



Tiosulfato sódico para el tratamiento de la calcifilaxia inducida por acenocumarol en un paciente sin enfermedad renal crónica

Sodium thiosulfate for the treatment of acenocumarol-induced calciphylaxis in a patient with preserved kidney function

Introducción

La calcifilaxia, también conocida como arteriopatía urémica calcificante, se caracteriza por la calcificación sistémica de la capa media de las arteriolas, dando lugar a lesiones dolorosas en la piel que progresan a isquemia y necrosis con formación de úlceras de predominio en miembros inferiores¹⁻³. Es una alteración vascular grave, poco frecuente (1-4%) pero con elevada tasa de mortalidad (60-80% a los 9 meses del diagnóstico) como consecuencia de las complicaciones asociadas a los procesos infecciosos de las lesiones cutáneas^{1,3}. La calcifilaxia ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que están en terapia de hemodiálisis; no obstante, se han descrito casos en pacientes con función renal normal^{4,5}. Los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad son: hiperparatiroidismo primario, tratamientos hipercalcemiantes, alto producto calcio-fósforo (CaxP > 70), estados de hipercoagulabilidad, anticoagulantes orales de tipo cumarínico, obesidad (Índice de Masa Corporal > 30), sexo femenino, diabetes mellitus e hipoalbuminemia, entre otros^{1,2}. No se conoce con exactitud el tratamiento óptimo de la enfermedad; sin embargo, parece que un abordaje multifactorial es el enfoque idóneo³, controlando los factores desencadenantes a la vez que la sintomatología de la enfermedad.

Descripción del caso

Mujer de 82 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, con hipertensión, dislipemia, insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular

permanente anticoagulada con acenocumarol desde hace más de cinco años, que ingresa por úlcera en la cara lateral de miembro inferior izquierdo de mes y medio de evolución. Refiere empeoramiento progresivo sin mejoría tras una semana de tratamiento antibiótico con cotrimoxazol. En la exploración, se objetiva una úlcera profunda de un tamaño de 10 x 6 cm, de contorno irregular, bordes netos sobreelevados, con esfacelos, zonas necróticas en el lecho ulceroso y celulitis perilesional. Afebril. No clínica sistémica ni otra sintomatología. En los datos analíticos, el hemograma evidencia un recuento de leucocitos de 11.600/μL (neutrófilos 69%, linfocitos 19,6%), hemoglobina 12,4 g/dL y plaquetas 382.000/μL; coagulación normal, proteína C reactiva 9 mg/dL, valores normales de calcio, fósforo y parathormona, creatinina 1,52 mg/dL y urea 61 mg/dL, que se recuperaron a la semana (creatinina 0,5 mg/dL y urea 13 mg/dL). Durante el ingreso crece en el cultivo del exudado de la herida *Enterobacter cloacae*, por lo que se inicia tratamiento dirigido con ertapenem y fosfomicina. Frente a la sospecha de pioderma gangrenoso es valorado por el Servicio de Dermatología, quien indica continuar con curas diarias de la herida, fomentos con permanganato potásico y retirada de esfacelos y placas necróticas. Se realiza ECO Doppler con pulso pedio positivo descartando causa isquémica. Tras tres semanas de tratamiento antibiótico y curas locales diarias, no se evidencia mejoría, con una evolución tórpida de la úlcera, sin celulitis ni hematoma distal pero con persistencia de esfacelos y aparición de nuevas úlceras más pequeñas pero de características similares. Por ello, se solicita radiografía de rayo blanco y biopsia cutánea. La histología mostró vasos con depósito de calcio en la capa media, respetando al endotelio, y la radiografía de rayo blando objetivó calcificaciones en los vasos de pequeño y gran calibre. Ambos hallazgos eran compatibles con calcifilaxia cutánea, probablemente asociada al tratamiento con acenocumarol, que había sido suspendido al ingreso, iniciando anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 60 mg/día). Debido a la evolución de las úlceras, con una lenta



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:

[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

mejoría tras casi dos meses sin tratamiento con acenocumarol se inicia, previa autorización de la dirección médica del hospital, la administración de tiosulfato sódico (TS) como tratamiento *off-label* de la calcifilaxia⁶. La posología utilizada fue 25 g de TS diluido en 150 mL de suero glucosado tres veces por semana^{4,6}, administrado en una hora, previa premedicación con metoclopramida. Tras tres meses de tratamiento con TS, se produjo reepitelización completa de la úlcera. La paciente presentó náuseas y vómitos leves como efectos adversos frecuentes, controlados con metoclopramida. Debido a la buena evolución de las lesiones cutáneas y las reacciones adversas asociadas a la administración del TS, que aun siendo leves, disminuían la calidad de vida de nuestra paciente, se decidió suspender el tratamiento.

Discusión

La calcifilaxia, aunque es más frecuente en pacientes con ERC, también se ha descrito en pacientes con función renal normal⁴⁻⁶. Por este motivo y por la necesidad de un diagnóstico precoz debido a su elevada tasa de mortalidad, la calcifilaxia debe plantearse en el momento del diagnóstico ante la presencia de úlceras de evolución tórpida sin causa conocida.

Nuestra paciente presentaba una función renal y paratiroide normal; sin embargo, tenía otros factores de riesgo como sexo femenino, raza blanca y tratamiento con acenocumarol que podían favorecer su aparición.

En la búsqueda bibliográfica realizada encontramos literatura que describe casos de calcifilaxia secundaria a tratamiento con anticoagulantes cumarínicos (principalmente con warfarina)^{4,6,8} tanto en pacientes con función renal normal como con insuficiencia renal crónica, ya que bloquean la activación de la proteína Gla, que está implicada en la inhibición de la mineralización de los tejidos, predisponiendo a la calcificación vascular^{7,8}. En cuanto a la implicación del acenocumarol (anticoagulante cumarínico) en el desarrollo de esta patología⁹, encontramos descrito un único caso similar al de nuestra paciente; sin embargo, la retirada del medicamento fue decisiva para la evolución favorable de la enfermedad sin necesidad de un tratamiento específico.

En nuestro caso, la calcifilaxia se atribuyó a una posible reacción adversa (RAM) del acenocumarol, al ser un factor de riesgo relevante aunque no existiera una prueba confirmatoria, notificándose al Centro de Farmacovigilancia local. Para establecer la causalidad entre la calcifilaxia y el tratamiento con acenocumarol, se aplicó el algoritmo de Karch Lasagna y se clasificó la RAM como "Probable".

El manejo terapéutico de esta patología debe ser multifactorial y varía según la complejidad de la enferme-

dad. El control y/o eliminación de los factores de riesgo implicados en su aparición y desarrollo son de especial importancia, así como el tratamiento local de las lesiones cutáneas con curas intensivas, además de terapia antiinfecciosa y manejo del dolor asociado a dichas lesiones.

Se inició tratamiento local y antiinfeccioso de las lesiones sin evidenciar mejoría. Se cambió el tratamiento anticoagulante con acenocumarol (único factor de riesgo sobre el que se podía actuar) por enoxaparina y, posteriormente, por apixaban (2,5 mg/12 h), anticoagulante oral de nueva generación con el que se encuentra la paciente actualmente. Debido a la lenta mejoría de las úlceras, se decidió utilizar TS como uso *off-label* para el tratamiento de la calcifilaxia^{4,6}. Se extrapoló la pauta de TS de pacientes en hemodiálisis con diagnóstico de arteriopatía urémica calcificante: 25 gramos tres veces por semana hasta resolución de las lesiones; en nuestro caso la paciente estuvo en tratamiento tres meses^{4,6}. Los acontecimientos adversos registrados fueron aquellos que se consideraron relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento con TS; los más frecuentes fueron náuseas y vómitos de grado leve. Ahora bien, existe controversia en el empleo de TS para esta indicación, ya que su mecanismo exacto se desconoce aunque algunos estudios basan su eficacia en la formación de complejos que disuelven las sales de calcio^{6,7}.

Conclusiones

El acenocumarol en nuestra paciente se manifiesta como el posible factor precipitante más relevante de calcifilaxia, a pesar de no poder confirmarse y de que en la literatura se haya asociado principalmente al tratamiento con warfarina. Por otro lado, tras una revisión exhaustiva de la bibliografía, hemos encontrado que existe controversia en cuanto a la utilización del TS, pero teniendo en cuenta las limitadas opciones terapéuticas disponibles hasta el momento y el mal pronóstico de la enfermedad, se debería considerar como posible tratamiento de las lesiones asociadas a calcifilaxia en pacientes sin enfermedad renal crónica.

Referencias

1. Pérez JE, Vargas JG, Echeverri JE, Rodríguez PV, Pulido JA. Calcifilaxis y enfermedad renal crónica. *Acta Med Colomb.* 2011;36:149-52.
2. Prados-Soler MC, del-Pino y Pino MD, Garófano-López R, Moriana-Domínguez C. Calcifilaxis severa en paciente en hemodiálisis. *Dial Traspl.* 2010;31:76-8.
3. García Villasar P, Arranz Martínez E, Ruiz García A, Angulo Ardoy M. Arteriopatía urémica calcificante o calcifilaxia. *SEMERGEN.* 2007;33:31-3.
4. Maroz N, Mohandes S, Field H, Kabakov Z, Simman R. Calciphylaxis in Patients With Preserved Kidney Function. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2014;6:24-8.
5. Kalajian AH, Malhotra PS, Callen JP, Parker LP. Calciphylaxis with normal renal and parathyroid function: Not as rare as previously believed. *Arch Dermatol.* 2009;145:451-8.

6. Carrell EJ, Bell A. Sodium thiosulfate for the treatment of warfarin-induced calciphylaxis in a nondialysis patient. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6:222-4.
7. Muñoz SH, Villa CAB, Toro MJS, Valencia CAR. Arteriopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio. *Rev Colomb Nefrol.* 2015;2:63-70.
8. Saifan C, Saad M, El.Charabaty E, El-Sayegh S. Warfarin-induced calciphylaxis: a case report and review of literature. *International Journal of General Medicine.* 2013;6:665-9.
9. Álvarez-Pérez A, E. Gutiérrez-González E, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Calcifilaxia atípica secundaria al tratamiento con acenocumarol. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:79-81.

Elena Mateos Egido¹, Attenya Álamo Medina¹, Ana Cristina Ródenas Gálvez², Marina Lombardero Pin¹ y Alicia Díez Del Pino¹.

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil Las Palmas de Gran Canaria (CHUIMI). España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: elena_1891@hotmail.com
(Elena Mateos Egido).

Recibido el 28 de octubre de 2016; aceptado el 3 de enero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10693