

ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE: FACTORES DE RIESGO Y TRATAMIENTO

Dr. Alejandro González Álvarez / Dra. Irene Navarro Pardo

Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

La calcifilaxis, caracterizada por la ulceración isquémica de la piel secundaria a la calcificación de las pequeñas arteriolas subcutáneas, es una enfermedad poco frecuente, pero con mal pronóstico. Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal tienen un riesgo alto de calcificaciones patológicas debido a las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, pero solo un pequeño número desarrollan esta enfermedad. Se realizó una revisión de la literatura disponible sobre factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la calcifilaxis urémica y no urémica. La evidencia disponible sobre el tema es pobre debido a la escasa incidencia de esta patología.

PALABRAS CLAVE

Arteriopatía urémica calcificante, calcifilaxis, revisión, factores de riesgo, tiosulfato sódico

ABSTRACT

Calciphylaxis characterized by ischemic skin ulceration due to subcutaneous small arterioles calcification, is a rare disease but usually fatal. Disorders of calcium metabolism and vascular calcifications are common in dialysis patients but calciphylaxis prevalence is low in patients with end stage renal disease. We review the available medical literature regarding risk factors, diagnosis, and treatment of both uremic and non-uremic calciphylaxis. High-quality evidence for the evaluation and management of calciphylaxis is lacking at this time due to its rare incidence and poorly understood pathogenesis and the relative paucity of collaborative research efforts.

KEY WORDS

Calcific uremic arteriopathy; calciphylaxis; review; risk factors; sodium thiosulfate

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis, también denominada arteriopatía urémica calcificante (AUC), es una enfermedad poco común, pero grave y con elevada mortalidad. Está clasificada como enfermedad rara (ORPHA280062). Se desarrolla en la dermis y el tejido celular subcutáneo, generalmente en áreas adiposas, y se caracteriza por lesiones cutáneas pruriginosas o dolorosas, nódulos violáceos, úlceras y escaras que evolucionan a necrosis isquémica de la piel.

El término “calcifilaxis” podría considerarse inapropiado, porque implicaría una reacción de hipersensibilidad o anafilactoide. Sin embargo, sigue utilizándose porque está muy arraigado. El nombre proviene de los experimentos en ratones realizados por el grupo de Selye, en los que sí se producía una especie de reacción de hipersensibilidad; tras la sensibilización con un agente procalcificante, una

segunda exposición provocaba inflamación, esclerosis y calcificación local. El término AUC sería más apropiado por ser más descriptivo, pero solo sería aplicable a pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERC) avanzada en diálisis o receptores de trasplante. En los pacientes no urémicos se utilizan por ahora los términos “Calcifilaxis” o “AUC no renal” o “arteriopatía obliterante calcificante”¹.

Su prevalencia está entre 1% y 4% de los pacientes en diálisis. A pesar de haber sido descrita por primera vez por Seyle en 1962, en la actualidad la etiopatogenia de este síndrome no está clara. Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal tienen un riesgo aumentado de calcificaciones vasculares patológicas asociadas a las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, pero solo un pequeño número desarrollan esta trágica enfermedad. Por ello es lógico pensar que hay otros factores impli-

cados en el desarrollo de la calcifilaxia².

Con el fin de identificar estos factores de riesgo desencadenantes de la enfermedad y el abordaje terapéutico de la misma, se ha realizado la siguiente revisión de la literatura científica publicada en los últimos años.

PATOGENIA

La AUC es una enfermedad de la que todavía conocemos poco. Formaría parte del espectro alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la ERC, y es una de las manifestaciones más graves de las calcificaciones vasculares (CV).

La formación de lesiones de AUC requiere que se produzca una calcificación de la capa media y fibrosis e hiperplasia de la íntima de las arteriolas, y posteriormente una oclusión trombótica, favorecida por la progresiva calcificación y la disfunción endotelial. Es necesaria la conjunción, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo del calcio-fósforo (con un desequilibrio entre factores procalcificantes y anticalcificantes, y de inflamación-oxidación que provoquen disfunción endotelial y un estado protrombótico (al menos relativo)^{2,3}.

En realidad, cualquiera de estos elementos de forma muy intensa podría llevar a la aparición de AUC. Eso explicaría que la mayoría de los casos de AUC se diagnostiquen en pacientes con ERC avanzada, en la que destaca el componente de calcificación, pero en el contexto de un estado inflamatorio y protrombótico favorable. También explicaría los casos asociados a hiperparatiroidismo (HPT) primario, uso de teriparatida o trata-

miento con calcio y vitamina D en exceso en pacientes con hipoparatiroidismo⁴.

Los factores que podrían estar implicados en las calcificaciones diseminadas serían la enfermedad ósea mineral asociada a la ERC (hipercalcemia, hiperfosfatemia y HPT secundario), algunos de sus tratamientos (quelantes del fósforo cálcicos, vitamina D o análogos), los déficits en inhibidores de la CV y la inflamación crónica⁵.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AUC se caracteriza por áreas de necrosis isquémica sumamente dolorosas. En algunos pacientes, el dolor precede al desarrollo de las lesiones cutáneas. El mecanismo exacto que causa el dolor no está del todo claro, pero se cree que probablemente haya un componente neuropático. Las lesiones se desarrollan en general en las áreas con mayor cantidad de tejido adiposo, como los muslos, el abdomen, las mamas y los glúteos. También pueden aparecer en zonas periféricas, como lesiones isquémicas en los dedos o en el pene, por lo que algunos autores distinguen una forma central y otra periférica, con comportamientos diferenciados⁶.

La apariencia de las lesiones depende del tiempo desde la presentación. Las lesiones iniciales más características son lesiones cutáneas muy dolorosas (livedo reticularis, púrpura reticulata, placas violáceas o nódulos endurecidos) que curan con dificultad y a menudo se complican con ampollas y ulceraciones, que en general acaban sobreinfectándose. Con frecuencia, las lesiones ulceradas se cubren de escaras negras a medida que avanza la trombosis vascular (Fig. 1)⁷⁻⁸.



Fig. 1. Lesiones de calcifilaxia.

TRATAMIENTO

En el tratamiento de las lesiones asociadas a la AUC podemos distinguir medidas generales, el tratamiento de las complicaciones asociadas (úlceras, sobreinfecciones, dolor...) y el tratamiento específico de la AUC que intenta contrarrestar el origen fisiopatológico de la enfermedad. En general, la mayoría de los autores coinciden en que debe aplicarse un tratamiento multidisciplinario y multimodal⁹⁻¹⁰. Las medidas a adoptar podrían ser las que se enumeran a continuación:

a) Cuidado de úlceras y heridas.

Debería solicitarse interconsulta al equipo especializado en el cuidado de úlceras y heridas (dermatología, cirugía general, cirugía plástica, enfermeras de curas...), para que decidan el tipo de apósitos más convenientes, los agentes de desbridamiento químico y la aplicación de dispositivos de presión negativa. Algunos autores han usado regeneradores dérmicos como material de relleno, seguidos de injertos de piel¹¹.

b) Control del dolor.

El dolor es uno de los aspectos más invalidantes de la AUC. Generalmente se necesita el uso de opiáceos adecuados a la función renal, como el fentanilo, y tratamientos coadyuvantes que sean efectivos para el dolor neuropático (como la pregabalina o la gabapentina). Hay que tener especial cuidado en tratar el dolor justo antes de las curas, que puede ser muy intenso. El uso de anestésicos locales previamente a la cura puede permitir hacer curas más intensas sin tanto dolor.

c) Control de la enfermedad mineral ósea asociada a la ERC.

Es muy importante controlar la hiperfosfatemia con dieta, diálisis adecuada y quelantes del fósforo. En este caso, a pesar de que no existen estudios que comparen distintos tipos de quelantes, lo razonable es evitar los quelantes cálcicos, dado que pueden aumentar las CV. El objetivo podría ser conseguir unos valores de fosfato en sangre entre 3,5 y 4,5 mg/dl⁵.

d) Tiosulfato sódico 25%.

Las dosis son empíricas y difieren si el paciente está en hemodiálisis, diálisis peritoneal o sin ERC avanzada^{4,7}.

En hemodiálisis, la dosis comúnmente em-

pleada es de 25 g (2 viales de 12,5 g diluidos en 100 ml de solución salina), que se infunden en 30-60 minutos durante la última hora de cada sesión de hemodiálisis. Si el paciente pesa menos de 60 kg, suele reducirse la dosis a 12,5 g para evitar efectos adversos. Aunque no disponemos de estudios rigurosos de farmacocinética ni de su aclaramiento mediante técnicas extracorpóreas (dado que no podemos medir el tiosulfato en sangre), se han hecho propuestas predictivas para ajustar las dosis propuestas a diferentes regímenes de hemodiálisis. Estas simulaciones sugieren que la dosis debe incrementarse en caso de aumentar la frecuencia semanal de diálisis¹². El inicio con dosis bajas crecientes puede mejorar la eficacia.

Para los pacientes que no están en diálisis, las dosis no están claras y dependerán de la función renal. Si el filtrado glomerular es mayor de 60 ml/min/1,73 m², se podrían dar las mismas dosis que en diálisis peritoneal (25 g en 100 ml de solución salina, en 60 minutos, tres veces por semana). Si el paciente pesa menos de 60 kg o su filtrado glomerular es menor de 60 ml/min/1,73 m², puede empezarse con 12,5 g tres veces por semana e ir titulando la dosis según la tolerancia hasta un máximo de 25 g tres veces por semana¹³.

No se sabe la duración óptima del tratamiento. Se han descrito casos de una reducción muy significativa del dolor a las 2 semanas de iniciar el tratamiento, y de resolución casi completa de las lesiones en 6 meses.

Los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales si se administra muy rápido (en menos de 60 minutos). También pueden aparecer acidosis metabólica, hipotensión, hipocalcemia, prolongación del QT y sobrecarga de volumen (por el sodio).

e) Bifosfonatos.

Aunque menos usados en otros países, en España hay una mayor tendencia a usar bifosfonatos en la AUC. El más recomendado sería el ibandronato por ser el bisfosfonato que, a pesar de tener un 50% de eliminación renal, se ha mostrado más seguro. No se han descrito efectos negativos sobre la función renal. El ibandronato no afecta a las células tubulares, no interfiere con la reabsorción tubular renal ni afecta a la filtración glomerular.

La dosis de ibandronato es de 6 mg por vía intravenosa (1ª dosis), seguido por una segunda dosis de 3 mg a los 15 días y posteriormente ibandronato oral, 150 mg/mes durante 6 meses. Otra alternativa sería el pamidronato, 90 mg por vía intravenosa (1ª dosis), seguido por 30 mg por vía intravenosa semanales o 35 mg de alendronato oral (tres o cuatro dosis en total). Habrá que vigilar la aparición de hipocalcemia y de enfermedad ósea adinámica¹⁴.

CONCLUSIONES

La calcifilaxis, también denominada arteriopatía urémica calcificante (AUC), es una enfermedad poco común, pero grave y con una alta mortalidad. Aparece con mayor frecuencia en los pacientes con ERC avanzada, en diálisis o

con trasplante renal. Se caracteriza por áreas de necrosis isquémica sumamente dolorosas.

El tratamiento consiste en un programa intensivo de cuidado de las heridas, control del dolor, control de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo (quelantes del fósforo no cálcicos, cinacalcet, paratiroidectomía), adecuación de la dosis de diálisis, trasplante renal y suspensión de la medicación que la favorece (ACO antagonistas de la vitamina K, vitamina D, calcio...). Se están aplicando tratamientos fuera de ficha técnica, como el tiosulfato sódico, los bisfosfonatos y los suplementos de vitamina K, por su efecto sobre las CV. También se están aplicando oxigenoterapia y cámara hiperbárica. El tratamiento de esta patología debería abordarse desde un enfoque multimodal y multidisciplinario para obtener los mejores resultados para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angelis M, Wong LL, Myers SA y cols: Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 122: 1083-1089. 1997.
2. Seyle H. *Calciphylaxis*. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1962.
3. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:458-71.
4. Generali JA, Cada DJ. Sodium thiosulfate: calciphylaxis. *Hosp Pharm*. 2015;50:975-7.
5. Floege J, Kubo Y, Floege A, Chertow GM, Parfrey PS. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:800-7.
6. Brandenburg VM, Evenepoel P, Floege J, Goldsmith D, Kramann R, Massy Z, et al. Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis? *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1211-9.
7. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:133-46.
8. Kirby LC, Abdulnabi K. Skin lesions in calciphylaxis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016;77:371.
9. Nigwekar SU. Multidisciplinary approach to calcific uremic arteriopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24:531-7.
10. Russo D, Capuano A, Cozzolino M, Napolitano P, Mosella F, Russo L, et al. Multimodal treatment of calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): a case series. *Clin Kidney J*. 2016;9:108-12.
11. Solanky D, Hwang SM, Stone G, Gillenwater J, Carey JN. Successful surgical treatment of severe calciphylaxis using a bilayer dermal replacement matrix. *Wounds*. 2015;27:302-7.
12. Singh RP, Derendorf H, Ross EA. Simulation-based sodium thiosulfate dosing strategies for the treatment of calciphylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1155-9.
13. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E Jr. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1162-70.
14. Torregrosa JV, Duran CE, Barros X, Blasco M, Arias M, Cases A, et al. Successful treatment of calcific uraemic arteriopathy with bisphosphonates. *Nefrología*. 2012;32:329-34.