



Localizador: 12063

Calcifilaxia: serie de 8 casos

Calciphylaxis: a case series of 8 patients

Celia Posada,* Carlos Feal,* Maite Abalde,* Ángeles Flórez,* Carlos de la Torre*

Palabras clave:

Calcifilaxia, arteriopatía urémica calcificante, insuficiencia renal, tratamiento.

Key words:

Calciphylaxis, calcific uremic arteriopathy, renal failure, treatment.

RESUMEN

La calcifilaxia es un síndrome grave de oclusión microvascular producido por una calcificación metastásica. Aunque tradicionalmente se ha relacionado con insuficiencia renal terminal (pacientes tradicionales), esta entidad se está describiendo cada vez más en pacientes no nefróticas y con función paratiroidea normal (pacientes no tradicionales). La patogenia es desconocida y probablemente multifactorial. No hay tratamiento establecido para este trastorno. Describimos una serie de ocho pacientes con calcifilaxia, tradicionales y no tradicionales, diagnosticados en nuestro servicio entre los años 2001 y 2011 y comparamos sus características, tratamiento y evolución con los datos existentes en la literatura.

ABSTRACT

Calciphylaxis is a life-threatening form of metastatic calcification-induced microvascular occlusion syndrome. Although traditionally observed in patients with end-stage renal disease and secondary hyperparathyroidism (traditional patients), this condition is becoming increasingly reported in patients with normal renal and parathyroid function (non-traditional patients). Pathogenesis is poorly understood but it is thought to be multifactorial. There are no evidence-based medicine treatment options available for this disease. We report a cases series of eight patients, including traditional and non-traditional, suffering from calciphylaxis, who were diagnosed in our department between years 2001 and 2011. We compared the clinical and biologic characteristics of our patients, the treatment administered and their outcome with the data described in the literature.

La calcifilaxia es una vasculopatía grave caracterizada por la calcificación de la capa media de arteriolas del tejido subcutáneo, conduciendo a isquemia y necrosis tisular. Tradicionalmente se ha asociado a la insuficiencia renal crónica (IRC) e hiperparatiroidismo secundario (pacientes tradicionales), pero cada vez son más frecuentes los casos descritos en pacientes con función renal y paratiroidea normales (pacientes no tradicionales).¹⁻³ Comunicamos una serie de ocho casos, pertenecientes a ambos grupos, y diagnosticados en nuestro servicio entre los años 2001 y 2011.

SERIE DE CASOS

Las características de los ocho pacientes se describen en la *tabla 1*. Se trata de seis mujeres y dos varones de raza caucásica, con edades comprendidas entre los 66 y 84 años de edad. En todos los casos, una biopsia cutánea confirmó el diagnóstico (*Figura 1*). Las pruebas de imagen apoyaron el diagnóstico en algún caso.

Cuatro de ocho (50%) eran pacientes «tradicionales», con antecedentes personales de insuficiencia renal crónica (IRC) en estadio terminal (tres de ellos en programa de hemodiálisis y otro receptor de trasplante renal). Dos de estos pacientes presentaban hiperparatiroidismo secundario y los otros dos mantenían cifras de parathormona (PTH) normales, a expensas de una paratiroidectomía previa. Los tres pacientes hemodializados presentaban un producto [CaxP] elevado, manteniéndose normal en el resto de pacientes con IRC.

El otro 50% pertenecía al grupo de pacientes «no tradicionales». Excepto uno de ellos, con IRC leve que no justificaba la aparición de calcifilaxia, el resto presentaban una función renal, valor de PTH y producto [CaxP] dentro de la normalidad.

Otros factores de riesgo descritos en la literatura (sexo femenino, raza caucásica, corticoterapia, hepatopatía, diabetes, anticoagulantes, hipoalbuminemia, cifras elevadas de calcio y fosfatasas alcalinas, etc.) se detallan en la *tabla 1*, así como otras comorbilidades asociadas. En nuestra serie, la obesidad no se recoge por falta de datos.

* Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario de
Pontevedra. España.

Recibido:
26/Noviembre/2012.
Aceptado:
07/Julio/2014.



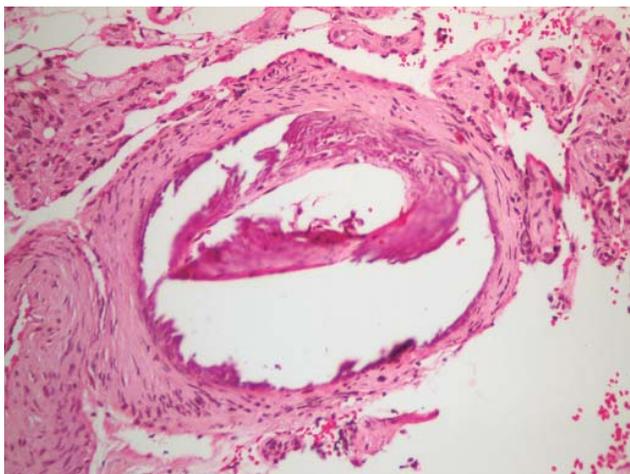


Figura 1. Se aprecia depósito de material cálcico en los vasos.



Figura 2.

En una de las pacientes se observan grandes úlceras muy dolorosas, con escaras necróticas y eritema perilesional conformando una morfología livedoide.

El cuadro clínico fue común, con úlceras muy dolorosas en piernas, uni o bilaterales, de meses de evolución (*Figura 2*). En la descripción clínica constaba además escaras necróticas, bordes eritematosos, *livedo reticularis* y lesiones eritematovioláceas iniciales. En dos casos existía un antecedente traumático.

Todos los pacientes fueron tratados con curas locales. Se sustituyó la anticoagulación con dicumarínicos por heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en cuatro de los cinco pacientes anticoagulados. A uno de los pacientes con cifras muy elevadas de PTH se le practicó una paratiroidectomía. El Servicio de Nefrología administró bifosfonatos a dos pacientes, uno hemodializado y con elevación del producto [CaxP] y otro con función renal normal. Los últimos tres pacientes diagnosticados en el servicio, nefrópatas y no nefrópatas, fueron tratados con tiosulfato sódico intravenoso. En un caso (paciente con IRC leve) se pautó el tratamiento sustitutivo con vitamina D por hipovitaminosis e hiperparatiroidismo secundario.

En cuanto a su evolución, tres pacientes experimentaron curación completa o casi completa del cuadro cutáneo, siendo nefrópata sólo uno de ellos. Dos de estos tres pacientes fueron tratados con tiosulfato sódico, además de curas locales y sustitución de dicumarínicos. El tercer caso de respuesta completa sucedió tras la sustitución de dicumarínicos y la administración de bifosfonatos orales, si bien el paciente presentaba función renal normal y producto [CaxP] inalterado. En contrapartida, cuatro pacientes murieron, incluido uno de los tres casos de resolución completa. Las causas de la muerte, ninguna relacionada con la calcifilaxia, se recogen en la *tabla 1*.

COMENTARIO

La calcifilaxia es un cuadro que conlleva típicamente mal pronóstico, habiéndose descrito porcentajes de mortalidad en pacientes tradicionales del 60-80%.⁴ En el caso de pacientes no tradicionales, los porcentajes descritos son del 43-52%.^{2,3} No existen datos comparativos en la literatura que evalúen el pronóstico de estos dos grupos de pacientes.⁵

La patogenia se desconoce y parece ser multifactorial.^{4,5} En la actualidad se describen factores de riesgo basados en asociaciones estadísticas, destacando entre ellos la insuficiencia renal en fase avanzada. Se han enunciado otros múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de calcifilaxia, muchos de ellos comunes a pacientes tradicionales y no tradicionales, como son obesidad, enfermedad hepática, uso de corticoides sistémicos, hipoalbuminemia, estado de procoagulabilidad, anticoagulación, etcétera. Otros factores descritos con mayor frecuencia en pacientes tradicionales son la raza caucásica, el sexo femenino, diabetes mellitus, producto [CaxP] elevado, elevación de la velocidad de sedimentación globular, niveles de fósforo y calcio, suplementos de vitamina D, etc., con significaciones estadísticas no alcanzadas en algunos casos. La malignidad, la infección-inflamación crónica, así como

Tabla 1. Descripción de las características de los pacientes diagnosticados de calcifilaxia en nuestro servicio entre los años 2001 y 2011.

Pacientes	1 (2001)	2 (2001)	3 (2005)	4 (2009)	5 (2010)	6 (2010)	7 (2011)	8 (2011)
Sexo/Edad	Varón 72 años	Varón 66 años	Mujer 75 años	Mujer 84 años	Mujer 79 años	Mujer 73 años	Mujer 80 años	Mujer 84 años
Raza	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica
IR	IRC hemodiálisis	Tumor de células renales, nefrosclerosis y pielonefritis crónica 18 años antes. Hemodiálisis durante 12 años. Transplante renal 6 años antes: función renal normal	IRC y hemodiálisis	No	IRC en hemodiálisis	IRC	No	No
Localización	Piernas (bilateral)	Piernas (unilateral)	Piernas (bilateral)	Piernas (unilateral)	Piernas (unilateral)	Piernas (bilateral)	Piernas (unilateral)	Piernas (unilateral)
PTH [9-70 pg/mL]	Normal (Paratiroideomía 5 años antes)	Normal (Paratiroideomía 5 años antes y alotransplante de glándula en esternocleidomastoideo)	1,772 pg/mL	Normal	348 pg/mL	86 pg/mL (hipovitaminosis D)	Normal	Normal
CaxP [8,5-10,8x2,5-4,8 mg/dL]	12,5x6,8 mg/dL	Normal	10,3x7,6 mg/dL	Normal	7,1x8,6 mg/dL	Normal	Normal	Normal
Hepatopatía	No	VHC	No	No	No	VHC	No	No
Corticoterapia	No	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No
Diabetes	No	No	No	Hiper glucemia	DMID	DMID	DMINID	DMID
Warfarina	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Albúmina sérica [3,5-5 g/dL]	3,6	3,4	Normal	3,2	Normal	Normal	3,2	2,9
Fosfatasa alcalina [80-300 U/L]	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Biopsia cutánea	Calcifilaxia	Calcifilaxia	Calcifilaxia	Calcifilaxia	Calcifilaxia	Calcifilaxia	Calcifilaxia	Calcifilaxia
Radiología simple	Calcificación vascular	Calcificación vascular	No realizada	No realizada	No realizada	Calcificación vascular	Calcificación vascular	No calcificación

Continúa Tabla 1. Descripción de las características de los pacientes diagnosticados de calcifilaxia en nuestro servicio entre los años 2001 y 2011.

Pacientes	1 (2001)	2 (2001)	3 (2005)	4 (2009)	5 (2010)	6 (2010)	7 (2011)	8 (2011)
Comorbilidades	HTA Hiperuricemia Arteriopatía periférica (cirugía de revascularización)	HTA FA Arteriopatía periférica (cirugía de revascularización)	HTA Rectorragias por úlceras rectales isquémicas y diverticulitis	HTA FA Deterioro cognitivo	HTA Cardiopatía Reumatismo polindrómico Arteriopatía periférica con amputación	HTA FA Miocardiopatía dilatada BMN eutiroideo	FA Arteriopatía periférica con amputación transmetatarsiana	HTA FA Insuficiencia mitral severa Marcapasos Deterioro cognitivo
Tratamiento calcifilaxia	Tópico	Tópico	Tópico Paratiroidectomía (PTH: 68 pg/mL)	Tópico Sustitución acenocumarol por HBPM Bifosfonatos vo	Tópico Quelantes de fosfato Bifosfonato iv	Tópico Sustitución de acenocumarol por HBPM Vitamina D Tiosulfato sódico 12.5 g 3 veces/semana	Tópico Sustitución acenocumarol por HBPM Tiosulfato sódico 25 g 3 veces/semana	Tópico Sustitución de acenocumarol por HBPM Tiosulfato sódico 25 g 3 veces/semana durante 1 mes
Evolución	No curación Viva en la actualidad	No curación Exitus en 2005: ampuloma y hemorragia digestiva alta en paciente anticoagulado	No curación Viva en la actualidad	Curación casi completa Viva en la actualidad	No curación Exitus 4 meses más tarde: peritonitis fecaloidea por fuga anastomótica tras resección de isquemia intestinal	Curación casi completa Exitus 6 meses después: shock séptico tras infección urinaria	Resolución tras 6 meses de tratamiento	No curación Exitus 2 meses después: fallo multiorgánico

IR: insuficiencia renal; PTH: hormona paratiroidéica; CaxP: producto calcio por fósforo; DMID: diabetes no insulino dependiente; HTA: hipertensión; FA: fibrilación auricular; LES: lupus eritematoso sistémico; HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

las conectivopatías, se han considerado como posibles precipitantes en pacientes no nefrópatas.¹⁻⁶

Las alteraciones metabólicas y tratamientos asociados a la insuficiencia renal crónica no explican por sí solos el desarrollo de esta patología. Se especula que mecanismos moleculares más complejos subyacen al desarrollo de este trastorno, entre ellos las deficiencias de los inhibidores de la calcificación vascular (fetuin-A y la proteína Gla de la matriz) y la alteración de vías moleculares implicadas en la regulación de la mineralización extraesquelética, como la vía del factor nuclear κ B (receptor activador RANK, ligando RANK y la osteoprotegerina).^{1,3-5}

Se han descrito dos patrones clínicos según la distribución de las lesiones: proximal (muslos, nalgas y parte baja del abdomen) y acral (antebrazos y piernas). Cuello, mama, lengua, vulva y pene son localizaciones atípicas. Las lesiones iniciales aparecen generalmente como placas violáceas dolorosas o nódulos rodeados de una púrpura reticulada, que evolucionan a grandes úlceras irregulares, necróticas y muy dolorosas.^{4,5}

En nuestra serie se describen pacientes tradicionales (paciente 1-3 y 5) y no tradicionales (pacientes 4, 6-8). Asociados o no a insuficiencia renal, estos pacientes presentaban una combinación variable de factores de riesgo descritos en la literatura. Por orden de

frecuencia fueron: raza caucásica, sexo femenino, malnutrición, uso de anticoagulantes, diabetes y hepatopatía por virus C. La obesidad, que no ha sido recogida por falta de datos en las historias clínicas, muy probablemente estaría presente en muchos pacientes de la serie. Ninguno de los pacientes presentaba antecedentes trombóticos. Se realizó un estudio de trombofilia a un paciente por elevación discreta del anticuerpo anticardiolipina, que fue normal. En nuestra serie destaca la presencia de arteriopatía periférica, hipertensión y fibrilación auricular en la mitad de los pacientes. Sin embargo, la edad de éstos puede actuar como factor de confusión respecto a la prevalencia de estas comorbilidades. La clínica en nuestra serie se ajusta a las características descritas en la literatura. Todos los pacientes presentaron afectación distal.

El diagnóstico es esencialmente clínico. La realización de biopsia cutánea es controvertida, dado el riesgo de infección secundaria. Ésta muestra una calcificación de la capa media de los vasos de pequeño y mediano calibre de dermis y tejido subcutáneo. Las pruebas de laboratorio apoyan el diagnóstico en pacientes nefrópatas. Las pruebas de imagen tienen un papel limitado en el diagnóstico de esta enfermedad.⁵ El diagnóstico diferencial es amplio (Tabla 2).⁷

El tratamiento de la calcifilaxia requiere un abordaje multidisciplinario. No existen en la actualidad tratamientos disponibles basados en la evidencia. El tratamiento de soporte con curas locales y analgesia es esencial.^{1,5} El tratamiento se ha dirigido tradicionalmente a la normalización del metabolismo del calcio y el fósforo, así como a evitar factores de riesgo.^{4,5,8} El papel de la paratiroidectomía es

controvertido, debiendo reservarse para pacientes con hiperparatiroidismo severo que hayan fracasado con el tratamiento médico.^{1,9}

Las nuevas estrategias terapéuticas para la calcifilaxia incluyen el cinacalcet y los bifosfonatos. El cinacalcet, un agente calcimimético, baja los niveles de hormona paratiroidea y estabiliza las concentraciones de calcio y fósforo, constituyendo una alternativa a la cirugía. El papel de los bifosfonatos en el tratamiento de la calcifilaxia no está bien definido, ya que si bien poseen propiedades anticalcificantes, pueden ocasionar efectos negativos en el metabolismo óseo en pacientes nefrópatas y aumentar la mortalidad.^{5,8,9}

En la actualidad, el tratamiento de primera línea de la calcifilaxia en pacientes sin hiperparatiroidismo es el tiosulfato sódico intravenoso.⁷ El mecanismo de acción parece relacionado con su capacidad para disolver los depósitos de calcio y su actividad antioxidante.^{8,9} Numerosos casos clínicos han descrito buena respuesta. El estudio de Nouredine L y cols,¹⁰ a pesar de demostrar la eficacia de este tratamiento con respecto al dolor y a las lesiones cutáneas, evidenció un bajo impacto del mismo en cuanto a la supervivencia global comparado con las cohortes históricas publicadas.

Otros tratamientos auxiliares incluyen el oxígeno hiperbárico.¹¹

En nuestra serie los tratamientos se han basado en curas locales, en la regulación del calcio en los pacientes nefrópatas y en la eliminación de factores de riesgo, siendo los resultados variables. Se practicó una paratiroidectomía, se administraron bifosfonatos a dos pacientes y tiosulfato sódico a tres. Sólo tres pacientes (37,5%) evolucionaron de forma favorable con resolución de las lesiones cutáneas: dos de éstos recibieron tratamiento con tiosulfato y el tercero recibió bifosfonatos orales. Únicamente tres pacientes murieron (37,5%), todos ellos por causas no directamente relacionadas con la calcifilaxia, por lo que nuestros datos no se ajustan al mal pronóstico para esta enfermedad publicados en la literatura.

En resumen, presentamos una serie de ocho casos de calcifilaxia en pacientes con IRC o tradicionales (50%), pero también en pacientes con función renal normal o no tradicionales (50%), de acuerdo con la literatura reciente, con una combinación variable de factores de riesgo. El pronóstico en cuanto a mortalidad en nuestra serie no fue tan desfavorable como el referido en la literatura, ya que las tres muertes registradas no parecen haberse asociado a la calcifilaxia. Sin embargo, sólo tres pacientes evolucionaron hacia la curación. Insistimos en las medidas de soporte como base del tratamiento y describimos el uso de tiosulfato sódico como un tratamiento prometedor

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de calcifilaxia.

- Síndrome antifosfolípido
- Arteritis por radiación
- Vasculitis
- Calcificación distrófica
- Émbolos de colesterol
- Paniculitis
- Necrosis por warfarina
- Necrosis por heparina
- Púrpura *fulminans*
- Ántrax cutáneo
- Pioderma gangrenoso
- Arteriopatía obliterante

para este trastorno, dado la falta de otros tratamientos disponibles, el buen perfil riesgo-beneficio y el pronóstico desfavorable de esta enfermedad descrito en la literatura.

Correspondencia:
Dra. Celia Posada García
E-mail: cposada@aedv.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 569-79.
2. Kalajian AH, Malhotra PS, Callen JP, Parker LP. Calciphylaxis with normal renal and parathyroid function: not as rare as previously believed. *Arch Dermatol.* 2009; 145: 451-8.
3. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1139-43.
4. Ng AT, Peng DH. Calciphylaxis. *Dermatol Ther.* 2011; 24: 256-62.
5. Daudén E, Oñate MJ. Calciphylaxis. *Dermatol Clin.* 2008; 26: 557-68.
6. Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciphylaxis: a still unmet challenge. *J Nephrol.* 2011; 24: 142-8.
7. Harris RJ, Cropley TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 405-12.
8. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol.* 2011; 34: 460-7.
9. Raymond CB, Wazny LD, Sood AR. Sodium thiosulfate, bisphosphonates, and cinacalcet for calciphylaxis. *CANNT J.* 2009; 19: 25-7.
10. Noureddine L, Landis M, Patel N, Moe SM. Efficacy of sodium thiosulfate for the treatment for calciphylaxis. *Clin Nephrol.* 2011; 75: 485-90.
11. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic artriolopathy: a case series. *J Nephrol.* 2002; 15: 676-80.