



Mujer de 73 años con úlceras MMII de larga evolución.

José Miguel Hernández Rey.

FEA Medicina Interna

UGC Intercentros Medicina Interna. Hospital Punta de Europa. AGS Campo de Gibraltar.

Antecedentes personales.

- Mujer de 73 años.
- No refiere reacciones adversas a fármacos conocidas.
- HTA esencial de larga data con buen control farmacológico.
- No refiere diabetes, dislipemia u otros factores de riesgo cardiovascular.
- No hábitos tóxicos.
- Tiroidectomía subtotal por bocio multinodular con hipotiroidismo residual en tratamiento sustitutivo.
- Síndrome ansioso-depresivo crónico.
- Insuficiencia venosa periférica con varices de larga data.

Tratamiento habitual

- Levotiroxina
- Citalopram
- Mianserina
- Ketazolam
- Atorvastatina
- Olmesartán
- Atenolol
- Omeprazol

Motivo de consulta

- La paciente consulta por presentar úlceras en ambos miembros inferiores de más de 40 semanas de evolución con curso fluctuante pero sin nunca alcanzar resolución.
- Refiere historia de úlceras recurrentes no dolorosas de años de evolución.
- Presuntamente calificada como vasculitis livedoide, a pesar de no confirmarse nunca en múltiples biopsias realizadas.
- Acude por presentar deterioro de las lesiones con datos de sobreinfección de las mismas, precisando desbridamiento quirúrgico y antibiótico.
- Ante la indefinición diagnóstica y la ausencia de mejoría de las lesiones se decide ingreso para estudio.

Exploración física

- Afebril. TA 132/72 mmHg; FC 78 lpm.
- Sin hallazgos destacable a nivel cardiopulmonar.
- Exploración abdominal sin hallazgos significativos.
- Extremidades: úlceras extensas y profundas (12 x 7 cm en MID y 9 x 5 cm en MII) + múltiples lesiones ulcerosas pequeñas en MMII, de bordes cortados y fondo fibrinoso sobreinfectadas. Varicosidades de predominio distal.



Diagnostico diferencial

Vasculares (95% del total)	Tumorales	Enfermedades neurológicas
Insuficiencia venosa crónica Síndrome postflebítico Arteriosclerosis HTA Vasculitis livedoide Enfermedad aterotrombotica Enfermedad de Buerger Fenómeno de Raynaud Paniculitis Fístulas arteriovenosas	Carcinoma basocelular Carcinoma escamoso Melanoma Sarcoma de Kaposi Linfomas cutáneos Úlcera de Marjolin Enfermedad de Bowen Eritroplastia de Queyrat	Sífilis Lepra Siringomielia Síndrome de Thevenard
Enfermedades metabólicas	Conectivopatías y vasculitis	Enfermedades Hematológicas
DM Necrobiosis lipoidea Calcifilaxis Deficiencia de prolidasa	Enfermedad de Behçet Artritis reumatoide LES Esclerodermia Vasculitis	Anemia falciforme Anemia de Cooley Esferocitosis Crioglobulinemia
Enfermedades infecciosas	Traumáticas	Miscelánea
Bacterianas Micóticas Parasitarias Víricas	Accidentales Facticias	Úlceras por presión Quemaduras Frio y congelaciones Úlceras por radiación Fármacos Picaduras Pioderma gangrenoso Eritromelia de Pick Enfermedades ampollasas Síndrome antifosfolípido

Exploraciones complementarias

- Bioquímica general: perfiles básico, hepático, renal, lipídico, óseo, tiroideo, reumático y proteinograma dentro de la normalidad.
- Autoinmunidad: ANA, anti DNA y ANCA normales.
- Hemograma y coagulación, incluyendo estudios de trombofilia, normales.
- VSG normal.
- Serologías VIH, VHC, VHB negativas.
- Mantoux negativo.
- Cultivos de exudado de herida: flora mixta cutánea.

Diagnostico diferencial

Vasculares (95% del total)	Tumorales	Enfermedades neurológicas
Insuficiencia venosa crónica Síndrome postflebítico Arteriosclerosis HTA Vasculitis livedoide Enfermedad aterotrombotica Enfermedad de Buerger Fenómeno de Raynaud Paniculitis Fístulas arteriovenosas	Carcinoma basocelular Carcinoma escamoso Melanoma Sarcoma de Kaposi Linfomas cutáneos Úlcera de Marjolin Enfermedad de Bowen Eritroplastia de Queyrat	Sífilis Lepra Siringomielia Síndrome de Thevenard
Enfermedades metabólicas	Conectivopatías y vasculitis	Enfermedades Hematológicas
DM Necrobiosis lipoidea Calcifilaxis Deficiencia de prolidasa	Enfermedad de Behçet Artritis reumatoide LES Esclerodermia Vasculitis	Anemia falciforme Anemia de Cooley Esferocitosis Crioglobulinemia
Enfermedades infecciosas	Traumáticas	Miscelánea
Bacterianas Micóticas Parasitarias Víricas	Accidentales Ficticias	Úlceras por presión Quemaduras Frio y congelaciones Úlceras por radiación Fármacos Picaduras Pioderma gangrenoso Eritromelia de Pick Enfermedades ampollosas Síndrome antifosfolípido

Exploraciones complementarias

- Rx de tórax: sin hallazgos significativos.
 - Ecografía abdominal: sin hallazgos significativos.
 - Ecocardiografía: Miocardiopatía hipertensiva con normofunción sistólica y diastólica de VI. Resto del estudio dentro de la normalidad.
 - RM de MMII: Estudio sin hallazgos significativos.
 - Se realiza biopsia de la lesión...
-
- ... pero mientras se realizó una prueba que orientó el diagnóstico.

Rx de miembros inferiores



Imagen
radiológica

- Trayectos vasculares arborescentes calcificados

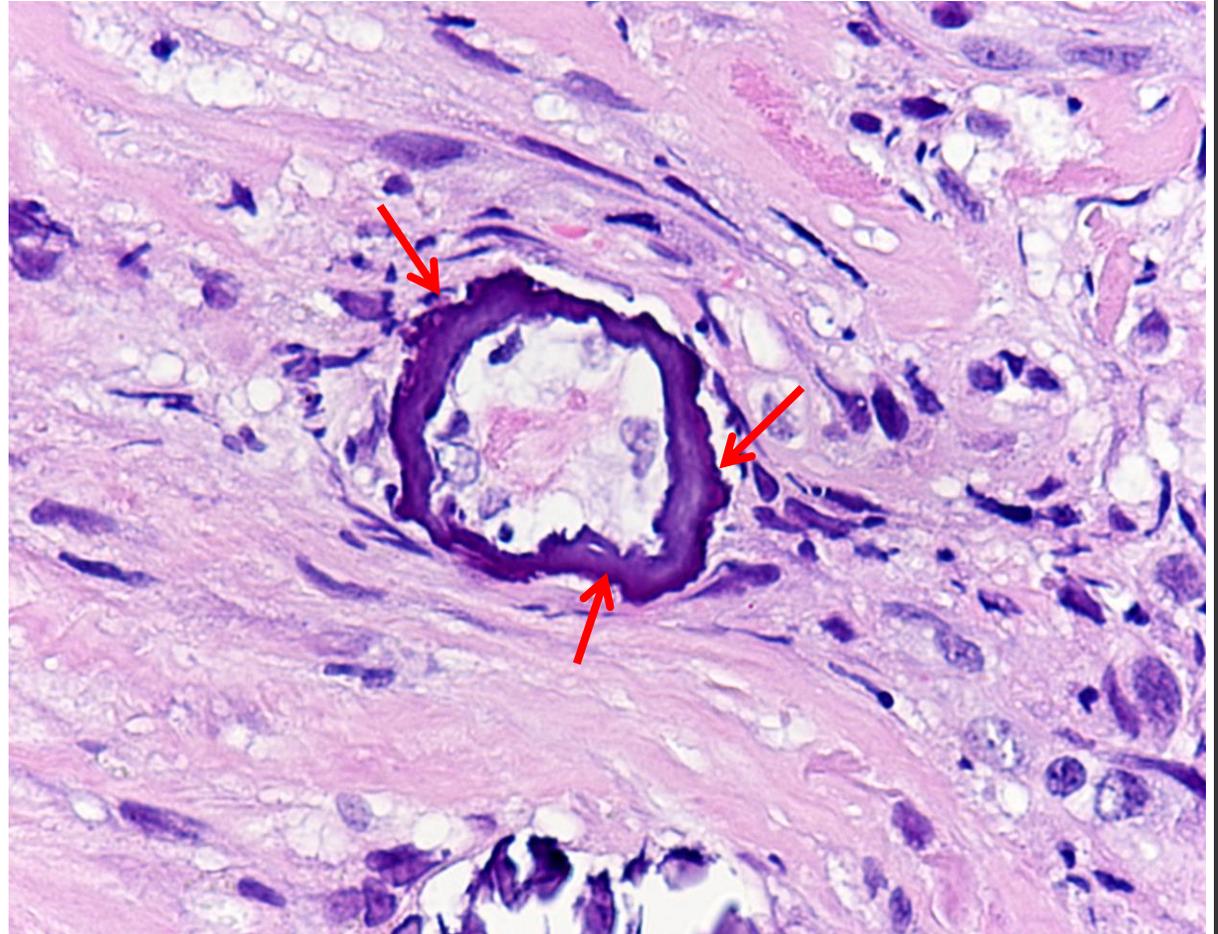
Diagnóstico
de sospecha

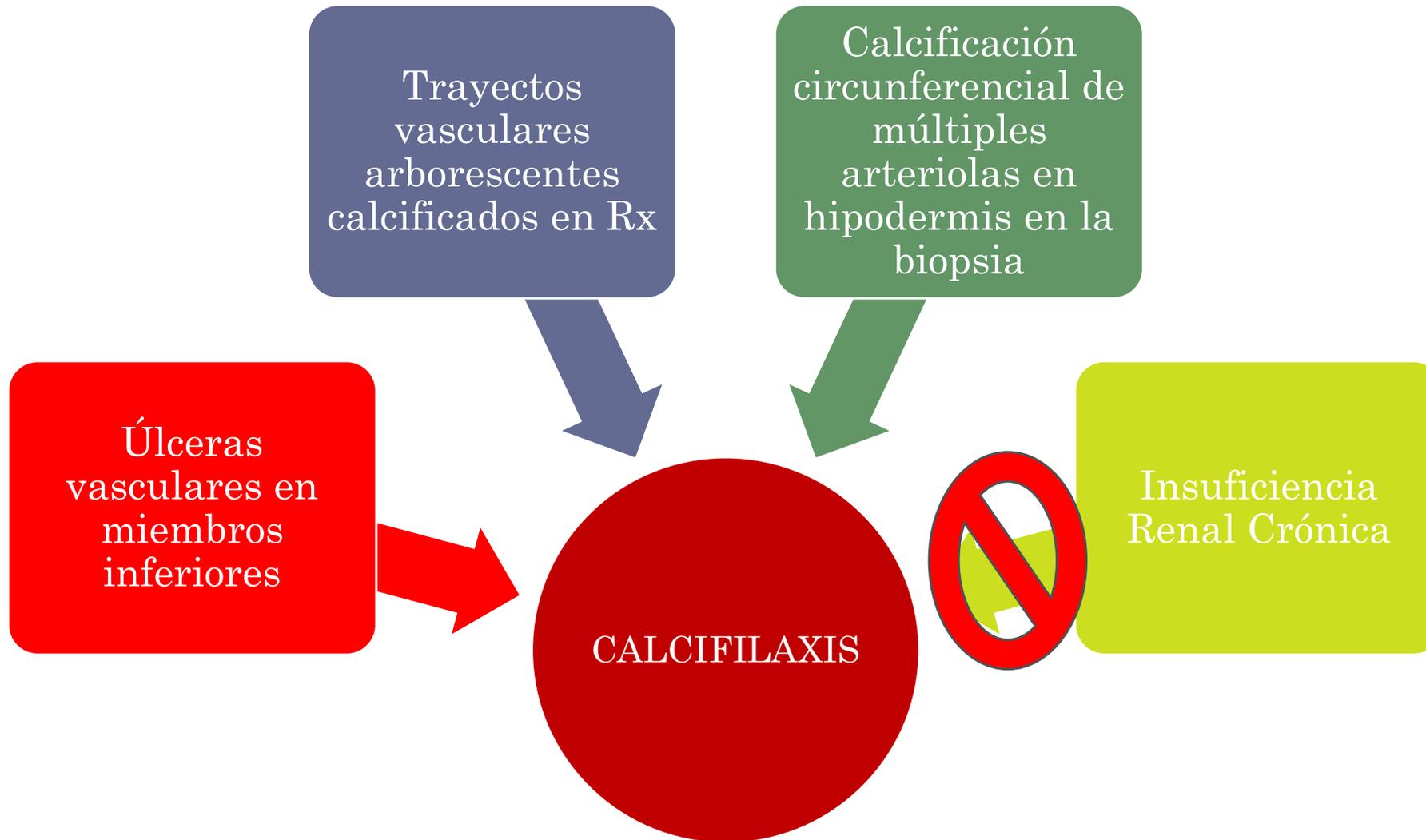
- Altamente sugestivos de **CALCIFILAXIS**



Biopsia de la lesión

- Úlcera con necrosis cutánea, fibrosis, inflamación de predominio linfocítico y calcificación circunferencial de múltiples arteriolas en hipodermis.
- Ausencia de vasculitis o vasculopatía fibrinoide.





Calcifilaxis

- Enfermedad poco frecuente y de mal pronóstico.
- Ulceraciones isquémicas cutáneas 2ª a calcificación de las pequeñas arteriolas subcutáneas (sobre todo a nivel de la capa media).
- Típico en pacientes con ERCT (diálisis o trasplantados) por alteración del metabolismo P / Ca.
- Muy raro en otros pacientes → hiperparatiroidismo primario es causa no urémica más común.

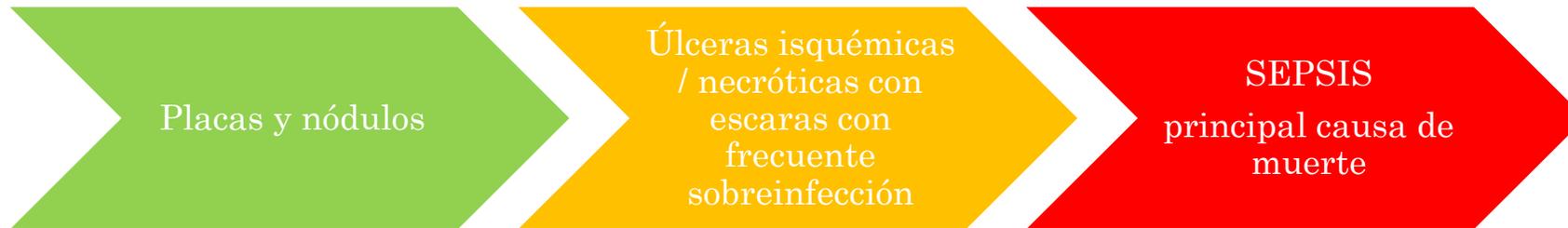
Epidemiología y Factores de riesgo

- Descrita por 1ª vez en 1962⁽¹⁾
- Probables factores de riesgo:
 - Mujer en hemodiálisis ⁽²⁾
 - Obesidad en ERCT (IMC > 30) ⁽³⁾
 - Hiperfosforemia
 - Fármacos en ERCT (anti-vit K, suplementos cálcicos / vit D, esteroides sistémicos) ⁽⁴⁾
 - Trast. Autoinmunes (PM, Sjögren, AR, sarcoidosis, Crohn, LES) con función renal normal
 - Hiperparatiroidismo primario (sin ERC)
 - Hipercoagulabilidad (déficit proteínas C y S, SAF)

1. Selye H, et al. *Endocrinology* 1962; 71: 554.
2. Mazhar AR, et al. *Kidney Int* 2001; 60: 324.
3. Bleyer AJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 376.
4. Coates T, et al. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 384.

Clínica

- Áreas de necrosis isquémica cutánea ↑ dolorosas (sobre todo piel de abdomen, muslos, nalgas).



Diagnóstico

- Sospecha clínica en lesiones cutáneas dolorosas, nódulos subcutaneos no ulcerados, úlceras de evolución tórpida o necrosadas, principalmente en abdomen, nalgas y muslos, y sobre todo en ERCT.

NO HAY TEST DE LABORATORIO ESPECÍFICOS



- Biopsia: ayuda a confirmar sospecha diagnostica.
 - calcificaciones arteriolas de capa media, con fibrosis subintimal y oclusión arterial SIN cambios vasculíticos.⁽¹⁾
- RX simple / mamógrafo: trayectos vasculares arborescentes calcificados. ⁽²⁾

1. Fine A, et al. *Kidney Int* 2002; 61: 2210.

2. Bleibel W, et al. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 659.

Tratamiento y Pronóstico

- **El mejor tratamiento es prevenir que aparezca.**
- No existen tratamientos específicos. Se admite:
 - Thiosulfato de sodio ⁽¹⁾
 - Bifosfonatos ^(2, 3)
 - Oxígeno hiperbárico
 - Revascularización quirúrgica



- Enfermedad cuasi-letal con gran morbimortalidad (SEPSIS)

1. Bruculeri M, et al. *Semin Dial* 2005; 18: 431.
2. Monney P, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2130.
3. Shiraishi N, et al. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 151.



¿Qué podemos hacer?

Consideraciones terapéuticas en nuestra paciente.

Tratamiento de nuestro caso

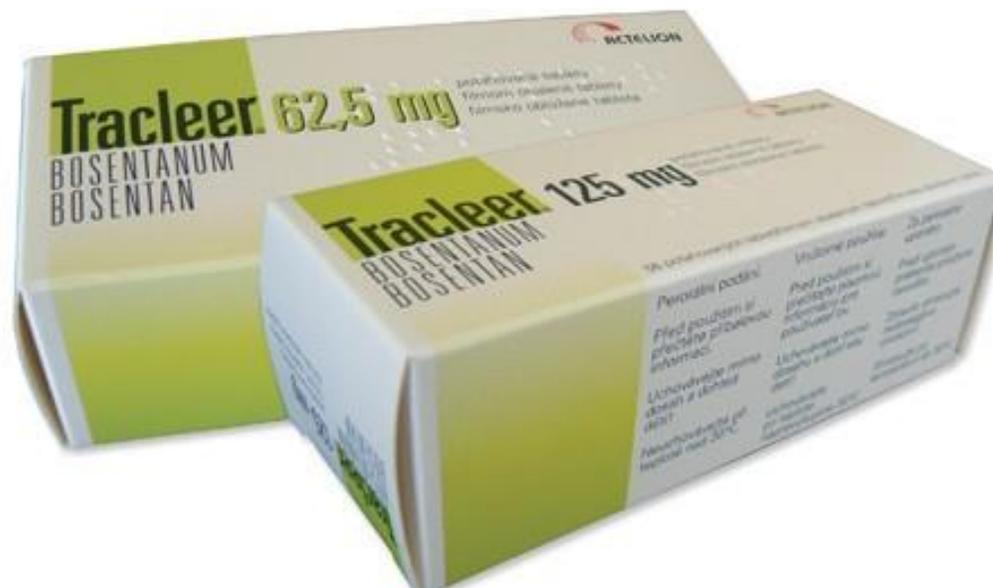
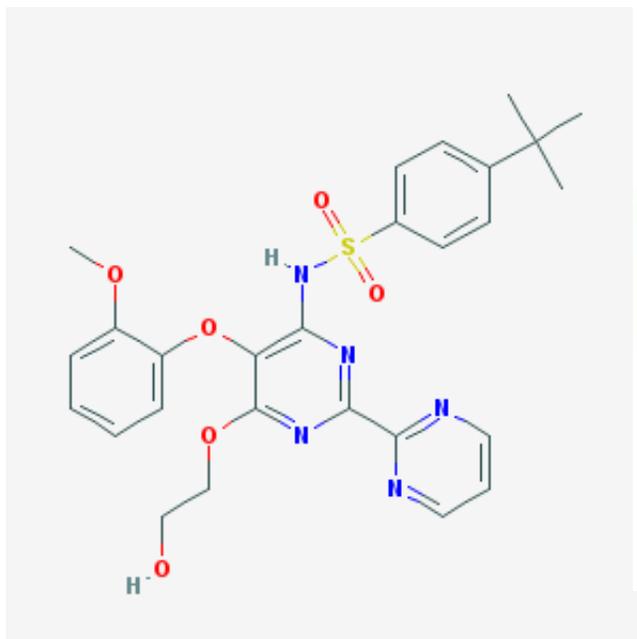
- Las curas y el desbridamiento previo al ingreso, junto con antibioterapia empírica controlan la probable sobreinfección que presenta al ingreso.
- Se plantea el problema de cómo lograr el cierre de las úlceras, pues hasta el momento todo ha sido infructuoso.



¿Hay alguna
otra
posibilidad?

¿Quizás comparando con otras úlceras?

- Se plantea la posibilidad de realizar alguno de los tratamientos que han logrado resultados en otras patologías con calcificaciones vasculares y necrosis, como, por ejemplo, la esclerodermia/esclerosis sistémica.
- Se inicia bosentan previa solicitud de uso compasivo (indicación *off-label*).



Bosentan

- Antagonista dual del receptor de la endotelina (vasodilatador).
- En ficha técnica consta indicación para:
 - Hipertensión arterial pulmonar (grupo I clase funcional II a IV).
 - Reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) con alteración digital ulcerosa activa.
- La aprobación en úlceras digitales se basa en dos ensayos clínicos. En ambos:
 - prevención en el desarrollo de nuevas úlceras digitales que va del 30% al 48%.
 - en el grupo de pacientes con úlceras activas al ingreso, la úlcera cardinal curó en el 50% de los pacientes de ambos grupos
- Medicación de dispensación hospitalaria.

Resultados de nuestra intervención

INICIAL



MID

2 MESES DE TRATAMIENTO



MID

ACTUAL



MID

Resultados de nuestra intervención

INICIAL



MII

2 MESES DE TRATAMIENTO



MII

ACTUAL



MII

Conclusiones

- La calcifilaxis es una causa poco frecuente pero grave de úlceras recidivantes o de mala evolución.
- Su etiología es poco clara.
- El tratamiento ofrece, en general, malos resultados, siendo costosos y complejos.
- Bosentan podría considerarse como un tratamiento más en este tipo de pacientes, aunque no existen estudios suficientes para una recomendación general.

