



Calcifilaxis en la práctica clínica: informe de un caso con insuficiencia renal crónica terminal

RESUMEN

La calcifilaxis se distingue por la aparición y rápida progresión de necrosis isquémica con úlceras cutáneas por depósito de sales cálcicas en la capa media de las arteriolas dermoepidérmicas. Tiene elevada mortalidad (60 a 80%), pero baja incidencia (1 a 4%). La prueba patrón de referencia para confirmar el diagnóstico es el estudio histológico. Se comunica el caso de un paciente de 64 años de edad con antecedente de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica terminal, que inició su padecimiento dos semanas previas a su ingreso con parestesias distales, posteriormente aparecieron flictenas en los pulpejos y el talón derecho que progresaron a úlceras necróticas. El paciente cumplió los criterios clínicos, bioquímicos y de imagen de este padecimiento.

Palabras clave: calcifilaxis, insuficiencia renal crónica, paratohormona.

José Antonio de Jesús Batún-Garrido¹
Éufrates Hernández-Núñez²
Humberto Muñoz-Pérez³

¹ Médico residente de primer año de Medicina Interna.

² Médico internista y reumatólogo, jefe del Servicio de Medicina Interna.

³ Médico internista y nefrólogo, adscrito al Servicio de Nefrología.

Hospital Regional de Alta Especialidad Gustavo A. Rovirosa Pérez, Villahermosa, Tabasco, México.

Calciphylaxis in the clinical practice: A report of a case with end stage chronic renal failure

ABSTRACT

Calciphylaxis is characterized by onset and fast progression of ischaemic necrosis with cutaneous ulceration by deposit of calcium salts in the middle layer of dermoepidermal arterioles. This entity has a high mortality (60-80%), but a low incidence (1-4%). The gold standard testing to confirm the diagnosis is the histological study. This paper reports the case of a 64-year-old male patient with history of high blood pressure, type 2 diabetes mellitus and terminal chronic renal failure, who began this condition two weeks before his hospital admission with distal paresthesias, then blisters in fingertips and right heel appeared that progressed into necrotic ulceration. The patient fulfilled the clinical, biochemical and radiologic criteria for this disease.

Key words: calciphylaxis, chronic renal failure, parathormone.

Recibido: 21 de enero 2014

Aceptado: 19 de junio 2014

Correspondencia: Dr. José Antonio de Jesús Batún Garrido
Hospital Regional de Alta Especialidad Gustavo A. Rovirosa Pérez
Calle 3 s/n
86020 Villahermosa, Tabasco
antonio_bg1986@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Batún-Garrido JAJ, Hernández-Núñez E, Muñoz-Pérez H. Calcifilaxis en la práctica clínica: informe de un caso con insuficiencia renal crónica terminal. Med Int Méx 2014;30:721-726.

ANTECEDENTES

La insuficiencia renal crónica en etapa terminal se distingue por una serie de anomalías metabólicas que pueden conducir a depósitos de calcio en diversos tejidos. La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante consiste en la aparición y progresión rápida de necrosis isquémica con úlceras cutáneas por depósito de sales cálcicas en la capa media de las arteriolas dermoepidérmicas.¹ Esta entidad tiene mal pronóstico y elevada mortalidad (60 a 80%),² pero baja incidencia (1-4%),^{3,4} existen dos tipos: proximal y acral. En los pacientes con insuficiencia renal crónica se expresa por alteración en el metabolismo del calcio y fósforo. La prueba patrón de referencia para confirmar el diagnóstico es el estudio histológico.² Se informa el caso de un paciente con calcifilaxis en terapia de reemplazo por insuficiencia renal crónica en etapa terminal.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 64 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada a los 40 años de edad en fase de autorregulación, hipertensión arterial sistémica diagnosticada a los 55 años de edad en tratamiento con ARA-2 e insuficiencia renal crónica terminal secundaria a nefropatía diabética, en terapia de reemplazo con diálisis peritoneal desde diciembre de 2012. Consumía calcio de manera crónica. Inició su padecimiento dos semanas previas a su ingreso con parestias en los dedos de la mano derecha, posteriormente padeció flictenas en los pulpejos del segundo y tercer dedos de la mano derecha y el talón derecho, mismas que se rompieron espontáneamente con progresión a máculas violáceas dolorosas y, finalmente, úlceras necróticas. A la exploración física se encontró necrosis cutánea en la falange distal del tercer y cuarto dedos de la mano derecha (Figura 1) y una úlcera necrótica en ambos talones (Figura 2). Los análisis de laboratorio a su ingreso reportaron:



Figura 1. Úlceras necróticas en el tercer y cuarto dedos de la mano derecha.



Figura 2. Úlcera necrótica en el talón derecho.

leucocitos de $20.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $18.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hb 8.4 g/dL, Hto 26.1%, MCV 86.3 fL, MCH 27.4 pg, plaquetas $294.00 \times 10^3/\mu\text{L}$, glucosa 98 mg/dL, creatinina 15.7 mg/dL, BUN 152.4 mg/dL, urea 326.14 mg/dL, Na 133 mmol/L, K 6.5 mmol/L, calcio corregido para albúmina de

9.1 mg/dL. La radiografía del pie derecho mostró calcificación de la arteria tibial anterior y posterior, plantar media, lateral y dorsal (Figura 3); la radiografía de la mano derecha evidenció calcificación de la arteria radial e interósea y del arco palmar (Figura 4). El paciente ingresó al servicio de Medicina Interna y se sospechó el diagnóstico



Figura 3. Calcificación de la arteria tibial anterior y posterior, plantar media, lateral y dorsal.



Figura 4. Calcificación de la arteria radial e interósea y del arco palmar.

de calcifilaxis, por lo que se realizó radiografía de pelvis que reportó calcificación de la arteria iliaca externa y femoral bilateral. La radiografía de tórax evidenció botón aórtico prominente y calcificado. La concentración de fósforo fue de 8.9 mg/dL, con relación Ca^{++}/P de 80.99 y concentración de paratohormona de 530 pg/mL. Se suspendió la ingestión de calcio, posteriormente se inició la administración de antimicrobianos, anticoagulantes y bisfosfonatos. El ultrasonido doppler de miembros pélvicos mostró cambios por arterioesclerosis generalizada con flujos segmentarios y filiformes en las arterias poplíteas, tibiales posteriores y dorsales de ambas extremidades con datos de insuficiencia valvular de las arterias tibiales posteriores. El servicio de Angiología determinó tratamiento radical, con amputación supracondílea del miembro pélvico derecho. Se envió la muestra al servicio de Patología que reportó calcificación de la pared de la capa media de las arterias subcutáneas, hiperplasia de la íntima, trombosis sin evidencia de vasculitis y necrosis subcutánea y epidérmica generalizada. El paciente permaneció internado con varios factores de mal pronóstico a corto plazo, tuvo evolución tórpida, con ausencia de respuesta al tratamiento y finalmente falleció debido a choque séptico.

DISCUSIÓN

La calcifilaxis es una entidad reportada por Brian y Whites en 1898 y descrita por Selye, Gentile y Pioreschi en 1962, definida como un estado de hipersensibilidad sistémica en el que los tejidos, incluida la piel, responden frente a agentes desencadenantes concretos, con rápido depósito de calcio. Estas observaciones, hechas en roedores, se parecían a la anafilaxia (sensibilización seguida por una reacción tras la exposición), pero no hubo evidencia de producción de anticuerpos o hipersensibilidad inmunológica clásica.^{1,5-7} Años más tarde se describió un estado de calcificación de la piel en pacientes urémicos y,

debido a que este modelo se parecía al de Selye, se le llamó calcifilaxis, la diferencia es que en los seres humanos se refiere principalmente a la calcificación vascular, porque los modelos animales de Selye tuvieron calcificación de los tejidos cutáneos.⁵

La calcifilaxis es una enfermedad poco frecuente; aunque se ha visto en pacientes con función renal conservada, se asocia principalmente con insuficiencia renal crónica en fase terminal, con incidencia de 1 a 4%.^{2,4,5} Entre los factores predisponentes destacan: hiperfosfatemia, aumento de la relación Ca^{++}/P mayor de 70, aumento de las concentraciones de paratohormona, bajas concentraciones de proteína C y S, medicamentos inmunosupresores, tratamiento con glucocorticoides o dicumarínicos.^{2,4,6}

Las alteraciones en la producción de vitamina D que ocurren en los pacientes con insuficiencia renal crónica reducen la absorción intestinal de calcio que expresa hipocalcemia, lo que estimula la producción de paratohormona, provocando hiperparatiroidismo secundario, que intensifica la absorción ósea con el fin de revertir la hipocalcemia; sin embargo, esto origina hiperfosfatemia, que se agrava por la disminución del aclaramiento renal de fosfatos que tienen los pacientes con insuficiencia renal crónica. Estas alteraciones en el metabolismo del fósforo y calcio pueden provocar calcificaciones metastásicas, en especial si la relación Ca^{++}/P es mayor a 70; sin embargo, existen pacientes que tienen calcifilaxis con relación de Ca^{++}/P menores y concentraciones normales de paratohormona.^{4,5}

Los factores moleculares relacionados, como el receptor activador del factor nuclear kB , el ligando RANK y osteoprotegerina, desempeñan un papel decisivo para el depósito de minerales y resorción ósea, también parecen regular la mineralización extraesquelética. Los trastornos de este sistema se han vinculado con ciertas

enfermedades óseas y pueden ser la base de la patogénesis de la calcifilaxis.⁶

La paratohormona, la administración de glucocorticoides, el aluminio y las hepatopatías son capaces de aumentar la expresión del ligando RANK, la disminución en la expresión de osteoprotegerina, la activación del factor nuclear kB o degradación de la proteína inhibidora del factor nuclear kB . Además, la warfarina puede ser un cofactor importante que aumenta la calcificación vascular a través de la inhibición de la vitamina K.⁶

En términos clínicos el padecimiento suele iniciar con dolor de tipo neuropático con disestesias, asociado con nódulos cutáneos o pápulas, los cambios cutáneos se asocian con eritema y livedo reticularis que progresan a úlceras necróticas.⁶⁻⁸

Por lo general, las lesiones afectan las extremidades inferiores, aunque también se han informado lesiones en otros tejidos, como las mamas, la lengua, el tronco, la región interna de los muslos, el abdomen y el pene.^{3,4,8}

El diagnóstico se realiza mediante biopsia de piel que muestra la calcificación de las paredes mediales de los vasos cutáneos sin inflamación.^{2,7}

A pesar de que el diagnóstico es histológico, los estudios de imagen ayudan a detectar calcificaciones vasculares y deben realizarse en la evaluación inicial del paciente, principalmente la radiografía de manos, pelvis y abdomen lateral, que son una herramienta de estudio valiosa y poco costosa para la detección de calcificaciones extraesqueléticas. La tomografía computada y por emisión de electrones tienen mayor sensibilidad que la radiografía; sin embargo, debido a su costo, deben usarse únicamente para vigilar la progresión de las calcificaciones vasculares. La ecocardiografía es



una herramienta fácil de usar para detectar calcificaciones valvulares. La ecografía carotídea revela calcificaciones en la placa ateromatosa y es útil para medir el grosor de la capa íntima-media. Existe relación entre el aumento del grosor de la capa íntima-media carotídea, las calcificaciones carotídeas y el aumento del riesgo de calcificaciones valvulares.⁹

La calcifilaxis tiene alta mortalidad, de 60 a 80% después de 12 meses de realizarse el diagnóstico, secundaria a sepsis por infección de las heridas.³

El tratamiento oportuno de las infecciones de la piel con desbridamiento quirúrgico y antibióticos apropiados es imprescindible y se asocia con mayor supervivencia. Las alteraciones del metabolismo del calcio subyacentes deben corregirse con baños bajos en calcio para la diálisis, resinas quelantes de fosfatos, paratiroidectomía o las tres. Inicialmente todos los aglutinantes de fosfato cálcico orales deben reemplazarse con aglutinantes no calcio fosfato (sevelamer, carbonato de lantano, carbonato de magnesio) y deben suspenderse todos los suplementos orales de calcio. Es de gran importancia mantener el control estricto de la hiperfosfatemia con la combinación de varios quelantes de fósforo con la finalidad de mantenerlo en concentraciones inferiores a 5 mg/dL.⁸ El éxito del tratamiento también se ha reportado con cinacalcet, la paratiroidectomía se reserva para los pacientes con concentraciones marcadamente elevadas de paratohormona o con respuesta deficiente al tratamiento con cinacalcet. Debe interrumpirse la administración de vitamina D y de glucocorticoides. Los glucocorticoides sistémicos contribuyen a la calcificación de las arteriolas y exacerban las concentraciones de calcio y fosfato mediante la inducción de la enfermedad del hueso adinámico, lo que aumenta el riesgo de infecciones. La anticoagulación puede ser útil en los casos de deficiencia de proteína C y S.^{3,5,6}

Para el tratamiento de la calcifilaxis también pueden administrarse metabolitos activos de la vitamina D, como el paricalcitol, que es un análogo sintético biológicamente activo de la vitamina D con modificaciones en su cadena lateral (d2) y el anillo A, lo que permite la activación selectiva del receptor de la vitamina D. Se indica para la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con la enfermedad renal crónica en pacientes en estadios 3 y 4 según las guías KDIGO y en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 con hemodiálisis y en diálisis peritoneal.¹⁰ En comparación con el calcitriol, disminuye más rápidamente las concentraciones de paratohormona y tiene menor incidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia; además, en modelos animales se ha demostrado que no aumenta la expresión de marcadores procalcificantes en las células del músculo liso vascular, a diferencia de lo que ocurre con los análogos de la vitamina D, que sí sobreexpresan algunos de estos marcadores aumentando la calcificación vascular. Este efecto protector de la calcificación vascular propio del paricalcitol es independiente de las concentraciones séricas de calcio, fósforo y paratohormona.^{2,10,11}

CONCLUSIONES

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante es un padecimiento poco frecuente, afecta a 1-4% de los pacientes con insuficiencia renal crónica, principalmente del género femenino y en hemodiálisis. El caso que comunicamos cumplía con los criterios clínicos (lesiones cutáneas), bioquímicos (relación $\text{Ca}^{++}/\text{P} > 70$, concentraciones altas de paratohormona) y de imagen (calcificaciones vasculares). Inicialmente se difirió la toma de biopsia para evitar impetiginización, septicemia o diseminación; sin embargo, debido a que se realizó amputación supracondílea, se efectuó la biopsia de esta pieza, que confirmó el diagnóstico por hallazgos histológicos.

A pesar de tratarse de una enfermedad con baja incidencia, en los últimos años se ha incrementado debido al aumento de la supervivencia de los pacientes nefrópatas. Se sugiere la vigilancia de las concentraciones de calcio, fósforo y paratohormona en los pacientes con factores de riesgo para realizar el diagnóstico en etapas tempranas y disminuir la mortalidad secundaria a sepsis.

REFERENCIAS

1. Pérez J, Vargas J, Echeverría J, Rodríguez P, Pulido A. Calcifilaxis y enfermedad renal crónica. *Acta Med Colomb* 2011;36:149-152.
2. Scola N, Kreuter A. Calciphylaxis: a severe complication of renal disease. *CMAJ* 2011;183:1882.
3. Verdalles U, Verde E, García S, Goicochea M. Calcifilaxis: complicación grave del síndrome cardio-metabólico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). *Nefrología* 2008;28:32-36.
4. Prados M, Pino M, Garófano R, Moriana C. Calcifilaxis severa en paciente en hemodiálisis. *Dial Traspl* 2010;31:76-78.
5. Kyttaris V, Timbil S, Kallabakos D, Vaiopoulos G, Weinstein A. Calciphylaxis: a pseudo-vasculitis syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:264-267.
6. Weenig R, Sewell L, Davis M, McCarthy J, Pittelkow M. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:569-579.
7. Gómez E, Vicente F, Álvarez J, Naz E, Palencia S. Calcifilaxis en pacientes dializados. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95:178-182.
8. Sowers K, Hayden M. Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3:109-121.
9. Rodríguez N, Jiménez I, Méndez C, Canal C y col. Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones oseominales asociadas a la enfermedad renal crónica. *Dial Traspl* 2010;31:79-85.
10. Alborzi P, Patel N, Peterson C, Bills J, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008;52:249-255.
11. Hervas J, Prados M, Polo A, Cerezo S. Efectividad del tratamiento con paricalcitol por vía oral en pacientes con enfermedad renal crónica en etapas anteriores a la diálisis. *Nefrología* 2011;31:697-706.