

Calcifilaxis: complicación grave del síndrome cardio-metabólico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT)

U. Verdalles Guzmán, P. de la Cueva*, E. Verde, S. García de Vinuesa, M. Goicoechea, A. Mosse, J. M. López Gómez y J. Luño

Servicio de Nefrología. *Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Nefrología 2008; 28 (1) 32-36

RESUMEN

La calcifilaxis, caracterizada por la ulceración isquémica de la piel secundaria a la calcificación de las pequeñas arteriolas subcutáneas, es una enfermedad poco frecuente pero con mal pronóstico. Los pacientes con ERCT tienen un riesgo alto de calcificaciones patológicas debido a las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, pero solo un pequeño número desarrollan esta enfermedad. Por ello es lógico pensar que hay otros factores que condicionan el desarrollo de la calcifilaxis. **Métodos:** Con el fin de identificar estos posibles factores implicados en su génesis, hemos analizado de forma retrospectiva las características de los 8 pacientes con ERCT que presentaron calcifilaxis en nuestro hospital entre de enero 2001 a diciembre 2006. **Resultados:** Los 8 pacientes eran mujeres con edad media de $68,5 \pm 6,7$ años. Todas presentaban ERCT en hemodiálisis periódica (HD) y en 6 casos la calcifilaxis apareció en los primeros 4 meses del inicio del tratamiento con HD. Seis de las pacientes eran diabéticas tipo 2 y todas eran obesas ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), 3 con obesidad grado 4 o mórbida. Todas cumplían criterios de síndrome metabólico (APT III), habían sido hipertensas mal controladas y en un 75% de los casos recibían tratamiento con anticoagulantes cumarínicos por distintas causas. No presentaban alteraciones severas del metabolismo calcio-fósforo: todas tenían un producto $\text{Ca} \times \text{P} < 55$. En todos los casos se controló estrictamente la Presión arterial (PA) con el tratamiento con HD manteniendo cifras medias de PA de $98,3 \pm 22,7/60 \pm 18,29 \text{ mmHg}$ en el momento de la aparición de los síntomas. La mayoría de las pacientes (7/8), presentaron las lesiones a nivel proximal en las zonas con mayor depósito de grasa como muslos y abdomen. El estudio histológico de las lesiones en todos los casos demostró calcificación de pequeñas arteriolas subcutáneas asociada a paniculitis y trombosis de pequeños vasos. La evolución clínica fue mala ya que siete de las ocho pacientes murieron como consecuencia de una sepsis de origen cutáneo. La exéresis quirúrgica de los nódulos no modificó la mala evolución. **En conclusión:** La paniculitis calcificante en pacientes con ERCT es una enfermedad rara pero de mal pronóstico y elevada mortalidad. El sexo mujer, la obesidad asociada a Diabetes y Síndrome metabólico, el tratamiento anticoagulante y el excesivo control

de la presión arterial al inicio del tratamiento con HD pueden favorecer su aparición incluso en ausencia de alteraciones relevantes del metabolismo Ca-P-PTH. Debido a la epidemia actual de DM, obesidad y síndrome metabólico es de esperar que el número de pacientes con estas características que desarrollen ERCT y calcifilaxis vaya en aumento.

Palabras clave: Calcifilaxis. Obesidad. Síndrome metabólico. Enfermedad renal crónica terminal.

SUMMARY

Calciphylaxis characterized by ischemic skin ulceration due to subcutaneous small arterioles calcification, is a rare disease but usually fatal. Disorders of calcium metabolism and vascular calcifications are common in dialysis patients but calciphylaxis prevalence is low in patients with end stage renal disease. So we proposed other emergent factors implicated in calciphylaxis development. **Methods:** We studied retrospective 8 patients who developed calciphylaxis in our service from January 2001 to December 2006. **Results:** All patients were female with mean age at diagnosis 68.5 ± 6.7 years. All patients were receiving hemodialysis therapy and 6 patients had been receiving hemodialysis less than four months. Six patients had diabetes mellitus type II and all patients were obese ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$). All patients had metabolic syndrome (APTIII) with bad control hypertension and 6 (75%) were receiving anticoagulation therapy with warfarin. Patients didn't have severe alterations of calcium metabolism, all had product calcium-phosphorus < 55 . All patients developed low blood pressure at the beginning of dialysis treatment ($98.3 \pm 22.7/60 \pm 18.29 \text{ mmHg}$). 7 patients present proximal lesions in fatty regions like abdomen and thighs. Histopathologic examination reveals calcium deposits in arteriole-sized and small vessels with vascular thrombosis. Prognosis was poor, seven patients died secondary to a sepsis originated in infected cutaneous ulcers. **Conclusions:** calciphylaxis is a disease with poor prognosis and high mortality, without specific treatment actually. Female gender, obesity associated with diabetes mellitus and cardiometabolic syndrome, anticoagulant therapy with warfarin and low blood pressure associated with hemodialysis therapy, are risk factors to develop calciphylaxis, in absence of severe disorders of calcium metabolism. In these patients is important to avoid hypotension episodes during dialysis, dialysis

Correspondencia: Úrsula Verdalles Guzmán.
ursulaverdalles@yahoo.es. HGUGM. Doctor Esquerdo. 28009 Madrid

hypotension appears to be an important risk factor who promotes ischemia of subcutaneous adipose tissue.

Key words: *Calciphylaxis. Obesity. Metabolic syndrome. End chronic kidney disease.*

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxia, también conocida bajo los términos de «síndrome de gangrena urémica», «arteriopatía calcificante urémica» o «paniculitis calcificante», es una enfermedad poco frecuente asociada a la enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Tiene muy mal pronóstico debido a su elevada mortalidad. Se caracteriza por la isquemia y necrosis cutánea secundaria a la calcificación, fibrodisplasia de la íntima y trombosis de las pequeñas arteriolas dermoepidérmicas. Su prevalencia está entre 1% y 4% de los pacientes en diálisis¹. A pesar de haber sido descrita por primera vez por Seyle en 1962², en la actualidad la etiopatogenia de este síndrome no está clara. Los pacientes con ERCT tiene un riesgo aumentado de calcificaciones vasculares patológicas asociadas a las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, pero solo un pequeño número desarrollan esta trágica enfermedad. Por ello es lógico pensar que hay otros factores implicados en el desarrollo de la calcifilaxia. Con el fin de identificar estos factores realizamos este estudio, en el que analizamos las características de los pacientes que desarrollaron esta enfermedad en nuestro hospital en los últimos seis años.

PACIENTES Y MÉTODOS

Presentamos 8 pacientes en hemodiálisis (HD) con calcifilaxia que fueron diagnosticadas mediante biopsia cutánea en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre enero 2001 y diciembre 2006. Las biopsias fueron revisadas por un dermatólogo con experiencia en esta área, que comprobó en todos los casos las características propias de esta enfermedad, como son los depósitos de calcio en arteriolas y pequeños vasos asociados a fibrosis endovascular y trombosis. Las muestras histológicas fueron estudiadas con técnicas de microscopía óptica y tinciones de hematoxilina-eosina y técnicas argénticas.

Se recogieron datos de cada paciente en relación con parámetros antropométricos, etiología de la ERCT, tiempo en diálisis, factores de riesgo cardiovascular, parámetros del metabolismo calcio-fósforo y PTH, marcadores de inflamación, localización y tipo de lesiones, medicaciones utilizadas antes del desarrollo de la enfermedad, tratamientos para la calcifilaxia, supervivencia, causa de la muerte.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Las características de los pacientes estudiados se describen en la tabla I.

Todos los pacientes estudiados eran mujeres en HD con un rango de edad comprendido entre los 60 y 79 años. En 5 pacientes la calcifilaxia apareció en los cuatro primeros meses

Tabla I.

| | |
|---|-----------------|
| EDAD | 68,5 ± 6,7 años |
| ETIOLOGÍA DE LA ERCT | |
| Diabetes Mellitus n (%) | 6 (75%) |
| Vascular n (%) | 1 (12,5%) |
| No filiada n (%) | 1 (12,5%) |
| IMC (kg/m ² n) | 37,6 ± 5,3 |
| TIEMPO MEDIO EN HEMODIÁLISIS ANTES DEL DIAGNÓSTICO | 32,5 ± 44 meses |
| Tiempo en diálisis < 4 meses n (%) | 5 (62%) |
| MEDICACIONES UTILIZADAS ANTES DEL DIAGNÓSTICO n (%) | |
| Warfarina | 6 (75%) |
| Calcitriol oral | 6 (75%) |
| Suplementos carbonato cálcico | 3 (37,5%) |
| Captadores del fósforo | 3 (37,5%) |
| Corticoides sistémicos | 1 (12,5%) |
| SÍNDROME METABÓLICO (≥ 3 criterios APTIII) n (%) | 8 (100%) |
| HTA | 7 (87,5) |
| Triglicéridos >150 mg/dl | 7 (87,5%) |
| HDL-Colesterol < 50 mg/dl | 5 (62,5%) |
| Glucemia basal en ayunas >110 mg/dl | 6 (75%) |
| Perímetro cintura > 88 cm | 8 (100%) |
| VALORES MEDIOS DEL LABORATORIO | |
| Calcio mg/dl | 8,7 ± 0,76 |
| Fósforo mg/dl | 4,5 ± 0,79 |
| Producto calcioxfósforo mg ² /dl ² | 39,6 ± 6,9 |
| < 55 mg ² /dl ² n (%) | 8 (100%) |
| PTH n (pg/ml) | 644 ± 535 |
| -< 300 pg/ml (%) | 3 (37,5%) |
| -> 300 pg/ml (%) | 5 (62,5%) |
| Albúmina mg/dl | 2,1 ± 0,34 |
| PCR | 5,5 ± 1,7 |
| PA MEDIA (en los dos meses previos al desarrollo de las lesiones) | |
| PAS mmHg | 98,3 ± 22,7 |
| PAD mmHg | 60 ± 18,29 |

tras iniciar el tratamiento con hemodiálisis. Ninguna de las pacientes había recibido un trasplante renal previamente. Todas presentaban obesidad en distintos grados, 4 tenían obesidad grado 2, 1 grado 3 y 3 obesidad grado 4 ó mórbida. Todas las pacientes cumplían los criterios de síndrome metabólico según la ATPIII³ (definido por la presentación simultánea de 3 o más de los siguientes criterios: hipertensión (HTA), triglicéridos > 150 mg/dl, HDL- colesterol < 50 mg/dl, glucemia basal > 110 mg/dl y perímetro de la cintura > 88 cm en mujeres). Hay que destacar que a pesar de los antecedentes de HTA mal controlada en todas las pacientes, se controló de forma estricta la presión arterial (PA) con el tratamiento con HD y presentaban de media en los dos meses previos al diagnóstico de la enfermedad PAS 98,3 ± 22,7 y PAD 60 ± 18,2 mmHg. Este marcado descenso en las cifras medias de PA se produjo tras el ajuste del peso seco en HD, y se mantuvo a pesar de que se retiraron los fármacos antihipertensivos en todas las pacientes. Seis pacientes se encontraban en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos, en 4 casos por fibrilación auricular crónica, en 1 por válvula protésica y en otro por trombosis de la cava superior. Una de las ocho pacientes se encontraba en tratamiento con esteroides (Predni-

originales

sona 10 mg/día) para tratamiento de una artritis reumatoide. En todos los casos el producto calcioxfósforo era $< 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ y tres pacientes presentaban una PTH $< 300 \text{ pg/ml}$. Seis pacientes recibían tratamiento con calcitriol oral (dosis entre 0,25 y 0,50 mcg tres veces en semana), 3 con suplementos de carbonato cálcico (entre 1,5 a 3 g al día) y 3 con captadores del fósforo no cálcico (2 pacientes con hidróxido de aluminio y 1 paciente con un Sevelamer). Tres pacientes habían sido paratiroidectomizadas por hiperparatiroidismo severo antes del desarrollo de la enfermedad. En todos los casos los parámetros de inflamación estaban alterados en el momento del diagnóstico, todas las pacientes presentaban niveles séricos de albúmina bajos y de PCR altos.

Características de las lesiones de la piel y presentación clínica de la enfermedad

En todas las pacientes las lesiones comenzaron como nódulos y placas eritemato-violáceas induradas muy dolorosas (fig. 1). En los días siguientes estas lesiones aumentaban de tamaño y se ulceraban, produciendo lesiones necróticas (fig. 2). En 7 de las 8 pacientes estas lesiones presentaban una distribución central característica predominante en zonas de mayor acúmulo adiposo como muslos y abdomen. En una paciente las lesiones aparecieron a nivel distal afectando miembro inferior izquierdo.

A todas las pacientes, se les realizó biopsia cutánea. Las biopsias mostraron los cambios característicos de la calcifilaxis, como son depósito de calcio a nivel de arteriolas y pequeños vasos asociado con fibrosis endovascular (figs. 3 y 4). Las lesiones mostraban necrosis cutánea a distintos niveles (epidérmico, dérmico e hipodérmico) y en la mayor parte de las pacientes (6/8) se objetivó paniculitis y trombosis de pequeños vasos y arteriolas de la unión dermoepidérmica.

La evolución de las pacientes fue muy mala, 7 (87,5%) de ellas murieron en un tiempo medio de 51 ± 21 días desde la aparición de las lesiones, como consecuencia de una sepsis de origen cutáneo. En 5 pacientes, se realizó exéresis quirúrgica o desbridamiento de las lesiones, sin que esto modificara la



Figura 2. Lesiones necróticas en cara interna del muslo derecho.

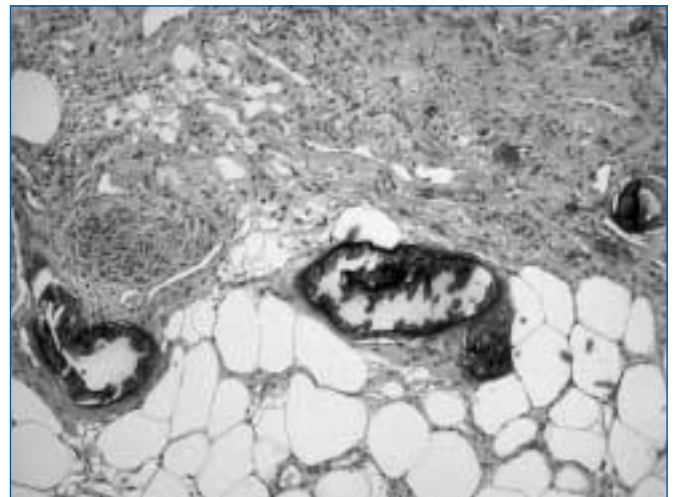


Figura 3. Imagen histológica. Calcificación de las paredes de las arterias de la unión dermoepidérmica junto con infiltrados inflamatorios linfocitarios irregulares en la hipodermis (Hematoxilina/Eosina, X40).



Figura 1. Placa eritemato-violácea en cara externa del muslo.

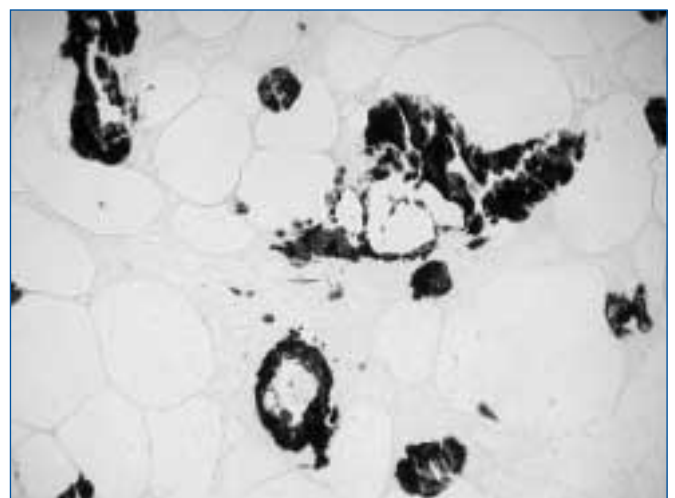


Figura 4. Imagen histológica realizada con técnica argéntica (Von Kossa) en la que se observa el depósito cálcico en las arterias de pequeño tamaño de la hipodermis (X40).

mala evolución. También se suspendieron en el momento del diagnóstico los suplementos de carbonato cálcico y calcitriol, se sustituyó la warfarina por heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y se aumentó el ritmo de diálisis a 6 sesiones/semana de 3 h a 3,5 h/sesión). En una paciente se realizó tratamiento con bifosfonatos (etidronato sódico 200 mg/día), que se suspendió al no objetivarse mejoría del cuadro a los 10 días de tratamiento.

Solo en una paciente que tras el cambio de tratamiento con HBPM, HD diaria y la suspensión de los análogos de la vitamina D las lesiones cutáneas retrocedieron hasta la curación. Esta paciente presentaba obesidad con un IMC de 33 kg/m², DM tipo 2, estaba en tratamiento con warfarina y presentaba alterados los parámetros de inflamación con un PCR 6,4 y albúmina 2,5 mg/dl.

DISCUSIÓN

Las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo son la base para el desarrollo de calcificaciones vasculares patológicas y calcifilaxis. Pero a pesar de que casi todos los pacientes con ERCT presentan estas alteraciones es excepcional el desarrollo de paniculitis calcificante. El objetivo de este estudio es caracterizar al grupo de pacientes que desarrollan calcifilaxis e identificar posibles factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

Todas las pacientes estudiadas presentaban unas características comunes, todas eran mujeres, caucásicas, obesas, cumplían criterios de síndrome metabólico y tras el tratamiento con hemodiálisis, presentaban niveles bajos de PA. El predominio de esta enfermedad en el sexo femenino y raza caucásica ya está descrito en otros estudios⁴.

La relación entre la obesidad, asociada a la presencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico⁵ y la calcifilaxis no está clara, pero parece que está propiciada por el aumento del tejido adiposo subcutáneo y el compromiso de su circulación. En la obesidad aumenta el compartimento subcutáneo por incremento del tejido adiposo a ese nivel. La expansión de este compartimento somete a un aumento de tensión a los septos fibroelásticos que lo atraviesan llevando los vasos sanguíneos que irrigan la piel y tejido subcutáneo. Este sistema vascular de la piel es de baja presión. El aumento de tensión favorece la tracción de los septos fibroelásticos y de los vasos favoreciendo por un lado la calcificación vascular y por otro, lado este aumento de resistencia vascular disminuye el flujo local⁶. Si a los efectos de la obesidad sobre el compromiso de la circulación cutánea le sumamos una disminución de la PA, tal como ocurrió en las pacientes estudiadas tras el inicio del tratamiento con hemodiálisis, se produce una hipoperfusión del tejido subcutáneo que favorece la isquemia de la piel. Este efecto es más llamativo cuando existe calcificación vascular (como ocurre en muchos pacientes con ERCT) ya que los vasos calcificados no pueden dilatarse para incrementar el flujo sanguíneo como respuesta a la hipoperfusión por hipotensión. Este mecanismo puede ser el desencadenante de la calcifilaxis en las pacientes de nuestro estudio, todas obesas e hipertensas mal controladas hasta iniciar el tratamiento con hemodiálisis. Con esta técnica al corregir la sobrecarga de volumen causante de la HTA

se produce una depleción del volumen intravascular, que compromete la perfusión fundamentalmente en sistemas de baja presión o con calcificación vascular⁷. La mayoría de las pacientes presentó las lesiones a nivel proximal, en zonas con gran acúmulo de grasa como abdomen y muslos, lo que apoya esta teoría⁸.

La presentación clínica de la enfermedad fue similar en todas las pacientes, con aparición de nódulos y placas eritemato-violáceas en muslos y abdomen, muy dolorosas, que evolucionaban rápidamente con ulceración y necrosis. Esta forma de presentación central se ha relacionado con una mayor prevalencia de Diabetes Mellitus⁹ y obesidad¹⁰. En un trabajo de Braden¹¹ y cols. destacan un IMC aumentado en pacientes con calcifilaxis central frente a los pacientes con afectación distal (38 kg/m² vs 29,3 kg/m²; P < 0,005).

Otro factor que puede favorecer el desarrollo de esta enfermedad es el tratamiento con anticoagulantes cumarínicos como la warfarina, que favorece la calcificación vascular a través de la inhibición de la γ carboxilación vitamina K dependiente de la proteína de matriz Gla¹² (proteína extracelular que inhibe la calcificación vascular y promueve la formación ósea). En nuestras pacientes había una alta prevalencia de tratamiento con warfarina (6/8 recibían este tratamiento por distintas causas), lo que pudo agravar la calcificación vascular y favorecer la aparición de la enfermedad.

Las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo son menos importantes en los pacientes con lesiones proximales, que en los que tienen afectación distal. Nuestras pacientes no presentaban alteraciones severas del metabolismo calcio-fósforo, todas presentaban un producto calcioxofósforo bien controlado y solo 3 presentaban un hiperparatiroidismo severo (PTH > 1.000 pg/ml). Esto sugiere que las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo son un factor importante de la calcificación vascular de los pacientes con ERCT, pero no son el factor determinante para el desarrollo de paniculitis calcificante.

La calcifilaxis con afectación predominantemente central se ha relacionado con un peor pronóstico y una mayor mortalidad que la distal^{14,8}.

En la histología de las lesiones, se confirmó en todas las pacientes los cambios característicos de la calcifilaxis ya descritos en la literatura, tales como la calcificación de pequeños vasos e hipertrofia endovascular asociado con paniculitis y trombosis¹³.

Actualmente no existe una terapia estándar o universal para el tratamiento de la calcifilaxis. La paratiroidectomía en pacientes que desarrollan calcifilaxis y presentan un hiperparatiroidismo severo puede tener beneficios¹⁴, pero su utilidad es controvertida, ya que en muchos estudios parece no modificar el pronóstico de la enfermedad¹⁵. El desbridamiento quirúrgico o exéresis de las lesiones ha mostrado beneficio en algunas series¹⁶, pero en las pacientes de nuestro estudio la intervención quirúrgica no alteró la mala evolución. En la actualidad se recomienda suspender el tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, aumentar la frecuencia de las diálisis a 5-6 sesiones semanales y disminuir la concentración de calcio del baño de diálisis a 1,5-1 mEq/L¹⁷, pero estas medidas estabilizan las lesiones en un pequeño número de pacientes. También se han empleado medidas encaminadas a mejorar la hipoxia tisular como el tratamiento con oxígeno hiperbárico o

originales

el tratamiento con tiosulfato de sodio¹⁸ (antioxidante capaz de unirse a la enzima óxido nítrico sintetasa, además de actuar como quelante del calcio). Últimamente hay descritos en la literatura, casos de pacientes tratados con bifosfonatos, en los cuales se objetivó regresión de las lesiones tras comenzar tratamiento con etidronato sódico¹⁹. Nosotros empleamos este tratamiento en una de nuestras pacientes sin objetivar mejoría de las lesiones ni aumento en la supervivencia. También hay casos tratados recientemente con cinacalcet²⁰ y buena evolución, pero aun falta experiencia con este tipo de fármacos en el tratamiento de calcifilaxis en la actualidad.

A pesar de los tratamientos actuales, el pronóstico de esta enfermedad continua siendo muy malo con una mortalidad entre el 60-80%. La causa más frecuente de la muerte es la sepsis de origen cutáneo, como ocurrió el 87,5% de muestras pacientes.

En resumen, la calcifilaxis es una enfermedad con muy mal pronóstico y elevada mortalidad, sin un tratamiento específico con eficacia demostrada en la actualidad. El sexo femenino, la obesidad asociada a diabetes y síndrome metabólico, el tratamiento anticoagulante y el excesivo control de la presión arterial al inicio del tratamiento con HD pueden favorecer su aparición incluso en ausencia de alteraciones relevantes del metabolismo mineral. Debido a la epidemia actual de DM, obesidad y síndrome metabólico, es de esperar que el número de pacientes en HD y calcifilaxis vaya en aumento. En estos pacientes con obesidad, DM y síndrome metabólico hay que evitar la hipotensión asociada a la HD ya que puede ser un factor que puede favorecer la isquemia del tejido adiposo subcutáneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angelis M, Wong LL, Myers SA y cols: Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 122: 1083-1089, 1997.
2. Seyle H. Calciphylaxis. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1962.
3. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-97, 2001.
4. Ross CN, Cassidy MDJ, Thompson M, Jones RR, Rees AJ. Proximal cutaneous necrosis associated with small vessel calcification in renal failure. *Q J Med* 289: 443-450, 1991.
5. Hayden MR. Calciphylaxis and the cardiometabolic Syndrome. *JCMS*, winter 2006.
6. Janingan 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* 35: 588-597, 2000.
7. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF y cols. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 32: 384-391, 1998.
8. Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, De la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis* 32: 376-383, 1998.
9. Ruggian JC, Maesaka JK, Fishbane S. Proximal calciphylaxis in tour insulin-requiring diabetic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28: 409-414, 1996.
10. Fischer AH, Morris DJ. Pathogenesis of calciphylaxis: study of three cases with literature review. *Hum Pathol* 26: 1055-1064, 1995.
11. Braden G, Goerd P, Pekow P, O'Shea M, Mulhern J, Sweet S, Slater J, Madden R, Lipkowitz G, Germain M. Calciphylaxis in hemodialysis patients: patient profiles and temporal association with IV iron dextran. *J Am Soc Nephrol* 8: 549A, 1997.
12. Luo G, Ducey P, McKee MD, Piero GJ, Loyer E, Behringer RR y cols. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386: 78-81, 1997.
13. Duth QY, Lim RC, Clarck OH. Calciphylaxis in secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 126: 1218-1219, 1991.
14. Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE, Middendorf DF, Cosío FG. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis. *Surgery* 130: 645-650, 2001.
15. Chan YL, Mahoney JF, Turner JJ, Posen S. The vascular lesions associated with skin necrosis in renal disease. *Br J Dermatol* 109: 85-95, 1983.
16. Weening RH, Sewell LD, Davis MP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis and outcome. *J Am Acad Dermatol* 30: 1-11, 2006.
17. Don BR, Chin AI. A strategy for the treatment of calcific uremia arteriopathy (calciphylaxis) employing a combination of therapies. *Clin Nephrol* 59: 463-470, 2003.
18. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD y cols.: Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 43: 1104-1108, 2003.
19. Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, Adachi M, Coda Y y cols. Successful treatment of a patient with severe calcific uremia arteriopathy by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* 48: 151-154, 2006.
20. Velasco N, MacGregor M, Innes A, MacKay I. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet- and alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Trans* 21: 1999-2004, 2006.