

Calcifilaxis y sepsis en una paciente con enfermedad renal crónica e hipotiroidismo

Calciphylaxis and sepsis in a female patient with chronic kidney disease and hypothyroidism.

Martha Alicia Aceves-Villalvazo,¹ Priscila Ayala-Buenrostro,⁴ Andrés Alejandro Briseño-Hernández,² Hugo Sergio Breien-Alcaraz,³ Maribel Nashyeli González-Angulo⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante se caracteriza por la calcificación sistémica vascular de la media y fibrosis de la íntima con oclusión de las arteriolas dentro del tejido celular subcutáneo y la dermis, que ocasiona dolor intenso con lesiones isquémicas en la piel y posteriormente necrosis del tejido. La incidencia es del 1 al 4% en los pacientes con diálisis peritoneal. La patogénesis es multifactorial y en los pacientes con insuficiencia renal crónica es, sobre todo, por alteración en el metabolismo del calcio y fósforo. La mortalidad es del 60 al 80%, la primera causa de muerte es la sepsis. El diagnóstico se establece mediante biopsia de piel y el tratamiento oportuno de las infecciones con desbridamiento quirúrgico y antibióticos apropiados es imprescindible.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 19 años de edad con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, enfermedad de Blount, obesidad grado 3 y enfermedad renal crónica grado 5 en diálisis peritoneal; ingresó a urgencias por sepsis condicionada por infección de tejidos blandos en las extremidades inferiores con múltiples úlceras necróticas secundarias a calcifilaxis. A pesar del tratamiento multidisciplinario la paciente falleció.

CONCLUSIONES: La vigilancia continua de las concentraciones de calcio, fósforo y paratohormona en pacientes con enfermedad renal terminal, la sospecha clínica ante placas, nódulos dolorosos y el estudio histológico de la piel nos ayudarán a identificar, prevenir y tratar oportunamente los casos de calcifilaxis.

PALABRAS CLAVE: Calcifilaxis; sepsis; hipotiroidismo; enfermedad de Blount.

Abstract

BACKGROUND: *Calciphylaxis or calcifying uremic arteriopathy is characterized by vascular calcification of the media and fibrosis of the intima with occlusion of the arterioles within the subcutaneous cell tissue and dermis causing severe pain with ischemic skin lesions and later tissue necrosis. The incidence is 1-4% in patients with peritoneal dialysis. The pathogenesis is multifactorial and in patients with chronic renal failure it is mainly due to alteration in the metabolism of calcium and phosphorus. Mortality is between 60-80%, sepsis is the first cause of death. The diagnosis is made by skin biopsy and the timely treatment of skin infections with surgical debridement and appropriate antibiotics is essential.*

CLINICAL CASE: *A 19-year-old female patient diagnosed with congenital hypothyroidism, Blount's disease, grade 3 obesity, and grade 5 chronic kidney disease with peritoneal dialysis. The patient was admitted to the emergency department with sepsis conditioned by soft tissue infection in the lower extremities with several necrotic ulcers secondary to calciphylaxis. Despite multidisciplinary management, the patient's comorbidity complicated the clinical case and died.*

¹ Servicio de Dermatología.

² Servicio de Patología.

³ Jefe del Servicio de Nefrología.

Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Fariás, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.

⁴ Médico general, consulta privada, UVM. Clínica de prevención primaria y nutrición, Zapopan, Jalisco, México.

⁵ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna, Hospital General de Occidente, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: julio 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Priscila Ayala Buenrostro
l.n.priss@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Aceves-Villalvazo MA, Ayala-Buenrostro P, Briseño-Hernández AA, Breien-Alcaraz HS, González-Angulo MN. Calcifilaxis y sepsis en una paciente con enfermedad renal crónica e hipotiroidismo. *Dermatol Rev Mex.* 2021; 65 (2): 245-251. <https://doi.org/10.24245/dermatol-revmex.v65i2.5599>

CONCLUSIONS: Continuous monitoring of calcium, phosphorus, and parathormone levels in patients with end-stage kidney disease, clinical suspicion of plaques, painful nodules and histological study of the skin will help us to identify, prevent and timely treat calciphylaxis cases.

KEYWORDS: Calciphylaxis; Sepsis; Hypothyroidism; Blount disease.

ANTECEDENTES

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante es una enfermedad que se caracteriza por la calcificación vascular de la media y fibrosis de la íntima, con oclusión de las arteriolas dentro del tejido celular subcutáneo y la dermis, ocasionando dolor intenso con lesiones isquémicas en la piel y posteriormente necrosis del tejido que se manifiesta principalmente en pacientes con diálisis peritoneal.¹

La patogénesis exacta de la enfermedad se desconoce, pero se sabe que es multifactorial. La fetuina-A y la proteína de matriz Gla inhiben la calcificación vascular que en la calcifilaxis están descontroladas.² Existe mayor incidencia en pacientes con diálisis peritoneal que en terapia de hemodiálisis; sin embargo, no se conoce con exactitud la causa.³

La edad promedio de manifestación es de 50-70 años y el 60 al 70% de los pacientes suelen ser mujeres.⁴ El pronóstico es malo, con supervivencia menor a un año, el 70% requiere hospitalización, con alta mortalidad, entre el 60 y el 80%, la sepsis es la primera causa de muerte.⁵

Su incidencia es de 35 por cada 10,000 pacientes en terapia sustitutiva renal en Estados Unidos, de 4 por cada 10,000 en Alemania y de 1 por cada 10,000 en Japón,⁶ con incidencia del 1 al

4% en los pacientes en diálisis peritoneal y un intervalo de inicio entre la diálisis y la aparición de calcifilaxis de 30 meses en Estados Unidos.⁷

Los factores de riesgo son la obesidad, la diabetes mellitus, el sexo femenino, la raza caucásica, la hiperfosfatemia, el hipoparatiroidismo, el hiperparatiroidismo, el estado de hipercoagulabilidad, la ingesta de antagonistas de la vitamina K y, como factor más importante, padecer enfermedad renal terminal dependiente de diálisis por más de 2 años⁸ y la elevación de las concentraciones de calcio, fósforo y de hormona paratiroidea en pacientes con diálisis.⁹

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen alteración en el metabolismo del calcio y fósforo, con alteraciones en la producción de vitamina D y reducción de la absorción intestinal de calcio que expresa hipocalcemia, lo que estimula la producción de paratohormona, provocando hiperparatiroidismo secundario, que incrementa la absorción ósea con el fin de revertir la hipocalcemia; sin embargo, esto origina hiperfosfatemia, que se agrava por la disminución del aclaramiento renal de fosfatos que tienen los pacientes con insuficiencia renal crónica.¹⁰ Existen dos tipos de calcifilaxis: proximal y acral. El diagnóstico se establece mediante biopsia de piel que muestra calcificación de las paredes mediales de los vasos cutáneos sin inflamación.¹⁰

El tratamiento debe categorizarse en: 1) dirigido a la calcificación vascular, 2) dirigido a la trombosis, 3) cuidado de las heridas, y 4) tratamiento del dolor.⁹

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 19 años de edad con antecedentes de hipotiroidismo congénito, enfermedad de Blount, obesidad grado 3 y enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia sustitutiva con diálisis peritoneal de 7 años de evolución.

Inició su padecimiento seis meses previos a su ingreso con máculas eritematosas pruriginosas en el glúteo izquierdo, que en un mes y medio se extendieron a los muslos y las piernas en las caras internas y en tres meses las lesiones cambiaron a nódulos eritematosos dolorosos

Se inició tratamiento con levotiroxina, paracetamol, calcitriol, eritropoyetina y ajuste de diálisis para depurar fósforo, así como sevelámero. Dos meses antes de su ingreso manifestó en los muslos y las piernas placas induradas dolorosas y un mes previo notó que las placas se ulceraban y aumentaba el dolor. Acudió al servicio de urgencias y a su ingreso mostró los siguientes signos vitales: presión arterial: 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca: 82 por minuto, frecuencia respiratoria: 19 por minuto y temperatura: 37°C. A la exploración física se encontró neurológicamente íntegra, Glasgow 14 a expensas de ocular, somnolienta, cardiopulmonar sin afectación y úlceras necróticas en la cara interna de ambos muslos (**Figura 1A**), el glúteo, la cadera del lado izquierdo y las piernas. Los exámenes a su ingreso (**Cuadro 1**) reportaron: leucocitosis con neutropenia, trombocitosis reactiva, PCR y procalcitonina elevadas, con datos de sepsis con un índice SOFA 8, secundario a infección de tejidos blandos por úlceras de origen a determinar. Se inició tratamiento antibiótico empírico y se interconsulta al servicio de Dermatología.

Se valoró a la paciente consciente, intranquila, en condiciones regulares, con edema generalizado, postrada, con dolor 8/10 en las úlceras, con dermatosis que afectaba el glúteo izquierdo, la cara interna de ambos muslos y las piernas, la cadera izquierda, constituida por múltiples úlceras irregulares, con diferentes diámetros de aproximadamente 6-18 cm, con escaras adherentes y púrpura retiforme en la periferia, muy dolorosas al tacto (**Figura 1B**). Ante la sospecha de calcifilaxis, se realizó biopsia de piel incisional en el borde de la úlcera del muslo que reportó necrosis epidérmica, en la dermis vasos con trombos de fibrina y en el tejido celular subcutáneo capilares con depósitos de calcio en el endotelio vascular (**Figura 2**).



Figura 1. A. Úlceras cutáneas necróticas (escaras adherentes) en la cara interna de ambos muslos. **B.** Púrpura retiforme en la periferia de las úlceras con escara negra adherente.

Cuadro 1. Resultado de laboratorios de control y al ingreso de la paciente

Estudios de laboratorio	Control	Ingreso
Hb (g/dL)	-	8.7
Hto (%)	-	27.4
VCM (fL)	-	93.2
CMH (pg)	-	29.6
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	-	822
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	-	32.34
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	-	25.9
Urea (mg/dL)	70.3	142
BUN (mg/dL)	37	66
Creatinina (mg/dL)	14	12.5
PCR	-	-
Procalcitonina (ng/mL)	-	7.8
Na (mmol/L)	-	131
K (mmol/L)	-	5.5
Cl (mmol/L)	-	81.2
Ca (mg/dL)	9.4 mg/dL	8.70
Mg (mg/dL)	-	2.04
P (mg/dL)	-	9.96
TP (seg)	-	16.7
TPT (seg)	-	35
INR (ng/mL)	-	1.2
PTH (pg/mL)	345	-
TSH (mUI/L)	0.05	-
T4L (ng/dL)	1.92	-

La paciente fue llevada al servicio de Cirugía plástica para desbridación y aseo quirúrgico, pero no fue posible por sus condiciones generales, por lo que se planeó curación avanzada por Dermatología; previa analgesia, asepsia, antisepsia y anestesia local se inició con desbridación de las escaras necróticas de las úlceras en los miembros pélvicos con técnica estéril (**Figuras 3 y 4**). Durante su hospitalización continuó con datos de respuesta inflamatoria sistémica y choque séptico a pesar del tratamiento antibiótico y terapia vasopresora. Al mejorar las condiciones la paciente pasó a quirófano para desbridación

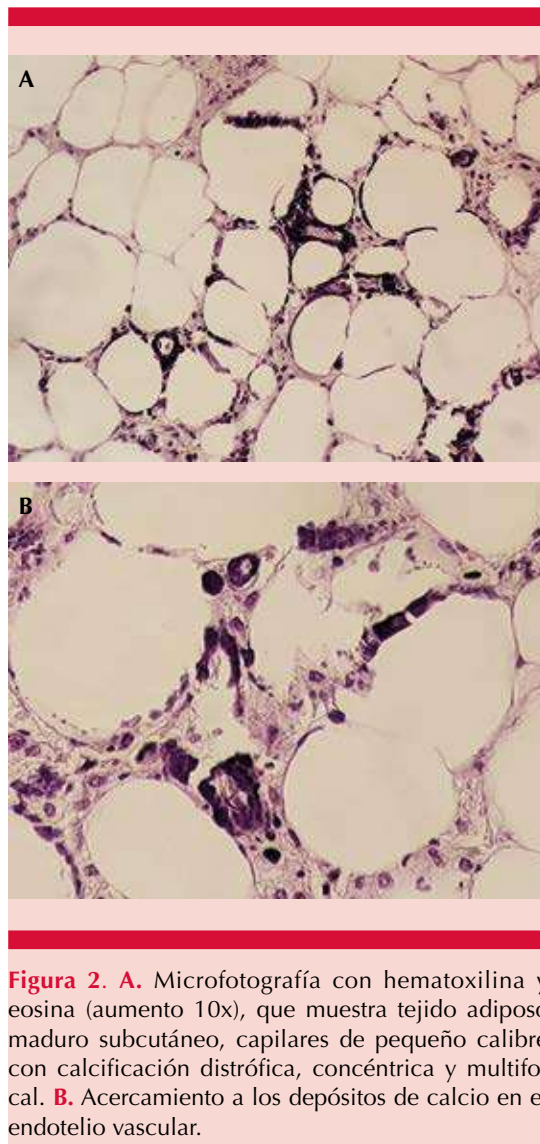


Figura 2. A. Microfotografía con hematoxilina y eosina (aumento 10x), que muestra tejido adiposo maduro subcutáneo, capilares de pequeño calibre con calcificación distrófica, concéntrica y multifocal. **B.** Acercamiento a los depósitos de calcio en el endotelio vascular.

quirúrgica; sin embargo, 24 horas después tuvo paro cardiorrespiratorio y murió.

DISCUSIÓN

La patogenia de la calcifilaxis es controvertida y son varias las teorías propuestas. La elevación del calcio, el fósforo, la paratohormona y del producto calcio-fósforo son factores impli-



Figura 3. Grandes úlceras irregulares con escaras en los muslos y úlceras desbridadas en las piernas.



Figura 4. Úlcera necrótica en la cara interna del muslo y dos úlceras desbridadas en la pierna.

cados en la aparición de la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes sugieren que es la hiperfosfatemia, y no la hipercalcemia o el hiperparatiroidismo, la que implica un factor de riesgo de calcifilaxis. Las citocinas proinflamatorias son causa importante de disfunción endotelial,

calcificación vascular y aterosclerosis. En la uremia están elevadas la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); asimismo, la terapia dialítica favorece el aumento de IL-6 y TNF- α .¹¹

Estímulos externos causan el desequilibrio entre los promotores e inhibidores de la calcificación (inhibidores endógenos como la osteoprotegerina, la proteína de matriz Gla y la fetuína-A) provocando que las células del músculo liso se transformen en células con genotipo osteoblástico y generen la calcificación de la media por cristales de hidroxapatita, calcio y fósforo. A su vez, existe engrosamiento de la íntima con daño endotelial que permite la formación de coágulo en el interior de los vasos, con obstrucción del lumen, isquemia y finalmente necrosis del tejido circundante (**Figura 5**).^{1,5} La proteína de matriz Gla es un inhibidor mayor de la calcificación y requiere activación vía gamma carboxilación dependiente de vitamina K, por lo que la warfarina se ha implicado como factor desencadenante por inhibición de esta última.¹²

Los factores de riesgo que tenía la paciente fueron importantes para la aparición de la calcifilaxis, como: ser del sexo femenino, padecer enfermedad renal crónica en etapa sustitutiva renal de evolución crónica (más de 2 años en diálisis peritoneal) como factor principal de mayor relevancia mencionado en la bibliografía, así como alteraciones en las concentraciones de calcio, fósforo y de paratohormona, además del antecedente de hipotiroidismo.

La enfermedad de Blount que tenía la paciente se caracteriza por deformidad en varo de la tibia proximal, observada entre los 2 y 5 años de edad,¹³ lo que condicionó poca movilidad y favoreció al sedentarismo y obesidad de la paciente, que se agregaron como factores de riesgo de complicación.

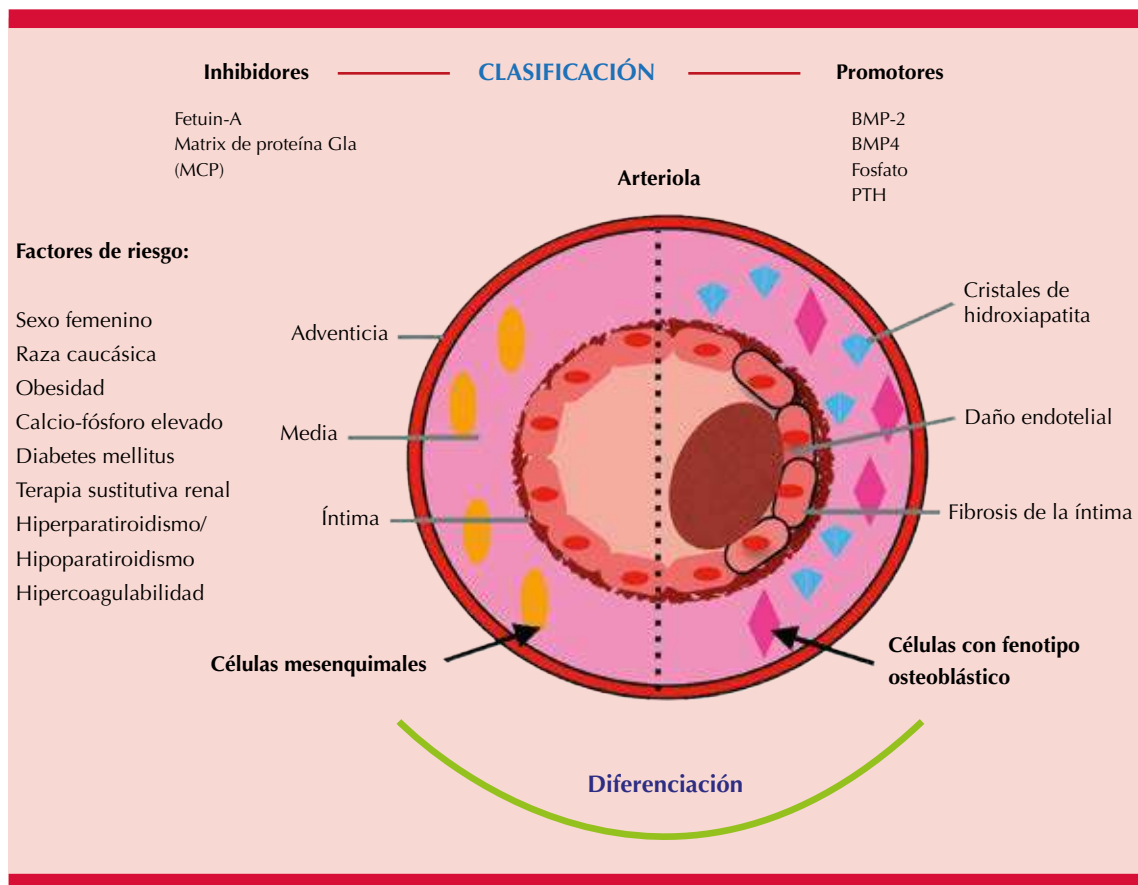


Figura 5. Fisiopatología y factores de riesgo de calcifilaxis. Representación esquemática que muestra una arteriola con tejido normal (parte izquierda) y los cambios secundarios a calcifilaxis (parte derecha). Estímulos externos causan el desequilibrio entre los promotores e inhibidores de la calcificación provocando que las células del músculo liso se transformen en células con genotipo osteoblástico y generen la calcificación de la media por cristales de hidroxapatita, calcio y fosfato. A su vez, existe engrosamiento de la íntima con daño endotelial que permite la formación de coágulo en el interior de los vasos, con obstrucción del lumen, isquemia y finalmente necrosis del tejido circundante. Figura realizada con el apoyo de las referencias 1 y 5.

En términos clínicos, la calcifilaxis se clasifica como central cuando afecta áreas de tejido adiposo subcutáneo en el abdomen o los muslos y periférica cuando se localiza en zonas distales, como las áreas digitales. Del 70 al 80% de los pacientes con enfermedad renal terminal tienen lesiones con distribución central, a diferencia de los pacientes sin enfermedad renal crónica en los que se manifiesta en el 50%.¹⁻⁴

La sospecha clínica es importante para el diagnóstico temprano, porque se requiere la correlación clínica e histopatológica para establecer el diagnóstico. La paciente cumplía con los datos clínicos e histopatológicos de calcifilaxis, con úlceras necróticas de distribución proximal, que conllevan mayor tasa de mortalidad y peor pronóstico, provocado por la sepsis que ocurrió, originando una evolución

tórpida a pesar del tratamiento y finalmente un desenlace fatal.

En la actualidad no existe un tratamiento aprobado contra esta enfermedad, se recomienda un tratamiento multidisciplinario, con base inicialmente en la terapia analgésica con remoción del tejido necrótico y exudado para prevenir la infección y un buen control del metabolismo mineral para la mejor evolución de la enfermedad.

Debido a la poca efectividad de los tratamientos actuales y a su alta mortalidad, deben aumentarse los esfuerzos en la prevención de los factores de riesgo modificables y en el reconocimiento temprano de la enfermedad con un tratamiento multidisciplinario adecuado.¹⁴

CONCLUSIONES

La patogenia de la calcifilaxis es multifactorial. La vigilancia continua de las concentraciones de calcio, fósforo y paratohormona en los pacientes con enfermedad renal terminal y la sospecha clínica ante placas y nódulos dolorosos, con biopsia de piel, nos ayudarán a identificar, prevenir y tratar oportunamente de forma integral los casos de calcifilaxis. En esta paciente, a pesar del tratamiento hospitalario multidisciplinario, la comorbilidad y el cuadro extenso dieron lugar a un desenlace no deseado.

REFERENCIAS

1. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med* 2018; 378 (18): 1704-14 doi. 10.1056/NEJMra1505292.
2. Khanna U, Dominguez, Keller J, Kroshinsky D, et al. Update on calciphylaxis etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Cutis* 2018; (6) 102: 395-400.
3. Cucchiari D, Torregrosa JV. Calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica: una enfermedad todavía desconcertante y potencialmente mortal. *Nefrología* 2018. doi. org/10.1016/j.nefro.2018.05.007.
4. Garcia-Lozano JA, Ocampo-Candiani J, Martínez-Cabrales S, Garza-Rodríguez V. An update on calciphylaxis. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 599-608. doi. org/10.1007/s40257-018-0361-x.
5. Chang JJ. Calciphylaxis: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Adv Skin Wound Care* 2019; 32 (5): 205-215. doi. 10.1097/01.ASW.0000554443.14002.13.
6. Karimi K, Odhav A, Kollipara R, Fike J, et al. Acute cutaneous necrosis: A guide to early diagnosis and treatment. *J Cutan Med Surg* 2017; 21 (5): 425-37. doi. 10.177/1203475417708164.
7. Masoetsa R, A'Groof A, Kapoor M, Messenger G, et al. Calciphylaxis: Case presentation and review of the literature. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2018; 45 (6): 532-535 doi. 10.1097/WON.0000000000000473.
8. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, et al. Calciphylaxis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015; 66 (1): 133-46. doi. 10.1053/j.ajkd.2015.01.034.
9. Seethapathy H, Brandenburg VM, Sinha S, El-Azhary RA, et al. Review: update on the management of calciphylaxis. *QJM-Int J Med* 2019; 112 (1): 29-34. doi. 10.1093/qjmed/hcy234.
10. Batún-Garrido JAJ, Hernández-Núñez E, Muñoz-Pérez H. Calcifilaxis en la práctica clínica: informe de un caso con insuficiencia renal crónica terminal. *Med Int Méx* 2014; 30: 721-726.
11. Yalin AS, Altiparmak MS, Trabulus S, Yalin SF, et al. Calciphylaxis: A Report of six cases and review of literature. *Ren Fail* 2012; 35 (1):163-169. doi. 10.3109/0886022X.2012.741426.
12. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 458-71. doi. 10.1016/j.jaad.2007.12.006.
13. Birch JG. Blount disease. *J Am Acad Orthop Surg* 2013; 21 (7): 408-418. doi. 10.5435/jaaos-21-07-408.
14. Zapata-González F, Del Río-Cobaleda DY, Ruiz AC. Calcifilaxis, reporte de un caso. *Rev CES Med* 2013; 27(2):235-241.