

ver artículo original en página 32

La arteriopatía calcificante urémica (calcifilaxis) en el contexto del síndrome metabólico y la diabetes mellitus. Perspectiva actual

E. Fernández

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova.
Institut de Recerca Biomèdica de Lleida

Nefrología 2008; 28 (1) 20-24

El término arteriopatía calcificante urémica (ACU), acuñado por Coates (1998)¹, debe reemplazar al de calcifilaxis, que fue introducido por Seyles (1962)². Éste último, aunque ampliamente utilizado, corresponde a la unión de dos conceptos, calcificación y anafilaxis, que expresaban lo observado por el autor en sus experimentos pero que no se corresponden con la entidad clínica objeto de ésta editorial.

La ACU se desarrolla en la dermis y en el tejido celular subcutáneo, generalmente en áreas de gran adiposidad, provocando úlceras isquémicas. Se manifiesta como una paniculitis con una etapa inicial en la que se aprecian nódulos violáceos que posteriormente se ulceran. La isquemia de los vasos profundos se proyecta en la piel dando lugar a la lívedo reticularis que dibuja la distribución anatómica característica de los mismos. Es una entidad de curso fatal que se asocia mayoritariamente a la uremia pero que puede ocurrir asociada a otras enfermedades (diabetes, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, etcétera)^{3,4}. En este número de la revista⁵ se presenta una revisión en la que se analizan las características de 8 pacientes en hemodiálisis que desarrollaron ACU, con el objeto de identificar los factores impli-

cados en su patogénesis. La presencia mayoritaria de diabetes mellitus (DM), síndrome metabólico (SM) y obesidad hace que los autores consideren estas asociaciones como posibles factores favorecedores.

Tradicionalmente en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) se ha enfatizado el papel de las alteraciones del metabolismo mineral. En la revisión objeto de este comentario y en otros casos de la literatura, llama la atención la ausencia de un producto CaXP elevado. El papel sensibilizante de algunos de estos factores (administración de compuestos de calcio, hiperfosforemia y elevadas dosis de calcitriol) han sido determinantes en los últimos años debido a las políticas de tratamiento vigentes^{6,7}. En la actualidad, el seguimiento de las guías K/DOQI y las nuevas herramientas terapéuticas (calcimiméticos y Paricalcitol) han minimizado el peso de los mismos. Sin embargo, el cambio en el perfil de pacientes, de mayor edad y con una elevada proporción de diabéticos hace que nos planteemos un análisis más profundo de los factores relacionados con el SM, DM y obesidad, que promueven, la ateromatosis del árbol arterial, la calcificación activa de la pared vascular, los fenómenos inflamatorios acompañantes y la trombosis final.

La CUA requiere, por definición, que exista calcificación de la pared de las arteriolas de la dermis y del tejido celu-

lar subcutáneo, pero no todos los pacientes que la presentan desarrollan úlceras isquémicas. De la misma manera, que las calcificaciones de las arterias de mediano y gran tamaño no provocan isquemia a no ser que su luz esté comprometida por placas de ateroma. En las arterias de pequeño tamaño y arteriolas no existe ateromatosis y son otros los factores que conducen a la isquemia. Para analizar mejor el proceso, debemos separar el fenómeno de la calcificación vascular generalizado y que progresa lentamente durante años, de aquellos eventos agudos que bloquean el flujo en el interior de estos vasos calcificados. La calcificación vascular es necesaria pero no suficiente para que se manifieste clínicamente la enfermedad.

La figura 1 muestra de manera esquemática el conjunto de factores que conducen a la isquemia en la ACU: 1. El aumento del grosor de la pared del vaso; 2. La ocupación de la luz del mismo y 3. Las alteraciones hemodinámicas que provocan disminución del flujo periférico.

1. *El aumento de grosor de la pared vascular*, según los hallazgos histológicos encontrados en los vasos de las biopsias de las úlceras isquémicas, se produce por la existencia de extensas áreas de calcificación vascular, proliferación endotelial y fibrosis de la íntima. En ocasiones existe una reacción inflamatoria activa, que precede a la fibrosis, con células gigantes y que engloba las áreas de calcificación⁸. En el panículo adiposo también se observan fenómenos inflamatorios de distribución septal, con pequeñas zonas de calcificación extravascular y detritus celulares⁹. La presencia de reacción inflamatoria está en relación con la precocidad en la toma de la biopsia. En lesiones avanzadas el calcio desestructura la pared y ocupa la luz (fig. 2). Es de notar que en la revisión de Verdalles Guzman y cols., se especifica la presencia de alteraciones de los parámetros inflamatorios en todos los pacientes que

Correspondencia: *Elvira Fernández*.
efernandez@arnau.scs.es

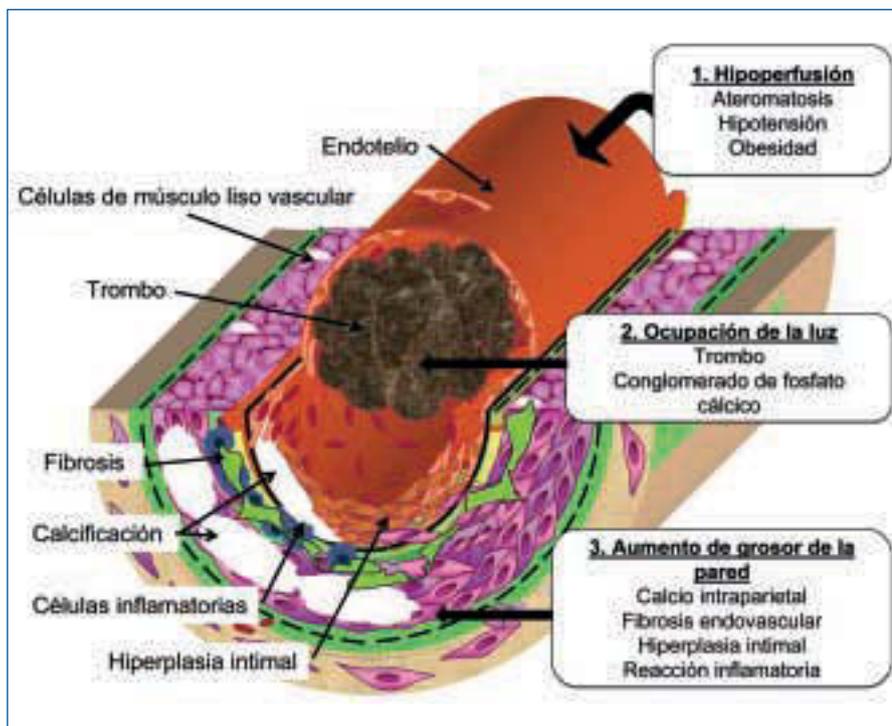


Figura 1. Muestra los tres componentes que conducen a las manifestaciones clínicas de la arteriopatía calcificante urémica. 1. Hipoperfusión periférica; 2. Ocupación de la luz del vaso y 3. Aumento del grosor de la pared vascular.

podrían ser tanto la causa como la consecuencia de la ACU.

2. *La ocupación de la luz del vaso.* Con frecuencia los fenómenos anteriormente descritos se acompañan de trombosis de las pequeñas arterias, arteriolas. Las situaciones de hipercoagulabilidad (déficits de proteínas C o S, síndrome antifosfolípido, etc.) favorecen este fenómeno. También se produce trombosis de las vénulas, frecuentemente infravalorada, pero que puede favorecer la isquemia por el edema que provocan. En la microvasculatura los conglomerados de calcio intravascular también pueden contribuir a la oclusión de la luz (figs. 1 y 2).
3. *La disminución del flujo sanguíneo en áreas periféricas,* puede ocurrir como consecuencia de compromiso de la circulación en lugares más proximales debido a enfermedad ateromatosa. La hipotensión o cualquier causa hemodinámica o pérdida de volumen que favorezca la hipoperfusión periférica puede agravar la isquemia tisular. En las pacientes de la serie

que presentan Verdalles Guzmán y cols.⁵, existe factores de riesgo de enfermedad ateromatosa, obesidad y SM en el 100% de los casos y DM en el 85%. Además los auto-

res nos llaman la atención sobre un mecanismo presente en estas pacientes, las cifras de presión arterial sistólica inferiores a 100 mmHg, provocadas por un control riguroso (¿o quizá excesivo?) de la volemia al inicio de diálisis. Este mecanismo se ve agravado por la rigidez de la pared del vaso debida a la calcificación vascular y que impide la vasodilatación periférica en respuesta a la hipoperfusión. Además en pacientes obesas puede coexistir un factor mecánico provocado por la tracción de los tractos vasculares del panículo adiposo debido al aumento de volumen del mismo⁹.

FENÓMENOS QUE FAVORECEN LA CALCIFICACIÓN VASCULAR EN LA DM Y SM

La CUA ocurre con mayor frecuencia en pacientes diabéticas^{11,12}. La calcificación vascular en la ERC y DM afecta a las capas media e íntima^{13,14}. Se inicia en las arterias de gran y mediano tamaño y progresa hasta afectar a las pequeñas arterias y arteriolas que son las que irrigan el tejido celular subcutáneo y la piel. Estas patologías desencadenan la formación ósea en la pared vascular como consecuen-

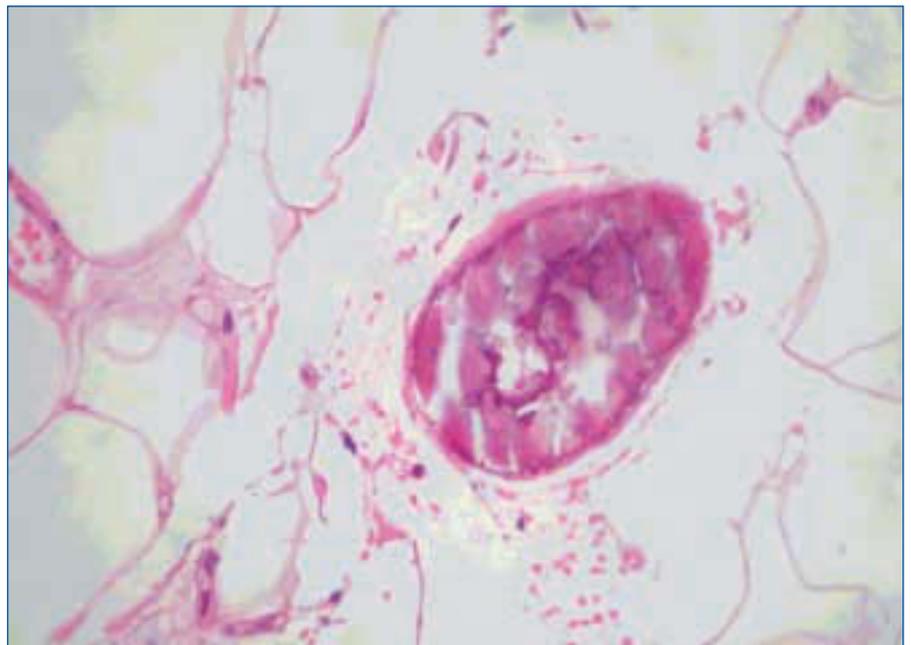


Figura 2. Arteriola desestructurada debido a la calcificación masiva de su pared. El depósito de calcio, ocluye por completo la luz del vaso (H & E, X 200).

comentarios editoriales

cia de un desequilibrio entre factores promotores e inhibidores. El estudio de estos factores es un área de investigación activa de la que existen excelentes revisiones a las que remito al lector^{13,14}.

La formación de vesículas en el core lipídico de la placa de ateroma o en el seno de la capa media es el inicio de la calcificación vascular. Estas vesículas matriz son reemplazadas por tejido osteoide sintetizado por células similares a los osteoblastos (*osteoblast like cells*) cuyo origen son células mesenquimales procedentes de las células de músculo liso vascular (CMLV) o de los pericitos. La posterior mineralización tiene lugar mediante un fenómeno de neovascularización por el que los vasa vasorum de la adventicia, que normalmente penetran hasta la capa media, invaden también la íntima y aportan mediadores de la inflamación, sales minerales (calcio, fósforo) y factores de crecimiento que hacen posible la mineralización¹².

La puesta en marcha de este proceso requiere un daño vascular previo. El análisis de factores como el stress hemodinámico provocado por la HTA o los infecciosos, escapan del objetivo de ésta editorial. Me referiré aquí a la toxicidad metabólica múltiple, provocada por el SM y DM, que genera especies reactivas de oxígeno (ROS) las cuales juegan un papel central en el desarrollo de aterosclerosis. La ERC comparte algunos de estos factores y aporta otros que le son propios (Calcio, fósforo y PTH) que actúan «sensibilizando» a la pared arterial para que se desarrolle el proceso de osificación de la misma (tabla I). Señalo a continuación algunos de estos factores metabólicos tóxicos, invariablemente presentes en los pacientes con mayor riesgo de CUA, es decir, aquellos en los que coexiste la ERC y el SM o la DM:

La *glucotoxicidad*, induce el cambio fenotípico de CMLV a Osteoblast like cell^{15,16}. Ishimura y cols.¹⁶, fueron capaces de demostrar que por cada 1% de aumento de la HbA1, existe 2,1 veces más riesgo de calcificación vascular.

Los *elevados niveles de ácido úrico*, interfieren con el normal funcionamiento de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) y por tanto en la

producción de Óxido Nítrico endotelial (ONe)^{17,18}.

La *hiperhomocistinemia*, induce fibrosis en la pared vascular a través de varios mecanismos que incluyen la activación y proliferación de las CMLV y la activación de ROS¹⁹⁻²¹.

Los *mediadores de la inflamación* (PCR, Citoquinas, etc...), se asocian a calcificación vascular en Aorta y manos de pacientes en hemodiálisis²². La Fetuina A, un reactante de fase aguda negativo y potente inhibidor de la calcificación vascular²³, está aumentado en pacientes con enfermedad renal y la Interleuquina 10 con actividad antiinflamatoria se encuentra disminuida en la ERC²⁴.

La *obesidad*, es una fuente de toxicidad metabólica, debido a la hiperlipemia y elevados niveles de leptina, resistina y adipocitoquinas que conducen también a la producción de ROS²⁵.

La *Hiperinsulinemia, hiperproinsulinemia y el aumento de insulin-like grow factor (IGF-I)*. Puede aumentar la osteogénesis de la capa media. La Amilina otra hormona secretada por las células beta pancreáticas que está también elevada en la ERC, es un regulador fisiológico del remodelado óseo y por tanto, puede estar implicado en la calcificación vascular^{12,26}.

La *dislipemia* (Aumento de LDL-C, Triglicéridos y ácidos grasos libres junto a disminución de HDL-C). Estos productos lipídicos oxidados, en un medio abundante en ROS, proporcionan el núcleo (core lipídico), donde se inicia la calcificación de la placa de ateroma^{12,24,25}.

La *endotelio patía*, el endotelio regula a través de la síntesis y secreción de numerosas moléculas, el tono vas-

cular, la inflamación, el metabolismo lipídico, la angiogénesis, el remodelado de la pared arterial/arteriolar, la coagulación y la fibrinólisis. Una enzima particular la NOSe y su producto el gas antioxidante y antiinflamatorio, NOe, juegan un papel clave. Cuando este sistema falla, debido a la toxicidad metabólica múltiple señalada anteriormente, se produce superóxido y ROS en lugar del beneficioso gas NOe. Esta disfunción endotelial a nivel de pequeñas arterias y arteriolas conduce a un estado protrombótico, a la vez que promueve la calcificación de su pared. Además, la disfunción endotelial y la calcificación hacen que los vasos sean incapaces de regular el tono y adaptarse a los cambios hemodinámicos²⁷.

FUTURAS DIRECCIONES EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El perfil actual de pacientes y el conocimiento de los factores descritos, nos obliga a tomar en consideración otras medidas preventivas y terapias más allá de las que conducen a controlar rigurosamente las alteraciones del metabolismo mineral. La reducción del stress oxidativo, se consigue llevando a la práctica las medidas que conducen a una reducción del riesgo cardiovascular global.

Recientemente se ha empezado a utilizar el Tiosulfato de sodio intravenoso, que cumple una función antioxidante y quelante del calcio. Tiene una estructura química *tetraédrica* con un átomo central de azufre rodeado de tres átomos de oxígeno y otro átomo de azufre. En la actualidad se usa como quimioprotector en el trata-

Tabla I. Toxicidades metabólicas productoras de ROS.

Comunes a ambas patologías	Síndrome metabólico Diabetes Mellitus	Insuficiencia renal
Hipertensión	Hiperglucemia	Anemia (hipoxia)
Inflamación crónica	AGEs/AFEs	Hiperfosfatemia
Hiperuricemia	Adipocitoquinas	Hipercalcemia
Hiperhomocistinemia	Aumento leptina y resistina	Hiperparatiroidismo
Stress oxidativo	Disminución adiponectina	Tratamiento con Calcitriol y compuestos de calcio
Dislipemia		
ADMA		
Hiperinsulinemia, IGF-I		

miento con Cisplatino. En los casos descritos, se aprecia una rápida mejoría del dolor (días) y una más lenta resolución de las úlceras isquémicas (meses), cuando se utiliza junto con otras medidas como la cámara hiperbárica²⁸. Sus propiedades antioxidantes ayudan a corregir la disfunción endotelial y favorece la vasodilatación. Además forma con el calcio Tiosulfato cálcico que es 3.600 veces más soluble que el fosfato cálcico (presente en la calcificación vascular) lo que podría favorecer la eliminación de los depósitos vasculares de calcio. La rápida mejoría del dolor puede deberse a sus efectos sobre los vasa nervorum y endoneuro también calcificados¹¹. La ausencia de otros tratamientos eficaces y la baja toxicidad hacen que debamos considerar éste fármaco como de primera línea en la CUA, junto a otras medidas como la cámara hiperbárica y el control riguroso del metabolismo mineral.

Existen datos recientes que relacionan las nanobacterias con el desarrollo de enfermedad aterosclerótica y la calcificación vascular. Estas bacterias que pertenecen a la familia de las Gram negativas pero que son 100 veces más pequeñas, se han visualizado por técnicas de inmunohistoquímica en tejido cardiovascular humano calcificado²⁹. Se ha podido demostrar mejoría significativa de la calcificación en arterias coronarias en pacientes tratados con Tetraciclinas durante cuatro meses. Estos hechos abren nuevas posibilidades de tratamiento.

La asociación entre osteoporosis y calcificación vascular, también nos sugiere que tratamientos antireabsortivos como los bifosfonatos y otros nuevos fármacos de próxima introducción en la práctica clínica como los anticuerpos anti-RankL, pueden tener un efecto beneficioso³⁰. Los resultados del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con ACU son controvertidos^{31,32}.

Mientras tanto, la mejor herramienta es la prevención de la isquemia secundaria a ACU, identificando precozmente al paciente con riesgo de desarrollarlas: mujeres obesas con SM o DM. Especialmente en estas, debe realizarse un control riguroso de las múltiples toxicidades metabólicas (reducción de riesgo vascular global:

estatinas, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, AAS, control glucémico y de la hipertensión arterial). De manera paralela deben evitarse los factores que predisponen a la ACU (traumas locales, obesidad, tratamiento con anticoagulantes orales dicumarínicos, hipotensión, etc...). Sólo el conocimiento de todos ellos por el equipo de profesionales que trata al paciente puede evitar que se desencadene ésta grave enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Coates T, Kirkland GS, Dimock RB, Murphy BF, Brealley JK, Maw TH, Disney AP. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 32: 384-391, 1998.
- Selye H. Calciphylaxis. Chicago, University of Chicago Press, 1962.
- Sakr SH, Russell EB, Jasin HE. Systemic lupus erythematosus and calciphylaxis. *J Rheumatol* 31: 1851-3; 2004.
- Ozbalkan Z, Calguneri M, Onat AM, Ozturk MA. Development of calciphylaxis after long-term steroid and methotrexate use in a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 44 (11): 1178-81, 2005.
- Verdalles Guzmán U, Verde E, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Mosse A, López Gómez JM, Luño J, de la Cueva P. Calcifilaxis: complicación grave del síndrome cardio-metabólico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). *Nefrología* 28 (1):32-36, 2008.
- Esteve V, Almirall J, Luelmo J, Sáez A, Andreu X, García M. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): incidence, clinical features and long term outcomes. *Nefrología* 27: 599-604, 2007.
- Llach F. The evolving clinical features of calciphylaxis. *Kidney Int Supl* 85: S122-124, 2003.
- Fisher AH. Pathogenesis of calciphylaxis. *Human Pathology* 26: 1055-1064, 1995.
- Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciphylaxis. An underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol* Feb;113(2): 280-7, 2000.
- Janingan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin (calciphylaxis) in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35: 588-597, 2000.
- Bazari H, Jaff MR, Mannstadt M, Yan S. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 7-2007. A 59-year-old woman with diabetic renal disease and nonhealing skin ulcers. *N Engl J Med* 356: 1049-57, 2007.
- Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L, Sowers JR, Khanna R. Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriopathy: the emerging role of sodium thiosulfate. *Cardiovascular diabetology* 4: 4, 2005.
- Schoppert M, Shroff RC, Hofbauer LC, Shanahan CM. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: What's circulating? *Kidney Int* 2007.
- Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular Calcification and Uremia: What Do We Know? *Am J Nephrol* 28: 339-346, 2007.
- Fadini GP, Pauletto P, Avogaro A, Rattazzi M. The good and the bad in the link between insulin resistance and vascular calcification. *Atherosclerosis* 193: 241-244, 2007.
- Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Kim M, Shoji T, Nakatani T, Inaba M, Nishizawa Y. Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients—importance of glycaemic control. *Diabetologia* 45: 1446-1448, 2002.
- Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond)* 1: 10, 2004.
- Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 293: C584-96, 2007.
- Li J, Chai S, Tang C, Du J. Homocysteine potentiates calcification of cultured rats aortic smooth muscle cells. *Life Sci* 74: 451-461, 2003.
- Sen U, Moshal KS, Tyagi N, Kartha GK, Tyagi SC. Homocysteine-induced myofibroblast differentiation in mouse aortic endothelial cells. *J Cell Physiol* 209: 767-74, 2006.
- McCully KS. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives. *Clin Chem Lab Med* 43(10): 980-6, 2005. Review.
- Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Jono S, Shoji T, Shioi A, Inaba M, Massry SG, Nishizawa Y. C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries. *Semin Nephrol* 24: 408-12, 2004.
- Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Böhm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J. Lancet Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. 9: 827-3, 2003.
- Schleicher E, Friess U. Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis. *Kidney Int Supl.* 106: S17-26, 2007.
- Mazzone T. Adipose tissue and the vessel wall. *Curr Drug Targets* 8: 1190-5, 2007.
- Insulin-like growth factor-I regulates proliferation and osteoblastic differentiation of calcifying vascular cells via extracellular signal-regulated protein

- kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circ Res* 96: 398-400, 2005.
27. Annuk M, Zilmer M, Fellström B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: impact on cardiovascular disease. *Kidney Int Supl.* 84: S50-3, 2003.
28. Ackermann F, Levy A, Daugas E, Scharz N, Riaux A, Derancourt C, Urena P, Lebbé C. Sodium thiosulfate as first-line treatment for calciphylaxis. *Arch Dermatol* 10: 1336-7, 2007.
29. Miller VM, Rodgers G, Charlesworth JA, Kirkland B, Severson SR, Rasmussen TE, Yagubyan M, Rodgers JC, Cockerill FR 3rd, Folk RL, Rzewuska-Lech E, Kumar V, Farrell-Baril G, Lieske JC. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H1115-24, 2004.
30. McClung M. Role of RANKL inhibition in osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 9 Suppl. 1: S3, 2007.
31. Hashiba H, Aizawa S, Tamura K, Kogo H. Inhibition of the progression of aortic calcification by etidronate treatment in hemodialysis patients: long-term effects. *Ther Apher Dial* 10: 59-64, 2006.
32. Rogers NM, Teubner DJ, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial* 20: 150-7, 2007.