

CALCIFILAXIS: ACTUALIZACIÓN Y SERIE DE CASOS

CALCIPHYLAXIS: UPDATE AND CASE SERIES

Autores: Joan Ernest Peris Caballero⁽¹⁾,
Federico Palomar Llatas^(1,2),
Begoña Fornes Pujalte^(1,2)

(1) Unidad de Enfermería Dermatológica, Úlceras y Heridas.
Hospital General Universitario de Valencia.
(2) Cátedra Hartmann de Integridad y Cuidados de la Piel.
Universidad Católica de Valencia

Contacto: federicop43@gmail.com

Fecha de recepción: 27/03/2017
Fecha de aceptación: 18/04/2017

RESUMEN

La calcifilaxis es una compleja enfermedad que se desencadena debido al desequilibrio e interacción entre diferentes condiciones y variables, la mayoría de ellas presentes en pacientes con enfermedad renal avanzada, aunque no exclusivamente. Y se caracteriza por la aparición de lesiones subcutáneas que evolucionarán hacia úlceras necróticas muy dolorosas.

Se presentan datos de 4 pacientes con calcifilaxis, todas mujeres, con una edad media de 67,2 años con enfermedad renal en tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal. Las lesiones de todas ellas cursaron con úlcera necrótica, así como también se pudieron apreciar áreas de lúvido y lesiones nodulares. Se confirmó el diagnóstico mediante biopsia en todos los casos. Se aplicó cura en ambiente húmedo y desbridamiento cortante en todas las pacientes. En uno de los casos se incluyó desbridamiento quirúrgico y terapia de presión negativa. La evolución fue mala, se produjo el fallecimiento de todas las pacientes en un tiempo medio desde el diagnóstico de 1,3 meses.

A pesar de las incertidumbres que plantea la calcifilaxis en cuanto a su patogenia, diagnóstico, tratamiento y evolución, parece necesario establecer pilares centrales en el tratamiento de las heridas que inevitablemente cada paciente sufrirá, fijando como prioridades fundamentales la prevención de la infección, el manejo del dolor y el confort.

Palabras clave: calcifilaxia, arteropatía urémica calcificante, insuficiencia renal crónica, necrosis isquémica.

ABSTRACT

Calciphylaxis is a complex disease that is triggered due to the imbalance and interaction between different conditions and variables, most of them present in patients with advanced kidney disease, although not exclusively. And it is characterized by the appearance of subcutaneous lesions that will evolve towards very painful necrotic ulcers.

We present data from 4 patients with calciphylaxis, all women, with a mean age of 67.2 years with renal disease undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis. The lesions of all of them occurred with necrotic ulcer, as well as areas of livers and nodular lesions. The diagnosis was confirmed by biopsy in all cases. Cure in wet environment and cutting debridement in all patients. In one case, surgical debridement and negative pressure therapy were included. The evolution was poor, the death of all patients occurred in an average time since the diagnosis of 1.3 months.

Despite the uncertainties of calciphylaxis in terms of its pathogenesis, diagnosis, treatment and evolution, it seems necessary to establish central pillars in the treatment of the wounds that each patient will inevitably suffer, setting as a priority the prevention of infection, management pain and comfort.

Key words: calciphylaxis, calcifying uremic arteriopathy, chronic renal failure, ischemic necrosis.

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis, conocida también como arteriopatía urémica calcificante, es una enfermedad rara, comúnmente asociada con estadios finales de la insuficiencia renal crónica (IRC)⁽¹⁾. Histológicamente definida por la calcificación de arteriolas y capilares subcutáneos, que producen consecuentemente trombosis y necrosis isquémica^(2,3).

El pronóstico de ésta enfermedad es preocupante, presenta una tasa de supervivencia del 45% y del 20% en 1 y 2 años, respectivamente⁽⁴⁾. Asimismo, los pacientes diagnosticados de calcifilaxis que están sometidos a diálisis ven reducida su media de supervivencia comparados con los pacientes que no⁽⁵⁾.

Estudios recientes indican que la calcifilaxis en pacientes dializados tiene una incidencia aproximada de 3,5 casos por 1000 pacientes al año⁽⁶⁾, y una tendencia ascendente en los últimos años⁽⁷⁾.

Habitualmente, los estudios y análisis sobre calcifilaxis se han centrado en pacientes dializados porque principalmente se ha relacionado la calcifilaxis con la IRC, no obstante también ha sido diagnosticada en pacientes con función renal normal⁽⁸⁾.

PATOGENIA

Referente a la patogenia, son múltiples los factores que influyen en la aparición y el desarrollo de la calcifilaxis. En definitiva, puede ser entendida como el resultado del desequilibrio entre los procesos reguladores de la calcificación, inhibiéndose por un lado los agentes anti-calcificantes y exacerbándose los pro-calcificantes, por otro⁽⁹⁻¹¹⁾. Todo ello, precipitado por la exposición a determinadas condiciones, especímenes bioquímicos o características especiales, la mayoría de ellas comúnmente presentes en pacientes con IRC avanzada^(12,13). No obstante, la calcificación arterial medial y la fibrosis íntima, por sí solas, son insuficientes para el desarrollo de la calcifilaxis y se acepta, cada vez con más fuerza, que paralelamente a los procesos de calcificación confluyen factores de hipercoagulación^(4,8,14).

Existen varios factores de riesgo⁽¹⁵⁻²⁰⁾ que se asocian con el desarrollo de la calcifilaxis y que se describen en la tabla 1; de estos, el sexo femenino, la diabetes y la obesidad han demostrado ser factores de riesgo independientes^(16,19).

FACTORES DE RIESGO
• Sexo femenino
• Diabetes Mellitus
• Obesidad
• Raza caucásica
• Insuficiencia renal crónica/Estadios finales de enfermedad renal
• Bajos niveles de seroalbúmina
• Hiperparatiroidismo secundario
• Hiperfosfatemia
• Hipercalcemia
• Suplementación con Vitamina D
• Uso de aglutinantes fosfatados con base de calcio
• Producto Calcio/fósforo >70 mg ² /dl ²
• Tiempo en diálisis prolongado
• Deficiencia de proteína C y/o S
• Uso de warfarina, corticoides, hierro o eritropoyetina
• Traumas cutáneos

Tabla 1. Factores de riesgo de calcifilaxis.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Inicialmente, la calcifilaxis se manifiesta como inducciones subcutáneas exageradamente dolorosas, acompañadas de un moteado violáceo en forma de red, livedo reticularis^(imágenes 1 y 2). Estas lesiones suelen evolucionar, a consecuencia de la necrosis isquémica^(imagen 3), hacia la aparición de placas necróticas con una peculiar forma estrellada^(5,21).

Estas lesiones principalmente afectan a zonas ricas en tejido adiposo, en especial muslos y pantorrillas, así como abdomen, baja espalda, nalgas y pecho^(5,21). Sin embargo, en diferentes series de casos se han descrito lesiones en zonas acrales que incluyen necrosis en genitales y dedos^(22,23).



Imagen 1. Calcifilaxis características.



Imagen 2. Calcifilaxis características.



Imagen 3. Calciflaxia con placas necróticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la calciflaxia es predominantemente clínico⁽⁵⁾. Otras patologías deben ser consideradas y excluidas durante el diagnóstico, incluyendo necrosis cutánea inducida por warfarina, vasculitis y arteriopatía periférica, entre otras^(5,21).

Tradicionalmente se ha aceptado la biopsia cutánea como prueba necesaria para un diagnóstico formal de calciflaxia. No obstante, puede haber pacientes con un diagnóstico firme pero que en su biopsia no se obtengan las características histopatológicas “clásicas” descritas para esta enfermedad⁽³⁾. Por otro lado, se plantea la preocupación de que la biopsia cutánea desencadene una nueva úlcera que pueda no sanar, y se proponen alternativas no invasivas para la diagnosis que han demostrado una sensibilidad del 97% para el diagnóstico de la calciflaxia, como es el caso de la gammagrafía ósea^(24,25).

TRATAMIENTO

La calciflaxia es una enfermedad multisistémica que para un tratamiento óptimo requiere la colaboración de diferentes especialidades, incluyendo dermatología, nefrología, enfermería, especialistas en dolor, cardiología o hematología, entre otros.

Varios tratamientos han sido propuestos para el manejo de la calciflaxia, principalmente centrados en la corrección de anomalías bioquímicas, control de la infección, uso de diferentes fármacos, etc. Sin embargo, ninguno ha sido llevado a cabo de manera aleatoria y ciega. La mayoría de conclusiones se extraen a partir de análisis retrospectivos de casos, series de casos o estudios de cohortes. A pesar de ello, determinadas

modalidades de tratamiento muestran resultados optimistas en sus fases preliminares^(5,21).

CUIDADO DE LAS HERIDAS

Comúnmente se ha asociado la mortalidad de la calciflaxia con sepsis de origen cutáneo. Y, aunque probablemente esto represente un paso más en el complejo desarrollo sistémico de esta enfermedad, es evidente el alto riesgo de infección que estas heridas comportan y por ello, la meticulosidad en el manejo de estas lesiones debe ser el pilar fundamental en el cuidado de estos pacientes^(5,21).

El tratamiento tópico utilizado deberá asegurar un ambiente húmedo que promueva la curación, gestionar correctamente el exudado, prevenir o tratar la infección y de fácil aplicación/retirada, intentando reducir así la incidencia de traumas cutáneos⁽²⁶⁾.

El desbridamiento quirúrgico plantea controversias por lo que puede ser valorado individualmente, pero no existe validez suficiente en los estudios presentados como para proponer determinadas pautas estandarizadas^(5,26). Por su parte, el desbridamiento cortante del tejido necrótico parece no estar indicado de inicio en este tipo de lesiones necróticas isquémicas⁽²¹⁾.

Algunos estudios aportan datos positivos en cuanto a la utilización de terapias de desbridamiento larval^(27,28) y el uso de oxígeno hiperbárico⁽²⁹⁾.

MANEJO DEL DOLOR

Las lesiones derivadas de la calciflaxia son extremadamente dolorosas por lo que a menudo precisan analgesia narcótica para el control del dolor. Se piensa que la morfina causa acumulación de productos tóxicos que puede causar hipotensión y disminuir la perfusión tisular, por ello, se considerará preferiblemente la utilización de fentanilo para el manejo del dolor⁽³⁰⁾.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Presentamos datos de 4 pacientes, todas ellas mujeres, con una edad media de 67,3 años (entre 57-75 años), con insuficiencia renal en programa de diálisis (3 en hemodiálisis y 1 en diálisis peritoneal), cuyas características clínicas se resumen en la tabla 2.

Todos los casos han sido atendidos por la Unidad de Enfermería Dermatológica, Úlceras y Heridas

Caso	Edad/sexo	Insuficiencia renal	Tipo de diálisis	Tiempo inicio diálisis/calciflaxia	Síntomas	Enfermedad asociada/comorbilidad	Tratamiento	Evolución
1	75/M	SI	HD	135 MESES	Síndrome nodular, Placas necróticas.	HTA, hepatopatía (HVC), artritis reumatoide, hiperparatiroidismo, EVP.	Mantenimiento/sintomático.	Muerte en 1 mes
2	57/M	SI	HD	166 MESES (los últimos 12 en HD, anteriormente DP.)	Síndrome nodular, Placas necróticas.	HTA, hiperparatiroidis-mo.	Mantenimiento/sintomático.	Muerte en 0,5 meses.
3	68/M	SI	HD	Sin datos	Síndrome nodular, Placas necróticas.	HTA	Mantenimiento/sintomático.	Muerte en 3 meses.
4	69/M	SI	DP	Sin datos	Placas necróticas.	HTA	Mantenimiento/sintomático.	Muerte en 1 mes.

Tabla 2. Características de la muestra estudiada.

del Hospital General Universitario de Valencia, en los últimos 11 años.

Las 4 pacientes presentaron lesiones en miembros inferiores, con presencia de necrosis cutánea en la totalidad de los casos. También fueron apreciables áreas de lívado y lesiones nodulares. Tres de las pacientes presentaron infección localizada y ninguna curso con sepsis. Se realizó biopsia para la confirmación del diagnóstico y en todas las muestras se obtuvo el diagnóstico de calciflaxia.

En todos los registros y seguimientos clínicos de las pacientes se refleja presencia de dolor moderado/grave aunque no se aportan resultados obtenidos mediante la utilización de escalas de medida concretas. Sólo en un caso se reporta uso específico de fentanilo y morfina para el manejo del dolor. En dos de las pacientes existía hiperparatiroidismo secundario, en ninguno de los casos se realizó paratiroidectomía. Las diferentes pautas adoptadas para cuidado de las heridas se sintetizan en la tabla 3.

Desgraciadamente la evolución en todas las pacientes fue mala, a partir del diagnóstico se produjo el fallecimiento de todas ellas en un tiempo medio de 1,37 meses (entre 0,5 y 3 meses).

DISCUSIÓN

Parece complicado establecer premisas absolutas sobre la calciflaxis. Aunque cada día se profundice más en su patogenia, tratamiento, especificidad diagnóstica, factores asociados, etc.

Obligatoriamente se concluye que la complejidad en el desencadenamiento de esta enfermedad es probable que vaya más allá de aquello demostrado. Demostraciones que a su vez resultan difíciles de estandarizar, seguramente debido a la propia condición de enfermedad rara que representa la calciflaxis. Ofreciendo muestras pequeñas, de características muy concretas. Obteniéndose a su vez, resultados y desenlaces muy dispersos dependiendo de los casos o cohortes presentadas, encontrando remisiones del 86% en algunos grupos(31), del 50% en otros(32), o como en nuestro caso, de ninguno de los pacientes.

No obstante, a pesar de todo. Parece claro que existe una realidad común que será vivida en cada caso de calciflaxis: el paciente presentará heridas en su piel, heridas necróticas, con un elevado riesgo de infección y que además, con probable seguridad, supondrán un dolor muy grave.

Por ello, y aunque se acepte que los resultados serán inciertos, parece necesario establecer pilares fundamentales en el cuidado de la piel de estos pacientes, estableciendo como puntos clave la prevención de la infección, el manejo y alivio del dolor y el confort. Aplicando pues, aquellas técnicas y pautas con una solidez demostrada en el cuidado general de las heridas, pero necesariamente interpretadas dinámicamente sobre el incierto escenario que plantea esta patología. Personalizando cada intervención o decisión basándonos en la individualidad de cada persona.

CASO	CURA SECA	CURA EN AMBIENTO HÚMEDO	DESBRIDAMIENTO CORTANTE	DESBRIDAMIENTO QUIRÚRGICO	TPN	INJERTO DE PIEL	HIPERBÁRICA	MAGGOT	INFECCIÓN LOCAL	INFECCIÓN SISTÉMICA
1		X	X						X	
2		X	X							
3		X	X						X	
4		X	X	X	X				X	

Tabla 3. Tratamientos aplicados sobre la piel-infección.

Y es que, por ejemplo, aunque no se indique el desbridamiento cortante de inicio en estas heridas por su naturaleza isquémica, si durante la evolución se observaran signos de angiogénesis o mejoría, favorecidos por un ambiente húmedo,

atraumático y que controla la infección. No resultaría inapropiado, justo entonces, aplicar un desbridamiento cortante muy delicadamente en las zonas compatibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciphylaxis: a still unmet challenge. *J Nephrol.* 2011; 24(2):142-8.
2. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(1):133-46.
3. Mochel MC, Arakari RY, Wang G, et al. Cutaneous calciphylaxis: a retrospective histopathologic evaluation. *Am J Dermatopathol.* 2013; 35(5):582-6.
4. Weenig R, Sewell L, Davis M, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56: 569-79.
5. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: Controversies in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Med Sci.* 2016; 351(2):217-27.
6. Nigwekar Su, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, Chan KE. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(11):3421-342.
7. Nigwekar Su, Solid CA, Ankers E, et al. Quantifying a rare disease in administrative data: the example of calciphylaxis. *J Gen Intern Med.* 2014; 29(suppl 3):S724-31.
8. Nigwekar SU, Wolf M, Stems RH, et al. Calciphylaxis from non-uremic causes: a systemic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(11):39-43.
9. Feng JQ, Xing L, Zhang JH, et al. NFKappaB specifically activates BMP-2 gene expression in growth plate chondrocytes in vivo and in a chondrocytes cell line in vitro. *J Biol Chem.* 2003;278(31):29130-5.
10. Kiechl S, Werner P, Knoflach M, Furtner M, Willeit J, Schett G. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4(6):801-11.
11. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003;112(3): 357-66.
12. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011; 109(6):697-711.
13. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy: pathophysiology, reactive oxygen species, and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(2):109-21.
14. Saghazadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: cause or consequence? *Int Immunopharmacol* 2015; 28(1): 655-65.
15. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(6):1267-76.
16. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int.* 2002; 61(6): 2210-7.
17. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(4):569-79.
18. 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(3):376-83.
19. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001;60(1):324-32.
20. Ruggian JC, Maesaka JK, Fiashbane S. Proximal calciphylaxis in four insulin-requiring diabetic hemodialysis-patients. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28(3):409-14.
21. Yerram P, Chaudhary K. Calcific uremic arteriopathy in end stage renal disease: pathophysiology and management. *Ochsner Journal.* 2014, 14: 380-5.
22. Handa S, Strzelczak D. Uremic small artery disease: calciphylaxis with penis involvement. *Clin Nephrol.* 1998;50:258-61.
23. Kazanji N, Falatko J, Neupane S, et al. Calciphylaxis presenting as digital ischemia. *Intern Emerg Med* 2015; 10(4):529-30.
24. Han MM, Pang J, Shinkai K, Franc B, Hawkins R, Aparici CM. Calciphylaxis and bone scintigraphy: case report with histological confirmation and review of the literature. *Ann Nucl Med.* 2007;21(4):235-58.
25. Cosmin A, Soudry G. A case of severe calciphylaxis seen on three-phase bone scan. *Clin Nucl Med.* 2005; 30(11): 765-6.
26. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy: pathophysiology, reactive oxygen species, and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(2):109-21.
27. Picazo M, Bover J, de la Fuente J, Sans R, Cuxart M, Matas M. Sterile maggots as adjuvant procedure for local treatment in a patient with proximal calciphylaxis. *Nefrologia.* 2005; 25(5):559-2.
28. Tittelbach J, Graefe T, Wollina U. Painful ulcers in calciphylaxis-combined treatment with maggot therapy and oral pentoxifyllin. *J Dermatolog Treat.* 200;12(4):211-4.
29. An J, Devaney B, Ooi KY, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series and literature review. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(7):444-50.
30. Rogers NM, Teubner DJ, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial.* 2007; 20(2):150-7.
31. Baldwin C, Farah M, Leung M, et al. Multi-intervention management of calciphylaxis: a report of 7 cases. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(6): 988-91.
32. Gómez de la Fuente E, Vicente FJ, Álvarez JG, et al. Calciflaxis en pacientes dializados. *Actas Dermosifiliogr.* 2004; 95(3):178-82.