

Calcifilaxis

– una entidad trascendente
en Nefrología y Medicina Interna –

Dra. Carmen Sckell*, Dra. Elena Shupp**, Dr. Michel Britz***, Dra. Jaqueline Rossi****

* Prof. Titular Patología Médica I, Universidad Nacional de Asunción (UNA)
** Médico Nefrólogo Docente de la Universidad Nacional de Pedro Juan Caballero
*** Médico Nefrólogo Docente de Post-Grado UNA
**** Médico Internista Docente de la UNA y UCA

Resumen: La calcifilaxis es una entidad caracterizada por la aparición de calcificación vascular y necrosis cutánea en placas eritematoso-violáceas ulceradas, distribuidas simétricamente en miembros y zonas de acúmulo de grasa como abdomen, muslos y mamas. La necrosis es debida a obstrucción arterial causada por calcificación de la media arterial.

Descrita hace más de 100 años en pacientes con insuficiencia renal crónica, actualmente se observa hasta en un 4% de los pacientes hemodializados. También se ha descrito en pacientes sin insuficiencia renal asociado al uso de warfarina y en pacientes con patologías inmunológicas.

El presente artículo describe un caso típico en una mujer diabética obesa de 49 años en hemodiálisis crónica. Se efectúa una revisión de la entidad que creemos es importante conocer tanto para el internista, el nefrólogo y el dermatólogo a fin de realizar un diagnóstico temprano, en una patología que es de alta morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: Calcifilaxis, hemodiálisis, necrosis cutánea.

Abstract: Calciphylaxis is a disease characterized by vascular calcification and skin necrosis in purplish erythematous ulcerated plaques, with symmetrical distribution in members and areas of accumulation of fat as abdomen, thighs and breasts. Skin necrosis is produced by arterial obstruction caused by calcification of arterial media.

Described over 100 years ago in patients with chronic renal failure; currently up to 4% of hemodialysis patients suffer it. It has also been described in patients without renal failure associated with the use of warfarin in patients with immune diseases.

This article describes a typical case in an 49 years old obese diabetic woman on chronic hemodialysis. We will review this entity that we believe is important for internist, nephrologist and dermatologist in order to make an early diagnosis in order to make an early diagnosis in a pathology that is high in morbidity and mortality.

Key words: Calcifilaxis, hemodialysis, skin necrosis.

Introducción

La calcificación arterial fue descrita por Bryant y While en 1898 en pacientes con insuficiencia renal crónica, en 1962 Seyle⁽²⁾ la denominó *calcifilaxis*.

La calcifilaxis es una enfermedad por calcificación vascular y necrosis cutánea, que se caracteriza por placas eritematovioláceas ulceradas simétricas en miembros, en zonas de acúmulo de grasa, como abdomen y muslo⁽⁴⁾. Se le denomina también arteriopatía urémica calcificante.

La padecen entre el 1 y 4% de los pacientes hemodializados o trasplantados, algunos estudios describen su

E-mail: sckellcarmen@hotmail.com

aumento en mujeres obesas de raza caucásica⁽¹²⁾, aunque la relación con la obesidad, la diabetes, y el síndrome metabólico de la calcifilaxis no está clara.

Alguno autores han descrito esta patología en pacientes sin insuficiencia Renal⁽⁶⁾ con creatinina menor a 1,2 mg, 60% de ellos tenían asociado el uso de warfarina y otras enfermedades inmunológicas como lupus eritematoso, síndrome de Sjögren y artritis reumatoidea entre otras⁽⁴⁾.

En algunos estudios se destaca un índice de masa corporal aumentado en dichos pacientes. Otro factor que favorece el desarrollo de esta enfermedad es el tratamiento con anticoagulantes cumarínicos como la warfarina⁽⁴⁾.

Las alteraciones del metabolismo fosfocálcico son menos importantes en los pacientes con lesiones proximales que en los que tienen afectación distal.

La calcifilaxis con afectación predominantemente central se ha relacionado con peor pronóstico y una mayor mortalidad que la distal. Es una entidad con mal pronóstico por la elevada tasa de mortalidad, debido a las escasas posibilidades terapéuticas con las que se cuenta actualmente en esta patología.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer en nuestro medio esta enfermedad que va en aumento con la aparición de insuficiencia renal crónica y hemodiálisis en diabéticos, a propósito de un caso clínico y anatomopatológico que fue estudiado, diagnosticado y certificado por biopsia de piel.

Corresponde destacar la importancia del diagnóstico precoz y evitar exponer a los pacientes predispuestos a los factores de riesgo por la alta mortalidad y el tratamiento insuficiente que hasta ahora se conoce para esta patología.

Patogenia

La patogenia de este desorden es hasta ahora no muy bien comprendida ya que varios procesos llevan a la calcificación vascular y de los tejidos blandos en la insuficiencia renal crónica.

El estudio de la placa de calcifilaxis de la arteria en su capa media revela que la calcificación es el inicio del proceso que luego produce disfunción del endotelio vascular que da lugar a un estrechamiento del vaso que favorece un estado de hipercoagulación, llevando a oclusión e infarto de los vasos.

El hiperparatiroidismo secundario con aumento del producto calcio-fósforo fue siempre relacionado con la patogenia. Se ha observado experimentalmente que la administración en exceso de la hormona paratiroidea en animales produce necrosis isquémica de la piel⁽⁵⁾. También se ha observado que pacientes sometidos a cirugía de la paratiroides tuvieron mayor sobrevida en relación a aquellos en quienes no se practicó el procedimiento. Sin embargo, estos factores por si solos no explicarían los casos de calcifilaxis en pacientes con PTH normal, se ha sugerido que la deficiencia de factores que inhiben la calcificación vascular tal como Fetuina-A y la proteína GLA (MGP) contribuyen a este proceso^(8,9).

Los niveles de Fetuina-A están disminuidos en pacientes en hemodiálisis y de ahí la pérdida de la capacidad de inhibir la precipitación del producto calcio-fósforo en los tejidos.

La proteína GLA (MGP) es sintetizado en la capa muscular de los vasos sanguíneos y produce inhibición de la calcificación en las arterias en modelos animales⁽⁹⁾. Esta actividad depende de la carboxilación de la vitamina K de ahí que pacientes con anticoagulación por warfarina llegaran a desarrollar calcifilaxis.

El estado de inflamación⁽¹⁰⁾ crónica visto en los pacientes urémicos que se correlaciona con niveles bajos de Fetuina-A también se sumaría a la patogenia de la calcificación que se observa en pacientes hemodializados.

Factores de riesgo

Varios estudios^(11,12) han sugerido que el sexo femenino, la obesidad con un índice de masa corporal mayor a 30, el incremento de la concentración de fósforo⁽⁶⁾, el uso de medicamentos como la warfarina, captadores de fósforo con contenido cálcico (carbonato de calcio), análogos de la vitamina D y el uso de glucocorticoides, estarían entre los factores de riesgo. Estados de hipercoagulación con deficiencia de proteína C y S⁽¹³⁾ y la hipoalbuminemia también contribuyen a esta patología.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la calcifilaxis incluyen livedo reticularis o violáceo, dolor en la lesión y nódulos subcutáneos que evolucionan a lesiones necróticas, las que se sobreinfectan, con gran dificultad para su curación.

Las lesiones se desarrollan clásicamente en áreas con gran adiposidad, abdomen y glúteos en las formas proximales. Los pacientes con calcifilaxis a diferencia de otras patologías tienen los pulsos periféricos intactos.

Diagnóstico

No existen test de laboratorio para caracterizar la enfermedad.

El método por excelencia es la biopsia de piel que muestra calcificación de la media arterial en ausencia de vasculitis, oclusión arterial y trombos en las vénulas.

Diagnóstico diferencial

Se incluye aterosclerosis, embolización por colesterol, necrosis por warfarina, vasculitis, celulitis y la calcinosis. La calcinosis es la acumulación de sales de calcio en los tejidos relacionados con trastornos de la paratohormona (PTH), que se acumula debajo de la piel o en los intersticios musculares, pudiendo también ulcerarse la piel que rodea estos depósitos⁽¹⁴⁾ por la fragilidad e isquemia de la piel que los recubre.

Tratamiento de la Calcifilaxis

El tratamiento óptimo de esta patología no se conoce⁽¹⁵⁾. Las estrategias para mejorar el cuadro son varias:

- debridamiento de los tejidos necróticos
- suspender la administración de sales de calcio
- disminuir los niveles elevados de PTH

El **debridamiento de los tejidos necróticos**, es defendido por algunos autores y cuestionado por otros, *porque expone la lesión a bacterias que aumentan el riesgo de sepsis*. Se debe realizar una limpieza diaria de las lesiones, control del dolor, terapia con oxígeno de 10 a 15 L por máscara, durante 2 horas por día; si es factible administrar oxígeno hiperbárico a 2,5 atmósferas durante 90 minutos diarios.

Se debe **suspender la administración de sales de calcio** y conseguir un producto calcio-fósforo (Ca x P) menor a 55^(17, 18), el nivel de fósforo debería ser mantenido entre 3,5 y 4,5 mg/dL.

También se procurará onseguir la **disminución de los niveles elevados de PTH** con la administración de cinacalcet (30 a 60 mg x día), de lo contrario se indicaría paratiroidectomía. El calcio del dializado debe ser bajo, entre 4 y 6 mg/dL.

El **thiosulfato de sodio** ha sido utilizado con buen resultado en varias series^(19, 20). A pesar que la dosis es empírica, se recomienda administrar dos ampollas de 12,5 g diluido en 100 mL de solución salina y administrado durante 30 a 60 minutos durante las últimas horas de cada sesión de hemodiálisis.

Otras terapias experimentales incluyen el uso de bifosfonatos como el pamidronato endovenoso y etidronato oral.

Bajas dosis diarias de activador del plasminógeno fueron utilizadas en un pequeño número de pacientes, siendo su efecto colateral más importante el sangrado.^(22, 23)

Recibido: 26/06/15
Aprobado: 04/08/15

Referencias bibliográficas

- Lorenzo Sellares V, Rodríguez Portillo M, Cannata Andía J, Torres Ramírez A. Alteraciones metabolismo fosfocálcico. En: Manual de nefrología. Madrid: Editorial Harcourt 2002.p. 503-18.
- Angelis M, Wong LL, Myers SA y cols: Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. Surgery 122: 1083-1089. 1997.
- Selye H. Calciphylaxis. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1962.
- Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:1139.
- Selye H, Gabbiani G, Strelb RH. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. Endocrinology 1962; 71:554.
- Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. Kidney Int 2001; 60:324.
- Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. J Am Acad Dermatol 2008; 58:458.
- Wallin R, Cain D, Sane DC. Matrix Gla protein synthesis and gamma-carboxylation in the aortic vessel wall and proliferating vascular smooth muscle cells--a cell system which resembles the system in bone cells. Thromb Haemost 1999; 82:1764.
- Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. Am J Kidney Dis 1998; 32:384.
- Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. Surgery 1997; 122:1083.
- Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, et al. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8:1162.
- Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, et al. A case control study of proximal calciphylaxis. Am J Kidney Dis 1998; 32:376.
- Fischer AH, Morris DJ. Pathogenesis of calciphylaxis: study of three cases with literature review. Hum Pathol 1995; 26:1055.
- Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. Semin Dial 2002; 15:172.
- Baldwin C, Farah M, Leung M, et al. Multi-intervention management of calciphylaxis: a report of 7 cases. Am J Kidney Dis 2011; 58:988.
- Don BR, Chin AI. A strategy for the treatment of calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) employing a combination of therapies. Clin Nephrol 2003; 59:463.
- Velasco N, MacGregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet-an alternative to parathyroidectomy? Nephrol Dial Transplant 2006; 21:1999.
- Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE, et al. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. Surgery 2001; 130:645.
- Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. Am J Kidney Dis 2004; 43:1104.
- Mataic D, Bastani B. Intraperitoneal sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. Ren Fail 2006; 28:361.
- Musso CG, Enz P, Vidal F, et al. Oral sodium thiosulfate solution as a secondary preventive treatment for calciphylaxis in dialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transpl 2008; 19:820.
- el-Azhary RA, Arthur AK, Davis MD, et al. Retrospective analysis of tissue plasminogen activator as an adjuvant treatment for calciphylaxis. JAMA Dermatol 2013; 149:63.
- Roe SM, Graham LD, Brock WB, Barker DE. Calciphylaxis: early recognition and management. Am Surg 1994; 60:81.

Caso clínico

Paciente de raza blanca, sexo femenino, 47 años de edad.

Antecedentes de Diabetes Mellitus tipo II desde hace 18 años, en tratamiento (Tto) con insulina cristalina; obesidad mórbida (IMC >40 kg/m²) y Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), en hemodiálisis (HD) periódica regular desde hace dos años.

Presentó trombosis de la vena cava superior hace un año; y fue anticoagulada con Warfarina, hasta hace un mes.

Paciente con anemia crónica tratada con eritropoyetina, que fue tratada con carbonato de calcio por hipocalcemia hasta hace un mes.

Paciente previamente hipertensa una vez iniciado el tratamiento en hemodialisis, presenta tendencia a la hipotensión severa.

Hace 5 meses presenta un **nódulo indurado doloroso en región abdominal** (hipogastrio) de aspecto eritematovioláceo de unos 10 cm de diámetro. Dicha lesión progresa en tamaño abarcando todo el hemiabdomen inferior, transformándose en una úlcera costrosa, necrótica, muy dolorosa, que no calma analgésicos comunes ni opiáceos. (Ver Figura 1). Hace 2 meses se agrega otra lesión similar, en mama derecha.

Paraclínica

Al inicio del cuadro se realizó:

Exámenes de Laboratorio:

Hb: 9,5 mg/dL, Hto: 31%; GB: 9000 mm³, neutrófilos: 75%, plaquetas: 281000, VSG: 88 mm,

Urea: 110 mg/dL, creatinina: 6,7 mg/dL

Calcio: 8,7; fósforo: 4,5; fosfatasa alcalina: 285;

INR: 2,7, TP: 41,1%.

PTH: 350 pg/mL.;

producto CaxP: <55;

albumina: 3,4; PCR: >6.

Ecografía de partes blandas:

Se informa trombosis en la pared abdominal, la segunda ecografía que informa celulitis de pared abdominal sin imagen de hematoma ni colección. Se interpreta como lesión secundaria



Figura 1
Úlcera Necrótica

al uso de warfarina. Se cambia por dabigatrán por la necesidad de la paciente de seguir anticoagulada por los accesos vasculares necesario para su diálisis.

Ecocardiografía:

Calcificación del anillo mitral; válvula aórtica levemente calcificada con apertura y motilidad conservada.

Rx de pelvis:

Se observan pequeñas aéreas radiopacas de densidad cálcica en partes blandas.

Rx de tórax:

Calcificación leve del botón aórtico.

Ecografía de paratiroides:

No se observa hiperplasia de las mismas.

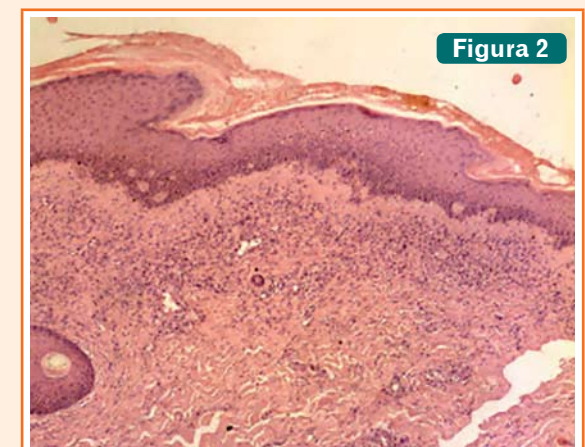


Figura 2
Histología de la piel - Paniculitis



Figura 3

Histología de la piel - Arteriosclerosis Hialina

Planteo diagnóstico

Se plantea el diagnóstico de calcifilaxis por el cuadro clínico y los antecedentes de la paciente.

Se realiza biopsia de lesión que informa: arteriopatía urémica calcificante (calcifilaxis) diseminada, tromboflebitis con cambios inflamatorios perivasculares (paniculitis asociada a vasculitis de mediano calibre de la hipodermis), arteriosclerosis hialina. (Ver figuras 2 y 3).

Tratamiento

Se suspende el carbonato de calcio y se inicia HD diaria, la paciente solo tolera 2 h en cada sesión debido a la exacerbación del dolor. Se realiza control de metabolismo fosfo-cálcico.

Se agrega alendronato vía oral (*inhibidor de la resorción ósea*), preegabalina vía oral (*como analgésico*).

Se realiza debridamiento quirúrgico y medidas de sostén hasta cerrar las heridas.

Evolución

Posteriormente al diagnóstico y tratamiento inicial, la paciente presenta infección en zona de lesión donde se aísla *E.coli* multiresistente, por lo que es hospitalizada en varias oportunidades.



Figura 4



Figura 5

Estado de la herida luego del tratamiento médico y quirúrgico, 10 meses después del inicio de los síntomas.

Discusión

Los pacientes con ERCT tienen un riesgo aumentado de calcificaciones vasculares patológicas asociadas a las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, la sobrecarga de calcio, la hiperfosfatemia y al uso de carbonato de Calcio para el tratamiento de la misma; pero sólo un pequeño número desarrolla esta trágica enfermedad.

Cada día dializamos más pacientes diabéticos y añosos, por lo que empezamos a ver esta patología con más frecuencia.

El sexo femenino, la obesidad asociada a Diabetes y el Síndrome metabólico, el tratamiento anticoagulante con warfarina y el excesivo control de la presión arterial al inicio del tratamiento con HD pudieron favorecer en esta paciente la calcifilaxis.

Mediante este estudio se pudo caracterizar al grupo de pacientes pasibles de desarrollar calcifilaxis e identificar posibles factores de riesgo para la aparición de esta enfermedad, y así facilitar su prevención y diagnóstico precoz⁽²³⁾, permitiendo la curación y la mejora de la supervivencia.