

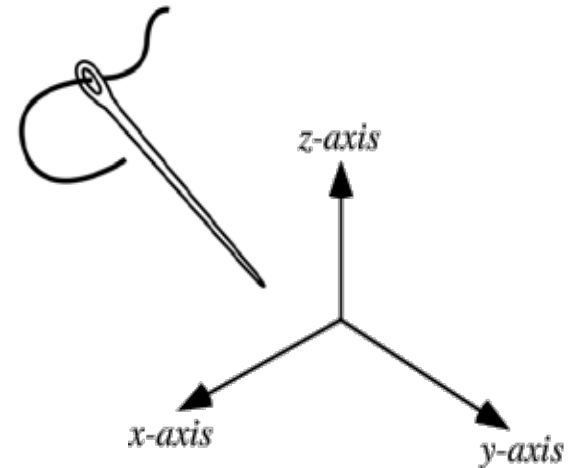
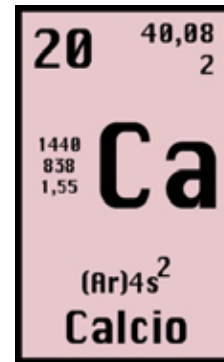
# CALCIFILAXIS

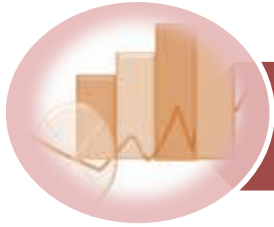
## Cas clínic - Nefrologia

Alba Manzaneque Gordón

Mireia Mensa Vendrell

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona  
Servei de Farmàcia





## INTRODUCCIÓ



## MANIFESTACIONS CLÍNiques



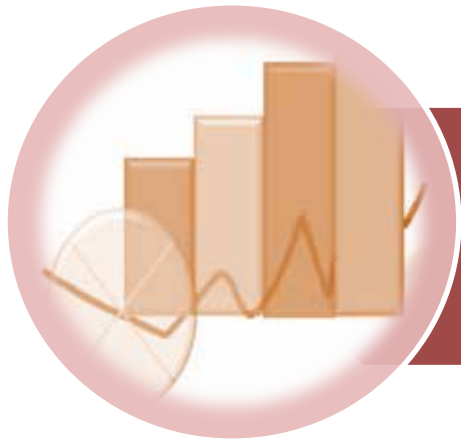
## DIAGNÒSTIC



## TRACTAMENT

**INFORMACIÓ**

**CAS CLÍNIC**



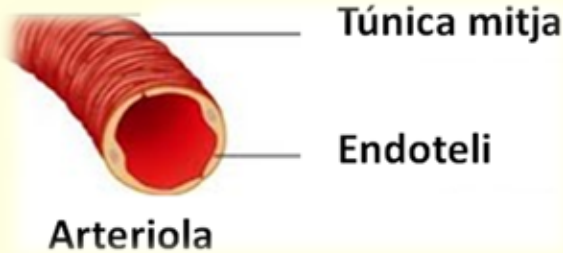
# INTRODUCCIÓ

## Sinònims

### *Arteriolopatia urèmica calcificant*

*Síndrome de gangrena urèmica*

*Panniculitis calcificant*

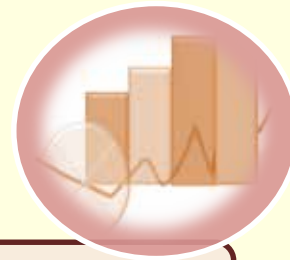


## DEFINICIÓ

Alteració vascular greu que es caracteritza per una **progressiva calcificació vascular**, concretament de la túnica mitja de les arterioles, de la pell i dels teixits tous donant lloc a **úlceres necròtiques cutànies** extremadament **doloroses**

- § Entitat quasi exclusiva de pacients amb **insuficiència renal: en diàlisi, prediàlisi i trasplantats**
- § Pot aparèixer en pacients amb IRC lleu o moderada
- § S'ha observat en pacients amb funció renal conservada

# Epidemiologia

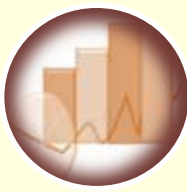


- § És una entitat poc freqüent però que amenaça la vida del pacient
- § La prevalença oscil·la entre el 1 i el 4 % dels pacients amb IRC en hemodiàlisi



- § ↑ Incidència :
  - § Augment n° pacients IRC en programa HD
  - § Més prevalença de factors de risc associats malaltia
  - § Augment ús quelants P amb Ca i anàlegs vit D
  - § Major consciència de la malaltia i detecció signes clínics

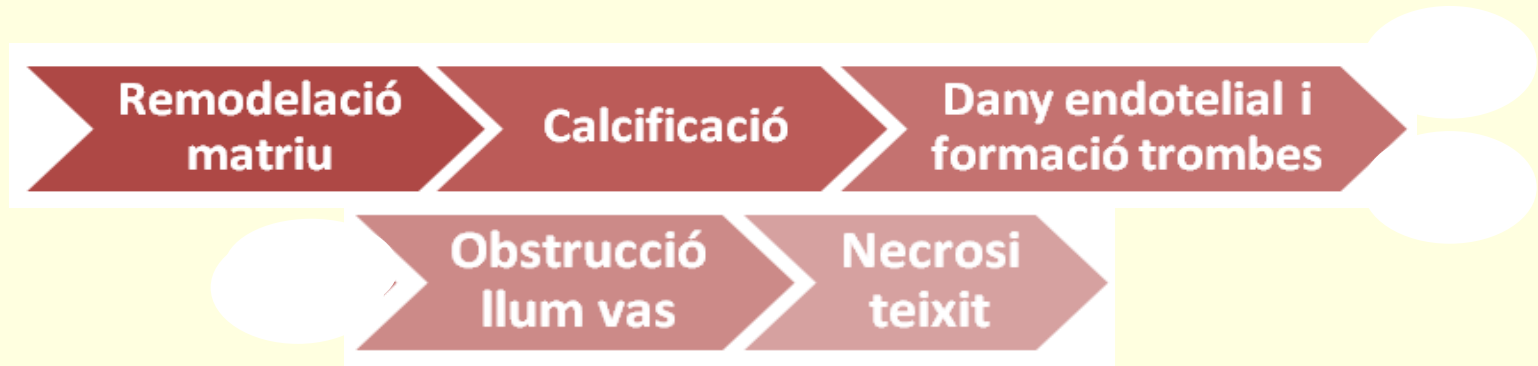
- § Alta morbiditat i **mortalitat** (60-80%)
  - § Supervivència estimada a l'any és del 45,8%
  - § Principal causa de mortalitat és per **complicacions infeccioses - sepsis**
  - § És diferent segons la localització de les lesions: les distals tenen una mortalitat del 23% i les proximals del 63%



# Patogènesis

- § La patogènesis no és ben coneguda. Possible desequilibri entre els factors que indueixen i inhibeixen la calcificació de la paret vascular → **ETIOLOGIA MULTIFACTORIAL**
- § La presència d'**osteogènesis ectòpica** en vasos i teixit tou pot estar associada a la remodelació de la matriu extracel·lular (MEC)
  - § En les lesions de calcifilaxis s'ha observat una regulació a l'alça de marcadors d'osteogènesis :  
**Proteïna morfogènica òssia 2 (BMP-2)**: indueix la formació d'os, cartílag i teixit connectiu  
**Proteïna Gla** de la matriu (inhibeix la calcificació de les artèries), **inactiva**
  - § Augment de l'expressió de osteopontina, fibronectina, laminina i col·lagen I indicant una extensa remodelació de la ECM

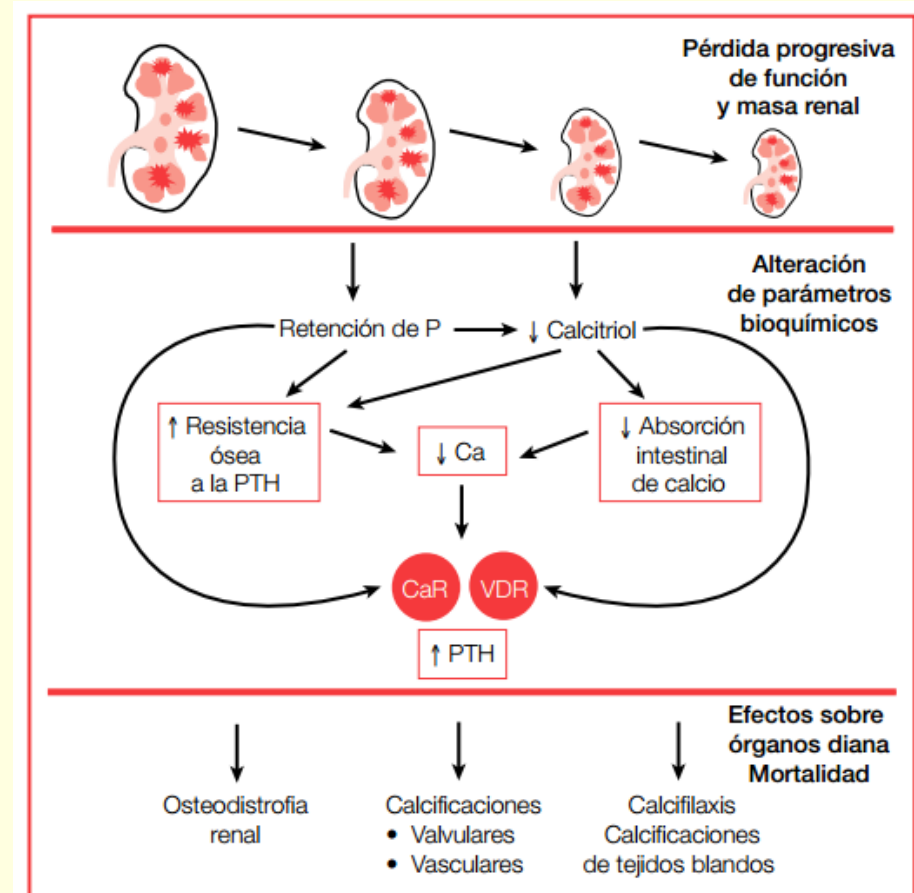
Les dades apunten cap a un procés actiu impulsat per la BMP-2 amb una àmplia remodelació de MEC i la deposició del mineral **hidroxiapatita**  $[Ca_5(PO_4)_3(OH)]$  en el teixit sc



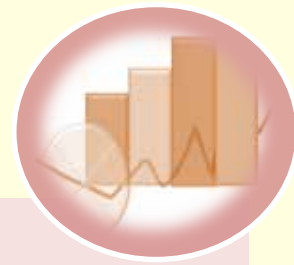
# Metabolisme del calci i fòsfor en la IRC



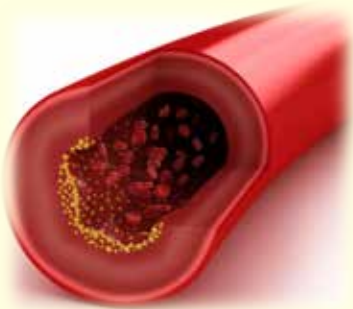
- 1) Hiperfosforemia per disminució del filtrat i deficiència de vitamina D per menor síntesis de calcitriol ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ )
- 2) Dóna lloc a una hipocalcèmia per menor absorció intestinal de  $\text{Ca}^{++}$ , resistència òssia a la PTH i formació de complexes Ca-P
- 3) **Augmenta** la síntesis i secreció de la **parathormona** (PTH) que condueix a una hipercalcèmia (augmenta l'absorció intestinal i la reabsorció renal de  $\text{Ca}^{++}$ , la conversió de la vit. D en la seva forma activa i l'activitat osteoclàstica)
- 4) Pot condicionar calcificacions vasculars extenses



# Factors de risc



- § Hiperparatiroidisme
- § Nivells elevats de Ca i/o P o del producte CaxP en sang
- § Altes dosis de metabòlits actius de la vitamina D



- § Sexe femení, ètnia caucàsica
- § Obesitat
- § HTA, DM, ateromatosi, tabaquisme
- § Estats d'hipercoagulabilitat
- § Malnutrició i hipoalbuminèmia
- § Alteracions de la paret vascular, insuficiència vascular

- § **Antagonistes vit K (ex. acenocumarol) i dèficit de vit K** Inhibeix la proteïna-GLA de la MEC
- § **Quelants de fòsfor que contenen calci (ex. acetat càlcic)**
- § **Anàlegs de la vitamina D (ex. calcitriol)**
- § Tractament previ amb corticoides
- § Administració de ferro



# CAS CLÍNIC

- § Dona de 67 anys
- § Al·lèrgia a metronidazol i cefixima
- § Sense hàbits tòxics
- § Independent per les ABVD

## Antecedents patològics

- § IRC secundària a glomerulonefritis mesangiocapilar en HD des del 1990
- § Doble trasplantada renal de donant cadàver el 1991 i 2005
- § El 2010 se li diagnostica rebuig de l'injert i actualment **IRC estadi IV-V**
- § **Hiperparatiroidisme** secundari i anèmia N-N
- § Altres diagnòstics: hipotiroïdisme subclínic, **HTA**, cardiopatia hipertensiva-valvular i doble lesió aòrtica (portadora de pròtesis mecànica i marcapassos)

## Tractament habitual

- |                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Prednisona</b> 10mg/dia        | <b>Sulfato de ferro</b> 1 comp/dia          |
| Tacrolimus 1mg/12 h               | Darbepoetina 40 mcg/setmana                 |
| Micofenolat de mofetil 250mg/12 h | <b>Acenocumarol</b> segons pauta            |
| Amlodipino 10 mg/dia              | Pantoprazol 40 mg/dia                       |
| Furosemida 40 mg/dia              | Atorvastatina 40 mg/dia                     |
| <b>Calcitriol</b> 0,25 mcg/dia    | Alopurinol 100 mg/dia                       |
| <b>Carbonat càlcic</b> 500mg/dia  | Budesonida/formoterol 160/4,5 mcg 2 inh/12h |



Ingressa a finals de març 2014 per una pneumònia ...



# MANIFESTACIONES CLÍNIQUES

# Manifestacions clíniques



- § Les lesions cutànies que inicialment es presenten com una sèrie de **nòduls subcutanis i plaques (violàcies/*livedo reticularis*)** molt doloroses
- § Progressen en pocs dies, i les **úlceres es necrosen** donant lloc a l'aparició d'escares que sovint se sobreinfecten
- § Les lesions se situen més freqüentment en zones amb predomini de teixit adipós com en les cuixes i abdomen
- § Hi ha dues formes de presentació clínica:



## PATRÓ PROXIMAL

Abdomen, tronc,  
genitals i cuixa

Úlceres profundes i  
necrosis del teixit gras

Pacients obesos

Pitjor pronòstic

## PATRÓ DISTAL

Membres inferiors

Capcs superficials de la  
pell

Pacients prims o  
desnodrits

Millor pronòstic





## Exploració física

§ 11/04 Signes d'insuficiència venosa i edema en les EEII. **Erosions superficials** en les cares laterals i posteriors exudatives i sense infecció

**Orientació diagnòstica:** dermatitis d'estasi en context d'ICC  
Cures tòpiques i cultiu de les lesions

§ 15/04 **Úlceres amb característiques isquèmiques** sense secreció purulenta

Resultat cultiu: *P. aeruginosa* multiresistent (sensible a amikacina i colistina)  
Foments amb amikacina tòpica

§ 29/04 Úlceres de diferents tamanyos, la major d'uns 10 cm de diàmetre en les 2 EEII, en cares laterals i posteriors, **amb púrpura al voltant i escares necròtiques** centrals amb abundant fibrina. **Molt doloroses al tacte**

**Orientació diagnòstica:** Úlceres secundaries a edema *versus* calcifilaxis



# DIAGNÒSTIC

# Principalment és CLÍNIC

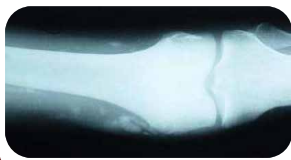


**Sospita** en pacients amb IRC (prediàlisi/diàlisi/transplantats) amb nòduls dolorosos subcutanis o plaques, úlceres que no cicatritzen, i/o necrosi

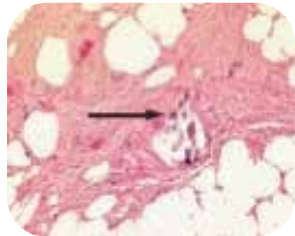
**Diagnòstic diferencial:** vasculitis sistèmiques, malaltia ateroembòlica/arterioesclerosi perifèrica, cel·lulitis, eritema nodós, piodèrma gangrenosa, fascitis necrotitzant, etc



Els **valors de laboratori** no són específics però en alguns pacients es poden observar nivells elevats PTH, fósfor, calci i el producte calci-fósfor en sang



**Radiològicament** es poden trobar calcificacions vasculares en el teixit subcutàni (caldrà diferenciar-les de les habituals en diàlisi)



**Biòpsia tissular** – per confirmar el diagnòstic

- § Evitar si el pacient té una infecció activa
- § Risc d'ulceració a la regió de la incisió
- § Possible rebuig de la prova (naturalesa dolorosa malaltia)

## Valors de laboratori

		20-mar	4-abr	15-abr	23-abr	29-abr
<b>PCR</b>	<1 mg/dL	20,86	2,66	7,36	6,7	4,66
<b>BUN</b>	6-25 mg/dL	93	115	100	99	
<b>Cr</b>	0,3-1,3 mg/dL	3,53	3,3	3,19	4,07	3,06
<b>*Ca<sup>++</sup></b>	8,5-10,5 mg/dL	8,3	6,4	7,8	8,9	8,8
<b>P</b>	2,3-4,3 mg/dL	7,3	7	3,3	6,6	
<b>Ca-P</b>	<55 mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup>	60,6	44,8	25,7	58,7	
<b>PTH</b>	10-65 pg/mL		86			46
* Valors de calci corregits per albúmina						

## Biòpsia cutània

**30/04** Per descartar/confirmar el diagnòstic de calcifilaxis

**07/05 Resultat biòpsia**

Úlcera necròtica sense representació de l'epiteli epidèrmic, dermis amb canvis de necrosis isquèmica i component inflamatori.

Teixit adipós profund amb necrosis lipídica i dipòsits càlcics en les parets dels vasos de petit calibre. Quadre histològic compatible amb calcifilaxis.



# TRACTAMENT



# 1. Control metabòlic: Correcció **producte Ca-P**



## MESURES GENERALS

§ Evitar suplementes de calci i vitamina D

§ Control nivells:

- ∅ Parathormona
- ∅ Calci (corregit per albúmina)
- ∅ Producte Calci-Fòsfor ( $< 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ )

§ Si Hiperparatiroidisme 2ari:

∅ 1a opció: **Cinacalcet** 30mg/dia VO i ↑ segons tolerància (màxim:60-120mg/d)

à Agent calcimimètic que actua disminuint els nivells de PTH, calci i fosfats

∅ 2a opció: **Paratiroidectomia**

à Alternativa en pacients refractaris a tractament farmacològic

§ HD diària: ↑ freqüència a 5-6 sessions setmanals (baix contingut en calci)

§ Quelants de fòsfor: **Carbonat de lantà, Sevelamer**

Medicació a l' ingrés	Medicació al diagnòstic
<b>Prednisona</b> , Tacrolimus, MMF	STOP, Tacrolimus, MMF
Amlodipino, Furosemida	Amlodipino, Furosemida
<b>Calcitriol</b> , <b>Calcio carbonato</b>	STOP
Hierro sulfato, Darbepoetina	Hierro sulfato, Darbepoetina
<b>Acenocumarol</b> según pauta	<b>Canvi a heparina sódica</b>
Pantoprazol, Atorvastatina, Alopurinol	Pantoprazol, Atorvastatina

**Eliminar factors desencadenants**

		20-mar	4-abr	15-abr	23-abr	29-abr	2-may	9-may	12-may	20-may
<b>PCR</b>	<1 mg/dL	20,86	2,66	7,36	6,7	4,66	4,98	5,34	7,32	9,25
<b>BUN</b>	6-25 mg/dL	93	115	100	99	102	104			19
<b>Cr</b>	0,3-1,3 mg/dL	3,53	3,3	3,19	4,07	3,06	2,89	2,65	2,95	1,88
<b>*Ca<sup>++</sup></b>	8,5-10,5 mg/dL	8,3	6,4	7,8	8,9	8,8	8,6	7,7	6,7	8,9
<b>P</b>	2,3-4,3 mg/dL	7,3	7	3,3	6,6		3,5			2,2
<b>Ca-P</b>	<55 mg2/dL2	60,6	44,8	25,7	58,7		30,1			19,6
<b>PTH</b>	10-65 pg/mL		86			46				
* Valors de calci corregits per albúmina										

→ HD intensiva (5 cops/setm)

## 2. Cures intensives de les úlceres



§ **Optimització antibioticoteràpia:** prevenció sobreinfecció i sepsis

§ **Estimulació formació de teixit**

- ü Prevenir la sobreinfecció de les úlceres à **DEBRIDAMENT** del teixit necròtic
- ü Fomentar l'ús d'apòsits d'hidrogel à protegeix de les infeccions i estimula la formació de teixit
- ü Teràpia amb càmera d'oxigen hiperbàric

### Oxigen hiperbàric

#### § **Mecanisme:**

- Contraresta hipòxia tissular à aporta elevades quantitats d'O<sub>2</sub>
- Acció bactericida à per la formació de radicals lliures d'oxigen
- Promou l'angiogènesis
- Estimula la funció dels fibroblasts i VC arteriolar à afavoreix cicatrització

§ **Pauta d'utilització:** O<sub>2</sub> al 100%. Aplicat a 2.5 atm<sub>estàndards</sub> durant 90 minuts

§ **Durada:** La millora s'observa a les 3-7 setmanes (20-40 sessions continuades)

§ **Inconvenients:** requereix instal·lacions específiques



## § Noves teràpies per ↑ cicatrització: TERÀPIA VAC



- ü **VAC:** Vaccum Assited Clousure à *Cierre asistido por Vacío*
- ü Sistema no invasiu emprat per la cicatrització avançada de les ferides
- ü **Pauta d'utilització:**
  - Ø Esponja microporosa que es col·loca sobre la ferida i es tanca hermèticament (al buit) à es connecta a una pressió externa continua o intermitent. *Es deixa actuar durant 24h els primers 7-10 dies.*
- ü **MA:** utilitza pressió negativa activa, controlada i localitzada
  - § Ajuda a estimular la cicatrització, redueix l'edema, afavoreix la formació de teixit de granulació, ↑ la perfusió i promou l'eliminació d'exsudat i material infecciós
  - § Permet l'eliminació de secrecions purulentes
  - § ↑ formació teixit nou (eliminació teixit i regeneració cel·lular)



*Interconsulta a Dermatologia* per establir protocol específic



ü Optimització de cures per calcifilaxis segons dermatologia:

- § Rentats amb aigua i sabó
- § Foments de permanganat potàssic al 1/10.000 durant uns 15-20 minuts
- § Esbandir amb aigua o sèrum salí
- § Aplicar formulació VAS-5 (tetracaina en vaselina) en oclusió x 15 minuts
- § **Desbridament quirúrgic** parcial de l'esfacel/fibrina
- § Apòsit de *Biatain* plata
- § Embenat amb gassa o crepe

∅ *S'aconsella realitzar cures diàries x uns 7 dies i després, depenent evolució, disminuir freqüència a una cura cada 48-72h*

## Sobreinfecció de les úlceres

§ **Infecció de la ferida:** es cultiva material purulent de les úlceres i s'aïlla *P. aeruginosa* multiresistente (només sensible a amikacina i colistina) à es prescriuen fomentos amb amikacina tópica cada 12 hores

**Cultiu úlcera dérmica:** *Pseudomonas aeruginosa*  
Antibiograma: Colistina S Amikacina S

§ Quadre **bacteremia** important: 38°C, tremolors i calfreds, taquicardia, taquipnea que coincideix amb la manipulació de la úlcera en el moment de la cura à S'instaura tractament d'ampli espectre amb **Meropenem**

**Frotis úlcera dérmica:** *Klebsiella pneumoniae* BLEA  
Antibiograma: Imipenem S Meropenem S

§ 2n quadre **bacteremia:** el pacient presenta febre durant la sessió de diàlisis i d'acord amb el resultat dels hemocultius, s'inicia tractament amb **Daptomicina**

**Hemocultiu :** cocs grampositius tipus estafilococ à *Staphylococcus aureus*  
Antibiograma: Cotrimoxazol S, Gentamicina S, Levofloxacina S  
Oxacil.lina S, Rifampicina S, Vancomicina S

### 3. Control del dolor



§ El principals mecanismes de dolor estan relacionats amb la isquèmia tissular à sol ser refractari a l' analgèsia estàndard.

#### Recomanacions i opcions de tractament

L'analgèsia ha d'incloure principalment la utilització de derivats opiàcics

Evitar l'ús de morfina	S'acumulen metabòlits actius tòxics que poden causar hipotensió à <u>disminució perfusió tissular</u>
Es recomana l'ús <i>anàlegs de fentanil</i>	Eliminació hepàtica Estabilitat durant la diàlisi No acumulació de metabòlits actius
Tractament <i>dolor neuropàtic</i>	Disminució de la hiperexcitabilitat present al dolor al potenciar la inhibició gabaérgica Elecció: <i>Pregabalina, Gabapentina</i>
Possibilitat de <i>bloqueig nerviós terapèutic</i>	Opció de rescat si persisteix dolor Injecció del fàrmac en el lloc del dolor

## CAS CLÍNIC

- § Abans del diagnòstic de calcifilaxis, la pacient ja portava pegat TD de fentanil de 25mcg degut a que presentava ↑ dolor a les úlceres
- § Tot i l'analgèsia pautada, la pacient refereix dolor intens a la zona ulcerada



- ü S'augmenta la dosis del pegat de fentanil à S'afegeix un 2n pegat de 12,5 mcg, cal anar ↑ dosi fins a 50mcg à Dosi final de **pegat TD: 100 mcg**
- ü Es pauta **pregabalina** 25mg cada 12 hores
- ü Es recomana administrar Actiq 200mcg (**Fentanil bucal**) previament a les cures *si precisa* à persistència de dolor i s'augmenta a 400mcg cada 6h



- ü **Paracetamol** 1g IV cada 8-6h com a tractament de rescat que després va passar a pauta fixa

∅ La presència de dolor a llarg termini va requerir la realització de 2 **bloquejos del nervi popliti** i 1 del nervi axil·lar esquerre amb Ropivacaïna 0,5%



## 4. Disminuir els dipòsits de $\text{Ca}^{++}$ i la inflamació



### Ø BIFOSFONATS

- § **Inhibeixen la calcificació vascular:** ↓ formació hidroxiapatita i ↑ producció de osteoprotegerina
- § **Activitat antiinflamatòria:** ↓ infiltració local de macròfags i ↓ secreció citoquines proinflamatòries
- § **Evidència científica basada en casos clínics**
  - ü **Torregrosa J i col. Nefrologia. 2012 :** sèrie 8 pacients tractats fins a la curació de les ferides
    - q 1 pac. alendronat; 4 pac. risedronat
    - q 3 pacients **ibandronat 6 mg iv** única + **3mg iv** als 15 dies + ibandronat vo
    - q Disminució del dolor (pocs dies) i regressió de les lesions (2-4 setmanes)
    - q Millora més ràpida en els que van usar fàrmac iv
- § **Precaució en IR (no ajustar la dosi inicial)**

#### Recomanació Guies S.E.N 2011

Inicial: **ibandronat 6 mg iv** o **pamidronat 90 mg iv**

Seguiment:

Ibandronat vo 150 mg/mes

Alendronat vo 70 mg/setmana

Risedronat vo 35 mg/setmana

## 4. Disminuir els dipòsits de $\text{Ca}^{++}$ i la inflamació



### ∅ TIOSULFAT SÒDIC

- § ↑ la solubilitat dels dipòsits de  $\text{Ca}^{++}$  → accelera l'eliminació dels dipòsits de calci
- § Potent acció antioxidant (millora de la disfunció endotelial) i VD local.
- § És la **primera línia** de tractament de la calcifilaxis sense hiperparatiroidisme
- § No existeix consens en la duració del tractament → però la majoria d'autors coincideixen en mantenir-lo fins aconseguir la cicatrització completa de las úlceres
- § Evidència científica basada en casos clínics.
  - Redueix requeriments d'analgèsia (dies-setmanes)
  - Curació completa de les lesions en alguns casos (setmanes-mesos)
- § **EA + freqüents:** nàusees/vòmits, acidosi metabòlica
- § La **pauta més utilitzada** tiosulfat sòdic:

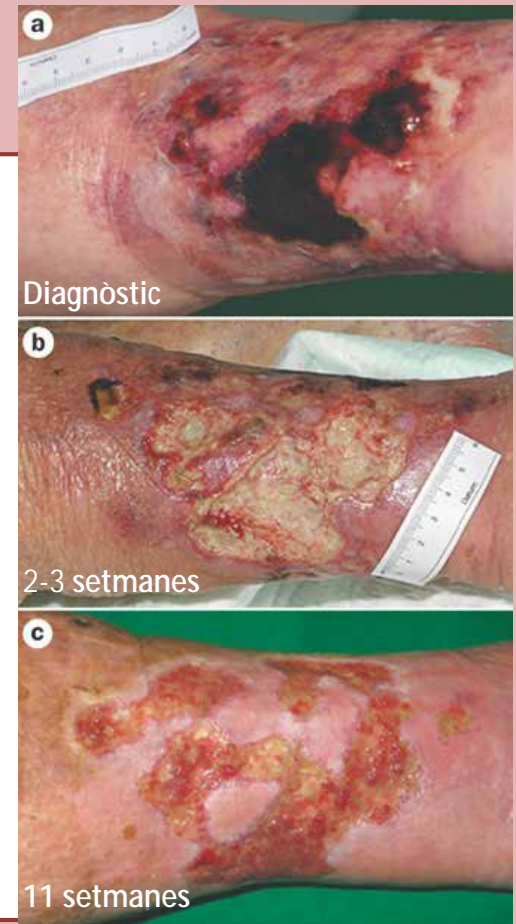
**25 g IV durant 30-60 min, 3 cops/setmana**  
(durant la última hora de diàlisi ó post-HD)

## BIFOSFONATS

- ü **IBANDRONAT 6mg iv** en dosi única en el moment del diagnòstic
- ü Pauta de manteniment: **Ibandronat 150mg vo** mensual

## TIOSULFAT SÓDIC

- ü **13/05**: s'inicia tractament amb **Tiosulfat sódic al 20%** segons la pauta de 25g IV 3 cops per setmana (durant la última hora de diàlisi)
- ü **28/05**: les úlceres presenten millor aspecte i es disminueix la freqüència de les cures a dos cops per setmana, mantenint la pauta del tiosulfat
- ü **03/07**: degut a la millora de les úlceres i l'estat general de la pacient, es decideix donar l'alta mèdica i acabar el tractament amb tiosulfat. Es mantenen cures tòpiques a l'hospital de dia de dermatologia.
- ü **21/11**: les úlceres ja estaven pràcticament resoltes i es va donar l'alta definitiva



## 5. Altres mesures de suport



Ø **Suplements proteics:** Manteniment de l'estat nutricional i valorar afegir suplements proteics per afavorir la cicatrització de les úlceres

Ø Oferir **Suport psiquiàtric:** Es recomana realitzar interconsulta a psiquiatria en cas de úlceres greus i hospitalització perllongada

### CAS CLÍNIC

§ Durant l'ingrés es van administrar **complements** nutricionals **hiperproteics** i a l'alta mèdica, es va recomanar una **dieta adaptada** a les necessitats de la pacient, així com el manteniment dels suplements proteics


§ La pacient va realitzar 2 **episodis d'ansietat** que van requerir atenció psiquiàtrica i administració de benzodiazepines.

§ Durant l'ingrés, es va diagnosticar **depressió** que es va anar controlant després de l'alta a consultes externes

## CONCLUSIONS

- § Entitat rara que causa una **↑ morbimortalitat**
- § Sospitar en pacients amb **IRC i factors de risc** que presentin nòduls/plaques violàcies o úlceres molt doloroses
- § **Diagnòstic** principalment **clínic**. Valorar biòpsia cutània per confirmar-lo
- § Important iniciar el **tractament precoçment**
- § Corregir les alteracions metabòliques, fer una **cura intensiva** de les úlceres i controlar el dolor
- § L'ús de **bifosfonats i tiosulfat sòdic** han demostrat eficàcia en el tractament de les lesions produïdes en la calcifilaxis
- § No existeix un protocol de tractament. La millor opció es la **teràpia combinada**
- § Abordatge multidisciplinari

# *la pregunta del millón...*



¿Que fármaco NO usaríamos para tratar la calcifilaxis?

- A : Antibióticos
- B : Bifosfonatos
- C : Cinacalcet
- D : Derivados vit. D

CALCI  LAXIS