

Arteriopatía calcificante (calcifilaxis). Recomendaciones para su manejo

Calcific arteriopathy (calciphylaxis). Recommendations for its management

✉ Carlos G. Musso¹, ✉ César A. Restrepo-Valencia²

¹Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Departamento de Fisiología del Instituto Universitario del HIBA, Argentina

²Departamento de Medicina Interna, Universidad de Caldas, Colombia

La arteriopatía calcificante (urémica o no urémica) o calcifilaxis es una enfermedad de baja prevalencia y alta morbi-mortalidad (enfermedad huérfana: orphanet number ORPHA280062) que cursa con calcificación vascular (depósito de calcio en la túnica media arteriolar), y propicia la formación de microtrombos, con la consiguiente generación de isquemia distal y necrosis subcutánea^{1,2}. La infección de dichas lesiones isquémicas (úlceras necróticas) conduce a la sepsis, que constituye la principal causa de muerte en estos pacientes¹.

La arteriopatía calcificante afecta con mayor frecuencia a pacientes con nefropatía crónica avanzada (arteriopatía calcificante urémica), aunque cabe señalar que la mayor parte de las calcificaciones extraesqueléticas de estos pacientes no son calcifilaxis; así como el hecho de que no toda arteriopatía calcificante tienen lugar en enfermos renales (agudos o crónicos), sino que ha sido reportada incluso en pacientes con función renal normal (arteriopatía calcificante no urémica), en el contexto de las enfermedades oncológicas o el uso de ciertos fármacos^{1,2}.

Dada la gravedad de esta entidad, y la importancia de la universalización de su conocimiento por parte de la comunidad nefrológica, presentamos a continuación un resumen actualizado de las principales recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento²⁻¹⁰.

- Dado que se trata de una entidad generalmente subdiagnosticada o diagnosticada en forma tardía, debe prestarse atención y mantenerse un alto grado de sospecha ante cualquier síntoma o signo cutáneo que presente el paciente nefrológico. La lesión temprana (pre-ulcerosa) suele ser espontáneamente dolorosa, hiperestésica e indurada al tacto (placa o nódulo), y acompañada generalmente de livedo o púrpura. Deben tenerse en cuenta sus diagnósticos diferenciales, a cuya definición contribuye la biopsia cutánea (tabla 1). Si bien se ha propuesto no realizarla cuando se trata de lesiones típicas en pacientes en diálisis crónica, a raíz de sus potenciales riesgos de sobreinfección y/o aparición de nuevas lesiones, debe tenerse presente que la mayoría de las dermatosis que constituyen un diagnóstico diferencial con la calcifilaxis (y que por otra parte poseen un tratamiento distinto de ésta), son precisamente más prevalentes en pacientes nefrópatas (tabla 1).
- Con respecto a la biopsia cutánea, esta debe llegar hasta la hipodermis, y su técnica debe adecuarse al tipo y ubicación de la lesión. Se recomienda biopsiar el margen de las lesiones activas, evitando las lesiones centrales o áreas necróticas. El tejido obtenido debe estudiarse histopatológicamente incluida la tinción para calcio (von Kossa), la búsqueda de parásitos y el cultivo para bacterias y hongos.
- Si bien la manifestación más frecuente de la calcifilaxis es cutánea, debe recordarse que puede también manifestarse como isquemia de otros órganos, destacándose su aparición en músculo (miopatía), tubo digestivo (hemorragia digestiva) y ojos (alteraciones visuales).

Correspondencia: Carlos G. Musso, carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de calcifilaxis.

Dermatopatía	Mayor prevalencia en nefropatía
Necrosis cutánea inducida por warfarina	Si (anticoagulación)
Úlcera isquémica arterial aterosclerótica	Si (hipertensión y diabetes mellitus)
Calcinosis cutis metastásica	Si (alteración metabolismo fosfo-cálcio)
Calcinosis cutis distrófica	Si (autoinmunidad, inflamación crónica)
Arteriosclerosis de Mönckeberg	Si (hipertensión y diabetes mellitus)
Úlcera por estasis venoso	No
Celulitis bacteriana, micótica o parasitaria	Si (inmunosupresión)
Ateroembolia	Si (procedimientos endovasculares)
Vasculopatía livedoide	Si (autoinmunidad)
Oxalosis	Si (nefropatía por oxalato)
Pioderma gangrenoso	No
Coagulación intravascular diseminada	Si (inmunosupresión - sepsis)
Púrpura fulminas	No
Fibrosis sistémica nefrogénica	Si (gadolinio)

- El manejo de estos pacientes debe ser interdisciplinario, integrando el accionar del nefrólogo, dermatólogo, especialista en dolor, nutricionista, cirujano plástico, entre otros.
- La elevación de los niveles séricos de calcio y fosfato aumentan el riesgo de calcifilaxis en pacientes bajo tratamiento dialítico, por lo cual debe procurarse mantener dichos niveles en valores normales. Sin embargo, se ha reportado que 86 % y el 40 % de los pacientes en diálisis crónica portadores de calcifilaxis poseen calcemia y fosfatemia normal-baja, respectivamente. El valor sérico óptimo de parathormona en esta entidad se desconoce, pero deben evitarse sus valores extremos (altos o bajos). El aporte de oral de calcio, vitamina D (en cualquiera de sus formas) y baño dialítico rico en calcio deben ser evitados. Dado el riesgo de aparición de “síndrome de hueso hambriento” asociado al pos-operatorio de paratiroidectomía, con su requerimiento de alto aporte de calcio y calcitriol, es preferible tratar de resolver el hiperparatiroidismo inicialmente con calcimiméticos.
- El uso de la warfarina (antagonista de la vitamina K) aumenta el riesgo de calcifilaxis, e incluso la deficiencia de vitamina K (malabsorción, etc.), se observa en el 80 % de los pacientes portadores de nefropatía crónica con calcifilaxis. De requerirse iniciar un tratamiento anticoagulante, una alternativa válida podría ser optar por los nuevos anticoagulantes de uso oral.
- La aplicación de inyecciones subcutáneas (o intramusculares) deben evitarse y de no ser esto posible debe rotarse el área de punción.
- A raíz de no existir un tratamiento validado para la arteriopatía calcificante urémica, se requieren estudios aleatorizados incluyendo un número suficiente de pacientes, con los cuales sea posible obtener resultados con significancia estadística.

En la [tabla 2](#), resumimos las distintas estrategias terapéuticas propuestas hasta la fecha. Finalmente, en pos de incrementar el conocimiento de esta entidad y en aras de contribuir a su efectivo tratamiento, invitamos a todos los colegas interesados en el tema a sumarse al Registro Colombiano de Calcifilaxis de la Asociación Colombiana de Nefrológica, el cual funciona a través de la plataforma NEFRORED de la misma.

Tabla 2. Tratamientos reportados para calcifilaxis (diversos grados de evidencia).

Tratamientos propuestos	Objetivo
Tiosulfato de sodio (endovenoso #, oral, local).	Tratamiento específico
Bifosfonato (endovenoso)	Tratamiento específico
Cámara hiperbárica #	Tratamiento específico
Calcimiméticos (cinacalcet)	Tratamiento específico
Paratiroidectomía	Tratamiento específico
Aprostadil (combinado con #)	Tratamiento específico
Trasplante renal	Tratamiento específico
Rheopheresis (hipótesis)	Tratamiento específico
Vitamina K (si hay deficiencia o utilización de warfarina) (oral)	Medida general
Remover tejido necrótico	Medida general
Nutrición calórico-proteica	Medida general
Alta dosis de diálisis (diálisis diaria para remover fosfatos)	Medida general
Gabapentin, ketamina	Analgesia

Conclusión

La arteriopatía calcificante es una entidad de baja prevalencia, pero de alto riesgo en el paciente insuficiente renal crónico terminal, hasta la fecha, su principal estrategia terapéutica es reducir, en la medida de lo posible, sus factores de riesgo y lograr su diagnóstico temprano en pos de intentar mejorar su evolución y pronóstico.

Referencias

- Herrera-Muñoz S, Buitrago-Villa C, Serna-Toro M, Restrepo-Valencia C. Arteriopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2015; 2(1):63-70. <http://doi.org/10.22265/acnef.2.1.198>
- Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018;379(4):399-400. <http://doi.org/10.1056/NEJMc1807324>.
- Brandenburg VM, Evenepoel P, Floege J, Goldsmith D, Kramann R, Massy Z, Mazzaferro S, et al, ERA-EDTA Working Group on CKD-MBD and EUCALNET. Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis? *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(8):1211-9. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfw025>.
- el-Azhary RA, Hickson L, McBane RD. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018;379(4):397-8. <http://doi.org/10.1056/NEJMc1807324>
- Maanaoui M, Provôt F, Lionet A. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018;379(4):398. <http://doi.org/10.1056/NEJMc1807324>.
- Musso CG, Enz PA, Guelman R, et al. Non-ulcerating calcific uremic arteriopathy skin lesion treated successfully with intravenous ibandronate. *Perit Dial Int.* 2006;26:717-718.
- Musso CG, Enz P, Vidal F, et al. Use of sodium thiosulfate in the treatment of calciphylaxis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20:1065-1068.
- Musso CG, Enz P, Vidal F, Gelman R, Giuseppe LD, Bevione P, et al. Oral sodium Thiosulfate solution as a secondary preventive treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2008;19:820-821.
- Zoccali C, Mallamaci F. A new treatment for calciphylaxis in hemodialysis patients? *Am J Nephrol.* 2018;48:165-167. <https://doi.org/10.1159/000491882>
- Udomkarnjananun S, Kongnatthasate K, Praditpornsilpa K, et al. Treatment of calciphylaxis in CKD: A systemic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep.* 2019;4:231-244. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.10.002>