



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:


HIPOTESIS MEDICA

USO DEL TAMOXIFENO PARA TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

Enz PA¹, Musso CG², Fato C², Torre A¹, Galimberti R¹, Algranati L².

¹Servicios de Dermatología y ²Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Buenos Aires. Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2009;1:46-50

[English version](#)

[Comentario del revisor Ramon Díaz-Alersi MD.](#) Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

[Comentario del revisor D^a Blanca de la Nogal.](#) Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial de Burgos. España

RESUMEN

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es una entidad infrecuente, que se desarrolla en pacientes insuficientes renales en diálisis, vinculándose su etiopatogenia con diversos factores tales como el uso de gadolinio intravenoso, el antecedente de cirugías vasculares, etc.

El Tamoxifeno, es un modulador selectivo (inhibición competitiva) de los receptores estrogénicos, que posee propiedades antifibróticas las cuales se emplean para el tratamiento de entidades tales como: fibrosis retroperitoneal, esclerosis peritoneal asociada a diálisis peritoneal, tumores desmoides y en algunos casos de esclerodermia.

En el presente artículo presentamos la hipótesis original de que el tamoxifeno, por su propiedades fibrinolíticas, podría ser una terapia no inmunosupresora potencialmente útil para el tratamiento de la fibrosis sistémica nefrogénica, evitándose desde ya su uso en pacientes portadores de contraindicaciones para recibirlo.

PALABRAS CLAVE: Tamoxifeno. fibrosis sistémica nefrogénica

SUMMARY

Nephrogenic systemic fibrosis is (NSF) a rare entity which develops in patients with renal failure undergoing dialysis, and its etiology is related to several factors such as the use of intravenous gadolinium, vascular surgeries, etc.

Tamoxifen, is a selective modulator (competitive inhibition) of estrogen receptors, has antifibrotic properties which are used for treating retroperitoneal fibrosis, peritoneal sclerosis peritoneal associated to peritoneal dialysis, desmoids tumors and in some cases of scleroderma.

In the present article, it is presented the hypothesis of a potential use of tamoxifen as a non immunosuppressant treatment for NSF in patients who have no contraindication for receiving it.

KEY WORDS: Tamoxifen. Nephrogenic systemic fibrosis.

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es una entidad infrecuente, que se desarrolla en pacientes insuficientes renales en diálisis, vinculándose su etiopatogenia con diversos factores tales como el uso de gadolinio intravenoso, ciertos medicamentos (eritropoyetina, etc), el antecedente de cirugías vasculares, la presencia de hiperfosfatemia, la enfermedad hepática y los estados de hipercoagulabilidad y proinflamatorios.

Esta patología se caracteriza por la acumulación de tejido conectivo en la piel, por lo que esta se engrosa y clínicamente se caracteriza por progresiva induración de la piel, que se adhiere a los planos profundos, que adquiere primero una consistencia duro-elástica y luego duro-pétreo, y que van ocasionando durante su progresión la contractura en flexión de las articulaciones de los miembros. Generalmente comienza por los miembros inferiores y superiores y progresa en sentido centrípeto, comprometiéndose también el tronco. El tejido celular subcutáneo, y en ocasiones hasta el músculo, se ven comprometidos. La FSN se desarrolla en un periodo de días o semanas Y puede tener afectación sistémica de otros órganos, habiéndose estimado que el 5% de los pacientes tienen una evolución rápida, progresiva y fulminante (1-10).

Con respecto al gadolinio, se sospecha que en pacientes con deterioro de la función renal, los quelatos de este elemento químico metálico sufrirían un proceso de transmetalación y este proceso conduciría a un aumento del gadolinio libre en el plasma, y a la precipitación del mismo en la dermis y otros órganos. Se ha formulado la hipótesis de que el depósito de estos compuestos causaría injuria tisular y podría actuar atrayendo fibrocitos circulantes hacia la dermis, provenientes estos de la médula ósea, y que por diversos estímulos pasarían a la sangre, y en los tejidos causarían la fibrosis.

De todas las variantes del gadolinio, la gadodiamida es la que más se ha vinculado con el desarrollo de esta entidad, La gadodiamina tiene una estructura lineal, lo cual facilitaría la liberación del gadolinio de sus sitios de unión. Los pacientes con insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²) estarían sometidos a un riesgo incrementado de FSN debido a la prolongación del tiempo de eliminación de gadolinio, que se ha estimado de 1,3 horas en voluntarios sanos frente a 34,3 horas en pacientes con insuficiencia renal terminal (11-19)

EL TAMOXIFENO

El tamoxifeno es un modulador selectivo (inhibición competitiva) de los receptores estrogénicos (MSRE o SERMs) que posee efecto estrogénico y antiestrogénico simultáneamente sobre varios tipos de tejidos. Cuando el estrógeno se une a su receptor provoca una serie de modificaciones e interacciones moleculares que culminan con la transcripción de proteínas, entre las cuales se encuentran algunas esenciales para estimular la multiplicación celular, además de que puede inhibir la transcripción de otras que modulan negativamente la progresión del ciclo celular y la división mitótica.

En cuanto al tamoxifeno, cuando éste se une al receptor de estrógeno, el complejo tamoxifeno-receptor se une al ADN, y se desencadena luego un mensaje agonista o antagonista de estrógenos según los elementos promotores presentes según el tipo celular. Así por ejemplo, el tamoxifeno bloquea la actividad del dominio de activación del receptor AF-2, por consiguiente, se manifestará como un antagonista de los estrógenos en todos los ambientes celulares sobre genes que requieran sólo al AF-2; no obstante, en los ambientes donde el AF-1 sea el activador dominante, el tamoxifeno manifestará su habilidad como agonista parcial. Debido a sus características farmacocinéticas, este fármaco puede ser administrado por vía oral, alcanzando concentraciones séricas máximas a las 4-7 horas.

Presenta fuerte unión a la albúmina sérica (>99%), y se metaboliza extensamente en el hígado por el citocromo P450, siendo su metabolito más importante el N-desmetiltamoxifeno, con propiedades terapéuticas similares al tamoxifeno pero del doble de vida media. Sus metabolitos se excretan sobre todo en las heces, y dado que no posee excreción renal, no requiere ajuste de dosis en

nefropatía.

Los principales usos clínicos actuales del tamoxifeno basados en sus propiedades antiestrógenas son: cáncer de mama, melanoma maligno, mastalgias, etc.; mientras que aquellos basados en sus propiedades antifibróticas son: fibrosis retroperitoneal, esclerosis peritoneal asociada a diálisis peritoneal, tumores desmoides y en algunos casos de esclerodermia.

Sus principales efectos adversos reportados en la literatura son:

- depresión de médula ósea
- aparición de trombosis venosas y/o embolias pulmonares
- estimulación de hiperplasia endometrial y/o cáncer de endometrio . La posibilidad de un cáncer de útero es mayor en mujeres de más de 50 años y con dosis de 20-40 mg/día durante más de 2 años.
- inducción de cataratas o retinopatía
- otros: depresión, cefalea, hipercalcemia, edema, bochornos, irregularidades menstruales, flujo vaginal, constipación, movilización enzimática hepática e hipetrigliceridemia

Estos efectos adversos antes relatados son tanto el fundamento de las contraindicaciones para su prescripción, así como la guía del tipo de monitoreos que deben realizarse durante su empleo

Esta contraindicado su combinación con warfarina, y su uso en embarazo. Las reacciones de tipo anafiláctico son extremadamente raras. Sus interacciones farmacológicas principales son de tipo inhibitoria de su metabolismo (inhibidores de la proteasa anti-retrovírica, ciclosporina, efavirenz, eritromicina, nevirapina, benzodiazepinas, nifedipina, diltizem), así como con inhibidores de la citocromo P450: ciclofosfamida, isofosfamida, etoposide, paclitaxel y los alcaloides de la vinca.

Los inductores enzimáticos, como la carbamazepina, el fenobarbital, la rifampicina, etc reducen su vida media (20-27).

HIPÓTESIS PROPUESTA:

En el presente artículo presentamos la hipótesis original de que el tamoxifeno, por su propiedades fibrinolíticas, podría ser una terapia no inmunosupresora potencialmente útil para el tratamiento de la fibrosis sistémica nefrogénica, evitándose desde ya su uso en pacientes portadores de contraindicaciones para su uso (estados protrombóticos, etc), así como implementarlo realizando los controles adecuados para su uso: hemograma, lipidograma, evaluación oftalmológica y ginecológica. Por supuesto que esta hipótesis, como cualquier otra, debe ser científicamente corroborada antes de aplicarse a la práctica clínica.

REFERENCIAS

- 1) Cowper S, Boyer P. Nephrogenic systemic fibrosis: An update. *Curr Rheumatol Reports* 2006; 8:151-157.
- 2) Mendoza F, Artlett C, Sandorfi N, Latinis K. Description of twelve cases of Nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 238-249.
- 3) Cowper S. Nephrogenic systemic fibrosis: An overview. *J Am Coll Radiol* 2008; 5: 23-28.
- 4) Parsons AC. Trasglutaminases: the missing link in nephrogenic systemic fibrosis. *Am J Dermatopathol* 2007; 29:433-436.
- 5) Brewster UC. Dermatological disease in patients with CKD. *Am J kidney Dis* 2008; 51; 331-344.
- 6) Mendoza F, Artlett C, Sandorfi N, Latinis K. Description of twelve cases of Nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 238-249.
- 7) Cowper S, Robin H, Steinberg S, Su L, Gupta S, LeBoit P. Scleromixedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356:1000-1001.
- 8) Cowper S. Nephrogenic systemic fibrosis: An overview. *J Am Coll Radiol* 2008; 5: 23-28.
- 9) Ishibe S, Perazella MA, Reilly RF. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: An Unusual skin condition associated with kidney disease. *Seminars in Dialysis* 2003; 16:276-280.
- 10) Maloo M, Abt P, Kashvap R, et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006; 6: 2212-2217.
- 11) Lim YL, Lee HY, Low SC, Chan LP. Possible role of gadolinium in nephrogenic systemic fibrosis: a report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 353-358.

- 12) Sieber MA, Pietsch H, Walter J, Haider W. A preclinical study to investigate the development of nephrogenic systemic fibrosis: A possible role for gadolinium-based contrast media. *Invest Radiol* 2008; 43: 65-75.
- 13) Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for nephrogenic fibrosing dermatopathy? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1104-1108.
- 14) High W, Ayers R, Chandler J, Zito G. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:21-6.
- 15) Marckmann P, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamida related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:3174-8.
- 16) Heinrich M, Uder M. Nephrogenic systemic fibrosis after application of gadolinium-based contrast agents. *Rofo* 2007; 179:613-617.
- 17) Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A. Nephrogenic systemic fibrosis: suspect causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2359-2362.
- 18) Information on Gadolinium-Containing Contrast Agents. FDA. Center for Drug Evaluation and Research-Drug Information (<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm>).
- 19) Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998;5:491-502.
- 20) Lacy C, Armstrong L, Goldman, Lance L. *Drug Information Handbook*. Hudson. Lexi-Comp. 2004
- 21) Pardo MJ. Tamoxifeno y Cáncer de Mama. *Rev Hospital Clínico U de Chile*. 2001; 12: 204-207
- 22) Tsay MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annual Review of biochemistry*; 1994; 63: 451-486.
- 23) Goodman A y Gilman A. Estrógenos y prostágenos. En: J.G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Rudalio. (eds) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Mc Graw Hill interamericana, México DC, México. 2003: 1511-1513
- 24) Terán J, Teppa A, Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs): bioquímica, farmacología, y aplicación clínica en ginecología. *Ginecol obstet (On Line)*, 73, 424-35, 2005. Dirección URL (<http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex>), (Consulta: 29 Oct. 2007).
- 25) Bergman L, Benraad J, Leeuwen FE. Tamoxifen, balancing risks and benefits. *Neth J Med*. 1996; 49, 228-234
- 26) Fisher, J. Constantino, D. L. Wickerham, C. K. Redmond. Tamoxifen for the prevention of breast cancer. Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Can Inst*. 1998; 81: 1879-1886
- 27) Kuo DY, Runowicz CD. Gynaecologic effects of tamoxifen. *Med Oncol*. 1995; 2: 87-94,

Comment of the reviewer Ramón Díaz-Alersi MD. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

Aunque la hipótesis es plausible, para el tratamiento de la FSN se están utilizando ya diversos inmunosupresores y el tamoxifeno, aunque su mecanismo de acción principal sea otro, también tiene efecto inmunosupresor. Sería imposible distinguir, en caso de mostrarse útil, cuál sería su efecto real. Además, para preferirlo a los inmunosupresores habría que hacer ensayos clínicos y eso va a ser imposible.

La FSN es una entidad nueva (el primer caso es de 1997), solo se han descrito hasta ahora alrededor de 200 casos en todo el mundo y parece que su frecuencia comienza a disminuir debido a los trasplantes renales y el mejor tratamiento de la insuficiencia renal aguda. No está claro que tenga otra causa que el gadolinio, así que con la adecuada prevención puede que en pocos años sea una enfermedad histórica.

Comment of the reviewer Blanca de la Nogat. Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial de Burgos. España

El tamoxifeno está autorizado en España para el tratamiento hormonal en pacientes pre y postmenopáusicas diagnosticada de cáncer de mama y receptores hormonales positivos. Es la única indicación aprobada en nuestro país.

Existen pocos casos publicados en la literatura sobre utilización de tamoxifeno en fibromatosis desmoide, enfermedad de Peyronie, displasia de hueso fibrosa y fibrosis retroperitoneal, con escasa evidencia.

Al tratarse de una hipótesis original, se tiene que considerar como tal, con todas las precauciones y sabiendo que se necesita aplicar el método científico de manera ética para poder contrastar dicha hipótesis.

Recibido: 10 de marzo de 2009

Publicado: 30 de abril de 2009