

# Síndrome de dolor regional complejo asociado a terapia con eritropoyetina

## Complex regional pain syndrome associated with erythropoietin therapy

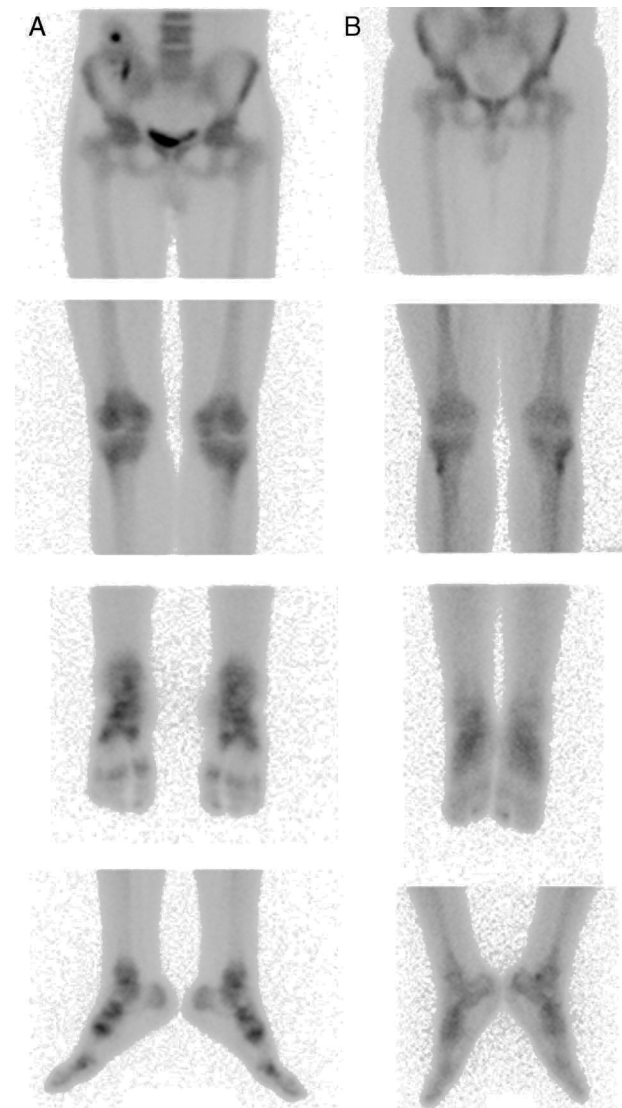
Sr. Director:

Varón caucásico de 28 años diagnosticado a la edad de 4 meses de una pielonefritis crónica secundaria a reflujo vesicoureteral que requirió tratamiento con hemodiálisis. El paciente fue trasplantado hace 15 años mediante trasplante de donante cadáver previa administración de corticosteroides, micofenolato mofetil, tacrolimus y basiliximab como terapia de inducción inmunosupresora y posteriormente de mantenimiento suprimiendo únicamente el basiliximab. La función del injerto inmediatamente después del trasplante fue adecuada y no se detectó presencia de proteinuria. Un mes después del trasplante desarrolló una diabetes mellitus con requerimiento de insulina. La inmunosupresión se cambió de tacrolimus a ciclosporina A.

Siete años después, el paciente desarrolló una anemia normocrómica normocítica con cifras de hemoglobina de 9,2 mg/dl y hematocrito del 28%. Se inició tratamiento con epoetina beta subcutánea con 10.000 UI una vez por semana. Tres meses después, acudió a la consulta por presentar dolores graves bilaterales y asimétricos en tobillos y rodillas con dificultad para la deambulación. No se identificaron antecedentes de traumatismo. El examen clínico reveló signos inflamatorios de tejidos blandos periarticulares en extremidades inferiores. La electromiografía no mostró signos de neuropatía periférica que se pudiese explicar por la diabetes. Las pruebas de laboratorio fueron: creatinina sérica 1,5 mg/dl, urea 72 mg/dl, proteínas en orina de 24 h 854 mg, calcio total 9,5 mg/dl (niveles de referencia [NR]: 8,5-10,5), fosfato 4,5 mg/dl (NR: 2,3-4,3), PTH 95 pg/ml (NR: 15-65), fosfatasa alcalina 127 U/l (NR: 90-290), proteína C reactiva 0,1 mg (NR: <0,8 mg/dl), ácido úrico 7,8 mg/dl (NR: 1,9-7,4 mg/dl), HbA<sub>1c</sub> sérico 6,6% (NR: 3,4-5,5%) y ciclosporina A pre-dosis 111 ng/ml. La gammagrafía ósea reveló un aumento de la captación de estructuras óseas de forma generalizada sugestivo de la existencia de un patrón metabólico en relación con su hiperparatiroidismo. Además, destacaba una evidente hipercaptación bilateral simétrica de las estructuras osteoarticulares de las caderas, rodillas, tobillos y pies, siendo compatibles con un SDRC que confirmaba la sospecha clínica (fig. 1A).

Los síntomas se resolvieron progresivamente después de la retirada de la epoetina, hasta alcanzar una mejoría completa. Se realizó una gammagrafía ósea de control visualizando una

normalización de las alteraciones previamente observadas en las extremidades inferiores (fig. 1B). El rastreo de cuerpo completo seguía mostrando un patrón de captación típico de los pacientes con hiperparatiroidismo, como en este caso (fig. 2).



**Figura 1** – Gammagrafía ósea compatible con SDRC (A) con resolución del proceso en el control post-tratamiento (B).



**Figura 2 – Rastreo gammagráfico óseo que muestra la existencia de un patrón metabólico relacionado con su hiperparatiroidismo.**

El SDRC se caracteriza por la presencia de dolor desproporcionado en tiempo o grado con respecto a cualquier trauma u otra lesión conocida, unido a calor e inflamación, en combinación con anomalías sensoriales, autonómicas, tróficas, pseudomotoras y vasomotoras. Para realizar el diagnóstico correcto debe aparecer un evento nocivo iniciador o una causa de inmovilización<sup>1</sup>. En este paciente, el evento inicial fue la inyección subcutánea de EPO. La gammagrafía ósea fue compatible con un SDRC, siendo estos hallazgos claves para la confirmación diagnóstica. Finalmente, la significativa mejoría clínica del paciente tras la retirada de la medicación con EPO sin realizar ninguna otra intervención terapéutica sugiere que se trataba de un SDRC asociado a esta terapia.

La EPO es una glicoproteína que es producida principalmente por fibroblastos intersticiales en la corteza renal peritubular. Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada acaban desarrollando una anemia normocrómica normocítica debido a la síntesis endógena alterada de EPO.

Además, la anemia en pacientes con nefropatía diabética suele aparecer de forma muy temprana. La EPO y sus derivados se han usado ampliamente para el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica y sus efectos cardioprotectores y neuroprotectores son bien conocidos<sup>2,3</sup>. Además se ha descrito que la administración de EPO puede proteger contra el desarrollo de la disfunción sensitiva y autonómica del nervio periférico resultante de la diabetes<sup>4</sup>. En este caso, el paciente era diabético sin polineuropatía conocida y desarrolló un SDRC tras la administración de EPO subcutánea.

Actualmente se ha descrito la aparición de SDRC asociado a fármacos, como los inhibidores de la calcineurina y el sirolimus en los receptores de trasplante, la isoniazida y el fenitoína o fenobarbital<sup>5-7</sup>. No obstante, no se ha descrito hasta el momento el desarrollo de un SDRC asociado a la terapia con EPO. En este caso, el paciente estaba bajo tratamiento con ciclosporina desde hacía años y aunque no hay una relación temporal entre el inicio de la administración ciclosporina y la aparición del SDRC para explicar los síntomas, sí que podría tratarse de un factor predisponente para desarrollar este síndrome.

En conclusión, este caso muestra la posible relación entre la administración de EPO y la aparición de un SDRC, puesto que la retirada de este tratamiento determinó la resolución clínica completa del paciente. Este caso constituye la primera descripción de un SDRC secundario a la administración de EPO, aunque sería recomendable estudios adicionales que apoyen esta asociación.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RSGM, Richardson K, Swan M, et al. Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association. Complex regional pain syndrome: Practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med.* 2013;14:180-229.
2. Arcasoy MO. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol.* 2008;141:14-31.
3. Hosseini-Zare MS, Dashti-Khavidaki S, Mahdavi-Mazdeh M, Ahmadi F, Akrami S. Peripheral neuropathy response to erythropoietin in type 2 diabetic patients with mild to moderate renal failure. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114:663-7.
4. Wu Z, Mata M, Fink DJ. Prevention of diabetic neuropathy by regulatable expression of HSV-mediated erythropoietin. *Mol Ther.* 2011;19:310-7.
5. Ybarra J, Crespo M, Torregrosa JV, Fuster D, Campistol JM, Oppenheimer F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome in renal transplanted patients under immunosuppression with tacrolimus. *Transplant Proc.* 2003;35:2937-9.
6. Molina MG, Diekmann F, Burgos D, Cabello M, Lopez V, Oppenheimer F, et al. Sympathetic dystrophy associated with sirolimus therapy. *Transplantation.* 2008;85:290-2.
7. Vanacker A, Vandewiele I, Aerts P, de Groof J, Maes B. Reflex sympathetic dystrophy in a renal transplant patient treated with sirolimus. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2709-12.

Ana Coloma<sup>a</sup>, Nuria Sánchez<sup>b,\*</sup>, David Fuster<sup>b</sup>,  
Cristina Ruiz<sup>b</sup>, Marc Xipell<sup>c</sup>, John Orozco<sup>b</sup>, Andrés Tapias<sup>b</sup>  
y José V. Torregrosa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nusanchez@clinic.ub.es](mailto:nusanchez@clinic.ub.es) (N. Sánchez).

0211-6995/© 2017 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/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.002>

## Consecuencias renales del uso de esteroides anabolizantes y práctica de culturismo

### Kidney damage due to the use of anabolic androgenic steroids and practice of bodybuilding

Sr. Director:

Describimos el caso de un paciente con fracaso renal agudo y anemia hemolítica en el contexto de una hipertensión arterial (HTA) maligna secundaria en un varón consumidor de anabolizantes.

La HTA maligna es un proceso caracterizado por elevación marcada de cifras de tensión arterial (TA) (sistólica > 180-190 mmHg y diastólica > 120-130 mmHg), retinopatía hipertensiva grado III-IV y alteración de la función renal<sup>1,2</sup>. Frecuentemente se acompaña de anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos en sangre periférica) con LDH elevada, haptoglobina indetectable, reticulocitosis, trombocitopenia y coombs negativo. Puede aparecer proteinuria y micro- o macrohematuria. El estudio inmunológico suele ser negativo y es útil para descartar conectivopatías. Es frecuente la aparición de lesión en otros órganos diana como insuficiencia cardíaca izquierda y encefalopatía hipertensiva, por lo que es necesario realizar electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma y escáner cerebral, respectivamente<sup>3</sup>.

Por otro lado, el uso de esteroides anabólicos ha alcanzado proporciones alarmantes en las últimas décadas. Aunque sus efectos sobre el funcionamiento renal son poco comunes, se han documentado algunos casos en los que la combinación con suplementos de creatina han provocado daño renal. Es conocido el efecto de los anabolizantes sobre la hipernatremia, acompañado de aumento de excreción urinaria de potasio e hidrogeniones, con la consecuente alcalosis hipocalémica<sup>4,5</sup>.

Se trata de un varón de 37 años, hipertenso conocido desde hace 10 años, sin tratamiento, que practica habitualmente culturismo y consume anabolizantes vía intramuscular (testosterona y estanozolol), toma hormona de crecimiento, creatina pura por vía oral y cuyo hábito dietético es rico en proteínas. Acude a Urgencias por cuadro de malestar general, náuseas, cefalea y visión borrosa de una semana de evolución. Se detectan cifras de TA elevadas (250/180 mmHg) y fracaso renal agudo severo. En las pruebas complementarias

destacaba presencia de anemia y trombocitopenia (hemoglobina 9,9 g/dl, hematocrito 28,4%, plaquetas 91.000/mm<sup>3</sup>) junto al mencionado fracaso renal (urea 246 mg/dl, creatinina 23,5 mg/dl). El estudio inmunológico fue negativo (salvo ligero descenso de fracción C3 y C4), con proteinuria de 1,7 g/24 h con oligoalbuminuria de 491 mg/l. El frotis de sangre periférica mostró presencia de trombocitopenia real y esquistocitosis (2,1%). La gasometría venosa era normal y las cifras de potasio se encontraban en el límite inferior de la normalidad (por el probable efecto de los anabolizantes). Ante la anemia hemolítica con trombocitopenia leve y esquistocitos en frotis, el cuadro fue orientado como una anemia hemolítica microangiopática. Se realizó TAC craneal (para descartar daño cerebral secundario a HTA), que mostraba imagen puntiforme en el núcleo caudado, poco compatible con lesión hemorrágica aguda.

A pesar de tratamiento hipotensor intravenoso (labetalol y nitritos) mantuvo cifras elevadas de TA, por lo que se decidió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos con inicio urgente de hemodiálisis aguda y plasmaféresis, simultáneas. Se practicó fondo de ojo, con resultado compatible con retinopatía hipertensiva de grado IV. La ecografía renal evidenció unos riñones desestructurados con mala diferenciación córtico-medular y una asimetría evidente. La angio-TAC (fig. 1) permitió descartar una estenosis de arteria renal izquierda, pero puso de manifiesto un aneurisma en dicha arteria de 2 cm de diámetro con pared calcificada y trombosada. El ECG mostraba signos de hipertrofia ventricular izquierda y sobrecarga diastólica y la ecocardiografía, una hipertrofia concéntrica severa de VI con función sistólica conservada.

Desde el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y de manera simultánea a la administración de nitritos y labetalol IV, se inició tratamiento oral con IECA (enalapril 20 mg/12 h). A las 24 h de su hospitalización comenzó una mejoría clínica progresiva con estabilización de las cifras de TA y recuperación del número de plaquetas, lo que permitió suspender la medicación hipotensora IV y la plasmaféresis tras 4 sesiones.