

# Calcifilaxis. Una complicación infrecuente de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en diálisis

J. M. Campistol, E. Martín, J. Andreu, J. M. Palou, J. Almirall, C. Berga, J. M. Mascaró y Ll. Revert

Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología. Servicio de Dermatología y Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Clínic i Provincial. Universidad de Barcelona. Barcelona.

## RESUMEN

La calcifilaxis representa una complicación infrecuente de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal sometidos a tratamiento sustitutivo con diálisis, habitualmente afectados de un hiperparatiroidismo secundario de severa intensidad. El cuadro clínico consiste en lesiones necróticas isquémicas cutáneas por calcificación y trombosis de las arteriolas dermohipodérmicas. Presentamos dos casos de calcifilaxis en pacientes urémicos en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, con antecedentes de un hiperparatiroidismo secundario y en tratamiento con carbonato cálcico como quelante del fósforo. Se describe el cuadro clínico e histológico característico de la calcifilaxis y se comentan los posibles factores patogénéticos imbricados en su desarrollo, con especial referencia al carbonato cálcico.

Palabras clave: **Calcifilaxis. Carbonato cálcico. Hiperparatiroidismo secundario. Diálisis.**

## CALCIPHYLAXIS. AN UNCOMMON COMPLICATION OF PATIENS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON DIALYSIS TREATMENT

### SUMMARY

Calciphylaxis represents an uncommon complication of patients with chronic renal failure on dialysis treatment, usually affected of secondary hyperparathyroidism. Cutaneous ischemic lesions secondary to massive calcification and thrombosis of dermo-hypodermics arterioles represents the main pathologic finding. We report two new cases of calciphylaxis developed on dialysis patients, both affected of severe forms of secondary hyperparathyroidism. Calcium carbonate as phosphate binding agent was used in both cases. We describe the clinical and pathologic manifestations of calciphylaxis and we make some comments on its pathogenesis, with especial emphasis on calcium carbonate.

Key words: **Calciphylaxis. Calcium carbonate. Secondary hyperparathyroidism. Dialysis.**

Recibido: 29-V-91.  
En versión definitiva: 20-VIII-91.  
Aceptado: 30-VIII-91.

Correspondencia: J. M. Campistol Plana.  
Unidad de Trasplante Renal.  
Hospital Clínic i Provincial.  
Villarroel, 170.  
08036 Barcelona.

## Introducción

Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo con diálisis desarrollan con frecuencia calcificaciones vasculares de grandes vasos y de partes blandas, especialmente si están afectados de un hiperparatiroidismo secundario<sup>1-4</sup>. A pesar de su elevada incidencia, raramente las calcificaciones vasculares se acompañan de insuficiencia vascular y/o alteraciones isquémicas que condicionen necrosis y/o gangrena tisular. La existencia de un hiperparatiroidismo secundario comporta una elevación del producto calcio-fósforo, que representa el factor etiológico más importante en el desarrollo de las calcificaciones vasculares y/o tisulares<sup>5</sup>. En 1962, Selyle<sup>6</sup> describió por primera vez, en animales de experimentación, un cuadro clínico caracterizado por la presencia de úlceras y necrosis de partes blandas secundario a calcificaciones vasculares masivas y trombosis de arteriolas de pequeño calibre, denominándolo *calcifilaxis*, siendo posteriormente descrito en pacientes urémicos. Para el desarrollo de este cuadro clínico se requería la existencia de un medio interno bioquímico propicio (elevación del producto calcio-fósforo, uremia e hiperparatiroidismo) y de unos factores precipitantes denominados de forma genérica «factores sistémicos de calcificación», como podrían ser la vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, sales de calcio y paratormona bovina<sup>9, 10</sup>.

Presentamos dos casos de calcifilaxis en pacientes urémicos en programa de hemodiálisis, afectados de un hiperparatiroidismo secundario de severa intensidad y que recibían tratamiento con carbonato cálcico como quelante del fósforo.

## Casos clínicos

**Caso 1.** Mujer de ochenta y tres años de edad afecta de insuficiencia renal crónica terminal de etiología no filiada y en programa de hemodiálisis desde junio de 1983. Antecedentes de hiperparatiroidismo secundario de moderada intensidad, controlado con vitamina D<sub>3</sub> e hidróxido de aluminio. En diciembre de 1986, la paciente fue incluida en un protocolo clínico sobre la utilidad y eficacia del carbonato cálcico como quelante alternativo del fósforo en pacientes urémicos, suspendiéndose el tratamiento con hidróxido de aluminio y vitamina D<sub>3</sub>. A los pacientes incluidos en este protocolo se les realizaba un control analítico estricto de calcio-fósforo (quince días), PTHi y albuminemia (mensual). La dosis de carbonato cálcico se incrementaba progresivamente cada quince días en función de las cifras de calcio-fósforo, desde 4 g/día como dosis inicial hasta una dosis máxima de 12 g/día.

Durante los seis primeros meses del estudio con carbonato cálcico (dosis, 6-8 g/día), la evolución fue correcta, con buena tolerancia y correcto control del fósforo (5-6 mg/dl), sin inducir hipercalcemia (9-10 mg/dl), aunque se observó una tendencia al hiperparatiroidismo (PTHi, 100 ng/ml; N < 60 ng/ml). En julio de 1987, la paciente presentó un progresivo deterioro del estado general, acompañado de síndrome tóxico, mala tolerancia a la hemodiálisis, observándose un incremento progresivo en los

niveles de fósforo (13 mg/dl) y calcio (11,3 mg/dl). La paciente fue hospitalizada por presentar a nivel de los dos tercios distales de ambas extremidades inferiores lesiones, intensamente dolorosas, de aspecto livedoide, con necrosis isquémica central y bordes geográficos. La biopsia de estas lesiones mostró una necrosis de la epidermis y dermis, con disminución de la luz y/u oclusión segmentaria de las arteriolas y arterias de pequeño calibre dermohipodérmicas por calcificaciones de la pared y depósitos masivos cálcicos intraluminales («trombos cálcicos»). No existía infiltrado celular inflamatorio perivascular (fig. 1). También se observaron trazos de calcio a nivel del tejido intersticial subcutáneo. La biopsia muscular practicada sobre los músculos gemelos mostró calcificaciones vasculares a nivel de arterias de mediano y gran calibre junto con componente de miólisis isquémica.

Se suspendió el tratamiento con carbonato cálcico, reiniciándose el de hidróxido de aluminio y los suplementos con vitamina D<sub>3</sub>. Se practicaron varias sesiones diarias de hemodiálisis, administrándose heparina cálcica subcutánea (5.000 UI/ 8 horas) y nifedipina (10 mg/v.o/8 horas). La evolución fue correcta, normalizándose los parámetros bioquímicos y mejorando rápidamente las lesiones cutáneas hasta la completa cicatrización.

**Caso 2.** Paciente de cincuenta y seis años de edad afecta de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a nefrosclerosis y en programa de hemodiálisis desde febrero de 1982. Presentaba un hiperparatiroidismo secundario de difícil control, con tendencia a la hipercalcemia e hiperfosfatemia, siendo intervenida en septiembre de 1988 por elevación mantenida en la cifra de PTHi, 840 ng/ml (N < 60 ng/ml); fosfatasa alcalina ósea, 1.490 UI/ml; calcio, 12,2 mg/dl, y fósforo, 6,4 mg/dl, acompañado de intensos dolores óseos generalizados, y observarse en el escáner cervical la presencia de cuatro nódulos (> 1 cm de diámetro) sugestivos de adenomas paratiroides. Se practicó paratiroidectomía subtotal, con correcta evolución posquirúrgica y sin complicaciones reseñables, mejorando rápidamente el cuadro óseo. Desde entonces siguió tratamiento con carbonato cálcico y vitamina D<sub>3</sub>, con correcto control metabólico.

En agosto de 1989 presentó hipercalcemia moderada (12,3 mg/dl) en relación con el tratamiento con carbonato cálcico,

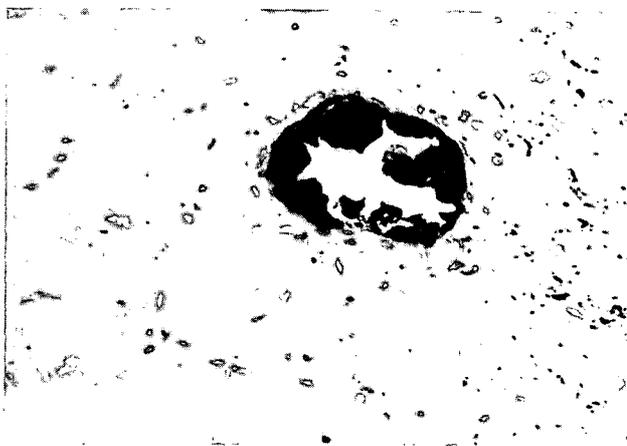


Fig. 1.—Biopsia cutánea del caso número 1. Se observa la calcificación masiva de la pared de la arteriola dermohipodérmica. (Tinción von Kossa, x 250.)

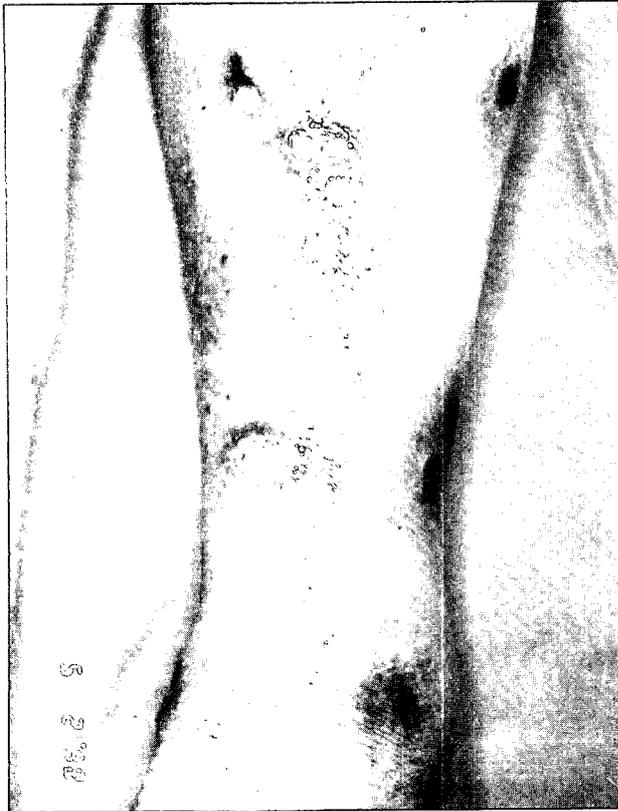


Fig. 2.—Evolución de las lesiones cutáneas en el caso número 2. a) Inicio del cuadro clínico, con lesiones isquémicas focales. b) Fase intermedia, con la progresiva extensión de las lesiones o placas de calciflaxis. c) Fase final, con la masiva extensión del proceso isquémico afectando toda la superficie de la pierna derecha (días previos a la amputación).

sustituyéndolo por hidróxido de aluminio. La PTHi era en estos momentos de 16 ng/ml. La radiología abdominal demostró la presencia de calcificaciones vasculares en grandes vasos, aorta e ilíacas. En enero de 1990 desarrolló en ambas extremidades inferiores, predominantemente en la derecha, lesiones muy dolorosas, en forma de placas geográficas cubiertas por escaras necróticas que evolucionaron a amplias zonas ulceradas confluentes, que a pesar del tratamiento convencional se extendieron hasta ocupar la mayor parte de la extremidad inferior (fig. 2). La biopsia de las lesiones mostró una imagen superponible con el primer caso. Existía un infarto isquémico que afectaba dermis y epidermis, con severa calcificación de la pared de las arteriolas y arterias de pequeño calibre dermohipodérmicas. Se decidió ingreso hospitalario, iniciándose sesiones de hemodiálisis diarias hasta la perfecta normalización del producto calcio-fósforo y tratamiento tópico intensivo con antisépticos y limpieza quirúrgica. También se inició tratamiento con heparina e.v. (1 mg/kg/6 horas) y nifedipina (10 mg/v.o./8 horas). La evolución ulterior no fue correcta, extendiéndose las lesiones cutáneas necróticas hasta abarcar toda la pierna derecha. Se practicaron frotis de piel de forma seriada, que resultaron positivos para *Estafilococo aureus*, *Proteus mirabilis* y *Enterococo*, instaurándose tratamiento antibiótico selectivo en cada caso según antibiograma. Dada la evolución desfavorable de la paciente a pesar del tratamiento

médico intensivo, se decidió iniciar perfusión intraarterial (íliaca externa) de prostaciclina a dosis progresiva (0,5 ng/kg/min hasta 10 ng/kg/min), observándose una discreta mejoría de las lesiones cutáneas, aunque transitoria. Posteriormente la paciente desarrolló un síndrome febril, siendo los frotis cutáneos positivos para *Candida albicans*, e iniciándose tratamiento con ketoconazol (400 mg/día). En este momento, ante la mala evolución de las lesiones cutáneas, la falta de otras opciones terapéuticas médicas y las complicaciones asociadas, se decidió practicar amputación supracondílea. La intervención se desarrolló sin complicaciones y con correcta cicatrización del muñón. A la semana de la amputación, la paciente fue dada de alta, colocándose una prótesis mecánica a los seis meses con correcta recuperación funcional. Actualmente la paciente presenta un buen estado general, con normalidad del producto calcio-fósforo y PTHi, siguiendo tratamiento con hidróxido de aluminio.

## Discusión

La calcifilaxis representa una complicación infrecuente de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo con diálisis. Se trata del desarrollo de lesiones cutáneas necróticas, clínicamente similares a lesiones de vasculitis, afectando habitualmente extremidades inferiores y secundarias a trombosis arteriolar por depósito masivo de calcio. Las primeras referencias de esta entidad son de Seyle<sup>6</sup> en 1962, en que describió en animales de experimentación el desarrollo de calcificaciones de partes blandas y necrosis cuando el medio interno era propicio y existían factores precipitantes. Posteriormente, el mismo autor y cols.<sup>9</sup> describieron el cuadro clínico en pacientes urémicos, con la formación de úlceras isquémicas y calcificaciones vasculares. Desde entonces han sido descritos varios casos, siempre en pacientes urémicos en tratamiento sustitutivo con diálisis y afectados de hiperparatiroidismo secundario de severa intensidad<sup>10-15</sup>.

La lesión cutánea característica de la calcifilaxis consiste en una placa eritematosa-violácea, intensamente dolorosa, con necrosis central, que evoluciona a una úlcera profunda y con tendencia al crecimiento y extensión<sup>10, 12</sup>. Estas lesiones ulcerosas recuerdan las lesiones observadas en el contexto de las vasculitis (especialmente la panarteritis nodosa) y las necrosis cutáneas por anticoagulantes (heparina y dicumarínicos)<sup>16</sup>. Suele afectar principalmente las extremidades inferiores de forma bilateral, aunque asimétrica. En la mayoría de los pacientes se observan también calcificaciones de la media de arterias de mediano y gran calibre asociadas a las lesiones cutáneas de calcifilaxis. La biopsia cutánea de estas lesiones muestra necrosis de dermis y epidermis, junto con lesiones vasculares oclusivas de arteriolas y arterias de pequeño calibre dermohipodérmicas por depósito masivo de cristales de calcio, con fibrosis y componente proliferativo de la intima sin infiltrado celular inflamatorio<sup>10, 13, 14</sup>. También se pueden observar depósitos de calcio a nivel intersticial del tejido subcutáneo. En los casos en que se ha practicado biopsia muscular, como en el primer caso presentado, se

observa una miólisis isquémica por calcificaciones vasculares<sup>10</sup>.

La patogenia de la calcifilaxis resulta poco conocida y siguen existiendo muchos interrogantes. Para el desarrollo de la misma se requiere la existencia de un medio interno propicio y de la presencia de unos factores precipitantes, denominados de forma genérica «factores sistémicos de calcificación»<sup>6, 9-13</sup>. El medio interno propicio en el paciente urémico vendría definido por la presencia de un producto calcio-fósforo elevado en el contexto de una insuficiencia renal crónica terminal y la existencia de un hiperparatiroidismo secundario de severa intensidad. La insuficiencia renal crónica terminal condiciona un déficit de eliminación de fósforo junto con una tendencia a la hipocalcemia por déficit de vitamina D<sub>3</sub> activa y aumento de resistencia ósea, desarrollándose con frecuencia un hiperparatiroidismo secundario que en ocasiones resulta de difícil control y comporta un marcado aumento del producto calcio-fósforo. Estas circunstancias son suficientes para el desarrollo de calcificaciones en la capa media vascular de vasos de mediano y gran calibre, pero se requeriría la participación de los denominados «factores sistémicos de calcificación», actuando como agentes precipitantes, para inducir el desarrollo de calcifilaxis. Los factores precipitantes conocidos son los metabolitos de la vitamina D (D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>), las sales de calcio y la parathormona bovina<sup>9, 10</sup>. Recientemente ha sido descrito el déficit adquirido de la proteína C, factor anticoagulante vitamina K-dependiente, como factor causal en el desarrollo de la calcifilaxis en pacientes urémicos<sup>17</sup>. En los dos pacientes presentados existía un medio interno propicio para el desarrollo de la calcifilaxis (uremia, hiperparatiroidismo secundario, producto calcio-fósforo elevado y calcificaciones de la capa media vascular de grandes arterias), junto con un factor común precipitante, como era la utilización de carbonato cálcico como quelante de fósforo. Este hecho debe ser tenido en cuenta, dada la utilización creciente del carbonato cálcico<sup>18, 19</sup> como quelante alternativo, en sustitución del hidróxido de aluminio, desaconsejado por su participación en la intoxicación aluminica del paciente en diálisis.

El papel patogenético del carbonato cálcico en el desarrollo de la calcifilaxis resulta atractivo, aunque difícil de precisar. En ambos casos existía el factor común del tratamiento con carbonato cálcico, como quelante alternativo del fósforo, desde unos meses antes de iniciar cuadro clínico de calcifilaxis, y aunque se trataba de pacientes complejos, con años de diálisis, con calcificaciones de grandes vasos y portadores de un hiperparatiroidismo secundario de moderada-severa intensidad, el posible papel patogenético del carbonato cálcico debe ser tenido en consideración. El carbonato cálcico podría haber actuado como factor precipitante de la calcifilaxis a través de varios mecanismos patogenéticos: 1) En primer lugar, uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con carbonato cálcico es el desarrollo de hipercalcemia<sup>18, 19</sup>, tal como ocurrió en ambos casos. La hiper-

calcemia *per se* no es capaz de desarrollar calcifilaxis, pero en condiciones óptimas podría haber actuado como factor precipitante, especialmente en el segundo caso al desarrollarse una severa hipercalcemia. 2) El carbonato cálcico *per se* podría haber actuado también como factor favorecedor, especialmente si consideramos los casos de calcifilaxis en animales de experimentación, en los cuales se inducía la misma mediante la simple infusión de sales de calcio<sup>9,10</sup>. 3) El tratamiento alternativo con carbonato cálcico se ha relacionado con el desarrollo o empeoramiento del hiperparatiroidismo secundario, probablemente a través del aumento de sensibilidad de la glándula paratiroides por disminución de los niveles de aluminio<sup>20,21</sup> y también por la frecuente suspensión del tratamiento con vitamina D<sub>3</sub> ante el riesgo de hipercalcemia. En el primer caso presentado, coincidiendo con el tratamiento con carbonato cálcico y a pesar de un correcto control fosfocálcico, se observó un progresivo aumento en la PTHi hasta el desarrollo de la calcifilaxis. La presencia de un hiperparatiroidismo resulta un elemento imprescindible en la patogenia de la calcifilaxis; por ello su control y prevención resulta fundamental, especialmente en los pacientes en tratamiento con carbonato cálcico, por su riesgo adicional a desarrollar calcifilaxis. En estos pacientes se requiere un control estricto del metabolismo fosfocálcico y controles periódicos de la PTHi.

El diagnóstico de la calcifilaxis requiere el conocimiento de la existencia de este cuadro clínico característico y la práctica de una biopsia cutánea para demostrar los depósitos masivos de calcio a nivel arteriolar formando verdaderos «trombos cálcicos»<sup>13,14</sup>. El tratamiento deberá ser aplicado con prontitud y perfectamente dirigido en función de las alteraciones metabólicas existentes en cada caso para evitar lesiones más destructivas y extensas. De forma general consistirá en la rápida normalización del producto calcio-fósforo mediante diálisis intensiva y quelantes del fósforo no cálcicos y el control del hiperparatiroidismo secundario existente en la mayoría de casos. En un principio se aconsejaba la práctica de la paratiroidectomía quirúrgica con carácter urgente como tratamiento de elección de la calcifilaxis. Actualmente, y gracias a los metabolitos activos de la vitamina D<sub>3</sub> disponibles y especialmente a la posibilidad de administrar la vitamina D<sub>3</sub> activa por vía endovenosa sin inducir hipercalcemia, consideramos que, al menos en una primera fase, el tratamiento médico deberá resultar de elección. También se aplicarán medidas adicionales, como fármacos vasodilatadores (antagonistas del calcio), anticoagulantes (heparina), antibióticos en caso de sobreinfección y analgésicos. La evolución negativa de la segunda paciente reafirma la necesidad no sólo de un diagnóstico precoz para aplicar el tratamiento efectivo e intenso encaminado a una rápida normalización metabólica, sino también adoptar medidas preventivas del desarrollo de calcifilaxis, en especial el correcto control del hiperparatiroidismo secundario en el paciente urémico y un control estricto en los pacientes en tratamiento con carbonato cálcico.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de la Srta. L. Martín en labores de secretariado.

#### Bibliografía

1. Meema HE, Oreopoulos DG y Deveber GA: Arterial calcifications in severe chronic renal disease and relationship to dialysis treatment, renal transplant and parathyroidectomy. *Radiology* 121:315-321, 1976.
2. Ibel LS, Alfrey LC, Huffer WE, Craswell PW, Anderson JT y Weil R III: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med*, 6:790-796, 1979.
3. Cassidy MJ, Owen JP, Ellis HA y cols.: Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Q J Med* 54:9-48, 1985.
4. Meema HE, Oreopoulos DG y Rapaport A: Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 32:388-394, 1987.
5. Renaud H, Atik A, Herue M y cols.: Evaluation of vascular calcinosis risk. Factors in patients on chronic hemodialysis: lack of influence of calcium carbonate. *Nephron*, 48:28-32, 1988.
6. Selye H: *Calciophylaxis*. Chicago. University of Chicago Press, 1962.
7. Wilkinson SP, Stewart WK, Parham DM y Guthrie W: Symmetric gangrene of the extremities in late renal failure: a case report and review of the literature. *Q J Med*, 7:319-341, 1988.
8. Mehregan DA y Winkelmann RK: Cutaneous gangrene, vascular calcification and hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 64:211-215, 1989.
9. Syle H, Gabbiani G y Strebel R: Sensitization to calciophylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* 7:534-538, 1962.
10. Robert M, Gpstein MD, Jack W y cols.: Calciophylaxis in man. A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 136:1273-1280, 1976.
11. Massry SG, Gordon A, Coburn JW, Kaplan L, Franklin SS, Maxwell MH y Kleeman CHR: Vascular calcification and peripheral necrosis in a renal transplant recipient. Reversal of lesions following subtotal parathyroidectomy. *Am J Med* 49:416-422, 1970.
12. Chan YL, Mahony JF, Turner JJ y Posen S: The vascular lesions associated with skin necrosis in renal disease. *Br J Derm* 109:85-95, 1983.
13. Ramakrishna B, Pierides J, Disney APS y Dymock RB: Calciophylaxis in a renal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Aust J Dermatol* 28:668-671, 1987.
14. Leroy D, Barrellier MT, Zanello D, Mandard JC, Rousselot P y Deschamps P: Purpura réticulé et nécrotique (a type d'angiodermite nécrotique) du a des calcifications artérielle au cours d'une insuffisance rénale chronique. *Ann Dermatol Venereol* 111:461-466, 1984.
15. Lazarik FC, Friedman AK y Leyden JJ: Xeroradiographic observations in four patients with chronic renal disease and cutaneous gangrene. *Arch Dermatol* 117:325-328, 1981.
16. Cole MS, Minifee PK y Wolma FJ: Coumarin necrosis. A review of the literature. *Surgery* 103:271-277, 1988.
17. Metha RL, Scott G, Sloand JA y Francis CHW: Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciophylaxis. *Am J Med* 88:252-257, 1990.
18. Slatopolsky E, Weerts C, López-Hilker M, Noewood K, Zink M, Windus D y Delmez J: Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *New Engl J Med* 315:157-161, 1983.
19. Andreoli SP, Dunson JW y Bergstein JM: Calcium carbonate is an effective phosphorus binder in children with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 9:201-210, 1987.
20. Morrissey J, Rothstein M, Mayor G y Slatopolsky E: Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int* 23:699-703, 1983.
21. Almirall J, Campistol JM, Torras A y Revert LI: Hyperparathyroidism after aluminum depletion. *Nephron* 55:94-95, 1990.