

Esclerosis peritoneal: ¿tamoxifeno hasta cuándo?

Leire Muñoz Hernando¹, Pablo Noriega Menéndez², Elena Astudillo Cortés¹, Carmen Rodríguez Suarez¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

NefroPlus 2024;16(2):80-83

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La esclerosis peritoneal encapsulante (EPE) es una complicación grave y potencialmente letal de la diálisis peritoneal (DP). Actualmente, no se sabe con certeza cuál es el mejor tratamiento para esta complicación ni su duración. Presentamos el caso clínico de un paciente con EPE, al cual se le retiró el tratamiento con tamoxifeno sin recidiva de la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis peritoneal. Diálisis peritoneal. Cocoon. TC abdominal. Tamoxifeno.

Peritoneal sclerosis, when to stop taking tamoxifen

ABSTRACT

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) is a serious and potentially lethal complication of peritoneal dialysis (PD). Nowadays, it is not certainly known which is the best treatment for this complication or its duration. This is a case report of a patient with EPS who was withdrawn from tamoxifen therapy without recurrence of the disease.

Key words: Peritoneal sclerosis. Peritoneal dialysis. Cocoon. Abdominal CT. Tamoxifen.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis peritoneal encapsulante (EPE) es una complicación de la diálisis peritoneal (DP) que se caracteriza por el desarrollo de fibrosis y engrosamiento peritoneal progresivos que derivan en encapsulamiento y obstrucción intestinal^{1,2}.

La patogenia de esta entidad no se conoce por completo, pero se sabe que mediadores inflamatorios, como IL-1 β e IL-6, promueven, en último término, el depósito de fibrina en la membrana peritoneal^{3,4}. En este sentido, se ha determinado que la exposición de la membrana peritoneal a agresiones externas, como pueden ser las soluciones con alta carga de glucosa, no biocompatibles o las infecciones peritoneales derivan finalmente en un aumento de la expresión de genes profibróticos, como *TGF β* , *VEGF*, *PAI-1* y *CTGF*^{3,5}. La fibrinogénesis aumentada pro-

mueve una pérdida acelerada de las células mesoteliales, que degeneran en un fenotipo mesenquimal, así como un incremento de la proliferación fibroblástica y la matriz extracelular colagenizada². Todos estos procesos se traducen clínicamente en el desarrollo de un alto transporte de la membrana peritoneal sumado a una disminución de la capacidad de ultrafiltración^{6,7}.

Aunque la fibrosis progresiva de la membrana peritoneal es una consecuencia inevitable de la técnica, la EPE es una complicación rara, con una incidencia que oscila entre 1 y 14 casos/1.000 pacientes-año en las distintas series⁸.

Clínicamente, la EPE se manifiesta con síntomas gastrointestinales inespecíficos, como náuseas, vómitos, distensión, estreñimiento y dolor abdominal⁸. Para el diagnóstico de la entidad se han estudiado algunos biomarcadores del líquido peritoneal, como IL-6, TNF α , MCP-1 y CA125, sin que se haya demostrado de forma clara su utilidad⁶. Actualmente, el diagnóstico es clínico-radiológico, aunque la tomografía computarizada (TC) abdominal es la prueba de imagen de elección. Los hallazgos principales en la imagen son el engrosamiento y calcificación peritoneal, así como la presencia de una colección loculada que engloba las asas intestinales y las comprime en una cápsula fibrosa conocida como cocoon^{9,10}. Esta patología se entiende

Correspondencia: Leire Muñoz Hernando

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n, 33011 Oviedo, Asturias
leire_mh@hotmail.com

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

como un proceso continuo desde el estadio inflamatorio inicial hasta el periodo progresivo o encapsulante que finalmente lleva a la obstrucción intestinal¹¹.

CASO CLÍNICO

El caso clínico que se describe a continuación ha sido escogido por lo poco frecuente de su evolución y desenlace.

Se trata de un varón que sufre una enfermedad renal de perfil glomerular que se inicia como un síndrome nefrótico en la infancia, que le lleva a requerir inicio de terapia renal sustitutiva. Recibe su primer trasplante renal a los 10 años y se trasplanta 3 veces en los 10 años siguientes, aunque pierde los sucesivos injertos por recidivas de su enfermedad renal de base. Tras la pérdida del primer injerto inicia DP y permanece en la técnica 13 meses (hasta la recepción del segundo injerto), sin incidencias durante ese periodo. Reinicia DP tras la pérdida del tercer y último injerto, y permanece en la técnica esta vez 8 años y 9 meses. Finalmente, tiene que cambiar a hemodiálisis (HD) por peritonitis de repetición, pese a estar todas ellas causadas por gérmenes poco agresivos y de rápida resolución (fig. 1).

Tres meses después de la retirada del catéter peritoneal consulta por estreñimiento, distensión abdominal y vómitos, sin hallazgos analíticos relevantes. Se realiza entonces TC abdominal, que muestra una obstrucción del intestino delgado, secundaria a un agrupamiento y encapsulación de las asas en forma de saco por una gran cantidad de líquido ascítico loculado (fig. 2).

Con el diagnóstico de EPE, se realizan dos drenajes por punción de la colección y se instaura tratamiento antibiótico de amplio espectro sumado a corticoides y tamoxifeno. Se realizan sucesivas TC abdominales para control del cuadro tras tratamiento médico e intervencionista de este y persiste en la imagen una colección hipodensa de paredes bien definidas, con morfología sacular y que envuelve a la práctica totalidad de las asas del intestino delgado. Tras lograr una correcta tolerancia oral y un adecuado control del dolor, se cursa alta a domicilio y se mantiene terapia con tamoxifeno y corticoides.

Tres meses después, el paciente consulta de nuevo por las mismas manifestaciones clínicas que en el episodio anterior, de

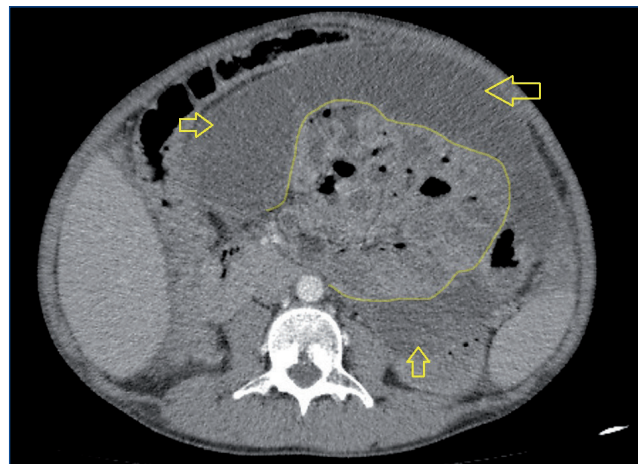


Figura 2. Tomografía computarizada de abdomen con contraste intravenoso en fase venosa. Voluminosa colección intraperitoneal (flechas) que agrupa a las asas de yeyuno que forman un saco en la región epigástrica (círculo amarillo), que condiciona la dilatación duodenal y gástrica (no mostrado).

nuevo sin hallazgos analíticos relevantes. En nueva TC abdominal se corrobora la persistencia de la colección intraperitoneal, aunque con una reducción de tamaño significativa respecto a estudios previos. Además, hay un empeoramiento de los signos de obstrucción, con mayor dilatación y presencia de niveles hidroaéreos en las asas intestinales (fig. 3). Se decide en esta ocasión manejo conservador y se logra una resolución del cuadro en 15 días, tras lo cual se cursa alta a domicilio.

Posteriormente, el paciente permanece en HD y mantiene toma de tamoxifeno, encontrándose bien nutrido y asintomático en todas las esferas.

Pasados 6 años del episodio de suboclusión intestinal anteriormente referido, se solicita nueva TC abdominal como parte del protocolo para reentrada en lista de espera de trasplante renal y se encuentra en este estudio que no se aprecian colecciones, ascitis, ni signos de obstrucción intestinal. Sin embargo, presenta un peritoneo visceral engrosado que engloba a las asas intestinales y que en

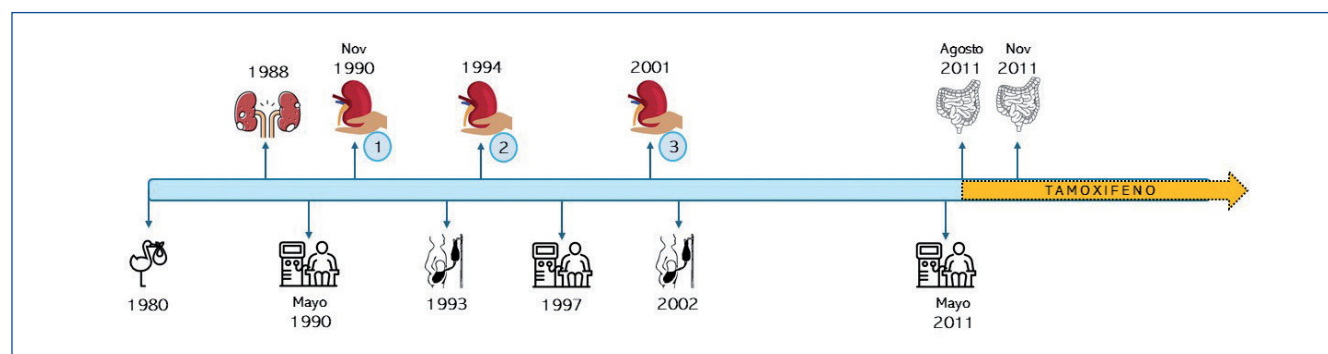


Figura 1. Esquema en forma de línea temporal. Resumen gráfico de los distintos eventos clave en la historia clínica del paciente.

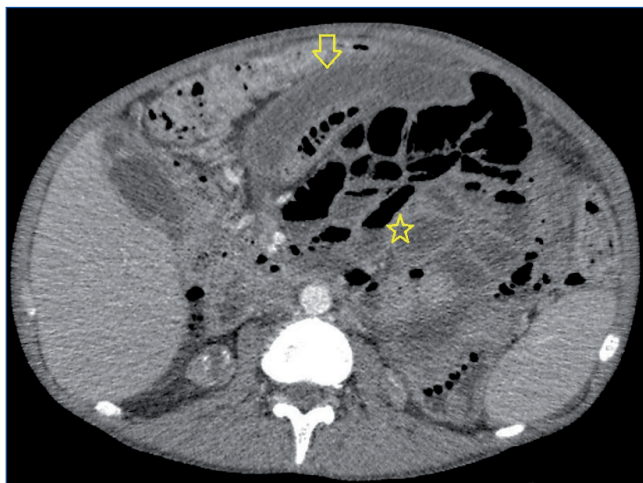


Figura 3. Tomografía computarizada de abdomen con contraste intravenoso en fase venosa. Respecto al estudio previo, se aprecia una gran disminución de la colección intraperitoneal (flecha). Además, hay una mayor dilatación y niveles en las asas intestinales, que en el yeyuno se agrupan de forma anómala dentro del saco descrito (estrella).

el yeyuno forma el nido (*cocoon*) prototípico de la peritonitis encapsulante, en este caso sin calcificación peritoneal (fig. 4).

En un primer momento, el informe de la última prueba de imagen (fig. 4) no describía la persistencia del *cocoon* peritoneal y, puesto que no existían signos de obstrucción intestinal y había pasado un tiempo prudencial desde el último episodio sintomático, se decide asumir el control de la EPE y se retira el tratamiento de la entidad. Revisando no obstante el caso clínico *a posteriori*, encontramos los hallazgos previamente referidos, que demuestran la permanente fibrosis del peritoneo que forma la conocida cápsula.

Actualmente, el paciente se encuentra en terapia de HD domiciliaria, bien adaptado a la técnica y sin haber sufrido nuevos episodios sugestivos de recidiva de la enfermedad.

DISCUSIÓN

No existen actualmente estudios sólidos que determinen el mejor régimen de tratamiento para la EPE. La evidencia disponible orienta a una terapia basada en glucocorticoides, tamoxifeno y soporte nutricional. Otros fármacos, como el micofenolato mofetilo, la rapamicina, el sirolimus o la azatioprina no han demostrado claros beneficios^{7,11}. En algunos centros se lleva a cabo un descanso peritoneal cuando se encuentran modificaciones del transporte peritoneal y/o la ultrafiltración que podrían vaticinar una posible EPE, pero esta medida no tiene cabida ya en la enfermedad establecida¹². Como última y heroica actuación puede realizarse enterólisis quirúrgica, con desbridamiento de las adherencias peritoneales¹³. Pese al tratamiento, la EPE es un evento grave y con una altísima mortalidad, que asciende hasta el 35-50% en algunos registros⁷.

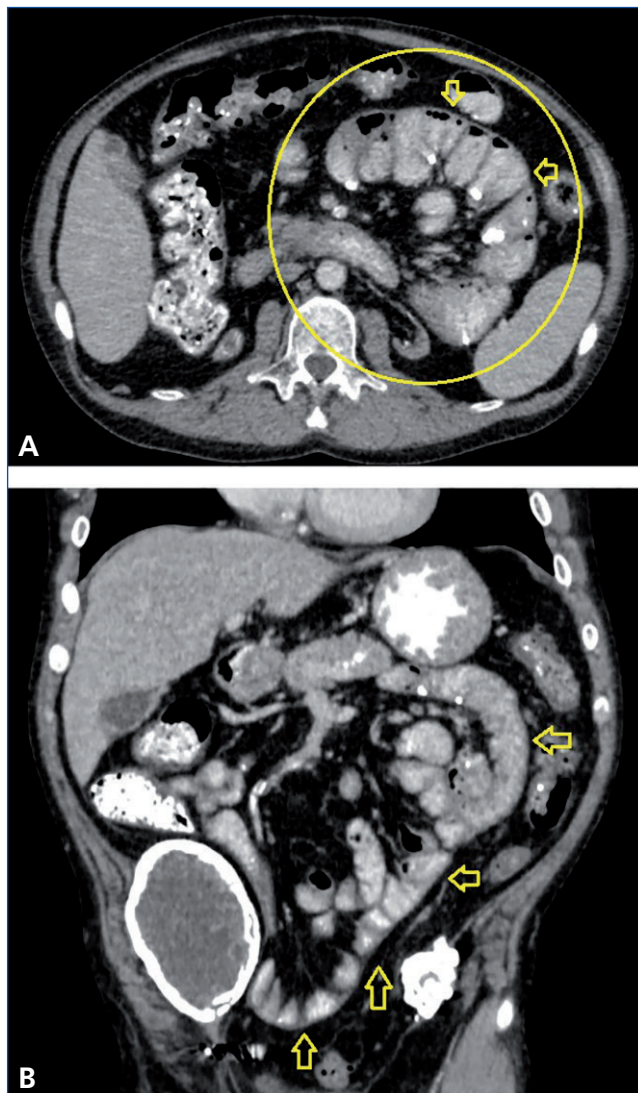


Figura 4. Tomografía computarizada de abdomen con contraste intravenoso en fase venosa y contraste oral. Reconstrucciones en plano axial (A) y coronal (B). A) Asas de yeyuno agrupadas (círculo) por una cápsula de peritoneo visceral engrosado que las rodea (flechas). B) Peritoneo visceral fibrosado que rodea de manera extensa a las asas intestinales (flechas). No hay segmentos dilatados y existe buen paso de contraste oral. Se recogen también los injertos renales no funcionantes y calcificados en ambas regiones iliacas.

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos indicado en el tratamiento del cáncer de mama. Además, se sabe que tiene una alta eficacia en patologías como la fibrosis renal y retroperitoneal o la enfermedad de Dupuytren¹⁴, aunque los mecanismos que determinan sus propiedades antifibróticas no se conocen con claridad. Los estudios clásicos han ligado este efecto a una modulación del factor de crecimiento y transformación β (TGF β) y otros factores de crecimiento tisular. Más recientemente, algunos estudios han de-

mostrado que el tamoxifeno bloquea los efectos del TGF β a través de la vía MAPK/ERK¹⁵, evitando la transformación de los fibroblastos peritoneales en miofibroblastos y reduciendo, por tanto, la producción de colágeno¹⁶. Además, se cree que podría disminuir la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular en las células mesoteliales actuando sobre los factores promotores de su síntesis, como el H19¹⁷. El uso del tamoxifeno en el tratamiento de la EPE está respaldado únicamente en estudios observacionales y existen evidencias contradictorias sobre sus beneficios⁷.

Tras una búsqueda exhaustiva, no hemos encontrado en la bibliografía registro de ningún caso de EPE con una resolución clínica como el que en este caso se presenta. Se ha descrito previamente una evolución favorable de pacientes diagnosticados de forma precoz en la fase inflamatoria de la enfermedad, pero no hay informes sobre una resolución (al menos sintomática) del cuadro tras haberse diagnosticado la EPE ya en fase

fibrótica y con episodios de obstrucción intestinal. Asimismo, no está bien establecido el tiempo de tratamiento estándar ni hay recomendaciones sobre el seguimiento a medio o largo plazo de los pacientes.

Con nuestra experiencia, nos atrevemos a formular la teoría de que la retirada del tamoxifeno podría ser segura en aquellos pacientes que permanezcan asintomáticos tras largos periodos, pues no se ha ligado la suspensión del tratamiento a una recidiva de la enfermedad. Además, podemos afirmar que el régimen de tratamiento con tamoxifeno no hace desaparecer el *cocoon* peritoneal, pero al parecer evita una progresión de la enfermedad que pudiera derivar en eventos potencialmente letales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burkart J, Bansal M. UpToDate. 2024. Encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis.
- Nakayama M, Miyazaki M, Hamada C, Ito Y, Honda K; Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis. Pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis: lessons from findings of the past three decades in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2023;27:717-27. doi: 10.1007/s10157-023-02360-y. Epub 2023 Jun 6.
- Li J, Liu Y, Liu J. A review of research progress on mechanisms of peritoneal fibrosis related to peritoneal dialysis. *Front Physiol*. 2023;14:1220450. doi: 10.3389/fphys.2023.1220450. eCollection 2023.
- Krediet RT, Parikova A. Relative Contributions of Pseudohypoxia and Inflammation to Peritoneal Alterations with Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17:1259-66. doi: 10.2215/CJN.15371121.
- Zhao H, Zhang HL, Jia L. High glucose dialysate-induced peritoneal fibrosis: Pathophysiology, underlying mechanisms and potential therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother*. 2023;165:115246. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115246. Epub 2023 Jul 29.
- Alston H, Fan S, Nakayama M. Encapsulating Peritoneal Sclerosis. *Semin Nephrol*. 2017;37:93-102. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.10.010.
- Pepereke S, Shah AD, Brown EA. Encapsulating peritoneal sclerosis: Your questions answered. *Perit Dial Int*. 2023;43:119-27. doi: 10.1177/08968608221125606. Epub 2022 Oct 2.
- Cheng XBJ, Bargman J. Complications of Peritoneal Dialysis Part II: Nonmechanical Complications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19:791-9. doi: 10.2215/CJN.0000000000000418. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38190143.
- Li A, Li L, Guo F, Zhou D, Yang W, Cui W, et al. The role of computed tomography in the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Ren Fail*. 2024;46:2312214.
- Basara Akin I, Altay C, Celik A, Secil M. Computed Tomography Features of Encapsulating Peritoneal Sclerosis. *Can Assoc Radiol J*. 2019;70:233-8. doi: 10.1016/j.carj.2018.11.005. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30922787.
- Jagirdar RM, Bozikas A, Zarogiannis SG, Bartosova M, Schmitt CP, Liakopoulos V. Encapsulating peritoneal sclerosis: Pathophysiology and current treatment options. *Int J Mol Sci*. 2019;20:5765. doi: 10.3390/ijms20225765. PMID: 31744097.
- Selgas R, Bajo M, Castro M, Sánchez-Tomero J, Cirugeda A. Managing ultrafiltration failure by peritoneal resting. *Perit Dial Int*. 2000;20:595-7. PMID: 11216544.
- Danford CJ, Lin SC, Smith MP, Wolf JL. Encapsulating peritoneal sclerosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24:3101-3111. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3101. PMID: 30065556.
- Lambi AG, Popoff SN, Benhaim P, Barbe MF. Pharmacotherapies in Dupuytren Disease: Current and Novel Strategies. *J Hand Surg Am*. 2023;48:810-21. doi: 10.1016/j.jhsa.2023.02.003. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36935324.
- Carthy JM, Sundqvist A, Heldin A, van Dam H, Kletsas D, Heldin CH, et al. Tamoxifen Inhibits TGF- β -Mediated Activation of Myofibroblasts by Blocking Non-Smad Signaling Through ERK1/2. *J Cell Physiol*. 2015;230:3084-92. doi: 10.1002/jcp.25049.
- Wilson RB, Archid R, Raymond MA. Reprogramming of mesothelial-mesenchymal transition in chronic peritoneal diseases by estrogen receptor modulation and tgf- β 1 inhibition. *Int J Mol Sci*. 2020;21:4158. doi: 10.3390/ijms21114158.
- Zhao T, Sun Z, Lai X, Lu H, Liu L, Li S, et al. Tamoxifen exerts anti-peritoneal fibrosis effects by inhibiting H19-activated VEGFA transcription. *J Transl Med*. 2023;21:614. doi: 10.1186/s12967-023-04470-3.