

Tratamiento con PGE1 (Alprostadil alfadex) del embolismo por cristales de colesterol

Antonio Chacón-Quevedo
Dolores Adarraga
M^a Angeles Romero
Elisa Vidal Verdu
Angeles Blanco
Juan Salvatierra
Francisco Valverde
Manuel Concha Ruiz

Servicios de CCV
M. Interna
A. Patológica
y Dermatología
del Hospital
Universitario
Reina Sofía
Córdoba

Correspondencia:
Antonio Chacón-Quevedo
Servicios de CCV
Hospital Universitario
Reina Sofía
Córdoba
E-mail:
achq@eresmas.com

Resumen

Presentamos un caso de enfermedad ateroembólica por cristales de colesterol que fue tratado con prostaglandinas durante 90 días consiguiendo un resultado favorable. Indicamos el planteamiento diagnóstico y terapéutico en esta difícil patología.

Palabras clave: Enfermedad ateroembólica. Cristales de colesterol. Embolismo. Livedo reticularis. Vasculitis. Prostaglandinas (PGE1).

Summary

This paper reports on a case of cholesterol crystal embolization treated with prostaglandins over a 90-day period with a favourable outcome. The diagnostic and therapeutic approach to this complex pathology is discussed.

Key words: Atheroembolic disease. Cholesterol crystals. Embolism. Livedo reticularis. Vasculitis. Prostaglandins (PGE1).

Introducción

La enfermedad ateroembólica (embolismos por colesterol -cristales de colesterol-), es una complicación de la arteriosclerosis severa que se caracteriza por la oclusión de múltiples arterias de pequeño calibre por cristales de colesterol desprendidos de una placa de ateroma de grandes arterias. Es una enfermedad rara a veces mortal. El material de la placa se libera espontáneamente o más frecuentemente tras un traumatismo de la pared arterial. La ateroembolización puede afectar a varios órganos y causar la variabilidad clínica. Sin embargo la insuficiencia renal junto con livedo reticularis y acrocianosis han sido frecuentemente descritas en estos pacientes.

Se le atribuye a Panum 1862 la descripción inicial aunque fue Flory en 1945 el que estableció las co-

rrrelaciones clinicopatológicas del embolismo por cristales de colesterol.

El diagnóstico suele ser difícil, reside en la demostración de los cristales de colesterol o sus moldes en el órgano afectado. Es fundamental hacer un buen diagnóstico diferencial con otras enfermedades de clínica similar.

Se han ensayado numerosos fármacos con distinta actividad y mecanismos terapéuticos pero la primera medida efectiva es la retirada de la anticoagulación y las medidas de soporte. En el tratamiento se han empleado vasodilatadores como la pentoxifilina y más recientemente las Prostaglandinas.

Presentamos el caso de un paciente con enfermedad por embolismos de colesterol (EC) grave y su evolución tras los distintos procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Caso clínico

Se trata de un paciente varón, de 71 años con antecedentes personales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial, tabaquismo, hepatopatía crónica, hiperuricemia y cardiopatía isquémica con dos episodios de IAM hace mas de seis meses.

El paciente fue estudiado por su cardiopatía isquémica mediante coronariografía diagnóstica y posterior cateterismo terapéutico implantándole doble stent coronario y siguiendo protocolo se instauró tratamiento con ticlopidina (250mg/12 h) AAS(125 mg/ 24 h.) y dalteparina (5000 U.I./ 12 h).

Tras dos meses de tratamiento anticoagulante y antiagregante el paciente ingresa en nuestro servicio por cuadro de isquemia arterial aguda bilateral con afectación distal, dolor severo digital, acompañado de lesiones dérmicas características.

En la exploración física destaca en el estudio vascular de miembros inferiores, pulsos conservados en todos los sectores arteriales con lesiones digitales incipientes, y acrocianosis, livedo reticularis y lesiones purpúricas. Los pies están edematosos sin ulceraciones ni zonas necróticas.

Estudios complementarios

Pruebas de Laboratorio: No eosinofilia, función renal conservada, discreto aumento del colesterol, crioglobulinas normales e incremento de enzimas hepáticas y VSG, con plaquetas y urea aumentadas levemente y con una discreta anemia.

Estudios no invasivos:

- Ecografía abdominal: coledocistitis con normalidad en el resto del estudio abdominal.
- Estudio doppler arterial (MMII): curvas de flujo y presiones segmentarias normales hasta nivel pedio.
- Fotopletismografía digital (MMII): disminución de flujo a nivel digital basalmente y en el periodo de hiperemia reactiva.

Figura 1.
Biopsia cutánea en la que se aprecia una arteria pequeña obstruida por lentes biconvexas compatibles con moldes de cristales de colesterol

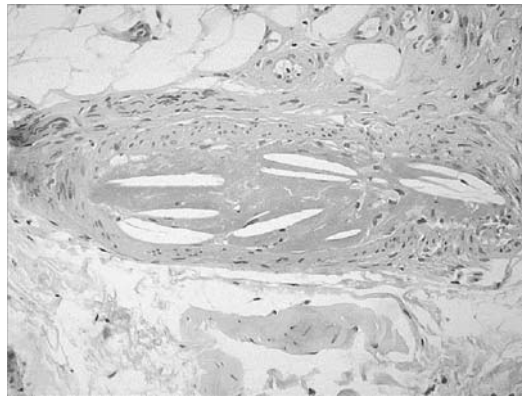


Figura 2.
Lesiones iniciales dérmicas junto a necrosis digital y edema bilateral de miembros inferiores



- Capilaroscopia: zonas alternantes con número de capilares normales y otras avasculares. Anarquía morfológica completa. Flujo cianótico. Fondo con cierta palidez.
- Estudio oftalmológico: fondo de ojo normal sin depósitos lipídicos.

Estudios invasivos:

- Estudio arteriográfico: Lesiones arrosariadas en el sector distal de carácter crónico. Sector aortoiliaco y femoropoplíteo normales.

Evolución

Prescribimos inicialmente tratamiento con hemorreológicos (pentoxifilina 1500 mg/d iv), analgésicos mediante ketorolaco trometamol y tramadol en perfusión endovenosa continua, antibioterapia con cefalosporina de tercera generación y prostaglandinas (PGE1 Alprostadil alfadex).

Inicialmente continuabamos con anticoagulación y antiagregación.

Se empleó PGE1 (Alprostadil alfadex) a dosis de 40 mcg/12 horas disueltas en 250 cc de suero fisiológico, en una perfusión que pasaba en dos horas. Este ciclo de tratamiento fue de 30 días y tras mejorar el paciente fue dado de alta con tratamiento hemorreológico (pentoxifilina 1200 mg/d) y antiagregación con ticlopidina 250 mg/12h.

En este primer ingreso realizamos el estudio arteriográfico sin tener diagnóstico aún y fue tras éste, que solicitamos biopsia cutánea de piel de la zona afectada, que en el estudio anatomopatológico indicaba moderada hialinización dérmica con algunas hemorragias dispersas. La epidermis aparece algo desvaida con irregularidad nuclear y fenómenos de picnosis. También se observan arterias pequeñas obstruidas por trombos mixtos de fibrina y cristales aciculados, compatibles con moldes de cristales de colesterol (Figura 1). Este diagnóstico de embolismo por cristales de colesterol lo obtuvimos después del alta, pero por la sospecha antes de la misma, se suspendió la heparina de bajo peso molecular.

El paciente reingresa un mes mas tarde con un cuadro de isquemia arterial muy importante a nivel distal, dolor severo y lesiones necróticas en falanges distales de segundo y tercer dedo de ambos pies, ulceraciones en dedos y dorso del pie izquierdo, y edema cutáneo bilateral importante (Figura 2).

Este episodio fue muy grave con cuadro más severo por isquemia en grado IV, infección asociada y dolor muy intenso, aunque seguía sin afectación sistémica y sobre todo renal. Instauramos tratamiento con pentoxifilina endovenosa, antibioterapia específica según antibiograma (para *Pseudomonas* y *Staphylococcus aureus*), analgesia a dosis altas sin morfínicos, y nuevo ciclo de prostaglandinas (PGE1 Alprostadiil alfadex) a iguales dosis durante 60 días.

Medicamento asociamos como protector gástrico misoprostol (análogo de PGE), parches de nitratos en uso tópico y clopidogrel 75 mg/d.

Continuamos con esta terapéutica médica y cura local cada 12 horas con diversas sustancias que fuimos alternando (povidona, enzimas proteolíticas, clorina y uroquinasa). Así mismo quirúrgicamente requirió la amputación selectiva de las falanges distal y media de los dedos 2º y 3º de ambos pies. Estas lesiones cicatrizaron por segunda intención lentamente, a la vez que mejoraba la infección y disminuía el dolor hasta no requerir analgesia (Figura 3).

En la actualidad no ha tenido ninguna complicación y sigue tratamiento médico con pentoxifilina, clopidogrel y misoprostol (Figura 4).

Discusión

En nuestro caso el paciente ingresó en la primera ocasión tardíamente, tras ocho semanas del procedimiento invasivo y con un cuadro clínico semejante a una vasculitis.

La incidencia de enfermedad ateroembólica es alta en procedimientos endovasculares cardíacos (25%) o cirugía vascular (77%), pero sin embargo su diagnóstico clínico es raro en nuestro medio.

Clínicamente se puede sospechar esta patología por el antecedente diagnóstico, aunque puede ser también espontánea, coincidiendo con una edad superior a 60 años y la existencia de insuficiencia renal y livedo reticularis como lesión dérmica.

El paciente tenía una afectación renal de carácter leve (incremento de urea) y que probablemente fuera crónica porque existían prácticamente solo lesiones dérmicas, lo que está a favor de una afectación infrarrenal de la aorta y posterior embolización. De hecho no hemos observado otras manifestaciones sistémicas, como en casos graves y sólo discretas alteraciones analíticas (aumento VSG, anemia leve, aumento de GOT Y GPT), pero sin eosinofilia que es muy característica.

La triada clínica clásica (afectación cutánea, hipertensión arterial acelerada e insuficiencia renal aguda) tampoco se cumplió, así como la ausencia de lesiones en fondo de ojo, por lo que el diagnóstico y diagnóstico diferencial eran amplios, y nos obligó a realizar estudio arteriográfico, suspendiendo el tratamiento anticoagulante con heparina de forma empírica, aún sin el diagnóstico, decisión necesaria pero difícil de tomar a veces sin diagnóstico, por sospecha clínica.

Según la bibliografía el tratamiento debe ser sintomático con referencias a vasodilatadores, expansores, antiagregantes, pentoxifilina y corticoides en caso de afectación sistémica. El tratamiento quirúrgico es paliativo con simpatectomía lumbar y en último extremo se mencionan los inmunosupresores, colchicina, análogos de prostacilinas y PGE1 local, pero sin gran éxito.

El tratamiento etiológico preventivo sería el más indicado, como erradicación de la fuente embolígena, aunque paradójicamente requieren estudios arteriográficos o cirugía para ello, que a su vez producen un alto porcentaje de embolismo.

Respecto a las teorías sobre activación del sistema del complemento y cascada de la coagulación, producen disminución de plaquetas, de complemento y eosinofilia, que nosotros no hemos apreciado; tam-



Figura 3. Evolución favorable con amputaciones selectivas en cura por segunda intención



Figura 4. Estado final tras 4 meses desde su alta

poco la producción de autoanticuerpos o inmunocomplejos circulantes han sido detectada en pruebas de laboratorio.

La liberación de radicales libres tras la isquemia del endotelio, como causa quizás sea la adecuada.

Por tanto, a la vista de estos resultados, sólo podemos decir que nuestro paciente sufrió una forma benigna (sólo lesiones cutáneas), pero de gran severidad y gravedad en miembros inferiores, y que tenía escasas alteraciones analíticas, obteniendo sin duda éxito con tratamiento médico combinado, probablemente por la potenciación de pentoxifilina como hemorreológico y alprostadil alfadex (PGE1) en uso intravenoso, como innovación que produce mejoría inicialmente en un primer ciclo de 30 días y aún mayor tras un ciclo de 60 días, requiriendo amputaciones selectivas para mejorar la situación.

Bibliografía recomendada

- Barrabés Riu JA, Tolosa Vilella C, Ordi Ros J, Permanyer Miralda G, Salas Caudevilla A. Embolismo de colesterol tras angioplastia coronaria. Presentación de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:411-3.
- Beckman JA, Gerhard-Herman M. Peripheral embolism from a aortic-arch atheroma. *N Engl J Med* 2004;350(14):1472.
- Climent V, Alfonso R, Mainar V, Bordes P, Quiles JA. Peripheral cholesterol embolism in a percutaneous coronary angioplasty procedure. A case report. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(3):464-6.
- Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literatura. *Angiology* 1987;38:769-84.
- Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(2):211-6.
- Khan AM, Jacobs S. Trash feet after coronary angiography. *Heart* 2003;89(5):e17.
- Kolh PH, Torchiana DF, Buckley MJ. Atheroembolism and cardiac surgery: importance of preoperative management. *Rev Med Liege* 1999;54(1):43-8.
- Kolh PH, Torchiana DF, Buckley MJ. Atheroembolization in cardiac surgery. The need for preoperative diagnostic. *J Cardiovasc Surg* 1999;40(1):77-81.
- Kudo T, Inoue Y, Sugano N, Iwai T. Doppler ultrasound monitoring for detection of microembolic signals in peripheral arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24(1):37-42.
- López Pardo A, González Barrero A, Serrano Castro V, Andreo Castro J, Navarrete Ortega M, Burgos Cornejo J. Embolismo de colesterol tras el tratamiento con heparina. *Rev Esp Cardiol* 1993;46:755-7.
- Macheras A, Mandrekas D, Fotinou M. Multiple cholesterol embolism: a case report. *J Cardiovasc Surg* 1997;38(1):43-7.
- Nasser TK, Mohler ER 3rd, Wilensky RL, Hathaway DR. Peripheral vascular complications following coronary interventional procedures. *Clin Cardiol* 1995;18(11):609-14.
- Ostabal Artigas MI, Sanz Sebastian C, Miguenza Mozas A, Velez Nomada. Livedo reticular bilateral y hemoptisis como forma de presentación de un caso de enfermedad por embolismos múltiples de colesterol. *Ann Med Interna* 1997;14(12):651.
- Pennington M, Yeager J, Skelton H, Smith KJ. Cholesterol embolization syndrome: cutaneous histopathological feature the variable onset of symptoms in patients with different risk factors. *Br J Dermatol* 2002;146(3):511-7.
- Pérez Villoria J, Ayuela Azcárate JM, López Pueyo MJ, et al. Embolismo por cristales de colesterol. *Rev Esp Cardiol* 1993;46:205-8.
- Radauceanu A, Avignon A, Ribstein J, Monnier L. Use of a prostacyclin analogue in cholesterol crystal embolism. *Diabet Med* 1998;15(3):262-3.
- Ribera Pibernat M, Bigata Biscasillas X, Fuentes González MJ, Biesla Marsol I, Ferrandiz Forraster C. Enfermedad por émbolos de colesterol: estudio de 16 casos. *Rev Clin Esp* 2000;200:659-63.
- Rosman HS, Davis TP, Reddy D. Cholesterol embolization: Clinical finding and implications. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1296-9.
- Sánchez Cornejo-Mir J, Camacho Martínez F. Aspectos etiopatogenicos y diagnósticos de los embolismos de colesterol. *Rev Clin Esp* 2000;200:647-8.
- Scolari F, Tardanico R, Zani R, et al. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;36(6):1089-109.
- Sijpkens Y, Westendorp R, Van Kemenade F, Van Duinen S, Breedveld F. Vasculitis due to cholesterol embolism. *Am J Med* 1997;102(3):302-3.