

Calcifilaxis

DAVID CUCCHIARI¹, VICENTE TORREGROSA²

¹Humanitas Clinical Research Center, Rozzano (Mi),Italia

²Hospital Clinica. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis, también denominada arteriopatía urémica calcificante (CUA), es un síndrome clínico caracterizado por ulceración necrótica de la piel debida a calcificación de la media más fibrosis de la íntima arteriolar y posterior isquemia cutánea por trombosis.

Suele manifestarse en pacientes en terapia sustitutiva renal o con filtrado glomerular bajo, cuya alteración del metabolismo fosfocálcico parece representar la principal causa de esta patología. Sin embargo, otros factores de riesgo concurren en su patogénesis, por lo que puede también manifestarse en pacientes con filtrado glomerular normal o trasplantados, sobre todo con el progresivo aumento en la edad media y de la patología cardiovascular de estos pacientes [\[1\]](#) [\[2\]](#) [\[3\]](#).

Se trata de una patología rara, cuya incidencia real es desconocida, aunque parece que va en aumento, si bien esto podría simplemente reflejar un mejor conocimiento de la patología puesto que existen muchos casos no diagnosticados, y además no todos están adecuadamente recogidos [\[4\]](#). Los datos extrapolados por el registro americano United States Renal Data System (USRDS), estiman que su incidencia anual se sitúa entre 0,01 y 0,05 % de los pacientes en hemodiálisis [\[5\]](#). Más recientemente, un estudio de las unidades de diálisis de Fresenius Medical Care North America reportó una incidencia anual del 0,34 % [\[6\]](#), mientras que el registro alemán refleja una incidencia anual del 0.04% [\[7\]](#). La incidencia en pacientes en diálisis peritoneal es menos conocida, si bien un estudio centrado en este colectivo muestra una incidencia anual del 0.9% [\[8\]](#). Por otro lado, todavía se dispone de menor información sobre la incidencia específica en pacientes con ERC no en diálisis.

Se asocia a una morbi-mortalidad elevada. La morbilidad se debe sobre todo al intenso dolor que provocan las lesiones y los requerimientos de hospitalización. La mortalidad se encuentra entre el 30% y el 80% dependiendo de las comorbilidades y del patrón de afectación cutáneo. En los últimos años parece haber mejorado la mortalidad, sobre todo desde que se conoce mejor la patología, se actúa más rápidamente y se dispone de algunas alternativas de tratamiento. Un reciente estudio muestra una mortalidad a los 6 meses del 50% y al año del 58%, siendo la septicemia la primera causa de ella [\[9\]](#).

PATOGÉNESIS Y FACTORES DE RIESGO

La isquemia y la consiguiente necrosis se producen por oclusión trombótica de las arteriolas cutáneas que han desarrollado un engrosamiento de su pared debido a la calcificación progresiva de la túnica media. Mientras el proceso de trombosis es un evento agudo y coincide con el desarrollo clínico de la patología, el proceso de calcificación lleva un tiempo mucho más largo, en el cual muchos factores de calcificación ectópica se suman para producir dicho engrosamiento de la media a lo largo del tiempo. Estos factores suelen coexistir en el paciente en terapia sustitutiva renal y prácticamente son los mismos que causan la calcificación de las arterias de

gran calibre.

Podríamos agruparlos como factores difícilmente modificables y factores modificables ([Tabla 1](#)). Entre los factores difícilmente modificables se incluyen: tiempo en terapia sustitutiva renal, sexo femenino (postmenopausia), raza caucásica, diabetes e inflamación sistémica [\[7\]](#) [\[9\]](#) [\[10\]](#). Entre los factores modificables más relevantes cabe incluir: obesidad, malnutrición, hiperfosforemia y elevado producto calcio fósforo, uso de dosis elevadas de captadores de fósforo de base cálcica, el tratamiento con análogos de la vitamina D, el hiperparatiroidismo o hipoparatiroidismo, la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K y los estados de hipercoagulabilidad [\[11\]](#).

El sexo femenino, considerado como factor de riesgo podría sugerir que las mujeres, sobre todo post-menopausia, por razones genéticas u hormonales (déficit de estrógenos), presentan una cierta predisposición a un patrón de calcificación ectópica que involucra los vasos más pequeños.

Los análogos de vitamina D, a dosis elevadas, pueden acelerar la calcificación vascular, por un lado al facilitar la diferenciación osteogénica de las células musculares lisas vasculares pero, fundamentalmente, por la elevación de la fosfatemia y calcemia que provocan. Análogos como el paricalcitol o el maxicalcitol parecen ser menos inductores de calcificación [\[12\]](#).

Si bien tradicionalmente el hiperparatiroidismo se ha considerado como un importante factor de riesgo de CUA, también el hipoparatiroidismo se ha asociado más recientemente al desarrollo de calcifilaxis, de hecho, la enfermedad de hueso adinámico se ha relacionado con mayor severidad a calcificaciones vasculares [\[13\]](#). En el registro alemán de calcifilaxis, el 47% de los pacientes reportados tenían niveles de PTH inferiores al rango aconsejado por las guías KDIGO [\[7\]](#).

No hay que olvidar que, el proceso de calcificación de la túnica media no consiste solamente en el depósito pasivo de cristales de calcio, sino que procede del cambio de fenotipo de las células mesenquimales de la pared arterial que se transforman en células de estirpe osteoblástica, las cuales producen y depositan tejido óseo dentro de la túnica media exactamente como si esta fuera hueso. Este es un proceso finamente regulado en el que todos los factores antedichos actúan en contra de los mecanismos que inhiben la calcificación ectópica, como la osteoprotegerina (OPG) y la Matrix G1 Protein (MGP).

La OPG es una proteína soluble, sintetizada, al igual que el RANKL, fundamentalmente por los osteoblastos, aunque también por células estromales y célula endoteliales. Actúa como un receptor señuelo impidiendo la unión del RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$) con su receptor natural el RANK, inhibiendo así la activación mediada por RANK de NF- κ B (factor nuclear kappa B), un factor de transcripción fundamental para la producción de factores de crecimiento, mediadores de inflamación y citoquinas y que juega también un papel esencial para el desarrollo y el recambio fisiológico del tejido óseo. Su inhibición se asocia al desarrollo de hueso hipermineralizado (osteopetrosis), mientras que su hiperactividad se asocia a pérdida de tejido óseo y a depósito ectópico de mineral. De hecho, en modelos animales con déficit de OPG, se observa una extensa calcificación vascular debida a la hiperactividad del eje RANKL-RANK-NF- κ B [\[14\]](#) que también promueve la activación de las proteínas morfogénicas óseas 2 y 4 (BMP2 y BMP4) favoreciendo la transición osteogénica de las células musculares lisas ([Figura 1](#)). En el paciente con enfermedad renal crónica, muchos factores actúan sobre este eje: por ejemplo la PTH, la vitamina D y la inflamación sistémica activan RANKL y NF- κ B [\[15\]](#). La disminución de los niveles séricos de estrógenos se asocia también a una disminuida expresión de OPG [\[16\]](#), lo que podría explicar la referida mayor incidencia de calcifilaxis en las mujeres postmenopausicas. El denosumab, un anticuerpo monoclonal frente al RANKL, se ha mostrado a nivel

experimental capaz de prevenir la calcificación vascular [17], aunque este efecto beneficioso todavía no se ha podido confirmar en la clínica [18].

Por otro lado, la MGP, proteína producida por las células musculares lisas de la pared vascular, previene su transdiferenciación en células de estirpe osteoblástica y además interactúa con los cristales de hidroxapatita previniendo la calcificación [19,20]. Esta proteína se activa con un mecanismo de carboxilación (gamma-glutamyl carboxilasa) dependiente de la vitamina K. La vitamina K previene la calcificación vascular al servir como cofactor de la carboxilación de la proteína MGP, un proceso que convierte la MGP descarboxilada (ucMGP) en MGP carboxilada (cMGP) (Figura 2). Esto explica por qué los antagonistas de la vitamina K, tales como los anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina), favorecen la calcificación ectópica, algo que parece confirmarse en la clínica. Así, un estudio casocontrol mostró una fuerte asociación entre el uso de warfarina y el desarrollo de calcifilaxis, con una odds ratio de 11.4 [21] y en otro estudio caso control, el déficit de vitamina K, conllevaba una disminución de los valores séricos relativos de cMGP que eran significativamente bajos en los pacientes que presentaron calcifilaxis. En este último estudio, cada reducción de 0.1 unidades en la concentración relativa de cMGP se asociaba con un incremento de más de dos veces del riesgo de calcifilaxis [22].

Se ha sugerido que la trombosis del vaso estenosado, que conlleva la aparición aguda del síndrome clínico, puede ser también, a su vez, consecuencia de un estado de hipercoagulabilidad, que puede estar provocado por la deficiencia de proteína C ó S o incluso anticoagulante lúpico [23] [24], o también por episodios hipotensivos, como por ejemplo durante una sesión de hemodiálisis.

En algunos casos, los pacientes refieren traumatismos previos en las zonas de necrosis o, en el caso de los diabéticos, las repetidas inyecciones de insulina en abdomen o parte alta de los muslos [6]. Esto significa que factores puntuales pueden precipitar el cuadro agudo de necrosis cutánea, causando la trombosis de las arteriolas previamente estenosadas a lo largo del tiempo como consecuencia de todos los mecanismos ya mencionados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Generalmente, la CUA suele manifestarse en 2 fases: la primera se presenta con eritemas laminares cutáneos y prurito, la segunda con ulceración y necrosis cutánea muy dolorosa (dolor desproporcionado respecto a la lesión cutánea), aunque ambos tipos de lesiones pueden presentarse simultáneamente. Mientras que el primer tipo de lesión se asocia a una mortalidad del 30%, el segundo conlleva una mortalidad mucho más alta, aproximadamente del 80% [25].

La distribución de las lesiones cutáneas tampoco es homogénea, pudiéndose distinguir dos patrones clásicos de enfermedad (Tabla 2). En el primer patrón, distal, que se presenta en aproximadamente el 90% de los casos, las lesiones aparecen en las extremidades inferiores, especialmente entre tobillo y pantorrilla, aunque también se han descrito casos en dedos, manos e incluso genitales. El segundo tipo de patrón, proximal, es menos frecuente y afecta áreas con mayor tejido adiposo como el tronco, interior de los muslos, nalgas y, en alguna ocasión las mamas. En general, se considera que este patrón tiene un peor pronóstico que el patrón distal. Sin embargo, hay series que reportan tasas de mortalidad similares (distal 70%, proximal 76%) [26].

En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta las patologías que pueden presentarse con un cuadro cutáneo similar [11]. En la (Tabla 3) se agrupan las manifestaciones dermatológicas de las patologías que en un momento dado pudieran presentar algún tipo de confusión, no obstante, la mayoría de ellas se podrán descartar por las diferencias en cuanto a los antecedentes, la historia clínica, el

patrón biológico sanguíneo o en última instancia la histología.

La biopsia cutánea nos ayudará a confirmar el diagnóstico de calcifilaxis. La muestra debería tomarse en los bordes de la lesión para evitar que presente tejido necrótico, ya que esto perjudicaría el diagnóstico, pero por otro lado tampoco muy alejado pues en este caso nos podría dar falsos negativos. Cuando se realiza la biopsia es importante tomar la muestra con una profundidad de al menos 4-5 mm para incluir también la grasa subcutánea en el análisis, de este modo se incluirán más fácilmente las arteriolas afectadas para hacer el diagnóstico. Se ha descrito que, en ocasiones, la biopsia cutánea puede complicarse con sobreinfección o aumento de la zona de necrosis, por tanto, los riesgos y los beneficios de realizarla han de valorarse en cada paciente, especialmente en los que tienen un cuadro clínico muy llamativo que pueda hacerla innecesaria. El patrón anatomopatológico clásico consiste en la calcificación de la túnica media de las arteriolas cutáneas o de la grasa subcutánea, asociada a un importante engrosamiento fibrointimal que disminuye la luz del vaso, objetivándose en algunos vasos la trombosis de la luz residual. La calcificación de la túnica se puede demostrar con la tinción de van Kossa en inmunohistoquímica [27] o puede mostrar un patrón violeta en la coloración con hematoxilina y eosina.

Recientemente se han propuesto unos criterios diagnósticos, que si bien presentan algunas limitaciones, son los únicos que existen. Según éstos criterios el diagnóstico de calcifilaxis puede hacerse si se cumplen los tres criterios clínicos de i) paciente en hemodiálisis o con filtrado glomerular < 15 ml/min/1,73 m²) ii) más de dos úlceras dolorosas y no curables con púrpura dolorosa asociada iii) presentes en el tronco, extremidades o pene. En caso de que haya solamente dos de los criterios anteriormente mencionados, el diagnóstico hay que confirmarlo si hay una biopsia con los signos histológicos de calcifilaxis [26].

Las pruebas de imagen también pueden contribuir al diagnóstico de calcifilaxis. Una radiografía simple de la zona afectada puede demostrar la presencia de calcificaciones de los vasos de medio-pequeño calibre. En un estudio multicéntrico retrospectivo sobre 29 pacientes, la presencia de calcificaciones en forma de red ("net-like pattern") en los tejidos blandos presentó una especificidad muy elevada, alrededor del 90% [26]. La gammagrafía ósea también se ha mostrado cierta utilidad, acumulándose el trazador de forma difusa en las áreas correspondientes a los hallazgos clínicos. También se podría aprovechar para monitorizar el efecto del tratamiento [29]. Una radiografía con técnica de mamografía, debida a su mejor definición gráfica, puede también evidenciar calcificaciones de los pequeños vasos cutáneos y puede ser muy útil en el diagnóstico diferencial de las lesiones [30]. La ecografía, siendo una herramienta barata, fácilmente disponible y segura, puede contribuir al diagnóstico en los pacientes con alta sospecha clínica. En estos casos, la ecografía de las zonas afectadas puede demostrar calcificaciones vasculares en los tejidos subcutáneos como depósitos hiperecogénicos con relativos conos de sombra [30]. Hay también casos donde se ha demostrado con TC de alta resolución la presencia de vasos calcificados de pequeño y medio calibre. Sin embargo, considerando el riesgo para el paciente, el coste y la mayor sensibilidad de la radiografía simple o con técnica de mamografía, no se puede aconsejar su uso rutinario [31].

En definitiva, a día de hoy no hay ninguna prueba de imagen con suficiente especificidad/sensibilidad, aunque quizá la Rx simple con técnica de mamografía es la que parece ofrecer mejores resultados.

MANEJO TERAPÉUTICO.

El tratamiento de la calcifilaxis podríamos articularlo en tres niveles complementarios (Tabla 4). El primero sería el manejo de las lesiones desde el punto de vista médicoquirúrgico, el segundo modificar todos los posibles factores precipitantes de la calcificación ectópica, y el tercero en emplear todas aquellas herramientas que inhiben activamente el proceso de calcificación cutánea.

La limpieza quirúrgica de la herida puede ser el primer paso en el manejo de las lesiones. En dos estudios retrospectivos se ha reflejado que la supervivencia al año de los pacientes que se sometían a desbridamiento era del 60% a los 6 meses y 70% al año, mientras que en los pacientes que no lo realizaban era del 27% a los 6 meses y 50% al año, respectivamente [9] [32].

Las larvas estériles de *Lucilia sericata* se han mostrado de utilidad para el desbridamiento de heridas tales como úlceras no cicatrizantes de pacientes diabéticos, úlceras de presión o úlceras postquirúrgicas. Estas larvas secretan enzimas digestivas que selectivamente disuelven el tejido necrótico, desinfectan la herida y estimulan su cicatrización [33]. Se han empleado con éxito como terapia coadyuvante en las lesiones de calcifilaxis, sobre todo en lesiones con amplias áreas necróticas y paniculitis [34].

También parece razonable intentar obtener un aislamiento microbiológico para pautar una terapia antibiótica específica o, si no es posible, se debería emplear una terapia de amplio espectro con cobertura para los Gram positivos y los anaerobios.

El mecanismo del dolor es poco conocido, pero se cree que es debido tanto a la isquemia como al dolor neuropático secundario a la inflamación nerviosa. El dolor es muy severo y bastante resistente a los opiáceos. No existe ningún estudio controlado que muestre un enfoque analgésico óptimo. La necesidad de una analgesia potente y sin toxicidad requiere drogas que no dependan del funcionalismo renal ni que sean fácilmente dializables. Sin embargo, las series de casos sugieren que un régimen de analgesia que incluya opioides, ketamina y adyuvantes no opioides (por ejemplo, gabapentina o antidepresivos tricíclicos) puede ser eficaz [35]. Ahora bien, quizá el fentanilo, la buprenorfina y la metadona podrían estar más recomendados que los opioides ya que, en pacientes con ERC, se asocian a menor toxicidad. El uso de ketamina tópica u opiáceos tópicos, como los geles con infusión de morfina, puede ofrecer razonable control local del dolor, con efectos secundarios potencialmente menos sistémicos, pero esto aún está muy poco estudiado.

Se ha reportado que el uso de la cámara hiperbárica puede favorecer la recuperación de las lesiones necróticas, así como suele pasar en los grandes quemados, también favoreciendo la proliferación de fibroblastos, de colágeno y la angiogénesis [36].

El segundo paso, y teniendo en cuenta que muchos de los factores que producen la calcifilaxis son reversibles, es mandatorio modificarlos con el objetivo de intentar frenar el proceso de calcificación. Sobre el metabolismo calciofosforo, por ejemplo, será determinante evitar la hipercalcemia y la hiperfosforemia. Entonces, según los casos, hará falta suspender el tratamiento con análogos de vitamina D y/o agonistas selectivos del VDR y emplear captadores del fósforo, evitando cuidadosamente los que son de base cálcica.

En el caso de pacientes en programa de diálisis, el aumento de la dosis de diálisis es también importante para aumentar el aclaramiento del fosforo y de las toxinas urémicas.

Por lo que concierne al hiper o hipoparatiroidismo, se aconseja intentar alcanzar los valores sugeridos por las Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología [37] que para el paciente en diálisis contempla valores de PTHi entre 150-300 pg/ml siendo aceptable hasta 500 pg/ml. No hay que olvidar que tanto la enfermedad ósea de bajo remodelado como la de alto remodelado se asocian a calcificación ectópica. En caso de hiperparatiroidismo severo, además de tratar la hipocalcemia y la hiperfosforemia, se puede pautar Cinacalcet o incluso plantearse la paratiroidectomía. Se ha visto que el manejo con Cinacalcet de pacientes afectados de hiperparatiroidismo secundario podría disminuir el número de calcifilaxis [38]. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario severo, la paratiroidectomía subtotal, comparado con pacientes sin paratiroidectomía, se ha asociado con una supervivencia significativamente mejor tanto a los 6 meses (90% versus 42%) como a los 5 años (53% versus 11%) [9]. En el caso de hipoparatiroidismo, sobretodo se

debería evitar a toda costa la hipercalcemia y la hiperfosforemia.

Como el estado nutricional está asociado al desarrollo de calcifilaxis, es muy importante mantener el mejor estado nutricional posible, incluso si es necesario con añadido de complementos o nutrición parenteral total.

Los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol, warfarina) son probablemente uno de los factores precipitantes de calcifilaxis mejor conocidos. En los pacientes bajo tratamiento con antagonistas de la vitamina K, se debería intentar a toda costa su suspensión y, en caso sea imprescindible la anticoagulación, valorar la conversión a heparina subcutánea o a anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K. Estos últimos presentan el problema de la dificultad en su ajuste de dosis. El Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban (inhibidores del factor Xa) están aprobados en Europa, con la correspondiente disminución de dosis, para pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4. Apixaban y Edoxaban parecen los más recomendables. El Apixaban se elimina un 27% por orina y el Edoxaban un 50%, pero en líneas generales se recomienda una reducción de dosis del 50% para ambos. Para pacientes en diálisis se han comunicado experiencias positivas con Apixaban 2,5 mg cada 12 horas y con Rivaroxaban 10 mg cada 24 horas. Con las otras alternativas o a mayores dosis existe un considerable riesgo de hemorragia [39].

En el tercer nivel incluiremos las herramientas que nos puedan ayudar a mejorar/inhibir el proceso de calcificación.

La administración de tiosulfato sódico es probablemente la medida off-label más común para tratar la calcifilaxis. Su mecanismo de acción se basa en la capacidad de formar complejos solubles con muchos metales y minerales, además de un posible efecto vasodilatador, antioxidante y directamente inhibidor del proceso de calcificación [11]. En el estudio retrospectivo más amplio sobre 172 pacientes en hemodiálisis con calcifilaxis, se ha observado una recuperación total o mejoría en un 70% del total de pacientes tratados [40]. La dosificación más ampliamente aceptada es la de 25 g (100 mL de solución al 25%) endovenosos 3 veces por semana (después de cada sesión de hemodiálisis). En la actualidad está en fase de reclutamiento un ensayo clínico multicéntrico randomizado de tiosulfato sódico versus placebo en pacientes con calcifilaxis.

Otros fármacos que se han demostrado eficaces en el tratamiento de la calcifilaxis son los bifosfonatos, que poseen acción inhibidora de la calcificación a través de su enlace a los cristales de hidroxapatita. En un estudio retrospectivo, 11 pacientes consecutivos tratados con bifosfonatos en el periodo 2002-2010 obtuvieron todos una restitutio ad integrum [41]. Por supuesto, hay que sopesar la eficacia de este tratamiento frente al riesgo de inducir una enfermedad de hueso adinámico en pacientes con enfermedad renal terminal. Sin embargo, teniendo en cuenta la mortalidad asociada a la calcifilaxis, la relación riesgo/beneficio juega sin duda a favor del uso de bifosfonatos. Nuestro esquema de tratamiento actual es de administración de 60 mg de Pamidronato endovenoso (en 100 mL de suero fisiológico a pasar durante la última hora de diálisis), dosis que se repite a los 15 días y al mes. En caso de ausencia de completa restitución de las lesiones proponemos una nueva dosis de 60 mg a los tres meses.

Actualmente se encuentra en fase de desarrollo, como alternativa de tratamiento para la calcifilaxis en pacientes en hemodialisis, el SNF472 que es una formulación intravenosa de mioinositol hexafosfato (IP6). El SNF472 inhibe selectivamente la formación y crecimiento de los cristales de hidroxapatita y por tanto la calcificación vascular. En ensayo fase 2 se ha mostrado eficaz en revertir las lesiones de calcifilaxis [42].

CONCLUSIONES

En resumen, la calcifilaxis es una enfermedad rara que afecta sobre todo a los pacientes con ERC en diálisis y es debida a la calcificación progresiva y crónica de los vasos de pequeño calibre seguida por trombosis súbita de los mismos. Los factores de riesgo más asociados a su desarrollo son el tiempo en terapia renal sustitutiva, las alteraciones del metabolismo calciofosforo, el sexo femenino, la obesidad y el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. La técnica diagnóstica más fiable es la biopsia cutánea, aunque a menudo la presentación clínica puede ser suficiente para hacer el diagnóstico. El inicio de un rápido tratamiento es fundamental para prevenir la progresión de las lesiones y su sobreinfección. La limpieza quirúrgica de las heridas, la antibioterapia, la eliminación de los factores precipitantes de la calcificación ectópica y la administración de fármacos como el tiosulfato sódico o los bifosfonatos, son las opciones terapéuticas actuales para su manejo.

Para mejorar el conocimiento de la calcifilaxis en la actualidad existen varios registros internacionales, y concretamente en España el registro de la sociedad española de nefrología. Es fundamental que, cuando se diagnostica un paciente, se introduzcan los datos en el registro, pues es la única manera de poder realizar estudios con muestras de mayor tamaño.

CONCEPTOS CLAVES:

- La calcifilaxis, también conocida como arteriopatía urémica calcificante, es una patología rara que afecta principalmente a los pacientes con enfermedad renal crónica, sobre todo en diálisis. La incidencia, aunque poco conocida, parece en aumento.
- Se trata de un síndrome clínico caracterizado típicamente por ulceración necrótica de la piel debida a calcificación de la media más fibrosis de la intima arteriolar y posterior isquemia cutánea por trombosis.
- En su patogénesis, concurren muchos factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de calcificaciones ectópicas en la pared de los vasos de pequeño calibre a nivel de la piel o del tejido subcutáneo.
- Factores de riesgo modificables son la obesidad o la malnutrición, el producto CaxP elevado, sobre todo la hiperfosforemia, dosis elevadas de captadores de fósforo de base cálcica o de análogos de vitamina D, la hipercoagulabilidad y sobre todos ellos, el uso de antagonistas de la vitamina K.
- Se suele manifestar en dos fases, la primera con eritemas laminares cutáneas y prurito y la segunda con ulceración y necrosis cutánea muy dolorosa. Esta última presenta alta tasa de mortalidad.
- La distribución puede ser proximal (áreas con mayor tejido adiposo) o distal, siendo esta última la más frecuente y la de mejor pronóstico.
- El diagnóstico es principalmente clínico, si bien el papel de la biopsia cutánea es muy importante, sobre todo en los casos dudosos.
- Las alternativas terapéuticas incluyen el manejo de las lesiones desde el punto de vista médicoquirúrgico, modificar todos los posibles factores precipitantes de la calcificación y emplear herramientas que inhiban activamente el proceso de calcificación cutánea como el tiosulfato sódico o los bifosfonatos.

Tablas

Tabla 1.

Factores difícilmente modificables	Factores modificables
Tiempo en terapia sustitutiva renal	Obesidad / Malnutrición
Sexo femenino (post-menopausia)	Hiperfosforemia. CaxP elevado
Raza caucásica	Dosis elevadas captadores de P de base cálcica
Diabetes	Dosis elevadas análogos vit. D
Inflamación	Hiperparatiroidismo / Hipoparatiroidismo
	Hipercoagulabilidad (déficit proteína C ó S)
	Antagonistas vit. K

Factores de riesgo asociados al desarrollo de CUA (arteriopatía uremica calcificante) en el paciente con ERC

Tabla 2.

<p>2 fases:</p> <p>1ª Eritemas laminares cutáneos + Prurito (mortalidad aprox 30%)</p> <p>2ª Ulceración y necrosis cutánea muy dolorosa (mortalidad aprox 80%)</p> <p>Se pueden presentar simultáneamente en diferentes lesiones</p> <p>2 patrones de distribución:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Distal (sobre todo extremidades inferiores (mortalidad 20-25 %) - Proximal (tronco, interior muslos, nalgas) (mortalidad 60-65%)
--

Manifestaciones clínicas de la CUA

Tabla 3.

Patologías	Lesiones dérmicas
Purpura fulminans (CID,PTT)	Inicio distal, progresa proximalmente
Aterotrombosis	Ulceras secas en extremidades. Hipoperfusión
Patología arterial periférica	
Síndrome antifosfolípido	Necrosis extensa. Muy excepcional
Vasculitis	Afectación multisistémica
Crioglobulinemia	Afectación petequiral y equimosis distal o latero-medial
Esclerodermia	Abultamiento y alteración de la pigmentación
Embolismo de colesterol	Livedo reticularis de aparición súbita y bilateral. Se suele asociar gangrena y cianosis
Fascitis necrotizante	Eritema y decoloración púrpura. Frecuentes flictenas
Celulitis	Eritema extenso. Caliente. Frecuente hidropresia
Necrosis cutánea por heparina	En el lugar de inyección, maculas eritematosas o
Necrosis cutánea por warfarina	Area eritematosa. Petequias y equimosis.
	Aparición precoz tras inicio de warfarina
	Posterior gangrena
Ulceras de estasis	Irregulares, húmedas. No livedo
Ulceras traumáticas	Borde irregular. No livedo
Ulceras neuropáticas	En puntos de presión. Lesión necrótica.
	Suele tener un callo circundante

Diagnóstico diferencial de las lesiones de CUA

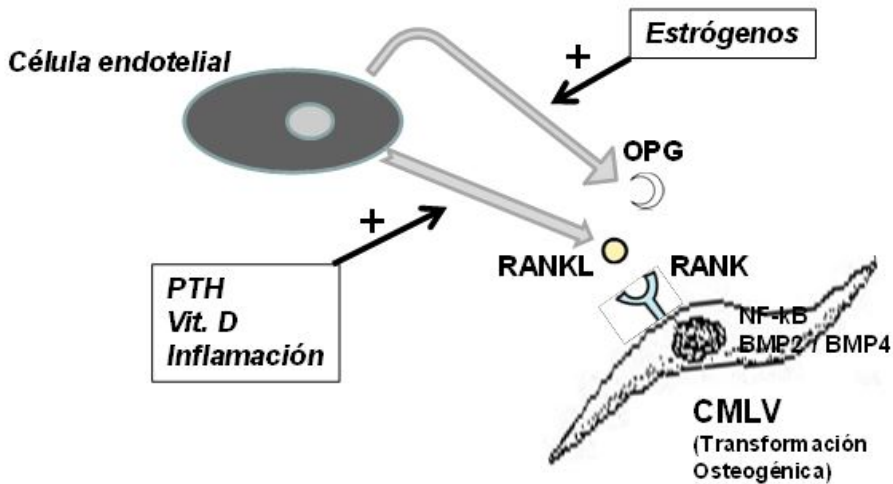
Tabla 4.

Manejo de las lesiones	Limpieza quirúrgica
	Larvas estériles
	Antibioterapia
	Analgesia
	Cámara hiperbárica
Modificar factores precipitantes	Evitar captores de base cálcica
	Evitar análogos vit. D
	Aumentar dosis de diálisis
	Normalizar PTH (Cinacalcet / Paratiroidectomía)
	Mejorar estado nutricional
	Evitar antagonistas vit. K
Inhibir el proceso de calcificación	Tiosulfato Na
	Bifosfonatos
	SNF472

Posibles alternativas de tratamiento de la CUA en el paciente con ERC

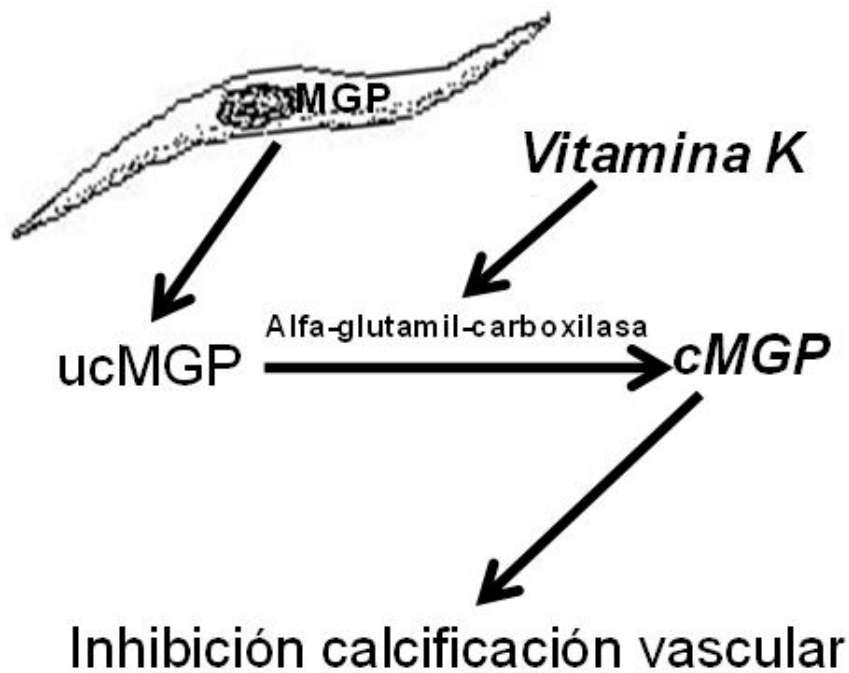
Imágenes

Figura 1.



Esquema eje OPG-RANKL-RANK y calcificación vascular OPG: Osteoprotegerina, RANKL:ligando del receptor activador de NF-kB, RANK:receptor activador de NF-kB, CMLV: Célula de músculo liso vascular; NFkB: Factor nuclear kappaB; BMP: proteína morfogénica ósea

Figura 2.



Esquema efecto de la vitamina K sobre la matriz de proteína GLA ucMGP: matriz de proteína GLA descarboxilada; cMGP: matriz de proteína GLA carboxilada

Referencias Bibliográficas

1. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Jul;3(4):1139-43. [\[Pubmed\]](#)
2. Swanson AM, Desai SR, Jackson JD, Andea AA, Hughey LC. Calciphylaxis associated with chronic inflammatory conditions, immunosuppression therapy, and normal renal function: a report of 2 cases. Arch Dermatol. 2009;145(6):723-5.
3. Fernandez M, Morales E, Gutierrez E, Polanco N, Hernandez E, Merida E, et al. Calciphylaxis: beyond CKD-MBD. Nefrología 2017;37:501-07. [\[Pubmed\]](#)
4. Brandenburg VM, Evenepoel P, Floege J, Goldsmith D, Kramann R, Massy Z et al. Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis? Nephrol Dial Transplant. 2016 Aug;31(8):1211-9. [\[Pubmed\]](#)
5. Nigwekar SU, Solid CA, Ankers E, Malhotra R, Eggert W, Turchin A et al. Quantifying a rare disease in administrative data: the example of calciphylaxis. J Gen Intern Med. 2014 Aug;29 Suppl 3:S724-31. [\[Pubmed\]](#)
6. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. J Am Soc Nephrol 2016;27:3421-29. [\[Pubmed\]](#)
- 7.

- Brandenburg VM, Kramann R, Royhe H, et al. Calcific uremic arteriolopathy (calciophylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:126-32.
8. Zhang Y, Corapi KM, Luongo M, et al. Calciophylaxis in peritoneal dialysis patients: a single center cohort study. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:235-41. [\[Pubmed\]](#)
9. McCarthy JT, el-Azhary RA, Patzelt MT, et al. Survival, risk factors and effect of treatment on 101 patients with calciophylaxis. *Mayo Clinic Proc* 2016;91:1384-94.
10. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriolopathy: pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3(2):109-21. [\[Pubmed\]](#)
11. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA et al. Calciophylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jul;66(1):133-46. [\[Pubmed\]](#)
12. Rodriguez M, Martinez-Moreno JM, Rodriguez-Ortiz ME, Muñón-Casteñeda JR, Almaden Y. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press res* 2011;34:261-68. [\[Pubmed\]](#)
13. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jul;15(7):1943-51.
14. Bucay N, Sarosi I, Dunstain CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8. [\[Pubmed\]](#)
15. Weenig RH. Pathogenesis of calciophylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):458-71.
16. Mozzanega B, Gizzo S, Bernardi D, Salmaso L, Patrelli TS, Mioni R et al. Cyclic variations of bone resorption mediators and markers in the different phases of the menstrual cycle. *J Bone Miner Metab* 2013;31(4):461-7. [\[Pubmed\]](#)
17. Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol* 2009;175:473-78.
18. Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in post-menopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *J Bone Miner Res* 2014;29:450-57. [\[Pubmed\]](#)
19. Roy ME, Nishimoto SK. Matrix Gla protein binding to hydroxyapatite is dependent on the ionic environment: calcium enhances binding affinity but phosphate and magnesium decrease

- affinity. *Bone*. 2002 Aug;31(2):296-302. [\[Pubmed\]](#)
20. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1504-10. [\[Pubmed\]](#)
21. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y; Japanese Calciphylaxis Study Group.. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Apr;27(4):1580-4. [\[Pubmed\]](#)
22. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:
23. Harris RJ and Cropley TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literatura. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:405-12. [\[Pubmed\]](#)
24. Dobry AS, Ko LN, StJohn J, et al. Association between hypercoagulable conditions and calciphylaxis in patients with renal disease. *JAMA Dermatol*. on line december 13,2017. [\[Pubmed\]](#)
25. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int*. 2002 Jun;61(6):2210-7. [\[Pubmed\]](#)
26. Hayashi M. Calciphylaxis: diagnosis and clinical features. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(4):498-503. [\[Pubmed\]](#)
27. Magro CM, Simman R, Jackson S. Calciphylaxis: a review. *J Am Col Certif Wound Spec*. 2011 Mar 27;2(4):66-72.
28. Shmidt E, Murthy NS, Knudsen JM, Weenig RH, Jacobs MA, Starnes AM et al. Net-like pattern of calcification on plain soft-tissue radiographs in patients with calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1296-301. [\[Pubmed\]](#)
29. Paul S, Rabito CA, Vedak P, Nigwekar SU, Kroshinsky D. The Role of Bone Scintigraphy in the Diagnosis of Calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2017 Jan 1;153(1):101-103. [\[Pubmed\]](#)
30. Bonchak JG, Parl KK, Vethanayagamon T, Sheikh MM, Winterfield LS. Calciphylaxis: a case series and the role of radiology in diagnosis. *Int J Dermatol* 2016;55:e275-e279.
31. Bleibel W, Hazar B, Herman R. A case report comparing various radiological tests in the diagnosis of calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 2006;48(4):659-61. [\[Pubmed\]](#)
32. Weening RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: Natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):569-79. [\[Pubmed\]](#)
- 33.

- Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infectious Dis* 2014;25:32-37. [\[Pubmed\]](#)
34. Picazo M, Bover J, de la Fuente J, Sans R, Cuxart M, Matas M. Sterile maggots like coadjuvanted at the local treatment in a patients with proximal Calciphylaxis. *Nefrología* 2005;25:559-62. [\[Pubmed\]](#)
35. Polizzotto MN, Bryan T, Ashby MA, et al. Symptomatic management of calciphylaxis: a case series and review of the literatura. *J Pain Sympt Management* 2006;32:186-90. [\[Pubmed\]](#)
36. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriopathy: a case series. *J Nephrol* 2002;15(6):676-80. [\[Pubmed\]](#)
37. Torregrosa JV, Bover J, Cannata-Andia J, et al, Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia* 2011;31 (supl 1):3-32.
38. Floege J, Kubo Y, Floege A, Chertow GM, Parfrey PS. The effect of Cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:800-7. [\[Pubmed\]](#)
39. Reinecke H, Engelbertz C, Schabitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke* 2013;44:2935-41. [\[Pubmed\]](#)
40. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E Jr. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(7):1162-70. [\[Pubmed\]](#)
41. Torregrosa JV, Sánchez-Escuredo A, Barros X, Blasco M, Campistol JM. Clinical management of calcific uremic arteriopathy before and after therapeutic inclusion of bisphosphonates. *Clin Nephrol.* 2015 Apr;83(4):231-4. [\[Pubmed\]](#)
42. Brandenburg V, Sinha S, Torregrosa JV, et al. Phase 2 Open Label Single Arm Repeat Dose study to assess the effect of SNF472 on wound healing in uraemic calciphylaxis patients. *J Am Soc Nephrol* (2017) 28 (Abstract Supplement): 303.