



Revista Colombiana de Nefrología

ISSN: 2389-7708

revasocolnef@gmail.com

Asociación Colombiana de Nefrología e
Hipertensión Arterial
Colombia

Herrera Muñoz, Sandra; Buitrago Villa, Carlos A; Serna Toro, Mario J; Restrepo Valencia,
Cesar A

Arteriolopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio

Revista Colombiana de Nefrología, vol. 2, núm. 1, enero-junio, 2015, pp. 63-70

Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=560158663009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Arteriopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio

Sandra Herrera Muñoz¹, Carlos A Buitrago Villa², Mario J Serna Toro³,
Cesar A Restrepo Valencia⁴

¹Médico general, Universidad de Caldas.

²Médico Internista

³Médico Internista Nefrólogo, Profesor Catedrático

⁴Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Caldas, Profesor Catedrático, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Manizales

Resumen

Describimos un caso de arteriopatía calcificante urémica asociada, inicialmente, a lesiones cutáneas, en un paciente con insuficiencia renal crónica, en terapia de diálisis peritoneal automatizada, como hallazgos más relevantes presentaba hiperfosfatemia, normocalcemia e hiperparatiroidismo severo sin hiperplasia nodular. Se destaca la mejoría clínica con manejo multimodal de intensificación en la terapia dialítica y tiosulfato de sodio intravenoso.

La calcifilaxis es un trastorno que debuta con alta morbilidad y mortalidad, secundaria a sepsis, ocurre con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal crónica que se encuentran en hemodiálisis. Se caracteriza por calcificación sistémica en la media de las arteriolas, desencadenándose isquemia y necrosis subcutánea de piel y tejidos blandos. La evaluación histopatológica ayuda a confirmar el diagnóstico.

Palabras clave: calcifilaxis, tiosulfato de sodio, enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo.

Calcific Uremic Arteriopathy, report of a case treated with Sodium Thiosulfate

Summary

We describe a case of calcific uremic arteriopathy initially associated with skin lesions within the context of a patient with chronic kidney disease in automated peritoneal dialysis therapy, as most relevant findings presented hyperphosphatemia, normal calcium and severe hyperparathyroidism without nodular hyperplasia. Clinical improvement with multimodal management with intensification of dialysis therapy and Sodium thiosulfate is highlighted. Calciphylaxis is a disorder that presents with high morbidity and mortality secondary to sepsis, occurs most often in patients with chronic kidney disease, who are on hemodialysis. Calciphylaxis is characterized by systemic medial calcification of arterioles and ischemia triggers skin necrosis subcutaneous soft tissue. Histopathologic evaluation helps confirm the diagnosis.

Key words: calciphylaxis, sodium thiosulfate, chronic kidney disease, hyperparathyroidism.

Introducción

La calcifilaxis o arteriopatía calcificante urémica (ACU) es un trastorno poco frecuente y grave, se caracteriza por la calcificación sistémica en la media de las arteriolas y conduce a isquemia y necrosis subcutánea^{1,2}. Ocurre con mayor frecuencia, aunque no exclusivamente, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que están en terapia de hemodiálisis¹⁻⁴. Su incidencia parece estar aumentando, debido, en parte, a la toma de conciencia y al reconocimiento de los signos clínicos y factores de riesgo asociados con la calcifilaxis.

El tratamiento óptimo de la ACU no se conoce, sin embargo, un enfoque multifactorial es la mejor opción. Presentamos el caso de un paciente con calcifilaxis asociada a enfermedad crónica, estadio 5, en terapia de diálisis peritoneal, quien fue tratado con tiosulfato de sodio.

Presentación del caso

Hombre de 37 años, conductor, quien asistió al Servicio de Nefrología por cuadro de 15 días de evolución de astenia, adinamia, mialgias, dolor óseo generalizado de predominio en codos, caderas y rodillas, que limitaba notablemente la marcha, asociado a aparición de sensación urente, prurito y lesiones dolorosas en piel, localizadas en cuero cabelludo, zona lumbar y miembros inferiores (figuras 1, 2 y 3), para lo que él mismo realizó curaciones diarias con solución salina. Como antecedentes personales el paciente refería hipertensión arterial de 11 años de evolución, enfermedad renal crónica secundaria a glomeruloesclerosis focal segmental de 4 años de evolución. Se encontraba en manejo con diálisis peritoneal automatizada 14 litros, 2 bolsas al 2,5% cada una por 6000 cc para 9 horas en la noche, una bolsa al 1,5% por 2000 cc para abdomen húmedo en el día, y un recambio manual al medio día por 2 litros al 1,5%, su último KT/V era de 1,77. Su tratamiento farmacológico incluía clorhidrato de sevelamer (2 tabletas con cada comida), complejo B, eritropoyetina, ácido fólico, metoprolol tartrato, minoxidil, nifedipino y prazosina, nunca había recibido warfarina.

Figura 1.

Máculas equimóticas irregulares asociadas a úlceras de bordes necróticos localizadas en las rodillas; antes del inicio del tratamiento.

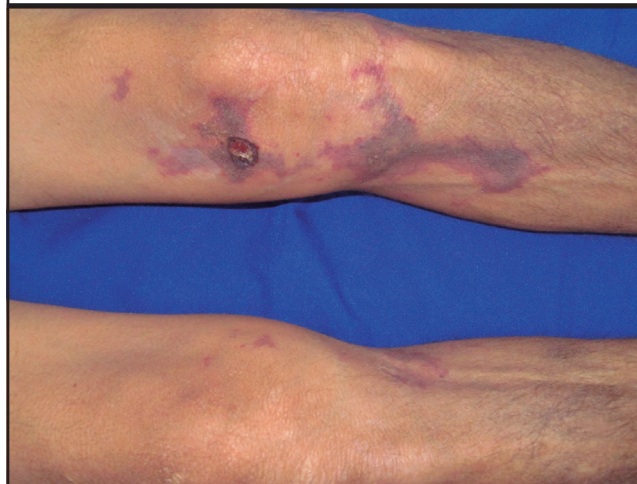


Figura 2.

Máculas equimóticas reticuladas localizadas en la zona externa del muslo izquierdo antes del tratamiento con tiosulfato de sodio.



Al examen físico de ingreso, en regulares condiciones generales, afebril e hidratado, tiroides no palpable, a la auscultación cardíaca no se auscultaban soplos. Murmullo vesicular limpio, sin ruidos agregados. Abdomen blando, depresible, no dolor a la palpación, peristaltismo presente, orificio de salida y túnel del catéter de diálisis peritoneal sin alteraciones. Extremidades inferiores sin edemas. En piel cabelluda, zona lumbar, zona lateral de muslo, rodilla, pierna, dorso de pie, planta izquierda y en zona interna de pierna derecha presentaba placas erite-

Figura 3.

Mácula equimótica reticulada en la zona interna de la planta izquierda, antes del inicio del tratamiento.



mato-violáceas, de bordes mal definidos, de aspecto livedoide, cubiertas por escaras necróticas. Las lesiones localizadas en rodilla eran de 1.5 cm, dorso de pie izquierdo 2 cm, dorso y zona lateral de talón derecho de 1 y 3 cm, respectivamente. Además, se encontró hipotrofia muscular generalizada.

El hemograma mostró hemoglobina de 10.1, hematocrito 30.5, BUN 88, calcio 9.24 mmol/L, fósforo 10.1 mmol/L, potasio de 3.9, PTH 1002, ferritina 242, saturación de transferrina 15.9%, nPCR (tasa catabólica proteica normalizada) 1.6 indicando falta de adherencia a la dieta baja en fosfatos, ecografía de cuello sin evidencia de adenomas paratiroides, lo cual estaba más a favor de hiperplasia difusa de glándulas paratiroides.

Nefrología indicó suspensión de la diálisis peritoneal, implantación de catéter venoso central y traslado a hemodiálisis para terapia dialítica diaria sin ultra filtración por 4 horas, con el propósito de reducir rápidamente los niveles de fósforo sérico. Se interconsultó a Dermatología, quienes optaron por practicar biopsia de úlcera cubierta por escara necrótica localizada en la zona interna de talón derecho.

Con diagnóstico clínico de calcifilaxis se procedió a contactar al farmaceuta del SES Hospital de Caldas, solicitándosele la consecución de tiosulfato de sodio

(hiposulfito de sodio), el cual comercialmente fue imposible de obtener, motivo por el cual procedió a su preparación farmacológica en bolsas por 100 cc al 20% (figura 4). El producto se administró en dosis de 20 gramos pos-cada hemodiálisis, siendo bien tolerado. La biopsia de piel confirmó el diagnóstico de calcifilaxis (figura 5). Doce días después, el paciente se encontraba asintomático, con reducción del dolor y reepitelización de lesiones en la piel (figuras 6, 7 y 8), el fósforo sérico se redujo a 2.65, por lo cual se indicó manejo ambulatorio de las heridas (debridamiento mecánico diario de escaras con SSN y cubrir con ungüento antibiótico), egreso de programa de hemodiálisis y reinicio de la diálisis peritoneal, prescribiéndose tiosulfato sódico oral a dosis de 600 mg cada 12 horas (figura 9), y sevelamer por 800 mgs 2 tabletas con cada comida, se solicitó, además, control de gases arteriales en 8 días, los cuales no se practicaron.

El paciente reinició la alimentación en su hogar, la cual tenía alto contenido de fosfatos y reingresa al hospital 15 días más tarde del alta por cuadro de

Figura 4.

Tiosulfato de sodio bolsa por 100 cc preparación farmacológica al 20%.

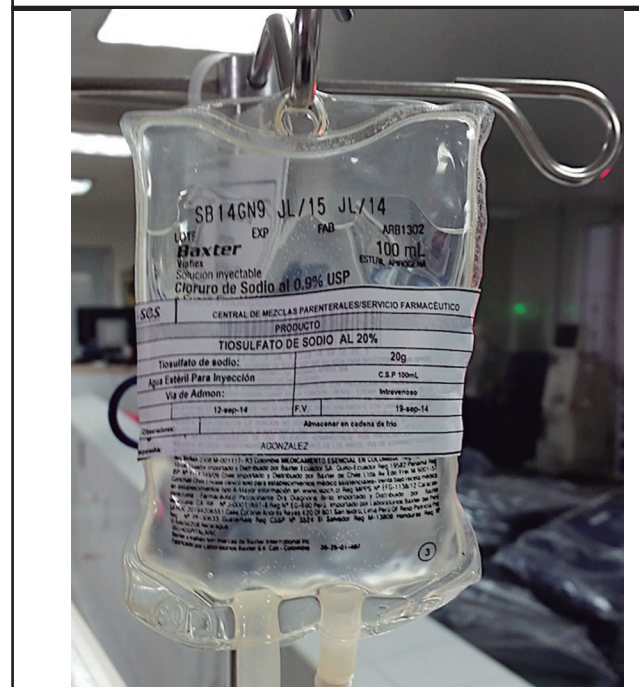


Figura 5.

Arteriolas de interfaz dermohipodérmica con depósitos granulares finos basofílicos en la pared media (compatibles con depósitos de cristales de calcio), con oclusión del lumen por proliferación fibrocítica. Hematoxilina y eosina 100 X.

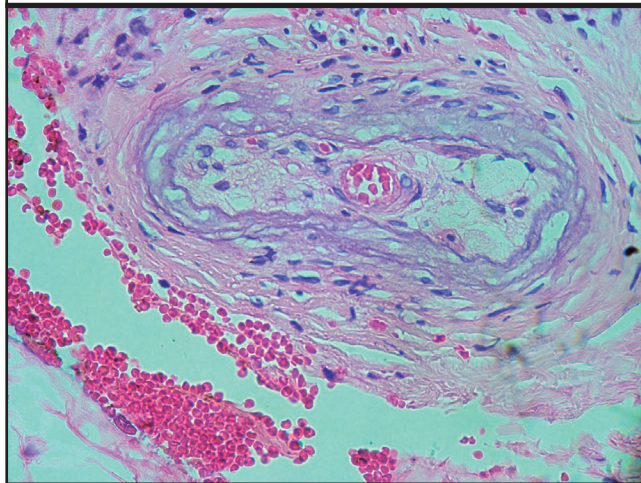


Figura 7.

Lesiones reticuladas cubiertas por úlceras necróticas en la zona externa del muslo izquierdo después de 4 dosis de tratamiento con tiosulfato de sodio.



Figura 6.

Úlceras, algunas cubiertas por escaras necróticas y en proceso de reepitelización, después de 4 dosis de tiosulfato de sodio 20 gr IV posdialisis, lunes, miércoles y viernes.



Figura 8.

Úlcera cubierta por escara necrótica localizada en la planta izquierda después del tratamiento.



dolor abdominal intenso, deposiciones diarreicas sin moco, ni sangre, bajo drenaje por el catéter peritoneal, aunque el líquido era claro. Se solicitó valoración por cirugía general quien decidió practicar laparotomía exploradora, retiro del catéter debido a disfunción del mismo, encontrando cavidad abdominal limpia, líquido claro, catéter en buenas condiciones sin fibrina, con un hemograma sin leucocitosis, ni neutrofilia pero una PCR elevada en 115. Se im-

Figura 9.

Tiosulfato de sodio cápsulas por 600 mgs.



plantó de nuevo catéter venoso central bilumen, trasladándolo de nuevo a hemodiálisis y administrándose vancomicina 1 gr IV después de cada diálisis + imipenem 500 mg cada 6 horas, se tomó muestra para hemocultivo central y periférico.

Durante las siguientes sesiones de hemodiálisis el paciente presenta episodios de hipotensión, asociados a dolor y distensión abdominal, con coprológico negativo, radiografía de tórax y abdomen sin alteraciones con posterior shock séptico por peritonitis, identificándose en una segunda laparotomía múltiples perforaciones del intestino delgado, posiblemente debido a calcifilaxis, requiriendo soporte vasopresor y, posteriormente, lleva a la muerte del paciente. En los últimos días sus paraclínicos informaron hemoglobina en 10,3, leucocitos 42000, albumina 2,9, calcio 9,19, fósforo 2,61 y potasio 4,3.

Discusión

La calcifilaxis es un trastorno caracterizado por la calcificación sistémica de la media de las arteriolas que desencadena isquemia y necrosis subcutánea. La evaluación histopatológica puede revelar calcificación mural de pequeños vasos con o sin fibrosis endovascular, calcificación extravascular y va-

so-oclusión isquémica, que desencadena la necrosis isquémica en la piel^{1,2}. La calcifilaxis es un tipo de calcificación extra-ósea (que incluye calcificación de la íntima, media y de las válvulas) que puede ocurrir, más frecuentemente, en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que están en hemodiálisis o que han recibido recientemente un trasplante renal.

Con relación a su prevalencia, Angelis et al.⁵, describen 10 casos de pacientes con calcifilaxis, en un grupo de 242 pacientes en terapia de hemodiálisis, con una prevalencia del 4,1%. La patología se detectó con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, con mayor tiempo en diálisis y con valores más altos de calcio y fósforo séricos.

La biopsia de las lesiones se constituye en el patrón de oro confirmatorio. En nuestro paciente se identificaron, mínimos infiltrados peri vasculares de predominio neutrofílico alrededor de vasos y algunas arteriolas de la interfaz dermo-hipodérmica con depósitos granulares finos basofílicos en la pared media (compatibles con depósitos de cristales de calcio) con oclusión del lumen por proliferación fibrocítica, hallazgos estos característicos de la calcifilaxis^{1,2}.

La patogénesis de la ACU es poco conocida y es, posiblemente, el resultado del mismo proceso que conduce a la calcificación vascular y de tejidos blandos en la enfermedad renal avanzada. Las manifestaciones clínicas son causadas por la reducción en el flujo sanguíneo arteriolar, secundario a la fibrosis intimal, asociado con las calcificaciones, calcificaciones masivas murales de las arteriolas dermo-hipodérmica y la formación de trombos dentro de las vénulas. En la etiología de la calcifilaxis están implicados; el hiperparatiroidismo, administración activa de la vitamina D, hiperfosfatemia, un alto producto calcio-fósforo (Ca x P), bajos niveles circulantes de inhibidores de la calcificación vascular y los estados inflamatorios crónicos.

Varios estudios sugieren factores de riesgo para desarrollar la ACU en la enfermedad renal, en etapa avanzada, entre ellos; el sexo femenino⁶, obesidad⁷ (índice de masa corporal >30) debido a la creciente presión sobre las arteriolas en la dermis e hipodermis, generando calcificación distrófica focal de las arteriolas, incremento en la concentración de fósfo-

ro⁶, medicamentos incluyendo la warfarina⁶ (que al depletar la vitamina K interfiere con la activación de la proteína Gla de matriz que regula negativamente las calcificaciones de la media), quelantes de fosfato a base de calcio, análogos de vitamina D⁸, glucocorticoides sistémicos⁹, estados de hipercoagulabilidad como la deficiencia en proteína C y proteína S, el síndrome antifosfolípido y la hipoalbuminemia.

La ACU conlleva alta morbilidad y mortalidad. La respuesta a cualquier régimen terapéutico, parece ser pobre y se asocia con alta mortalidad, independiente de los esfuerzos por tratar el metabolismo mineral desordenado. Los factores de mal pronóstico son la enfermedad avanzada en el momento del tratamiento y presencia de lesiones isquémicas y necróticas proximales en la piel y tejidos blandos. La isquemia digital tiene un mejor pronóstico que la necrosis en piel proximal. La alta mortalidad está dada por la sobreinfección (58% en un informe)¹, la ulceración conlleva una mortalidad mayor del 80%⁸ y la tasa estimada de supervivencia a un año de ACU es de cerca del 45.8%⁹.

Sin embargo, la falta de evidencia en el éxito del tratamiento no justifica el nihilismo terapéutico. La

pasividad no es una opción. Muchos aspectos en el manejo de la calcifilaxis pueden ser usados (tabla 1).

La opción terapéutica discutida más intensamente para el manejo de la calcifilaxis ha sido el tiosulfato de sodio (TSS), que se convierte en una promesa farmacológica por su potencial de eficacia y tolerabilidad. El mecanismo de acción exacto del tiosulfato es desconocido, pero la interferencia con la formación de cristales de fosfato de calcio y su efecto antiinflamatorio se encuentran entre las propiedades que le pueden conceder validez terapéutica.

Dentro de los efectos adversos que con mayor frecuencia se presentan por su uso están: náuseas, vómito, tromboflebitis en el sitio de infusión, cefalea e hipocalcemia, estos se relacionan con una rápida infusión del medicamento. Es necesario tener en cuenta la carga adicional de sodio, lo que podría estimular la sed y sobrecarga volumétrica en pacientes en diálisis.

El esquema de aplicación recomendado es una infusión de 20 a 25 g de la solución durante la última hora de la hemodiálisis o poco después de cada sesión de diálisis. También puede ser utilizado a través

Tabla 1

Modalidades actuales recomendadas para el manejo de calcifilaxis.

Intensificación de la terapia de diálisis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento en la duración y frecuencia de la diálisis ▪ Cambiar de hemodiálisis a hemodiafiltración ▪ Cambiar de diálisis peritoneal a hemodiálisis diaria / hemodiafiltración
Reducción del suministro e ingesta de calcio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducir el calcio libre, evitar quelantes de fosfato basados en calcio, utilizar preferiblemente sevelamer, lantano, magnesio, hierro. ▪ Reducir dosis de vitamina D
Suspender uso de antagonistas de vitamina K	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de anticoagulación alternativa a largo plazo: Heparina de Bajo Peso Molecular
Terapia para hiperparatiroidismo sin inducción de enfermedad ósea adinámica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aplicación de cinacalcet ▪ Paratiroidectomía ▪ Tratamiento óptimo CKD-MBD
Terapia farmacológica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiosulfato de sodio ▪ Bifosfonatos ▪ Cinacalcet
Terapia de apoyo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Manejo de heridas ▪ Tratamiento de infección local y sistémica ▪ Manejo del dolor ▪ Amputación de extremidades ▪ Atención psicológica para los pacientes y familiares

de rutas alternativas: oral, intraperitoneal o aplicación tópica directa en la superficie de la herida¹⁰.

Su éxito terapéutico se mide por los parámetros de calidad de vida, disminución del dolor, necesidad de hospitalización, curación de las lesiones y sobrevida.

La experiencia con este medicamento la informan Zitt et al.¹¹, quienes reportaron, en 27 pacientes tratados, remisión completa en el 52% y parcial en el 19%, con una tasa de mortalidad del 52% a 101 días de seguimiento. Nigwekar et al.¹², reportaron remisión completa en el 26,4%, marcada mejoría en el 18,9% y cierta mejoría en el 28% de sus pacientes, mientras la tasa de mortalidad a 1 año fue del 35%.

La duración óptima de la aplicación del tiosulfato es desconocida, al igual que su perfil de seguridad. Sin embargo, datos preliminares indican que la desmi-

neralización ósea puede ocurrir en algunos pacientes con el tratamiento a largo plazo. En un estudio¹³ en humanos, de pacientes con ERC estadio 5 que recibieron TSS 12,5 g IV durante 15 a 20 minutos después de la hemodiálisis, 2 veces por semana, durante al menos 4 meses, se observó una significativa disminución de la densidad mineral ósea de la cadera total en el grupo tratado en comparación con los controles.

Agradecimientos: Dr. Felipe Jaramillo Ayerbe por su evaluación de histopatología de piel.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Adrogué HJ, Frazier MR, Zeluff B, Suki WN. Systemic calciphylaxis revisited. *Am J Nephrol.* 1981;1:177-83.
2. Kent RB 3rd, Lysterly RT. Systemic calciphylaxis. *South Med J.* 1994;87:278-281.
3. Janigan 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.* 2000;35:588-597.
4. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1139-1143.
5. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery.* 1997;122:1083-1090.
6. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, Stehman-Breen CO. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001;60:324-332.
7. Bleyer AJ, Choi M, Igweze B, de la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:376.
8. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int.* 2002;61:2210-2217.
9. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:569-579.
10. Musso CG, Enz P, Vidal F, Gelman R, Giuseppe LD, Bevione P, Garfi L, Galimberti R, Algranati L. Oral sodium Thiosulfate solution as a secondary preventive treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis-Transplant* 2008;19:820-821.
11. Zitt E, König M, Vychytil A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, Schilcher G, Rudnicki M, Salmhofer HL, Hotta K. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1232-1240.

12. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson EJr. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. Clin J Am SocNephrol. 2013;8:1162-1170.
13. Adirekkiat S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, Phakdeekitcharoen B, Kantachuvesiri S, Kitiyakara C, Klyprayong P, Disthabanchong S. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:1923-1929.