

en oscuridad y se dejaron expuestas a la luz solar hasta que la tinción fuera observable. Las fotos se realizaron con una cámara digital Nikon Coolpix 995 sobre un fondo iluminado.

Incubación con aldosterona: Durante todo el proceso calcificante, las CMLV se incubaron con aldosterona o vehículo agregados al medio. En cada cambio de medio se agregó aldosterona a la concentración correspondiente.

Datos estadísticos: Los datos se expresaron como media \pm error estándar de la media. Excepto indicación en contrario, todos los valores corresponden a un mínimo de 5 experimentos con muestras en triplicado. Las comparaciones se hicieron mediante la prueba t de Student, emparejada o no emparejada y la prueba de ANOVA con test de Scheffé. Un valor de $P < 0,05$ se consideró significativo. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 10.0, para Windows.

Los hallazgos realizados demuestran la validez del modelo en cuanto a acumulación de calcio en forma de cristales von Kossa positivos y ^{45}Ca . El incremento alcanzó en general cifras superiores a 250%. El resultado experimental con aldosterona demuestra un incremento de captación de ^{45}Ca significativo, aunque a concentraciones altas de la hormona (fig. 1). Este incremento resultó inhibido en forma masiva ($85 \pm 4\%$ de inhibición, $p < 0,01$) en presencia de espironolactona (10^{-7} y 10^{-6} M).

Jaffe y cols., acaban de referir un resultado similar pero en un modelo extremadamente selectivo, células calcificantes, no extrapolable a la generalidad de las CMLV¹⁰. Nuestros resultados indican que la aldosterona potencia la calcificación en CMLV de tipo normal, lo que extiende ampliamente el marco posible de acción calcificante de la hormona. De importancia, la marcada inhibición por espironolactona indica que

se trata de un efecto a nivel del receptor mineralocorticoide.

Si bien es conocido que la aldosterona induce cambios pro-fibróticos en la composición proteica de la pared arterial⁴, en nuestro conocimiento, excepto en el trabajo de Jaffe y cols.¹⁰, se desconocía que influyera también en el proceso de calcificación. Si bien las concentraciones a las que hemos detectado el efecto calcificante son elevadas, las interacciones que ocurren *in vivo* con otros factores pro-calcificantes pueden ser cruciales para que concentraciones más bajas de aldosterona actúen como coadyuvante de otros mediadores.

La existencia de calcificaciones extraóseas en pacientes con hiperaldosteronismo de comienzo temprano en la infancia, como los síndromes de Bartter y Gitelman, son otro posible ejemplo donde la relación hiperaldosteronismo-calcificación puede tener un papel hasta ahora no sospechado^{11,12}.

En conjunto, el presente trabajo aporta nuevos datos en cuanto a los factores que intervienen en la calcificación vascular. No se puede minimizar el interés terapéutico potencial de estos resultados al emplear antagonistas aldosterónicos. De comprobarse que estos actúan sobre el proceso de calcificación vascular, podrán agregarse una nueva herramienta terapéutica a las ya disponibles para el control de las calcificaciones.

1. Mori K, Shioi A, Jono S, Nishizawa Y, Morii H. Expression of matrix Gla protein (MGP) in an *in vitro* model of vascular calcification. *FEBS Lett* 1998; 433 (1-2): 19-22.
2. Proudfoot D, Skepper JN, Shanahan CM, Weissberg PL. Calcification of human vascular cells *in vitro* is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (3): 379-388.
3. Wallin R, Wajih N, Greenwood GT, Sane DC. Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy. *Med Res Rev* 2001; 21 (4): 274-301.

4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A y cols. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 709-717.
5. Jiang G, Cobbs S, Klein JD, O'Neill WC. Aldosterone regulates the Na-K-2Cl cotransporter in vascular smooth muscle. *Hypertension* 2003; 41 (5): 1131-1135.
6. Mazak I, Fiebeler A, Muller DN, Park JK, Shagdarsuren E, Lindschau C y cols. Aldosterone potentiates angiotensin II-induced signaling in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004; 109 (22): 2792-2800.
7. Mironneau J. Calcium channel antagonist effects of spironolactone, an aldosterone antagonist. *Am J Cardiol* 1990; 65 (23): 7K-8K.
8. Campbell JH, Campbell GR. Culture techniques and their applications to studies of vascular smooth muscle. *Clin Sci (Lond)* 1993; 85 (5): 501-513.
9. De Solís AJ, González-Pacheco FR, Deudero JJ, Castilla MA, Neria F, Peñate S y cols. Uremic and bicarbonate concentration effects on vascular smooth muscle cells calcification: role of transporters. *Nefrología* 2005; XXV [3]: 7.
10. Jaffe IZ, Tintut Y, Newell BG, Demer LL, Mendelsohn ME. Mineralocorticoid receptor activation promotes vascular cell calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (4): 799-805.
11. Bourcier T, Blain P, Massin P, Grunfeld JP, Gaudric A. Sclerochoroidal calcification associated with Gitelman syndrome. *Am J Ophthalmol* 1999; 128 (6): 767-768.
12. García N, V, Cantabrana A, Muller D, Claverie-Martin F. [Chondrocalcinosis and hypomagnesaemia in a patient with a new mutation in the gene of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter]. *Nefrología* 2003; 23 (6): 504-509.

A. J. de Solís, F. R. González-Pacheco, J. J. P. Deudero, F. Neria, O. Calabia, R. Fernández-Sánchez y C. Caramelo
Laboratorio de Nefrología-Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz-Capio. Universidad Autónoma de Madrid. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica.

Correspondencia: J. J. P. Deudero. jjpdeudero@fjd.es. Fundación Jiménez Díaz-Capio. Av. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.

B) CASOS Y EXPERIENCIAS CLÍNICAS

Riñón pequeño en vasculitis renal ANCA positiva: un posible marcador de evolución subaguda

Nefrología 2008; 28 (2) 225-226

Sr. Director: El objetivo de esta carta es resaltar un hecho clínico real, pero insuficientemente reconocido, la existencia de vasculitis ANCA-positivas de evolución subaguda. Como ejemplo, presentamos una serie de cinco pacientes con vasculitis sistémica ANCA-positiva y riñones de pequeño tamaño al tiempo del diagnóstico.

Todas eran mujeres (edad media 67 años) y como antecedentes, solo existía historia de artralgias, epistaxis, anemia importante y abortos de repetición en dos pacientes y asma bronquial en otra. Todas presentaban síndrome general al inicio, acompañado de nicturia en dos casos y hemoptisis en uno. La Crp

media era de $2,4 \pm 1,8$ mg/dl. En todas las pacientes, existía proteinuria no nefrótica (máximo 1 g/24 horas) y microhematuria con hematíes deformados.

El estudio inmunológico fue negativo, excepto los ANCA, con patrón antimieloperoxidasa. En el momento del diagnóstico de vasculitis, la ecografía mostraba disminución del tamaño renal, con eje longitudinal máximo de 9 cm en todos los casos. Las biopsias realizadas en 3 de las enfermas mostraron lesiones vasculíticas, glomérulos esclerosados e intensa fibrosis intersticial, claramente relacionable con la disminución del tamaño renal. Tres de las cinco tuvieron al menos un episodio de hemorragia pulmonar, y dos fallecieron como consecuencia de complicaciones infecciosas. También tres de las 5 evolucionaron a enfermedad renal terminal, precisando hemodiálisis, mientras que las otras dos se controlaron con tratamiento inmunosupresor. De interés específico, dos de ellas habían sido diagnosticadas de nefroangioesclerosis, y presentaron su primer episodio de hemorragia pulmonar estando ya en programa de hemodiálisis; esta hemorragia motivó la petición de ANCA.

Los casos que presentamos llaman la atención por la coincidencia de pequeño tamaño renal y vasculitis ANCA positiva. Este dato difiere de lo que se suele esperar como presentación usual de esta patología, con tamaño renal normal o incluso aumentado debido a reacción inflamatoria. La vasculitis renal tiene habitualmente una evolución rápidamente progresiva, pero es evidente que a veces cursa de una manera más tórpida, con deterioro lento de la función renal y con pobre expresión en análisis de orina (mínima proteinuria, microhematuria que inicialmente pasan desapercibidas)¹. Recientemente, Falk y cols., han llamado la atención sobre la posibilidad de evolución por brotes de una vasculitis, con lesiones glomerulares progresivas, que pueden tener expresión clínica tardía, cuando más de mitad de los glomérulos estén ya afectados, por lo que nunca se debería considerar «leve» una glomerulonefritis que evoluciona a IRC². Clínicamente, si la evolución es lenta, los episodios de necrosis focal se resuelven con cicatrización-esclerosis glomerular, añadiendo nuevas lesiones con cada brote, lo que

podría explicar la disminución de tamaño renal.

Entre los pacientes en sustitución renal por enfermedad no filiada, con riñones disminuidos de tamaño al inicio, es posible que algunos catalogados como nefroangioesclerosis tengan ANCA positivos, y vasculitis con escasa expresión clínica, siendo susceptibles de presentar como complicación episodios de hemorragia pulmonar estando en programa de hemodiálisis. En este contexto, el disponer en todos los casos de diagnóstico incierto de al menos una determinación de ANCA sería mandatorio, y rentable, para evitar fallos diagnósticos de notables consecuencias.

1. Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Glomerulopatías primarias. En: Brenner & Rector's. El riñón. Tratado de Nefrología, Madrid: Elsevier España, 7ª ed, pp. 1344, 2005.
2. Falk RJ, Hoffman GS. Controversies in small vessels vasculitis—comparing the rheumatology and nephrology views. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 1-9.

S. Alexandru, A. García-Pérez, J. Gómez* y C. Caramelo
Servicios de Nefrología y Medicina Interna*.
Fundación Jiménez Díaz-Capio. Universidad Autónoma. Madrid.

Correspondencia: Dras. S. Alexandru/A. García Pérez. salexandru@fjd.es/lagarciap@senefro.org. Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz/Hospital de Valdemoro-Capio.

Calcifilaxis severa en paciente en diálisis, trasplantado hepático e hipocalcemia de larga evolución

Nefrología 2008; 28 (2) 226-227

Sr. Director: Referimos el caso de un varón de 65 años, trasplantado hepático en 1996, tratado con prednisona, micofenolato y ciclosporina. Presentó rechazo temprano del injerto tratado con pulsos de metilprednisolona e insuficiencia renal aguda por nefrotoxicidad por ciclosporina, precisando inicio de hemodiálisis en julio 2002. Otros diagnósticos: diabetes mellitus tipo 2, miocardiopatía dilatada y fibrilación auricular (anticoagulado con acenocumarol). Debido a hipocalcemia severa recibió carbonato cálcico (hasta 12 g/día) y calcitriol oral

(1 mcg/día). Mantuvo cifras de PTHi entre 100-250 pg/ml y producto calcio-fósforo inferior a 50.

En diciembre 2002, presentó lesiones cutáneas bilaterales en pantorrillas, dolorosas, de pequeño diámetro. Algunas de aspecto equimótico y otras erosionadas recubiertas de escara necrótica, de bordes violáceos. Pulsos periféricos conservados. Preciso opiáceos para control del dolor y antibioterapia tópica. Ingresó en enero 2003 por inestabilidad hemodinámica durante la sesión de diálisis, fiebre, anemia y progresión de las lesiones con mayor grado de necrosis y sobreinfección.

Datos analíticos: 1.900 leucocitos/mm³, hemoglobina 6,7 g/dl, calcio 7 mg/dl, fosfato 3,5 mg/dl, PTHi 72,5 pg/ml, albúmina 2,6 g/dl, PCR 13,9 mg/l. Serología vírica y estudio inmunológico (ANA, ANCA) negativos. Hemocultivos y antigenemia positiva para *Cryptococcus neoformans*.

Radiografía abdominal: múltiples calcificaciones vasculares. Biopsia cutánea: calcificación en capa media de arteriolas y arterias de la dermis, vasos trombosados, necrosis del pániculo adiposo; sugerente de calcifilaxis.

La evolución fue tórpida a pesar del tratamiento antibiótico de amplio espectro, fluconazol intravenoso, disminución paulatina de micofenolato y desbridamiento quirúrgico de las lesiones. Falleciendo por shock séptico.

La AUC es un síndrome clínico de etiología desconocida, caracterizado por áreas de necrosis isquémica y calcificaciones de la capa media de las arteriolas dermo-epidérmicas. Se asocia a pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis o trasplante renal¹. Se han identificado otros factores de riesgo: hiperparatiroidismo, producto calcio-fósforo elevado, hiperfosforemia^{2,4,8}, enfermedad ósea adinámica⁹. Tratamiento prolongado con suplementos de vitamina D, quelantes cálcicos del fósforo, anticoagulantes orales, esteroides, sobrecarga de hierro intravenoso, diabetes mellitus, hipoalbuminemia, déficit de proteína C o S, hiperlipemia, traumatismos locales y VIH^{4,8,10-12}. Es más frecuente en obesos y mujeres⁶.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos: presencia de lesiones características con pulsos periféricos conservados e hiperestesia, a menudo refractaria a analgesia² La confirmación histológica