



## Nota clínica

## Paciente con insuficiencia renal avanzada y calcifilaxia

Miguel Ángel Monferrer Bort<sup>a,\*</sup>, Nora Burca<sup>a</sup>, Laura Aguilar Ruiz<sup>b</sup> y Jordi Valls Ballespi<sup>c</sup><sup>a</sup> Servicio de Geriatría, Hospital Sant Jaume de Calella, Corporación de Salud del Maresme y la Selva, Barcelona, España<sup>b</sup> Unidad Funcional Sociosanitaria, Hospital Sant Jaume de Calella, Corporación de Salud del Maresme y la Selva, Barcelona, España<sup>c</sup> Servicio de Geriatría, Corporación de Salud del Maresme y la Selva, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 19 de marzo de 2022

Aceptado el 20 de mayo de 2022

On-line el 30 June 2022

## Palabras clave:

Calcifilaxia

Enfermedad isquémica vascular

Insuficiencia renal crónica

Equipo multidisciplinar

## RESUMEN

**Fundamentos y objetivo:** la calcifilaxia es un síndrome de calcificación vascular poco frecuente y potencialmente mortal caracterizado por la ulceración necrótica de la piel debido a calcificación de la media más fibrosis de la íntima arteriolar y posterior isquemia cutánea por trombosis que cursa con un intenso dolor y lesiones isquémicas de la piel. El proceso de calcificación es crónico. Una vez diagnosticado, el pronóstico es generalmente malo (supervivencia menor a un año).

Hasta la fecha actual se ha registrado una incidencia anual estimada de 35 casos por cada 10.000 pacientes en régimen de hemodiálisis en Estados Unidos, 4 casos por 10.000 en Alemania y menos de 1 caso por 10.000 en Japón y ninguna serie procedente de un hospital español.

Aunque hay casos aislados de lesiones de calcifilaxia sin insuficiencia renal (hiperparatiroidismo primario, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal...) esta entidad es casi exclusiva de los pacientes con insuficiencia renal avanzada (a partir de estadio IV). Su incidencia más elevada es en los pacientes en diálisis estadio V.

La sospecha en este perfil de pacientes y el inicio de un rápido tratamiento es fundamental para prevenir la progresión de las lesiones cutáneas con sobreinfección y la muerte por sepsis. Poder detener el proceso activo de calcificación ectópica nos permitirá evitar la ampliación de las lesiones ya existentes y el desarrollo de nuevas.

© 2022 The Authors. Publicado por Elsevier Ltd. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Patient with advanced renal failure and calciphylaxis

## ABSTRACT

**Background and objective:** Calciphylaxis is a rare and life-threatening vascular calcification syndrome characterized by necrotic ulceration of the skin due to calcification of the media plus fibrosis of the arteriolar intima and subsequent cutaneous ischemia due to thrombosis that presents with intense pain and ischemic skin lesions. The calcification process is chronic. Once diagnosed, the prognosis is generally poor (survival less than 1 year).

To date, an estimated annual incidence of 35 cases per 10,000 patients undergoing hemodialysis in the United States, 4 cases per 10,000 in Germany and less than 1 case per 10,000 in Japan has been recorded, and no series from a Spanish hospital.

Although there are isolated cases of calciphylaxis lesions without renal failure (primary hyperparathyroidism, cancer, inflammatory bowel disease...) this entity is almost exclusive to patients with advanced renal failure (from stage IV). Its highest incidence in patients on dialysis stage V.

Suspicion in this profile of patients and the initiation of rapid treatment is essential to prevent the progression of skin lesions with superinfection, death due to sepsis, and prevent recurrences.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the license CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Keywords:

Calciphylaxis

Cutaneous ischaemic vascular disease

Renal failure chronic

Multidisciplinary team

## Caso clínico

Varón de 76 años de raza caucásica occidental, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, neuropatía sensitivo-motora axonal y desmielinizante grave, sarcoidosis diagnosticada en

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amonferrer@salutms.cat (M. Á. Monferrer Bort).

2007 mediante fibrobroncoscopia, con una biopsia bronquial en la que había granulomas de tipo sarcoidótico. Fue tratado con corticoides y con posterior seguimiento clínico-radiológico en consultas de Neumología sin constar hipercalcemia. El paciente fue dado de alta posteriormente por estabilidad, monorreno por intervención quirúrgica por hipernefoma izquierdo, enfermedad renal crónica estadio 5 con fístula arteriovenosa en el miembro superior izquierdo.

### Valoración geriátrica

El paciente vivía desde el año 2007 en España, con su esposa y un hijo. Tenía funciones superiores conservadas. Funcionalmente previo al último ingreso conservaba una deambulación con andador por exteriores distancias medias y con bastón en interiores. Con autonomía para vestirse, comer, y realizar algunas medidas de higiene, precisando supervisión para la ducha. Conservaba continencia fecal y tenía urgencia miccional ocasional.

Ingresó en la Unidad de Subagudos de nuestro hospital para proseguir las curas de la placa necrótica pretibial izquierda (fig. 1). En tratamiento previo con hidroferol y resincalcio. Analíticamente destacaba PTH 357, vitamina D 12, calcio 9.9, fosfato 4.9. Valorado por Dermatología se apreció una escara necrótica en la cara posterior de la zona pretibial izquierda, en el contexto de una insuficiencia renal crónica avanzada e isquemia cutánea superficial de inicio rápido que orientaba como probable calcifilaxia. Se realizó una biopsia de úlcera izquierda que no identificó depósitos de calcio, pero según impresión diagnóstica en el comité se consideró altamente sugestiva de calcifilaxia, iniciándose tratamiento con cinacalcet, tiosulfato sódico intravenoso y sesiones de hemodiálisis.

Se utilizó también una cámara hiperbárica desde el día 4 de junio de 2019, completándose un total de 24 sesiones. La cámara hiperbárica puede facilitar la recuperación de las lesiones necróticas, así como suele pasar en los grandes quemados, favoreciendo la proliferación de fibroblastos, de colágeno y la angiogénesis<sup>3</sup>. Es de gran utilidad para cualquier tipo de distribución de las lesiones por calcifilaxia, el único inconveniente es que está disponible en pocos centros hospitalarios<sup>5</sup>.

Los cultivos de las úlceras resultaron positivos para *Pseudomonas aeruginosa* R a quinolonas, *Enterococcus faecalis* multisensible. Se realizó



Figura 1. Escara en la cara posterior de la pierna izquierda.

tratamiento con ceftazidima. Se realizó una intervención quirúrgica con desbridamiento quirúrgico de la úlcera pretibial izquierda. Ante el buen control del metabolismo fosfocálcico se suspendió el tratamiento con tiosulfato en hemodiálisis y se completaron las sesiones con la cámara hiperbárica. La última PTH era de 45 pg/dl, por lo que según recomendación de Nefrología se suspendió cinacalcet. Preciso curas por Cirugía Plástica y colaboración por la Unidad del Dolor (se pautaron opiáceos mayores, ISRS como neuromoduladores). Durante dicho ingreso presentó la aparición de úlceras por decúbito en ambos talones con evolución tórpida, precisando una nueva valoración por Cirugía Plástica y la Unidad de Úlceras Complejas. Se aisló en cultivo *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), siendo tratado con meropenem con éxito.

Se realizó la primera intervención del talón derecho con desbridamiento mediante bloqueo anestésico del pie. Se desbridaron tejidos blandos y hueso calcáneo con cultivos positivos para *S. aureus*. Preciso terapia de curas tópicas con VAC. Se practicó posteriormente una segunda intervención con desbridamiento de la úlcera talar de izquierda y se practicaron autoinjertos del muslo izquierdo en ambas úlceras talaras. Como complicación destacó una bacteriemia por *S. aureus* MS de origen cutáneo que fue tratada con cloxacilina durante 14 días y posteriormente desescalada con clindamicina p.o. Se realizó ETT sin vegetaciones.

Posteriormente, durante el proceso de curas tópicas se detectó fiebre por osteomielitis, repuntando los cultivos *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* BLEE carbapenemasa. Se inició tratamiento con meropenem y vancomicina y se solicitó una valoración por el Servicio de Traumatología, que de forma urgente practicó la amputación infracodilea de ambas extremidades. Durante el proceso de recuperación presentó un empeoramiento el día 22 de octubre de 2019, con signos de sepsis de posible origen respiratorio (preciso requerimientos de noradrenalina, hipotermia, mala perfusión periférica, reactantes de fase aguda elevados) a pesar del tratamiento mencionado. Se decidió con la familia priorizar medidas de comodidad, falleciendo el paciente.

### Discusión

El tratamiento de la calcifilaxia supone un auténtico reto terapéutico y requiere de un abordaje interdisciplinar<sup>1</sup>.

Aunque hay casos aislados de lesiones de calcifilaxia sin insuficiencia renal (hiperparatiroidismo primario, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal...) esta entidad es casi exclusiva de los pacientes con insuficiencia renal avanzada (a partir de estadio IV). Su incidencia más elevada es en los pacientes en diálisis estadio V se

En la revisión clínica, los principales factores de riesgo son<sup>1,7</sup>: enfermedad renal en estadio avanzado, sexo femenino, obesidad, diabetes mellitus, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, supresión de PTH con enfermedad ósea adinámica (bajo recambio óseo), aumento de la fosfatasa alcalina, déficit de vitamina K, enfermedad hepato-biliar, trombofilia (déficit de proteína C, déficit de antitrombina, anticoagulante lúpico...), enfermedades autoinmunes (ej. lupus eritematoso), hipoalbuminemia, enfermedad oncológica metastásica (ej. colon, pulmón), síndrome de POEMS, síndrome genético polimorfismo, traumatismos repetidos dérmicos (ej. inyecciones subcutáneas), hipotensión recurrente, pérdida rápida de peso, exposición a luz ultravioleta y al aluminio, fármacos (ej. warfarina, calcio, vitamina D, hierro, tratamiento recombinante con PTH)<sup>7</sup>.

Varios informes sugieren que la edad media en el momento del diagnóstico es de 50 a 70 años<sup>2,6</sup>; muy pocos pacientes son niños. Aproximadamente del 60 al 70% de los pacientes con calcifilaxia son mujeres<sup>3,6</sup>.

La fisiopatología es incierta. En el análisis histológico de la calcificación, los microvasos estrechos conducen a una enfermedad crónica, la oclusión inducida por lesión endotelial y la microtrombosis

que da como resultado un infarto. La trombosis podría ser debido a un estado local protrombótico local, con hipercoagulabilidad sistémica.

En general, se considera que el patrón proximal tiene un peor pronóstico que el patrón distal, aunque hay series que reportan tasas de mortalidad similares (distal 70%, proximal 76%)<sup>4</sup>.

La calcifilaxia en humanos está caracterizada por reducciones relativas de la proteína Matrix Gla carboxilada en tejido cutáneo y en la circulación, lo cual favorece más lesiones extensas y formación de úlceras. Por qué la calcifilaxia ocurre principalmente en la microcirculación cutánea no está claro. La afectación predominante del panículo subcutáneo y agregación de lesiones en las áreas del cuerpo con abundante tejido adiposo, como el abdomen y los muslos, sugieren un papel de los adipocitos en la patogenia de la calcifilaxia. Los adipocitos maduros expuestos a altos niveles de fosfato se calcifican e inducen a la calcificación de las células del músculo liso vascular, probablemente a través de la liberación de adipocinas. Los adipocitos secretan proteína Matrix Gla que puede ser inadecuado o ineficaz en pacientes con calcifilaxia<sup>8</sup>.

Parece que los diferentes factores predisponentes producirían una elevación del factor nuclear k-B y en consecuencia conllevaría a una alteración de la mineralización ósea y a la calcificación vascular.

El tratamiento de la calcifilaxia supone un auténtico reto terapéutico y requiere de un abordaje interdisciplinar. Los pacientes con enfermedad renal en estadio avanzado tienen un pronóstico de mortalidad a un año de 45 a 80%<sup>1</sup>, probablemente debido a las diferencias en la coexistencia de las condiciones y la ubicación de las lesiones. La presencia de lesiones ulceradas (tardías) reduce a 6 meses la tasa de supervivencia en un 20%<sup>3</sup>.

No existe un tratamiento aprobado para la calcifilaxia. La biopsia de la piel es el método estándar para la confirmación de calcifilaxia; pero es objeto de debate, dado el riesgo de provocar nuevas úlceras que no cicatrizan e infección<sup>4</sup>.

No se necesita una biopsia para un paciente con ESRD y la presentación clásica de una úlcera necrótica dolorosa cubierta con una escara negra. Sin embargo, debe tenerse en cuenta si tiene inicialmente una lesión atípica o si se sospecha calcifilaxia en un paciente sin ESRD.

Hay que tener en cuenta que en la mayoría de las series publicadas, los pacientes fallecen dentro del primer año por complicaciones infecciosas de las úlceras cutáneas o sepsis, como ocurre en el

caso expuesto, y por otro lado suelen ser pacientes con una severa enfermedad vascular que también condiciona su supervivencia. Posiblemente cuando se dispongan de más estudios se podrá aclarar si la calcifilaxia además de tratarse de una complicación grave puede tratarse de un marcador de gravedad como por ejemplo lo es el delirium, y puede servir como un indicador que nos puede alertar del riesgo, del pronóstico vital de muerte sobre todo de sepsis (como ocurrió en el caso expuesto) y una detección más precoz para evitar las recaídas.

Aunque la recidiva no suele ser habitual, los datos en la literatura son discordantes. Ahora bien, después de un diagnóstico de calcifilaxia, se deberían extremar las medidas de prevención con el objetivo de evitar la recidiva<sup>9</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Nigwekar SU, Thadjani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. Review article. *NEJM*. 2018;378:1704–14.
2. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriolopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:3421–9.
3. McCarthy JT, El-Azhary RA, Patzelt MT, Weaver AL, Albright RC, Bridges AD, et al. Survival, risk factors, and effect of treatment in 101 patients with calciphylaxis. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1384–94.
4. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int*. 2002;61:2210–7.
5. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriolopathy: a case series. *J Nephrol*. 2002;15(6):676–80.
6. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbil J, Specht P, et al. Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:126–32.
7. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1139–43.
8. Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386:78–81.
9. Torregrosa JV, Cucchiari D. 50 key questions on calciphylaxis in chronic kidney disease 1ª ed. Barcelona: Permanyer; 2018.