

Arteriopatía calcificante urémica

Uremic calcifying arteriopathy

Julia Janet Rojas Estrada,^I Xiomara Castelo Villalón,^{II} Famet Alfonso Sat,^{III}
Dagoberto Semanat Vaillant^{III}

^I Especialista de I Grado en Nefrología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Nefrología. Profesora Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de I Grado en Nefrología. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La arteriopatía calcificante urémica es una complicación poco frecuente de la enfermedad renal crónica y se asocia con elevada tasa de mortalidad. A propósito se describió el caso clínico de un hombre de 59 años de edad, con insuficiencia renal crónica terminal que se hallaba en programa de hemodiálisis convencional, en régimen de 3 veces/semana, desde el año 2007. Se le diagnosticó arteriopatía calcificante urémica grave tras sospecha clínica y biopsia de lesiones cutáneas, con un desenlace fatal. Reconocemos que se requiere un alto índice de sospecha clínica para su diagnóstico precoz y no siempre se asocia a hiperparatiroidismo secundario grave, en su patogenia se imbrican múltiples factores.

Palabras clave: Arteriopatía calcificante urémica, enfermedad renal crónica, lesiones cutáneas.

ABSTRACT

The calcifying arteriopathy is an uncommon complication of chronic renal disease and it is associated with a high rate of mortality. Authors present the clinical case of a man aged 59 presenting with terminal chronic renal failure under a three times/week conventional hemodialysis program from 2007. He was diagnosed with a severe uremic calcifying arteriopathy after a clinical suspicion and biopsy of cutaneous lesions with a fatal outcome. It is recognized that it is necessary a high rate of clinical suspicion for its early diagnosis and not always it is associated with a

severe secondary hyperparathyroidism where multiple factors are involved in its pathogenesis.

Key words: Uremic calcifying arteriopathy, chronic renal disease, cutaneous lesions.

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis es una entidad infrecuente, la incidencia anual es estimada alrededor del 1 %.^{1,2} Se caracteriza por la presencia de áreas de necrosis isquémicas junto con extensas calcificaciones de la capa media de la arteriola dermoepidérmicas, fundamentalmente se desarrolla en el ámbito de pacientes con insuficiencia renal terminal o con trasplante renal con disfunción del injerto, aunque se han descrito casos aislados no asociados a insuficiencia renal.³⁻⁹ Inicialmente fue descrita por *Selye*, en 1962, al observar de forma experimental la aparición de calcificaciones hícticas y signos inflamatorios locales en tejidos de ratones previamente sensibilizados con agentes como la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D.^{10,11} Posteriormente, en 1968, *Anderson* y otros describieron un síndrome caracterizado por necrosis isquémica periférica, calcificación vascular y úlceras cutáneas en pacientes urémicos. Por la similitud con el modelo animal de *Selye*, también lo denominaron calcifilaxis.¹²

El término arteriopatía calcificante urémica, acuñado por *Coates*, en 1998, debe reemplazar al de calcifilaxis.¹³ Éste último, aunque ampliamente utilizado, corresponde a la unión de 2 conceptos, calcificación y anafilaxis, que expresaban lo observado por *Selye* en sus experimentos, pero que no se corresponden con la entidad clínica.¹⁴

Existe la impresión de asistir en los últimos tiempos a un incremento en los casos de arteriopatía calcificante urémica, probablemente en relación con un aumento en el tratamiento con análogos de la vitamina D y quelantes cálcicos del fósforo para el control del hiperparatiroidismo severo.¹⁵ Se caracteriza por una elevada morbilidad y mortalidad, alrededor de 80 %.¹⁶

Basados en la importancia de realizar un diagnóstico oportuno en esta entidad, que a pesar de su baja prevalencia tiene una alta mortalidad, exponemos a continuación nuestra experiencia frente al caso clínico de un hombre de 59 años de edad, con diagnóstico de arteriopatía calcificante urémica tras sospecha clínica y biopsia de lesiones cutáneas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 59 años de edad, con antecedentes de enfermedad renal crónica estadio 5, secundaria a nefroangiosclerosis, en hemodiálisis desde el año 2007 y hepatitis virus C, desde ese mismo año, que en febrero de 2010 comenzó a presentar súbitamente máculas violáceas muy dolorosas, de pequeño diámetro, que evolucionaron a úlceras necróticas con escaras de bordes violáceos e indurados, en inicio se localizaron en regiones distales de ambos miembros inferiores (Fig.). A

pesar de curas locales y antibioticoterapia se continuaron extendiendo hasta nivel de ambas rodillas y este cuadro se asoció a astenia y disnea de esfuerzo. Distalmente al área de necrosis, los pulsos se encontraban presentes. Desarrolló hipotensión arterial y refería dolores intensos en ambos miembros inferiores. La evolución del paciente se caracterizó por la progresión de las lesiones necróticas y aparición con localización en región de genitales externos. Se realizaron cultivos microbiológicos de lesiones y se obtuvo crecimiento de *Pseudomona* sp. Se impuso tratamiento según sensibilidad expresada por el antibiograma. No se recogen antecedentes de hiperparatiroidismo secundario severo, empleaba para el control del metabolismo fosfo-cálcico, quelantes cálcicos. En estudios de analítica general al momento del ingreso constatamos anemia, proteínas totales en 64 g/L, niveles de calcio sérico (Ca) en 2,04 mmol/L, de fósforo sérico (P) en 2,01 mmol/L, $Ca \times P = 51,16 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, fosfatasa alcalina sérica 632 U/L, PTH 66,79 pg/mL. Se realizó biopsia de piel que mostró la presencia de focos de calcificación en tejido celular subcutáneo, microcalcificación distrófica y necrosis extensa compatible con arteriopatía calcificante urémica. En la ecografía abdominal se apreciaron múltiples litiasis en vesícula biliar y alteraciones de la arquitectura hepática. En ecocardiograma se reportaron signos de insuficiencia severa en el territorio de la arteria coronaria descendente anterior, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, atrio izquierdo dilatado, calcificación del anillo mitral y presencia de regurgitación degenerativa grado II, presencia de insuficiencia aórtica grado I e insuficiencia tricuspídea grado III. En rayos X de abdomen simple no se observaron calcificaciones. Se suspendió el tratamiento con carbonato cálcico, se mantuvo en régimen de hemodiálisis diaria y tratamiento de las lesiones con cuidados locales y antibioticoterapia. El paciente falleció por sepsis secundaria a la sobreinfección de las lesiones descritas.



Fig. Lesiones cutáneas en paciente con arteriografía calcificante urémica.

COMENTARIOS

La arteriopatía calcificante urémica se asocia con elevada tasa de morbilidad y mortalidad y suele presentarse tanto en pacientes en hemodiálisis como con trasplante renal, es excepcional en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal o en estadios prediálisis.¹⁷

Tradicionalmente se ha enfatizado en el papel de las alteraciones del metabolismo mineral en la patogenia de la arteriopatía calcificante urémica, pero llama la atención en la literatura, la ausencia de un producto CaXP, elevado en un grupo significativo de casos como en el nuestro, se puede concluir que el hiperparatiroidismo severo, un producto calcio-fósforo elevado o la hiperfosforemia mantenida probablemente tengan un papel importante aunque no suficientes.

En este paciente se corroboran como factores de riesgo de arteriopatía calcificante urémica: la desnutrición proteico-calórica, la cirrosis hepática. Se han propuesto otros factores de riesgo para su desarrollo como: el sexo femenino, el hábito tabáquico, la diabetes mellitus, la insuficiencia vascular periférica, el uso de anticoagulantes orales, estrógenos, vitamina D, inmunosupresores o el déficit de proteínas específicas (proteína C, proteína S, fetuína A, antitrombina III).¹⁸

La arteriopatía calcificante urémica requiere que exista calcificación de la pared de las arteriolas de la dermis y del tejido celular subcutáneo, pero no todos los pacientes que la presentan desarrollan úlceras isquémicas. La calcificación vascular es necesaria, pero no suficiente para que se manifieste clínicamente la enfermedad. Existe un conjunto de factores que conducen a la isquemia: el aumento del grosor de la pared del vaso, la ocupación de la luz del mismo y las alteraciones hemodinámicas que provocan disminución del flujo periférico. En la evolución de este paciente se destacó un círculo vicioso de disfunción cardíaca, desnutrición proteico-energética, tendencia a hipotensión arterial y sepsis.

Las situaciones de hipercoagulabilidad (déficit de proteínas C o S, síndrome antifosfolípido) favorecen la trombosis de las pequeñas arterias y arteriolas. También se produce trombosis de las vénulas, frecuentemente infravalorada, pero que puede favorecer la isquemia por el edema que provocan. En la microvasculatura, los conglomerados de calcio intravascular también pueden contribuir a la oclusión de la luz. Se suman a estos fenómenos, la hipotensión o cualquier causa hemodinámica o pérdida de volumen que favorece la hipoperfusión periférica y agrava la isquemia hística. Llama la atención que, en muchos de estos pacientes, las cifras de presión arterial sistólica son inferiores a 100 mmHg, provocadas por un control riguroso de la volemia al inicio de diálisis.^{4,19,20}

La arteriopatía calcificante urémica ocurre con mayor frecuencia en pacientes diabéticas. Coexisten factores metabólicos tóxicos invariablemente presentes en la enfermedad renal crónica y el síndrome metabólico o la diabetes mellitus que generan especies reactivas de oxígeno como: glucotoxicidad, hiperuricemia, hiperhomocistinemia, mediadores de la inflamación (PCR, citoquinas, etc.), obesidad (hiperlipemia y elevados niveles de leptina, resistina y adipocitoquinas), hiperinsulinemia, hiperproinsulinemia, aumento de *insulin-like grow factor (IGF-I)*, dislipemia y endotelopatía.¹⁴

Hay 2 formas diferentes de presentación clínica, la calcifilaxis acra y la proximal. Los diferentes estudios relacionan la calcifilaxis proximal con los pacientes diabéticos, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo son menos severas que en los pacientes con calcifilaxis acra, y suelen tener un pronóstico mucho peor, como encontramos en el caso que nos asiste.^{21, 22}

El diagnóstico definitivo se confirmará tras el estudio histológico; la realización de biopsias cutáneas ha sido amplio motivo de debate dado el riesgo de sobreinfección o diseminación local de la úlcera, por ello se debe adoptar una actitud un tanto conservadora en cuanto a su realización. La biopsia se reservará para aquellos casos en que existan dudas en el diagnóstico diferencial con otras entidades como la calcinosis metastásica, la coagulación vascular diseminada, las vasculitis sistémicas, la enfermedad ateroembólica, crioglobulinemia, síndrome antifosfolípido, necrosis por dicumarínicos o endocarditis infecciosa, en ninguno de estos casos hay calcificación en arteriolas.¹⁸

Como constatamos en este paciente, las medidas terapéuticas no han resultado totalmente eficaces y enfrentamos un mal pronóstico, se recomienda normalización de la calcemia, fosfatemia y producto fosfo-calcio. Fundamentalmente con el empleo de captadores no cálcicos, bajas concentraciones de calcio en el baño de diálisis y evitar el uso de metabolitos activos de vitamina D.²³ Si la PTH es superior a 300 pg/mL, realizar paratiroidectomía. Es esencial el tratamiento enérgico de las infecciones con cuidados locales y antibioticoterapia. Se han descrito otras medidas como el uso de cámara hiperbárica, con objeto de aumentar la PO₂ hística y favorecer la angiogénesis; de bifosfonatos, pues poseen un potente efecto inhibitorio sobre la actividad osteoclástica y la resorción ósea e inhiben la secreción de citoquinas pro-inflamatorias al nivel de la pared vascular; de tiosulfato sódico endovenoso, que se relaciona con la disolución de las sales de calcio depositadas en los vasos.^{24,25}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery*. 1997;122:1083-9.
2. Levin A, Metha RL, Goldstein MB. Mathematical formulation to help identify the patient at risk of ischemic tissue necrosis a potentially lethal complication of chronic renal failure. *Am J Nephrol*. 1993;13:448-53.
3. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Is J Kidney Dis*. 1998;32:384-91.
4. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, Mc Donald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarct of the subcutis and skin (calciphylaxis) in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:588-97.
5. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA. Calciphylaxis in man: a syndrom of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Inter Med*. 1976;136:1273-80.
6. Fader DJ, Kang S. Calciphylaxis without renal failure. *Arch Dermatol*. 1996;132,837-8.
7. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:978-82.
8. Mathur RV, Shortland JR. Calciphylaxis. *Postgrad Med J*. 2001;7:557-61.

9. Llach F. The evolving clinical features of calciphylaxis. *Kidney International*. 2003;63:122-4.
10. Seyle H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology*. 1962;71:554-9.
11. Selye H. *Calciphylaxis*. Chicago: University of Chicago Press; 1962.
12. Anderson DC, Stewart WK, Piercy DM. Calciphylaxis panniculitis with fat and skin necrosis in a case of uremia with autonomous hyperparathyroidism. *Lancet*. 1968;2:323-5.
13. Coates T, Kirkland GS, Dimock RB, Murphy BF, Brealley JK, Matew TH, et al. Cutaneous necrosis from calcify uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:384-91.
14. Fernández E. La arteriopatía calcificante urémica (calcifilaxis) en el contexto del síndrome metabólico y la diabetes mellitus. *Perspectiva actual. Nefrología*. 2008;28(1):20-4.
15. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is ususally non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int*. 2002;61:2210-7.
16. Munar MA, Alarcón A, Bernabéu R, Morey A, Gascó J, Losada P, et al. A propósito de un caso de lesiones cutáneas y calcifilaxis. *Nefrología*. 2001;XXI (5):501-4.
17. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial*. 2004;15(3):172-86.
18. Esteve V, Almirall J, Luelmo J, Sáez A, Andreu X, García M. Arteriopatía urémica calcificante (calcifilaxis): incidencia, formas de presentación y evolución. *Nefrología*. 2007;27(5):599-604.
19. Fisher AH. Pathogenesis of calciphylaxis. *Human Pathology*. 1995;26:1055-64.
20. Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciphylaxis. An underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol*. 2000;113(2):280-7.
21. Whittam LR, McGibbon DH, MacDonald DM. Proximal cutaneous necrosis in association with chronic renal failure. *Br J Dermatol*. 1996;135(5):778-81.
22. Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, De la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:376-83.
23. Velasco N, Mc Gregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet - an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1999-2004.
24. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of calcific uremic arteriopathy, a case series. *J Nephrol*. 2002;15:676-80.
25. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L, Sowers JR, Khanna R. Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney

disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriopathy: the emerging role of sodium thiosulfate. Cardiovascular diabetology. 2005;4:4.

Recibido: 24 de septiembre de 2010.

Aprobado: 20 de diciembre de 2010.

Dra. *Julia Janet Rojas Estrada*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300. Correo electrónico: jjrojase@infomed.sld.cu