratamientos de soporte se han incorporado alternativas como la cámara hiperbárica, los bifosfonatos, el cinacalcet, los captadores de fósforo no cálcicos y, especialmente, el TSS<sup>5,6</sup>. Este último ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de la AUC en combinación, tanto en HD como en DP<sup>7,8</sup>. La dosis que algunos autores han administrado en HD es de 25 g en cada sesión de HD<sup>2</sup>. El mecanismo del TSS no está bien establecido, aunque parece que se debe a su capacidad para formar complejos solubles con las sales de calcio. Además, parece que sus efectos beneficiosos derivan de su capacidad para captar calcio y hierro y de su actividad an-

tioxidante, propiedades que producen una disminución del vasoespasmo y del dolor, y una solubilización y descalcificación de los depósitos de la pared vascular. La cinética del TSS se ha cuantificado en pacientes con ERC en estadio V en HD, y presenta un nivel sérico de 110 mg/ml tras su administración y de 0 mg/ml después de una sesión de 4 h de HD. Sin embargo, su cinética es desconocida en DP. En nuestro caso se decidió reducir la dosis de TSS, tal como algunos autores recomiendan.

Los efectos secundarios más frecuentes suelen ser las náuseas y los vómitos. Otros efectos secundarios como sobrecarga de volumen, hipocalcemia, prolongación del intervalo QT, hipotensión o acidosis metabólica se han descrito más excepcionalmente<sup>9</sup>. En nuestro paciente se observó un cuadro neurológico de encefalopatía, con cifras elevadas de calcio sérico tras tratamiento con TSS, que se resolvió tras su retirada. Dicho efecto negativo, que puede ser esperable por el potencial mecanismo de acción del TSS, no está previamente descrito y es un evento para tener en cuenta en su aplicación en este tipo de pacientes. La monitorización del calcio sérico debe ser un elemento clave en el seguimiento. Probablemente, el balance de calcio obtenido durante la DP es positivo o, cuando menos, neutro. Es posible que, durante la terapia con TSS en pacientes en DP, su vida media se encuentre incrementada por una menor eliminación y, por lo tanto, su capacidad quelante de calcio de la pared vascular sea mayor. Si además durante la DP hay una ausencia de balance negativo de calcio, es probable que ambas condiciones sean las responsables de la situación de hipercalcemia en nuestro paciente.

Algunos autores aconsejan transferir a los pacientes en DP a HD durante el tratamiento de la AUC. Si bien no está del todo acep-

tado y algunos centros mantienen a los pacientes en DP, la conversión a HD es lo más habitual por un, a priori, abordaje más práctico<sup>10</sup>. En nuestro caso se decidió mantener en DP con ajuste de la pauta. Las concentraciones habituales de calcio en líquido peritoneal suelen permitir un balance de calcio de extracción bajo. La combinación de TSS y la ausencia de un balance negativo de calcio pudieron favorecer unos niveles séricos elevados de calcio, que facilitaron el desarrollo de la encefalopatía.

## CONCLUSIONES

El abordaje multifactorial continúa siendo clave para el control de la calcifilaxia. Nuestro paciente se recuperó de la AUC completamente y sin necesidad de ser transferido a HD. El TSS pudo desempeñar un papel clave en su resolución, sin olvidar los posibles efectos secundarios, que obligan a una monitorización estricta incluso con dosis bajas. La DP continúa siendo una opción válida de TRS incluso en condiciones de riesgo vital. Hasta disponer de soluciones de DP con una menor concentración de calcio, es necesario calcular el balance de calcio diario en pacientes en DP con AUC en tratamiento con TSS, para ajustar su dosis y evitar el riesgo de hipercalcemia. Posiblemente sea necesario plantear algunas formulaciones de líquido de DP con una concentración de calcio más baja, para permitir un balance negativo en situaciones específicas.

## Conflicto de intereses

Los Dres. Patricia Domínguez, José Luis Merino, Esther García, Verónica Sánchez, Blanca Bueno, Beatriz Espejo y Vicente Paraiso declaran que no tienen conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: Controversies in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Med Sci.* 2016;351:217-27.
2. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Gorman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:133-46.
3. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbil J, Specht P, et al. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:126-32.
4. Fernández M, Morales E, Gutiérrez E, Polanco N, Hernández E, Mérida E, et al. Calciphylaxis: Beyond CKD-MBD. *Nefrología.* 2017;37:501-7.
5. Arenas MD, Gil MT, Gutiérrez MD, Malek T, Moledous A, Salinas A, et al. Management of calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) with a combination of treatments, including hyperbaric oxygen therapy. *Clin Nephrol.* 2008;70:261-4.
6. Torregrosa JV, Durán CE, Barros X, Blasco M, Arias M, Cases A, et al. Successful treatment of calcific uremic arteriopathy with bisphosphonates. *Nefrología.* 2012;14;32:329-34.
7. AlBugami MM, Wilson JA, Clarke JR, Soroka SD. Oral sodium thiosulfate as maintenance therapy for calcific uremic arteriopathy: a case series. *Am J Nephrol.* 2013;37:104-9.
8. Shetty A, Klein J. Treatment of Calciphylaxis: A Case for Oral Sodium Thiosulfate. *Adv Perit Dial.* 2016;32:51-5.
9. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018;378:1704-14.
10. Zhang Y, Corapi KM, Luongo M, Thadhani R, Nigwekar SU. Calciphylaxis in peritoneal dialysis patients: a single center cohort study. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:235-41.