

Arteriopatía urémica calcificante o calcifilaxia

P. García Villasur, E. Arranz Martínez, A. Ruiz García y M. Angulo Ardoy

Médicos de Familia. Unidad de Lípidos y Prevención Cardiovascular. Área 10 Atención Primaria IMSALUD. Madrid. España.

La calcifilaxia constituye una entidad diferenciada de las calcificaciones metastásicas de los tejidos blandos en la insuficiencia renal crónica. Se trata de una calcificación de la capa media de las arterias de pequeño calibre que termina originando úlceras necróticas de predominio en miembros inferiores. El diagnóstico se realiza por biopsia profunda. El desbridamiento de estas heridas junto con la antibioterapia para prevenir la sobreinfección y la sepsis constituyen la base más eficaz en el manejo de estas lesiones. El pronóstico es desalentador pues la sepsis puede provocar la muerte hasta en un 80% de los pacientes en los 9 meses siguientes al diagnóstico.

Palabras clave: arteriopatía urémica calcificante, calcifilaxia, Atención Primaria.

Calciphylaxis is a disease differentiated from metastatic calcifications of the soft tissues in chronic kidney failure. It is a small artery disease with medial calcification that finally causes necrotic ulcers, mainly on the lower limbs. Diagnosis is based on deep biopsy. Cleaning the cutaneous ulcers along with antibiotic treatment to prevent infection and secondary sepsis is the most effective management of these lesions. Its prognosis is discouraging because sepsis can cause death in up to 80% of the patients within nine months following the diagnosis.

Key words: calcific uremic arteriopathy, calciphylaxis, Primary Health Care.

INTRODUCCIÓN

La calcificación es el proceso por el que un tejido se endurece por depósito de sales de calcio. La calcificación puede ser distrófica –depósito de calcio en tejidos anormales (tejido cicatricial, placas ateroscleróticas), sin anomalías de calcio sanguíneo–, o metastásica –depósito de calcio en los tejidos normales como consecuencia de una alteración en el metabolismo fosfocálcico.

En la insuficiencia renal crónica se disminuye el aclaramiento renal de fosfato produciendo hiperfosfatemia. Además, la síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol a partir de 25-colecalciferol es deficiente, disminuyendo la absorción intestinal de calcio y produciendo hipocalcemia, la cual estimula la producción de parathormona (PTH) ocasionando un hiperparatiroidismo secundario. El aumento de PTH causa resorción ósea y movilización de calcio y fosfa-

to a la sangre que normaliza la calcemia, pero a expensas de favorecer la hiperfosfatemia¹. Cuando el producto fosfocálcico es superior a 70 mg/dl o 6,5 mmoles se producen calcificaciones metastásicas de cristales de hidroxipatita que afectan preferentemente a los vasos sanguíneos, riñones, pulmones, mucosa gástrica, córnea, conjuntiva ocular, miocardio, válvulas cardíacas y tejido subcutáneo^{1,2}.

Estas calcificaciones metastásicas son de dos tipos: la calcificación nodular benigna y la calcifilaxia³. La calcificación nodular benigna se caracteriza por el depósito de sales cálcicas en la piel y tejido subcutáneo de zonas periarticulares sin necrosis tisular asociada, cuyas lesiones desaparecen con la normalización de los niveles de calcio y fósforo. En la calcifilaxia se produce una calcificación de la capa media de las arterias de pequeño tamaño y arteriolas de la dermis y tejido subcutáneo con fibrosis endovascular, paniculitis, necrosis grasa con o sin microtrombos. La incidencia en pacientes hemodializados es del 1% anual y su prevalencia es del 4,1%^{4,5}.

Se presenta en forma de nódulos y placas violáceas dolorosas sobre un eritema moteado parecido a la *livedo reticularis*, que evoluciona a úlceras necróticas. La localización puede ser distal a rodillas (piernas, pies y dedos) o

Correspondencia: A. Ruiz García.
Centro de Salud Las Ciudades.
C/ Palestina s/n. 28903 Getafe. Madrid. España.
Correo electrónico: aruiz.gapm10@salud.madrid.org

Recibido el 30-08-05; aceptado para su publicación el 01-02-06.

Tabla 1. Mecanismos implicados en la calcifilaxia

Sexo femenino
Déficit de antitrombina III y/o proteínas C o S
Uso de corticoides
Anticoagulantes orales
Estrógenos
Sobrecarga de hierro intravenoso
Tabaquismo
Diabetes mellitus
Insuficiencia vascular
Obesidad mórbida
Pérdida de peso
Pobre estado nutricional
Hiperlipemia
Traumatismos locales

Situaciones de gravedad: sepsis, endocarditis, cirrosis hepática, procesos con una base inmunológica subyacente.

proximal (muslos, nalgas y abdomen), esta última menos frecuente y de peor pronóstico¹. Existen múltiples factores favorecedores o desencadenantes de la calcifilaxia (tabla 1). El término calcifilaxia (*calciphylaxis*) hace referencia a la atracción del calcio hacia los tejidos como respuesta a la administración de un agente desencadenante, después de producir estado de hipersensibilidad⁶. En 1962 Selye⁷ creó un modelo experimental que produjo calcificación sistémica de forma análoga a este síndrome en ratas nefrectomizadas, pero no fue hasta 1976 cuando Gipstein et al⁸ reconocieron la importancia clínica de este síndrome.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente varón de 78 años de edad que presenta, como antecedentes de interés, hipertensión arterial, una cirugía previa de hepatocarcinoma secundario a hepatitis por el virus de la hepatitis C (VHC), cirrosis e insuficiencia renal crónica, en diálisis desde enero de 2002. Estaba siendo tratado con bromazepam, espironolactona, amlodipino, colchicina y suplementos de calcio.

En agosto de 2004 el paciente desarrolla una lesión ulcerosa en tercio distal de miembro inferior derecho. Acude a urgencias hospitalarias en dos ocasiones y posteriormente a nuestra consulta. Inicialmente se inician curas ambulatorias y tratamiento domiciliario con Iruxol[®] y apósitos hidrocoloides sin observar mejoría.

El paciente vuelve a consultar por aparición de lesiones ampollosas sobre la úlcera. Es derivado al dermatólogo, que sugiere realizar diagnóstico diferencial entre pseudo-porfiria y calcifilaxia. Se realiza una biopsia de la lesión, compatible con esta última posibilidad. Falleció a los dos meses por fracaso renal.

DISCUSIÓN

La calcifilaxia puede ser separada del amplio espectro de calcificaciones metastásicas de los tejidos blandos por sus características¹. La presencia de pulsos periféricos ayuda a distinguir la calcifilaxia distal de la enfermedad aterosclerótica periférica⁹.

Tabla 2. Pruebas de laboratorio

Creatinina	Elevada
Niveles séricos de nitrógeno (BUN)	Elevados
Calcio, fosfato, fosfatasa alcalina	Elevados
Parathormona	Elevada
Aluminio	Elevado
Protrombina, cefalina, anticardiolipina, homocisteína, factor V Leiden, anticoagulante lúpico	Alterados
Fibrinógeno	Elevado
Crioglobulinemia	Elevada
Factor reumatoide	Elevado
Anticuerpos frente a hepatitis C	Positivos
Amilasa y lipasa	Elevadas

La confirmación diagnóstica es histológica y sirve para diferenciarla de enfermedades como: celulitis, pioderma gangrenoso, vasculitis, conectivopatías, calcinosis, coagulopatías, crioglobulinemia, endocarditis bacteriana, síndrome posflebitico y enfermedad arteriosclerótica periférica. La biopsia debe ser incisional profunda ya que las calcificaciones no son uniformes, por lo que el *punch*-biopsia puede ser negativo¹⁰. Las pruebas de laboratorio aunque no son específicas pueden ayudarnos al diagnóstico (tabla 2).

El manejo de la calcifilaxia es multifactorial. Es fundamental el desbridamiento de las heridas, así como el uso de antibioterapia sistémica para evitar la sobreinfección y sepsis. Se deben suspender los tratamientos con corticoides y las terapias parenterales. Hay que normalizar el producto fosfocálcico con niveles de calcio y fósforo por debajo de lo normal: restricciones dietéticas, quelantes del fosfato de aluminio en vez del carbonato cálcico, suspender los compuestos de vitamina D, y hemodiálisis diaria con baño bajo en calcio (menos de 2,5 meq/l)⁹. El uso de anticoagulantes es controvertido pues pueden desencadenar la calcifilaxia¹¹.

Debido a que los resultados de la paratiroidectomía son a menudo insatisfactorios, ésta ha quedado reservada para aquellos con hiperparatiroidismo severo (PTH mayor de 600 µmol/ml) refractario a tratamiento médico⁹. Se ha descrito el tratamiento con oxígeno hiperbárico para favorecer la proliferación de fibroblastos, producción de colágeno y angiogénesis¹².

Las lesiones pueden terminar en gangrena cutánea resistente al tratamiento y precisar amputación. Los pacientes con afectación interna pueden desarrollar hemorragia gastrointestinal e infartos de órganos vitales. El pronóstico es desalentador pues la mayoría de los pacientes fallecen por sepsis de origen cutáneo. La mortalidad sigue siendo del 60 al 80%, con una vida media de 9 meses, independientemente de realizar tratamiento médico o quirúrgico¹.

Con este caso se pretende que desde la consulta de Atención Primaria se realice un diagnóstico diferencial de las úlceras necróticas de evolución tórpida, teniendo en cuenta que aunque las producidas por arteriosclerosis vascular periférica son mucho más prevalentes, no debemos olvidar que el manejo precoz de las lesiones cutáneas producidas por la calcifilaxia evitará la sobreinfección y la sepsis, mejorando el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Sauter B, Hurliman A, von Weizsacher F, et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:954-62.
2. Boccaletti VP, Ricci R, Sebastio N, Cortellini P, Alinovi A. Penile necrosis. *Arch Dermatol.* 2000;136:259-64.
3. Strumia R, Lombardi AR, Bedani PL, Perini L. Benign nodular calcification and calciphylaxis in a haemodialysed patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;11:69-71.
4. Flanigan KM, Bromberg MB, Gregory M, Baringer JR, Jones CR, Nester TA, et al. Calciphylaxis mimicking dermatomyositis. Ischemic myopathy complicating renal failure. *Neurology.* 1998;51:1634-40.
5. Angelis M, Wong L, Myers S, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis. A prevalence study. *Surgery.* 1997;122:1083-90.
6. Pastor Nieto MA. Calcifilaxia. *REEMO.* 2001;10:159-67.
7. Selye H. *Calciphylaxis.* Chicago: University of Chicago Press; 1962.
8. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA, Lee DB, Parsa KP, Sellers A, et al. Calciphylaxis in man: A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 1976;136:1273-80.
9. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:448-51.
10. Janigan DT, Hirsh DT, Klassen GA, McDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("Calciphylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:588-97.
11. Streit M, Paredes BE, Rügger S, Brand CU. Typical features of calciphylaxis in a patient with end-stage renal failure, diabetes mellitus and oral anticoagulation. *Dermatology.* 2000;200:356-9.
12. Podymow T, Wherrett C, Burns K. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:2176-80.