

Calcifilaxis como complicación de la enfermedad renal crónica

Calciphylaxis as a Complication of Chronic Kidney Disease

Grecia Chávez-Chavira^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7926-8787>

Laura Patricia Camacho-Cedeño¹ <https://orcid.org/0009-0009-9156-5296>

Luis Enrique David-Hernández¹ <https://orcid.org/0009-0009-9156-5296>

¹Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario de la Independencia. Servicio de Medicina Interna. Tultitlán, México.

*Autor para la correspondencia: greciachavez@gmail.com

RESUMEN

La calcifilaxis es una enfermedad inflamatoria, progresiva, caracterizada por la calcificación de arterias de pequeño y mediano tamaño, que conducen a isquemia trombótica, comúnmente está asociada a los pacientes con enfermedad renal crónica, y se puede manifestar en pacientes sin uremia. La incidencia en pacientes que están bajo tratamiento dialítico varía desde 0,04 % hasta 4 %; puede afectar múltiples órganos: la piel, el cerebro, los pulmones y los músculos.

La hiperfosfatemia, hipercalcemia e hiperglucemia son condiciones bioquímicas endémicas en estos pacientes, que incitan la transformación de las células del músculo liso vascular en células similares a los osteoblastos, que establece la mecánica para la calcificación vascular mediante la formación de hueso ectópico dentro de la pared vascular. Además, existe deficiencia de inhibidores de la calcificación en pacientes con la enfermedad renal crónica. Los factores anteriores promueven la induración y el estrechamiento de arteriolas afectadas, que comprometen su integridad estructural, y pueden desarrollar trombosis.

La calcifilaxis cutánea se puede manifestar como nódulos no cicatrizantes, placas y úlceras. Actualmente, la biopsia y el análisis histológico es el método de elección para el diagnóstico. La terapia es multidisciplinaria y abarca la debridación quirúrgica temprana, así como el manejo de la sintomatología y de la modificación de los factores de riesgo.

Presentamos el caso de una mujer en la quinta década de vida con antecedente de enfermedad renal crónica que desarrolla calcifilaxis con manifestación cutánea, que requirió tratamiento quirúrgico, actualmente, mantiene una buena evolución y seguimiento en el Servicio de Medicina Interna.

Palabras clave: calcifilaxis; enfermedad renal crónica; calcificación vascular, manifestación cutánea.

ABSTRACT

Calciphylaxis is a progressive, inflammatory disease characterized by calcification of small and medium-sized arteries, leading to thrombotic ischemia. It is commonly associated with patients with chronic kidney disease, and can manifest in patients without uremia. The incidence in patients undergoing dialysis varies from 0.04% to 4%; it can affect multiple organs: the skin, brain, lungs and muscles. Hyperphosphatemia, hypercalcemia and hyperglycemia are endemic biochemical conditions in these patients, which stimulate the transformation of vascular smooth muscle cells into osteoblast-like cells, establishing the mechanics for vascular calcification through the formation of ectopic bone within the vascular wall. In addition, there is deficiency of calcification inhibitors in patients with chronic kidney disease. The above factors promote induration and narrowing of affected arterioles, which compromise their structural integrity, and may also develop thrombosis. Cutaneous calciphylaxis can manifest as non-healing nodules, plaques and ulcers. Currently, biopsy and histological analysis are the methods of choice for diagnosis. Therapy is multidisciplinary and includes early surgical debridement, as well as management of symptoms and modification of risk factors. We report the case of a woman in her fifth decade of life with history of chronic kidney disease who developed calciphylaxis with cutaneous manifestation; she required surgical treatment. Currently, she is making good progress and is being followed up in the Internal Medicine Service.

Keywords: calciphylaxis; chronic kidney disease; vascular calcification, cutaneous manifestation.

Recibido: 14/10/2023

Aceptado: 16/10/2023

Introducción

La calcifilaxis es una condición vascular poco común, sin embargo se trata de una etiología potencialmente mortal, fue descrita por primera vez en 1898 por Bryant y White y posteriormente se acuñó el nombre de calcifilaxis en 1962 por Hans Selye.^(1,2) También denominada arteriopatía urémica calcificante (CUA), la cual se

define como un síndrome clínico caracterizado por la ulceración necrótica de la piel debida a la calcificación de la media más fibrosis de la íntima arteriolar y posterior isquemia cutánea por trombosis.⁽³⁾

Es una enfermedad progresiva, inflamatoria, con una tasa de mortalidad de un año, y el 50 % está asociada a los pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal.^(3,4) Se caracteriza por la calcificación de arteriolas de mediano y pequeño calibre que conduce a isquemia trombótica y múltiples manifestaciones dermatológicas, que van desde pequeños nódulos y placas hasta ulceraciones necróticas que pueden estar localizadas en cualquier parte del cuerpo.^(2,4)

Este padecimiento se observa clásicamente en pacientes con la enfermedad renal crónica (ERC), en la cual los niveles de calcio y fosfato en la sangre exceden su límite de solubilidad y se depositan en las paredes de las arterias,⁽⁴⁾ sin embargo, esta patología también puede verse en pacientes no urémicos. Su incidencia dentro de los pacientes en tratamiento dialítico varía desde 0,4 a 4 %, por lo que se ha incrementado en la última década.^(4,5)

La calcifilaxis es una enfermedad potencialmente mortal, con una mortalidad reportada de 6 meses (30 %) y a los 12 meses (50 %),⁽⁶⁾ además de esta alta tasa, se reporta una morbilidad elevada, los pacientes presentan recurrencia hospitalaria, dolor crónico y lesiones no cicatrizantes.⁽⁴⁾

Actualmente, la biopsia y el análisis histológico es el método de elección para el diagnóstico. La terapia es multidisciplinaria y abarca la debridación quirúrgica temprana, el cuidado de la herida, la terapia antimicrobiana, la analgesia y el manejo de la sintomatología y la modificación de los factores de riesgo (optimización de la función renal, bifosfonatos, anticoagulación sistémica).⁽⁴⁾

Presentación de caso

Mujer de 46 años de edad con antecedente heredofamiliar de madre con carcinoma de colon y como de antecedente quirúrgico una colocación de catéter Tenckhoff en el año 2021; en cuanto a los antecedentes personales patológicos es diagnosticada con diabetes tipo 2 en el año 2016, sin tratamiento actual; hipertensión arterial sistémica a partir de 2021, la cual tiene un tratamiento con telmisartán 40 mg cada 12 h, nifedipino 30 mg cada 8 h, propranolol 40 mg cada 8 h; además presenta enfermedad renal crónica KDIGO G5D diagnosticada en el 2022 con una terapia sustitutiva de la función renal (diálisis peritoneal); hipertiroidismo primario con tratamiento de levotiroxina 75 mcg cada 24 h y un hiperparatiroidismo secundario de reciente diagnóstico.

La paciente inició su padecimiento actual en mayo de 2023 con dolor de tipo urente, difuso, descrito con una intensidad de 8/10 (ENA) en la mano izquierda, acompañado de parestesias, aumento de volumen, calor y rubor en dicha región, de evolución progresiva; una semana después tuvo cambio de coloración adquiriendo una tonalidad violácea en falanges distales de quinto, cuarto y tercer dedos de la mano izquierda.

Las lesiones anteriormente dichas progresaron hasta convertirse en lesiones excavadas de tipo escara en las falanges mencionadas, persistió con cambios progresivos en la coloración hasta presentar datos de necrosis distal, motivo por el que acude al Servicio de Urgencias y se realiza una exploración física dermatológica, y se diagnostica una dermatosis localizada en ambas manos manifestada por necrosis seca de la porción distal de los dedos anular y meñique de la mano izquierda, así como cambios livedoides en palmas de ambas manos (fig. 1,2).



Fig. 1- Lesiones necróticas en cuarto y quinta falange distal, coloración violácea en falange distal del segundo dedo.



Fig. 2- Eritema violáceo, con úlcera incipiente en pulpejo de falange distal de segundo dedo y necrosis de falange distal de cuarto y quinto dedos.

Se realiza radiografía de manos con calcificación arterial (fig.3).



Fig. 3- Radiografía anteroposterior de mano izquierda que muestra extensas calcificaciones arteriales.

Los resultados paraclínicos reportaron hiperfosfatemia como elevación de azoados, anemia normocítica normocrómica grado III (tabla).

Tabla- Laboratorios de ingreso

Electrolitos séricos	Resultados	Valores de referencia
Fósforo	11,9 mg/dL	2,4-5,1
Calcio	7,5 mg/dL	8,3-10,6
Magnesio	2,3 mg/dL	1,3-2,7
Sodio	132,2 mmol/L	135-148
Potasio	5,3 mmol/L	2,5-5,3
Cloro	94,5 mmol/L	98-109
Química sanguínea		
Urea	256 mg/dL	13-43
BUN	120 mg/dL	9-23
Creatinina	12,29 mg/dL	0,5-1,3
Biometría hemática		
Leucocitos	11,26 (10 x 3/mL)	5-10
Neutrófilos	8,84 (10 x 3/mL)	41,4-73

Hemoglobina	7,74 g/dL	12-16
Hematocrito	22,15 %	37-47
VCM	85,9 pg	81-99
CHCM	35 g/dL	32-36
Plaquetas	321(10 x 3/mL)	150-400

Se solicitó ultrasonido *doppler* de región afectada y se obtuvo reporte de insuficiencia arterial distal y aterosclerosis, la cual es valorada por el Servicio de Dermatología quien da el diagnóstico de calcifilaxis secundario a ERC; se interconsulta al Servicio de Cirugía Plástica, que decide el tratamiento quirúrgico y el envío de la piezas a patología, con el reporte de calcificación de paredes vasculares del plexo profundo con conclusión diagnóstica de calcifilaxis (fig. 4).

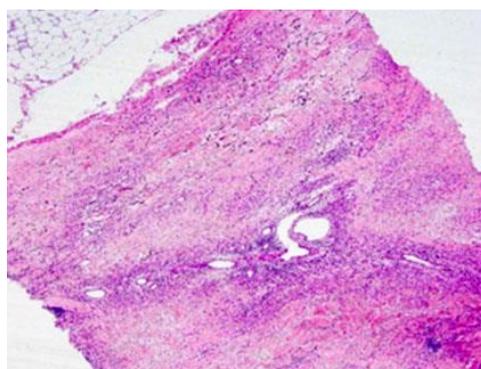


Fig. 4- Corte de piel: Tinción con hematoxilina eosina (4x): Dermis reticular, se identifica calcificación de paredes vasculares del plexo profundo, acompañado de inflamación crónica de moderada intensidad compatible con calcifilaxis.

Discusión

La calcifilaxis se caracteriza por el depósito de calcio en los vasos sanguíneos, piel y otros órganos es una enfermedad poco prevalente pero devastadora.⁽²⁾

Representa una enfermedad compleja con múltiples factores etiológicos; aunque la patogénesis exacta de este padecimiento no ha sido por completo dilucidada, se conoce que las anomalías en el metabolismo del calcio, el fósforo, la inflamación y un constante estado de hipercoagulabilidad están presentes en esta patología, lo cual pueden resultar en una calcificación vascular y extravascular.⁽²⁾

Esta calcificación involucra procesos celulares activos, no solo mineralización pasiva, esto es debido al aumento de las concentraciones de calcio-fósforo. La

calcificación vascular medial extensa es un hallazgo de la vasculopatía en la enfermedad renal crónica y está asociado con un aumento en la mortalidad cardiovascular.

Estudios *in vitro* de células de músculo liso humano han demostrado un aumento en la expresión de los marcadores osteogénicos que predisponen a los pacientes a la calcificación ante la exposición recurrente a niveles elevados de fósforo y otras toxinas urémicas.⁽⁷⁾

Las células del músculo liso vascular en la calcifilaxis tienen una mayor expresión de osteopontina, se cree que promueve la oclusión de la luz arterial, además, la proteína morfogenética (BMP-4), que participa en la reparación y el desarrollo óseo, se expresa y se promueve la calcificación, la acción de BMP-4 depende de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden activar el factor nuclear KAPPA B (NFκB), La ERC en estadio terminal es un estado inflamatorio crónico asociado con una mayor generación de NFκB y su receptor activador NFκB ligando (RANKL), sugiriendo la función de NFκB-osteoprotegerina/receptor activador de la vía NFκB/RANKL como axis en la homeostasis del tejido óseo y la calcificación vascular.⁽⁷⁾

Los pacientes en hemodiálisis también tienen niveles bajos de glucoproteína fetuina A/a2-Heremans Schmid (AHSG), un inhibidor circulante de la calcificación que se encuentra en los humanos y en los modelos animales. La producción de AHSG también está regulada de manera negativa en la inflamación.⁽⁷⁾

Se han identificado factores de riesgo como el sexo femenino, la etnia caucásica, el tratamiento con warfarina, la diabetes, la obesidad, la alteraciones del metabolismo de calcio y de fósforo, la hipoalbuminemia, el estatus dialítico prolongado, la deficiencia de proteína C y el uso de quelantes del fósforo.^(2,8,9)

El proceso de calcificación requiere de dos principales factores:

1. Calcificación de la capa media y la fibrosis de la capa intima de las arteriolas.
2. Oclusión trombótica que es el resultado de la calcificación progresiva y disfunción endotelial, la calcificación vascular secundario a la disfunción de los mecanismos reguladores de calcio, fósforo y los niveles de la hormona paratiroidea.⁽¹⁰⁾

La presentación clínica a nivel dermatológico representa lesiones dolorosas caracterizadas por nódulos o placas acompañadas de livedo reticularis, la evolución transcurre en días, inicia de manera superficial y extendiéndose a planos profundos en forma de ulceraciones que conducen a la constitución de una escara negruzca con extensión centrífuga.⁽¹⁰⁾

Se han descrito dos fases en el cuadro clínico: la primera fase es insidiosa y normalmente asintomática, aunque esta etapa suele acompañarse de prurito y eritemas laminares cutáneos. La segunda fase de rápida evolución con presencia de púrpura isquémica, muy dolorosa, este dolor se caracteriza por ser desproporcionado con respecto a la lesión cutánea, posteriormente evoluciona a úlcera y necrosis cutánea.^(1,11)

Ambos tipos de lesiones pueden presentarse simultáneamente, mientras que el primer tipo de lesión se asocia a la mortalidad del 30 %, el segundo conlleva una mortalidad de hasta el 80 %.

Respecto a distribución de las lesiones pueden distinguirse dos patrones:

1. Patrón distal: Se presenta en el 90 % de los casos, las lesiones aparecen en las extremidades inferiores (especialmente tobillo y pantorrilla), sin embargo, pueden presentarse en dedos, manos y genitales. Este patrón de diseminación de las lesiones es el peor pronóstico.
2. Patrón proximal: Es menos frecuente y afecta áreas con mayor tejido adiposo como el tronco, región interior de los muslos, nalgas y mamas. De igual manera ambos patrones pueden identificarse en un mismo individuo.^(1,11)

El abordaje debe ser multidisciplinario; el examen clínico de un paciente con calcifilaxis implica dos objetivos importantes: evaluar la presencia de cualquier etiológico factor, y para descartar cualquier trastorno potencial que pueda imitar los hallazgos del examen físico.⁽¹¹⁾

Se recomienda en caso de estar disponible la realización de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT-CT) ya que presenta sensibilidad del 97 %, además es útil para visualizar el alcance de la patología y determinar las áreas de microcalcificaciones.⁽¹²⁾ Deben realizarse exámenes de laboratorio los que deben incluir: química sanguínea, calcio sérico, fosfatasa alcalina, fósforo, pruebas de función hepática y albumina; biometría hemática completa para descartar cualquier tipo de infección como la presencia de enfermedades autoinmunes.^(10,13)

La biopsia de piel es el método ideal para la confirmación de calcifilaxis, puede realizarse una biopsia telescópica o una biopsia de piel en cuña con punción. Los principales hallazgos histológicos son la calcificación de las láminas medial e interna, hipertrofia y patrón de inflamación local que resultan en obstrucción de vasos y necrosis cutánea.⁽¹⁴⁾ Además, se ha encontrado en muestras histológicas de tejido de lesiones de CUA niveles significativos de depósitos de hierro que

afectan la microvasculatura, que están ausentes en otros tejidos, este hallazgo plantea la hipótesis de que el hierro induce estrés oxidativo en pacientes con uremia.⁽⁹⁾

Después del diagnóstico, el manejo adecuado y oportuno es vital en la calidad de vida del paciente y la evasión de las complicaciones; el tratamiento debe ser multidisciplinario que incluya nefrología, dermatología, además los especialistas en el cuidado de heridas y nutrición. El manejo analgésico, el cuidado de la herida, la nutrición adecuada, también evitar factores predisponentes o iatrogénicos. El manejo es dirigido principalmente al cuidado local de las heridas y a la prevención de las infecciones locales y sistémicas, igualmente optimizar las condiciones del paciente respecto a las comorbilidades asociadas.^(1,15)

Se concluye que la calcifilaxis continua como un padecimiento poco frecuente, sin embargo representa una causa mayor de morbilidad y de mortalidad, principalmente en pacientes con la enfermedad renal crónica. Es importante su detección temprana, y debemos sospechar de manera oportuna la calcifilaxis en pacientes con ERC que desarrollan lesiones cutáneas isquémicas y dolorosas.

Referencias bibliográficas

1. Fischer AH, Morris DJ, Pathogenesis of Calciphylaxis: study on three cases with literature review. *Hum Pathol.* 1995;26(10):1055-64. DOI: [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(95\)90266-x](https://doi.org/10.1016/0046-8177(95)90266-x).
2. Baby D, Upadhyay M, Joseph Md, Asopa S, Choudhury B, Rajguru J, *et al.* Calciphylaxis and its diagnosis: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2019;8(9):2763. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_588_19
3. Cucchiari D, Torregrosa JV. Calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica: una enfermedad todavía desconcertante y potencialmente mortal. *Nefrología.* 2018;38(6):579-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.007>
4. Kodumudi V, Jeha GM, Mydlo N, Kaye AD. Management of Cutaneous Calciphylaxis. In *Advances in Therapy.* 2020;37(12):4797-807). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01504-w>
5. Westphal SG, Plumb T. Calciphylaxis. *StatPearls.* 2023 [acceso 12/03/2024] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/translate/goog/books/NBK519020/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
6. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(18):1704-14. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505292>
7. Yerram P, Chaudhary K. Calcific Uremic Arteriopathy in End Stage Renal Disease: Pathophysiology and Management, Ochsner J. 2014 [acceso 12/03/2024];14(3):380-5. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4171796/>

8. Sowers K, Hayden M, Calcific uremic arteriopathy: Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches, *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(2):109-21. DOI: <https://doi.org/10.4161/oxim.3.2.11354>
9. Mohamed Omer, Zeenat Yousuf Bhat, Nanette Fonte, Nashat Imran, James Sondheimer, Yahya Osman-Malik, Calcific Uremic Arteriopathy: A Case Series and Review from an Inner-City Tertiary University Center in End-Stage Renal Disease Patients on Renal Replacement Therapy. *Int J Nephrol*. 2021;2021:6661042. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6661042>
10. Moe SM, Chen NX, Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(2):213-6. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007080854>
11. Díaz MH, Romero Pérez MP, Guzmán A, Alperovich M, Salazar S. Calcifilaxis *Rev Argent Dermatol*. 2020 [acceso 12/03/2024];101(1):61-70. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/esRegistra/biblio-1125807>
12. Chang JJ, Calciphylaxis: Diagnosis, pathogenesis, and treatment, *Adv Skin Wound Care* 2019;32(5):205-15. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000554443.14002.13>
13. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson V, *et al*. Calciphylaxis: Risk Factors Diagnosis and Treatment. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(1):133-46. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.034>
14. Rogers NM, Coates PTH, Calcific uraemic arteriopathy: an update, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2008;17(6):629-34. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32830f4566>
15. Tangkham R, Sangmala S, Aiempanakit K, Chiratikarnwong K, Auepemkiate S. Calciphylaxis mimicking ecthyma gangrenosum. *ID Cases*. 2019;18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00594>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.