



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Calcifilaxi i el seu tractament

Marina José Garcia Homar

Grau de Bioquímica

Any acadèmic 2015-16

DNI de l'alumne: 43184651-N

Treball tutelat per Miguel David Ferrer Reynés
Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:

Calcificación vascular, Calcifilaxis, tiosulfato de sodio (STS), warfarina

Contenido

1.	Resumen	1
2.	Glosario de términos	2
3.	Introducción.....	3
4.	Objetivo.....	5
5.	Materiales y métodos.....	6
6.	Revisión bibliográfica	8
6.1.	Histopatología	8
6.2.	Diagnóstico.....	9
6.3.	Factores de riesgo.....	11
6.4.	Tratamiento	16
6.5.	Casos clínicos.....	22
7.	Estudios actuales	24
8.	Conclusiones	26
9.	Bibliografía.....	27

1. Resumen

La calcifilaxis, también conocida como arteriopatía urémica calcificante, la cual afecta casi exclusivamente a pacientes con insuficiencia renal y diálisis, se caracteriza por una calcificación vascular en las arterias de pequeño y mediano calibre, con una posterior fibrosis y trombosis desencadenando la formación de úlceras y necrosis cutánea. Se considera una alteración vascular rara, con una elevada tasa de morbi-mortalidad y una prevalencia que oscila entre el 1%-4% de pacientes sometidos a diálisis. Son más propensos de padecerla aquellos pacientes de edad avanzada, sexo femenino, etnia caucásica y enfermos tratados con warfarina.

Los factores de riesgo son diversos, aunque podemos destacar enfermedades de mineralización ósea, condiciones de co-morbilidad, alteraciones en el producto CaxP, y la toma de medicamentos. El diagnóstico se deduce por la anamnesis y examen físico. Las opciones de tratamiento incluyen la vigilancia exhaustiva de la herida así como el control de los niveles de calcio y fósforo en sangre, el tiosulfato de sodio (STS), los bifosfonatos y la terapia de oxígeno hiperbárico.

El objetivo del estudio fue la realización de una búsqueda bibliográfica y redacción sobre el tema de la calcifilaxis. Para ello, se realizó una investigación de diferentes casos clínicos, así como de artículos y revisiones sobre el tema de interés en diferentes fuentes de información y bases de datos; fueron descartados todos aquellos estudios que no cumplían los criterios establecidos.

En conclusión, la calcifilaxis es un trastorno complejo de etiología multifactorial. Su tasa de mortalidad es elevada y el mejor tratamiento es la prevención. Sin embargo, debido a su gran interés en el ámbito científico, se están fomentando en la actualidad estudios y ensayos clínicos con el fin de desarrollar tratamientos innovadores.

2. Glosario de términos

ALP	Fosfatasa alcalina.
BMI	Índice de masa corporal.
BMPs	Proteína morfogénica del hueso.
BFs	Bifosfonatos.
CaRS	Receptores sensibles de calcio.
CMLV	Células de la musculatura lisa vascular.
CUA	Arteriopatía urémica cálcica.
DMII	Diabetes mellitus tipo dos.
ERC	Enfermedad renal crónica.
ESRD	Etapa final de la enfermedad terminal de riñón.
EUT	Enfermedad urémica terminal.
Gla	Gamma-carbosi glutamatos.
Glu	Ácido glutámico.
HD	Hemodiálisis.
MGP	Proteína Matrix Gla.
NFATC ₁	Nuclear factor of activated T-cell, cytoplasmic1.
OPG	Osteoprotegerina.
Pi	Fosfato inorgánico.
PPi	Pirofosfato inorgánico.
PTH	Hormona paratiroidea.
RANK	Receptor activador del factor nuclear κ B.
RANKL	Ligando de RANK.
STS	Tiosulfato de sodio.
TAC	Tomografía axial compuesta.
TOH	Terapia con oxígeno hiperbárico.

3. Introducción

La calcifilaxis, también conocida como arteriopatía urémica cálcica (CUA), es una enfermedad identificada como rara y poco frecuente, pero a su vez bien conocida en la etapa final de la enfermedad terminal de riñón (ESRD) y en pacientes con trasplante renal.

En 1989 se describió por primera vez la sintomatología de la calcifilaxis por Bryant y White pero no fue hasta 1961 cuando gracias a Selye et al.⁽¹⁾ dicha sintomatología recibió el nombre de “calcifilaxis” en semejanza a la unión de las palabras “anafilaxis” y “calcificación”. Selye et al.⁽¹⁾ realizaron más de medio centenar de experimentos en animales centrándose en inducir calcificaciones cutáneas. Su investigación se basó en dos pasos, primero ejecutó un periodo de “sensibilización o agente inductor” añadiendo a una lesión distintos inductores como la hormona paratiroidea (PTH), dosis elevadas de vitamina D activa o altas concentraciones de fósforo y calcio, produciendo así una hiperfosfatemia e hipercalcemia⁽²⁾. Una vez introducido uno de estos inductores, los animales fueron tratados con diversos métodos llamados “provocador o agente desafiante”, tales como la realización de una lesión local, o la introducción de albúmina de huevo o sales metálicas, estimulando así una inflamación y calcificación en casi todos los tejidos y órganos⁽³⁾. A consecuencia de estos experimentos, describió la palabra calcifilaxis o calcificación cutánea en el modelo animal como una deposición precipitada y repentina de calcio en los tejidos blandos; se entiende por tejido blando a los músculos, tejido fibroso, vasos sanguíneos y otros tejidos cuya función es sostener el cuerpo. Selye et al.⁽¹⁾, a raíz de estas investigaciones, reflexionaron que mecanismos similares ocurrían en las personas con enfermedades urémicas y que a su vez, estaban recibiendo un tratamiento de diálisis, produciéndose una inflamación anafiláctica seguida de una deposición de calcio.

Sin embargo, no fue hasta el año 1969 cuando se empezaron a describir casos de calcifilaxis en humanos, el primero de ellos definido por Rees y Cole⁽⁴⁾, quienes observaron que los pacientes con enfermedad urémica terminal (EUT) al recibir una terapia de diálisis, aparte de desarrollar la enfermedad mencionada también padecían una paniculitis con calcificación de los nódulos subcutáneos⁽⁵⁾.

En la actualidad, hay muchos términos literarios que describen el síndrome de calcifilaxis, entre ellos encontramos: “*calcifying paniculitis*”, “*metastatic calcinosis cutis*”, “*cutaneous gangrene with vascular calcification*”, entre otros⁽⁶⁾.

A pesar del gran número de investigaciones y estudios sobre la calcifilaxis, ésta sigue siendo una enfermedad con un alto riesgo de morbi-mortalidad. Esto es debido a su principal característica, la calcificación del tejido vascular y arterias de pequeño y mediano calibre, dando lugar a fibrosis y trombosis ocasionando como resultado necrosis y úlceras de piel, pudiendo producirse un desenlace fatal como la sepsis y muerte del paciente⁽⁷⁾. Esta patología afecta principalmente a aquellos pacientes que padecen

insuficiencia renal, como puede ser la EUT, y, por tanto, están sometidos a diálisis. Sin embargo, otras personas también pueden sufrir calcifilaxis sin que ésta esté relacionada con una alteración de los parámetros renales, si bien su proporción es inferior⁽²⁾.

Debido a dicha magnitud, el trabajo se centrará en el diagnóstico y tratamiento de aquellos pacientes que padecen la calcifilaxis a causa de una alteración renal.

La prevalencia del síndrome es difícil de concretar, pues se puede enmascarar con otros síntomas, pero según diferentes artículos analizados se ha concluido que entre un 1% y un 4% de los pacientes que están sometidos a diálisis pueden desarrollar calcifilaxis⁽⁶⁾. Las alteraciones en el metabolismo mineral de los huesos, el hiperparatiroidismo y terapias con vitamina D son factores que aumentan la propensión a padecer la enfermedad⁽⁷⁾.

La tasa de mortalidad es de un 50% en un año y en global asciende a un 80%; el desencadenante habitual suele ser una sepsis secundaria a la infección cutánea y como consecuencia un fallo multiorgánico y la muerte. Este elevado porcentaje es debido a la dificultad del diagnóstico, que se realiza mediante una combinación de características clínicas e histológicas.

Los tratamientos que existen hoy en día son varios, pero ninguno específico ni 100% efectivo ya que la curación depende de diferentes factores, como la evolución de la lesión y el desencadenamiento de otras patologías. Concurren tratamientos que se pueden aplicar a la mayoría de pacientes como son: diálisis baja en calcio, dieta baja en fosfatos, cuidados paliativos, paratiroidectomía, y algunos más que se verán detalladamente en su apartado correspondiente⁽⁸⁾.

Según diferentes autores^(3,5,9), se hace una distinción entre dos grupos de pacientes dependiendo de la localización de las lesiones. La localización se clasifica en zonas distales (piernas, antebrazos, manos y pies) o en zonas proximales (tronco, muslos y brazos). La tasa de mortalidad es mayor cuando el paciente sufre una lesión en una zona proximal en comparación a una zona distal, pues uno de los tratamientos es la amputación quirúrgica de la necrosis.

Aunque hoy en día no hay una razón científica que lo explique, las mujeres son más propensas a padecer dicha enfermedad en comparación a los hombres, existiendo una relación 3:1, respectivamente. Esta proporción se ha atribuido al mayor depósito de grasa en el tejido subcutáneo que tienen las mujeres en cotejo con los hombres⁽⁷⁾. Por otro lado, no hay una edad óptima a partir de la cual se empiezan a dar los primeros síntomas, se puede desarrollar desde niños recién nacidos hasta personas de edad avanzada⁽⁵⁾.

A pesar de las investigaciones y estudios que se están llevando a cabo, no se conoce con exactitud su patogenia, ni existe un consenso con respecto a enfoques diagnósticos y terapéuticos.

Nuestro trabajo se ha centrado en la realización de una revisión bibliográfica exhaustiva donde se discuten los aspectos clínicos, características patológicas y los diferentes tratamientos que se realizan actualmente.

4. Objetivo

En esta revisión bibliográfica se plantean los siguientes objetivos:

1. Búsqueda bibliográfica sobre la enfermedad de la calcifilaxis y los tratamientos utilizados en la actualidad.
2. Redacción de una revisión bibliográfica sobre dicho tema.

5. Materiales y métodos

Diseño:

En el siguiente trabajo se realizó el estudio de documentos de sociedades científicas dedicadas al estudio de la salud renal como la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N), el *Kidney Institute* (KUMC) y la *International Society of Nephrology* (ISN), así como de revisiones y estudios científicos. Por tanto, reunimos las principales características de trabajos que hacen referencia a la calcifilaxis entre los años 2001-2016.

Estrategia de búsqueda:

En primer lugar se llevó a cabo una búsqueda de artículos, de manera global, en las principales bases de datos disponibles en Internet, concretamente en: Medline, Google Scholar, Elsevier, Biblioteca virtual de la salud, e ISN, así como fuentes de información primaria como puede ser la revista de nefrología, “*American Journal of Nephrology*”.

Para una investigación más detallada realizada en Pubmed se analizaron artículos científicos sin límite de fecha y publicados por diferentes autores tanto de España como en el contexto internacional sobre la calcifilaxis. Esta búsqueda se realizó tanto en español como en inglés. MESH: “*Calciophylaxis*”.

Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones de la literatura científica en la misma base de datos mediante la palabra “*Calciophylaxis*”, con un límite de fecha entre 2001-2016, incluyendo artículos tanto en español como en inglés; recopilando así un total de 79 artículos. Para la localización de casos clínicos se consultó en revistas de nefrología tanto de ámbito nacional como internacional, a través del portal de Elsevier, mediante la siguiente terminología: “*calciophylaxis case reports*”. No se limitó el año de publicación aunque si el idioma a español y/o inglés. Se analizaron además las referencias bibliográficas de los diferentes artículos leídos con el objetivo de encontrar otros estudios de interés para dicho trabajo. Estos artículos fueron encontrados sin dificultad alguna a través de NCBI y Google.

Criterios de inclusión y exclusión:

En la búsqueda de la literatura se aplicó como criterio de inclusión que los estudios estuvieran relacionados con la calcifilaxis y mencionaran algún tipo de tratamiento o bien un diagnóstico referente a la patología. El siguiente criterio de inclusión fue el idioma, español e inglés. Fueron excluidos todos aquellos artículos que no contenían información sobre cómo solventar dicha enfermedad o que su idioma fuera distinto al mencionado en los criterios de inclusión.

Extracción de datos:

Tras la búsqueda inicial se localizaron 1138 artículos en PubMed aunque se excluyeron 179 debido a que no se encontraban en el idioma de inclusión. Finalmente se seleccionaron 50 artículos los cuales se encontraban en acceso libre, incluyendo 10 casos clínicos.

Para proceder a la selección de los artículos y revisiones se leyeron los “*abstracts*” y, si no era suficiente, se procedió a la lectura del artículo completo para decidir si era de nuestro interés.

Análisis de datos:

La información obtenida se organizó en dos grupos: uno hacía referencia a la CUA y el otro a pacientes que padecen dicha enfermedad pero no están sometidos a diálisis. Del conjunto de revisiones y artículos examinados se extrajo, para cada grupo, información de diferentes ámbitos. De los casos clínicos se analizaron el tipo de estudio, sujetos y origen, los resultados y las conclusiones.

Al ser un tema de gran interés en la investigación de hoy en día debido a su predominancia, con una alternancia de 15 días salen nuevos artículos ya sean de nuevos proyectos o de revisiones llevadas a cabo por investigadores de este campo. Como se puede observar en la figura 1, el número de artículos publicados ha aumentado a lo largo de los años, lo cual se puede atribuir a los avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

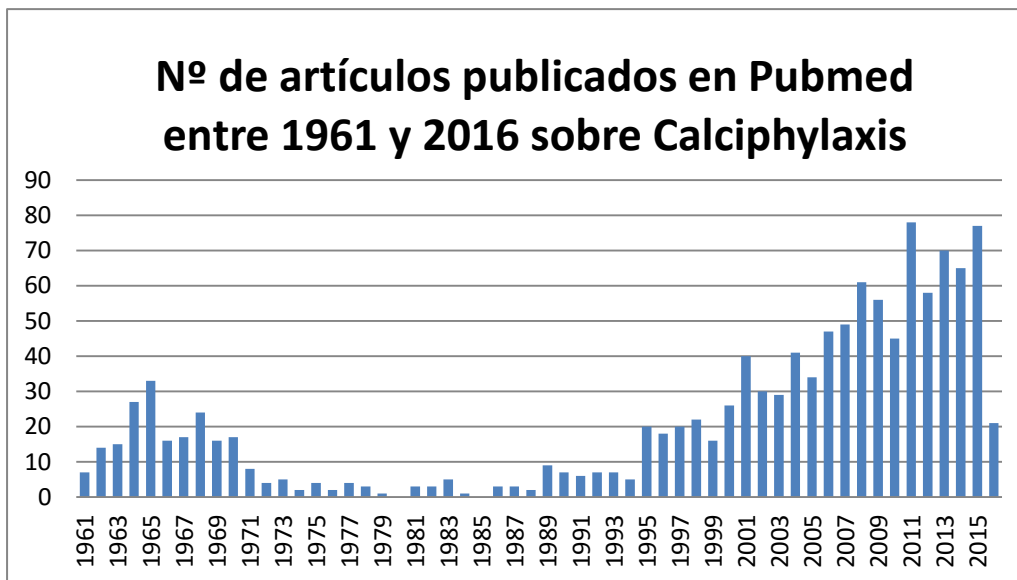


Figura 1 Gráfica representativa del nº de artículos sobre calcifilaxis publicados en Pubmed entre los años 1961-2016

6. Revisión bibliográfica

6.1. Histopatología

La característica más común que se puede observar en la calcifilaxis es la presencia de depósitos de calcio intravasculares, formando así una calcificación, microtrombosis e hiperplasia en la capa media de arterias de pequeño y mediano diámetro de la dermis y en las arteriolas subcutáneas⁽³⁾. Tradicionalmente se ha clasificado como calcificación metastásica, haciendo referencia a la mineralización de los depósitos de calcio y fósforo en tejidos blandos a causa de una alteración en el metabolismo del CaP.

El primer síntoma detectable, y presente en todas las fases de esta patología es la calcificación de la capa media de los vasos sanguíneos. Esta calcificación también es conocida como esclerosis de Mönckerberg. El nombre de clasificación de Mönckerberg se remonta al año 1903, cuando se describe el grado de calcificación de la capa media de las arterias, es decir, el nivel de evolución de la placa aterosclerótica⁽¹⁰⁾. Hoy en día, algunos investigadores aún siguen utilizando esta escala para describir el progreso de la patología.

En la mayoría de los pacientes se puede observar una trombosis en los vasos de las arteriolas a través de la realización de una biopsia. Ésta debe realizarse siempre en profundidad, alcanzando el tejido celular subcutáneo, debido a que mayoritariamente sólo se calcifican los vasos hipodérmicos⁽⁷⁾. Al realizar la biopsia se detectan depósitos de calcio mediante la tinción de Von Kossa o hematoxilina-eosina.

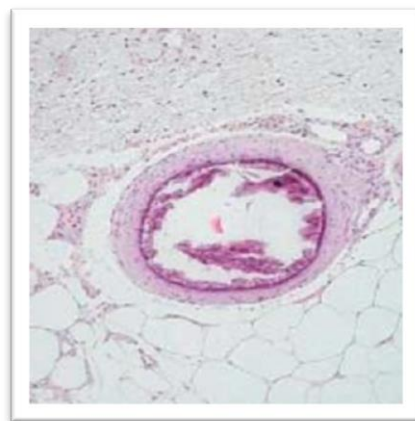


Imagen 1. Biopsia cutánea de un paciente con calcifilaxis. Se puede observar un vaso sanguíneo de calibre medio con calcificación en su capa media⁽⁷⁾

Como consecuencia de la calcificación de los vasos sanguíneos, se acaban produciendo heridas por diferentes procesos bioquímicos y éstas pueden desencadenar en úlceras de diferentes grados.

En este fenómeno también está relacionada la hipoxia tisular, definida como una disminución del oxígeno en un tejido debido a una isquemia. En este caso, la isquemia proviene de la calcificación de los vasos, causando una disminución del flujo sanguíneo, y como

consecuencia puede derivar en necrosis, y muerte del tejido, produciendo un daño irreversible que en ocasiones es mortal.

Las lesiones dan comienzo con la formación de una placa reticular violácea, iniciada en el endotelio de los pequeños vasos sanguíneos del organismo. El evento primario que desencadena el daño celular en el endotelio es desconocido, aunque la hipoxia tisular es uno de los factores involucrados en la modificación del tono vascular.

Frente a una situación inicial de hipoxia, se activa la producción de endotelina por el endotelio vascular. El exceso del péptido altera el equilibrio entre el óxido nítrico y las prostaciclinas, generando así una acción vasoconstrictora. Se establece un círculo vicioso donde, al no resolverse, la isquemia tisular conlleva a mayor vasoconstricción, con liberación de citoquinas pro-inflamatorias y agregación plaquetaria con estímulo de la actividad fibroblástica. Como consecuencia de este proceso se produce una necrosis tisular e inminente ulceración^(11,12).



Imagen 2. Úlcera de piel causada por calcifilaxis⁽¹²⁾.



Imagen 3. Necrosis de piel causada por calcifilaxis⁽¹¹⁾.

6.2 Diagnóstico

Realizar un buen diagnóstico es de suma importancia ya que la calcifilaxis se puede confundir con otras patologías, las cuales tienen un principio de desarrollo de la enfermedad muy parecido y, por tanto, pueden causar síntomas similares. Dichas patologías pueden ser vasculitis sistémica, enfermedad ateroembólica, síndrome antifosfolípidos, necrosis cumarínica y endocarditis infecciosa⁽¹³⁾. Para diferenciarlas se debe hacer un análisis exhaustivo de diferentes parámetros. Algunos de estos parámetros son los niveles séricos de

calcio y fosforo, el producto fosfocálcico (superior a 60 mg/dL), elevados niveles de PTH, urea y creatina⁽¹⁴⁾, Proteína C reactiva, albúmina y proteína S, entre otros⁽⁶⁾.

Por tanto, para confirmar el diagnóstico se tiene que realizar una adecuada anamnesis conjuntamente con un examen físico y análisis clínico.

El examen físico es el primero en realizarse y se puede observar el estado de las lesiones ulcerosas, presencia de dolor y el estado de la piel, incluyendo la presencia o ausencia de necrosis y nódulos subcutáneos. Dicha importancia se debe a que algunas enfermedades vasculares causan síntomas parecidos, como son la oclusión de los pequeños vasos sanguíneos y arterias, así como necrosis en la piel, aunque se diferencian histológicamente de la calcifilaxis por la presencia de un precipitado de material eosinofílico en los vasos⁽⁵⁾. En el examen físico, si el paciente se encuentra en tratamiento con warfarina se tiene que diferenciar si la necrosis es debida a dicho medicamento o a la calcifilaxis.

Se ha podido comprobar, según diferentes casos clínicos, que a partir de la realización de una biopsia en profundidad de la lesión cutánea se obtiene un diagnóstico más fiable de la patología, aunque a veces las manifestaciones histopatológicas no son del todo específicas. Al tratarse de calcifilaxis se observarían calcificaciones en la capa media de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano diámetro. A pesar de ser un buen método diagnóstico es controvertido, pues al realizar una perforación en la lesión hay riesgo de que aumente su grado de ulceración e infección y como consecuencia de ello se produzca una septicemia⁽¹⁵⁾.

La radiografía, es una técnica que tiene una elevada sensibilidad a la hora de detectar alteraciones en el organismo, por tanto, es capaz de revelar la calcifilaxis mediante la observación de calcificaciones vasculares en la dermis y tejido subcutáneo⁽¹⁶⁾.

Otra prueba diagnóstica utilizada es el TAC (tomografía axial computarizada), el cual permite detectar y cuantificar la calcificación vascular o comprobar su estadio, así como su extensión y gravedad. Un punto negativo del método es la falta de diferenciación de la localización de los depósitos de calcio, es decir, si estos se encuentran en la capa media o en la íntima. El ultrasonido vascular y endovascular, son procedimientos utilizados para la detección de calcificaciones aunque de menor uso⁽¹⁷⁾.

Para realizar la confirmación del diagnóstico de ésta patología se tienen que cumplir criterios clínicos, de laboratorio, radiológicos e histológicos, sin ser preciso que se verifiquen todos. Esta dificultad a la hora de diagnosticar correctamente la enfermedad conlleva el problema que, cuando finalmente se ha identificado, en muchas ocasiones es demasiado tarde para revertir la vasculopatía

6.3 Factores de riesgo

Hoy en día se conocen muchos tipos de factores de riesgo en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), los cuales pueden acabar desarrollando la patología. Estos factores pueden estar provocados desde por una alteración en la mineralización ósea hasta por la toma de un medicamento, como por ejemplo la warfarina. Sin embargo, existe una importante dificultad a la hora de identificarlos y relacionarlos con la causa exacta de la enfermedad.

Realizar una explicación completa de por qué la calcifilaxis afecta de una manera a unos pacientes y no a otros es complicado. A continuación se describe una lista de los diferentes factores de riesgo que concurren con mayor frecuencia en los artículos revisados, así como en los casos clínicos.

Enfermedades de mineralización ósea

Aquellas enfermedades relacionadas con una alteración del metabolismo óseo (osteoporosis, osteomalacia, enfermedad de Paget) y de los minerales, son las que tienen un mayor papel en la aparición de la calcificación de los tejidos. Se han identificado muchos factores moleculares y citoquímicos imprescindibles para el metabolismo óseo, entre los que destacan el receptor activador del factor nuclear κ B (RANK), el ligando de RANK (RANKL) y la osteoprotegerina⁽¹⁸⁾.

En la actualidad aún se desconoce con exactitud qué células son las responsables de la mineralización *in vivo* de la pared vascular, aunque diferentes estudios apuntan a las células de la musculatura lisa vascular (CMLV)⁽¹⁷⁾. Las células de los vasos sanguíneos, en condiciones normales, expresan una serie de moléculas inhibitoras de la mineralización ósea, pero en pacientes con EUT estas células son propensas a perder su función y adquirir un fenotipo óseo dando lugar a una calcificación de los vasos y, como consecuencia, un aumento de la mortalidad⁽¹⁰⁾. A continuación se exponen una serie de ***moléculas inhibitoras naturales de la calcificación***:

***La proteína Matrix GIa (MGP)** es una proteína de la matriz extracelular dependiente de la vitamina K, sintetizada por las CMLV y por los condrocitos. La vitamina K actúa como coenzima en la carboxilación de residuos glutámicos de proteínas convirtiendo ácido glutámico (Glu) en gamma-carboxiglutamatos (GIa). A esta carboxilación se acopla el ciclo de la vitamina K, donde se reduce formando vitamina K reducida por acción de la vitamina K reductasa; seguidamente ésta se oxidará formando vitamina K epóxido al mismo tiempo que se da la carboxilación de Glu a GIa, siempre y cuando haya enzima carboxilasa disponible. Algunos fármacos anticoagulantes, como la warfarina, inactivan dicho ciclo mediante la inhibición de la vitamina K reductasa⁽¹⁹⁾.

MGP está directamente relacionada con la inhibición de la calcificación de las arterias y cartílagos⁽²⁰⁾. Una de sus funciones principales es la desactivación de BMP-2 y así poder prevenir la formación de una placa mineral en la pared de la arteria. Se ha observado que los pacientes que padecen calcifilaxis tienen menores niveles séricos de dicha proteína en comparación a los que no la padecen⁽¹⁰⁾.

***La Fetuina-A** es una glucoproteína del suero producida en el hígado que se encarga de la unión al calcio y los fosfatos circulantes. Esta proteína es un potente inhibidor que ayuda a eliminar el exceso de calcio que se encuentra en el torrente sanguíneo, evitando así la deposición de cristales circulantes de fosfato cálcico en los vasos y por tanto la calcificación vascular; es decir, realiza una función de inhibidor endógeno de la calcificación vascular.

Los pacientes que están sometidos a diálisis, tienen bajos niveles séricos de fetuina-A debido a la hemodiálisis⁽²⁰⁾. A su vez, niveles bajos de dicha proteína están relacionados inversamente con una elevación de los niveles de proteína C reactiva y con mortalidad cardiovascular.

***La osteoprotegerina (OPG)** es otra proteína inhibidora de la calcificación. Estudios in vitro en modelos de ratón han demostrado que un déficit de dicha proteína provoca calcificación vascular así como la inducción de osteoporosis severa, aunque su mecanismo funcional aún está en proceso de estudio⁽¹⁷⁾. En la actividad biológica de OPG también participan los factores RANK y RANKL. Cuando RANK se une a su ligando se activan una serie de vías de señalización intracelular, las cuales inducen la expresión de genes, algunos de los cuales están implicados en la resorción ósea, como por ejemplo el NFATC₁ (Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1). Por lo contrario, cuando OPG se une a RANKL debido a su alta afinidad, se regula la diferenciación y activación de los osteoclastos así como se da una disminución de la resorción ósea e inhibición de la activación de RANK⁽²¹⁾.

***El pirofosfato** es el principal inhibidor de la cristalización endógena no proteico. El pirofosfato inorgánico (PPi) inhibe la precipitación del fosfato cálcico y la formación de cristales de hidroxapatita. Como consecuencia, impide su formación e inhibe la resorción ósea y calcificación. Para que se dé una mineralización normal tiene que existir un equilibrio entre los niveles de PPi y de fosfato inorgánico (Pi)⁽²²⁾.

La calcificación de los tejidos blandos se induce cuando se produce una alteración tanto de las sustancias inhibidoras de la cristalización como de las sustancias potenciadoras de ésta. A parte de una elevada hiperfosfatemia y de la hipercalcemia, según diferentes estudios^(6, 23, 24) existen sustancias en el suero de los pacientes con ERC capaces de *estimular la calcificación de las arterias*:

***Fosfatasa alcalina (ALP)** se considera un marcador esencial en el proceso de calcificación vascular ya que se ha detectado su sobreexpresión en tejidos calcificados y, además, es uno de los marcadores fenotípicos de los osteoblastos. Una de las funciones de la ALP es hidrolizar el PPi, que como se ha comentado es un potente inhibidor de la cristalización de calcio en el

torrente sanguíneo. Por tanto, al tener niveles elevados de ALP en las CMLV se produce una reducción de los valores de PPi y, como consecuencia, un aumento de la calcificación.

***Proteínas morfogénicas del hueso (BMPs)**, son un grupo variado de proteínas de elevado interés, aunque nos centraremos en las que presentan una mayor implicación en este tema:

***BMP-2.** Esta proteína de diferenciación tiene una función muy importante ya que es la encargada de diversificar las células madres mesenquimales a osteoblastos. Esta proteína se ha relacionado con la calcifilaxis, al hallarla en la pared de la arteria calcificada de pacientes que sufrían la enfermedad. Por tanto, se la considera una proteína medidora de la calcificación vascular, así como la BMP-4⁽¹⁷⁾.

***BMP-7,** aunque también es una proteína morfogénica del hueso, inhibe la calcificación vascular al ser capaz de prevenir la transdiferenciación de CMLV hacia células del tipo osteoblástico⁽²⁵⁾. Esta prevención contribuiría a disminuir la calcificación vascular en aquellos pacientes que sufren EUT.

*Las alteraciones del **metabolismo Ca-P** y los **niveles elevados de PTH** están íntimamente relacionados con el desarrollo de la calcifilaxis. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo por Gómez, et al. no se pudo correlacionar dichos parámetros con la gravedad de la enfermedad⁽⁷⁾.

Factores demográficos

Los factores demográficos referentes a la edad, sexo y etnia no están avalados científicamente, pero a través de la búsqueda bibliográfica sobre el tema hemos determinado unos valores para los diferentes ítems. El rango de edad varía desde infantil hasta personas de avanzada edad, aunque la edad con mayor predisposición es en adultos y a partir de los 50 años.

La calcifilaxis también se observa en mayor proporción en mujeres que en hombres, siendo esa proporción 3:1 respectivamente. Dicha diferencia se cree que es debida a un elevado depósito de grasa en el tejido subcutáneo. A su vez, es más común en personas de etnia caucásica en comparación con los africanos⁽³⁾.

Condiciones de co-morbilidad

Malnutrición

La malnutrición se ha asociado a los bajos niveles de albúmina en sangre (hipoalbuminemia). Aunque no hay una explicación científica de la relación causa-efecto, se ha visto que pacientes con bajos niveles de albúmina que tienen alteraciones en su nutrición sufren variaciones en el sistema inflamatorio así como graves infecciones⁽⁶⁾. Se ha observado que pacientes sometidos a diálisis y con hipoalbuminemia, son más propensos a desarrollar calcifilaxis en comparación a aquellos pacientes cuyos niveles se encuentran entre los rangos establecidos⁽³⁾. Así mismo, no se han obtenido conclusiones exactas si una hipoalbuminemia

es simplemente un marcador de una mala nutrición o de una inflamación crónica o si provoca calcifilaxis de por sí.

Obesidad, diabetes y enfermedades autoinmunes

La obesidad y la diabetes son dos de los mayores factores de riesgo de esta enfermedad y ambos están estrechamente relacionados: la obesidad es una de las principales causas por la cual las personas pueden desarrollar una diabetes mellitus de tipo dos (DMII).

En el estudio llevado a cabo por Mazhar et al.⁽²⁵⁾, se observó que aquellas personas que tenían un índice de masa corporal (BMI) superior a 30 kg/m² eran más propensos a padecer la enfermedad en comparación a aquellas personas que, también sometidas a diálisis, tenían un BMI normal. Se confirmó con otro estudio⁽¹⁴⁾, que un elevado BMI era un factor de riesgo en diecinueve pacientes que padecían calcifilaxis.

Es de destacar que las lesiones cutáneas de la calcifilaxis ocurren mayoritariamente en áreas de elevado tejido adiposo subcutáneo. Posiblemente se deba a la oclusión y disminución del flujo del torrente sanguíneo de los vasos capilares causado por el exceso de grasa, provocando una paniculitis. Este proceso empieza con una rotura de la piel en estas zonas ocasionando un trauma o herida a partir de la cual puede producirse una úlcera y empeorar a una necrosis de piel⁽⁶⁾. En este caso, tiene mayor importancia la obesidad con una distribución proximal de la grasa en comparación a la distal, así lo refieren en la mayoría de estudios⁽³⁾. Por tanto, se ha relacionado la obesidad mórbida con la calcifilaxis debido a la mayor cantidad de tejido adiposo que se encuentra en contacto con la circulación sanguínea⁽¹⁴⁾.

Así mismo, se ha observado que pacientes que sufren una enfermedad autoinmune como puede ser lupus eritematoso o artritis temporal, y que a su vez han desarrollado calcifilaxis, ésta ha sido causada posiblemente por la administración de medicamentos como corticosteroides, luz ultravioleta y metrotexato, entre otros.

Medicamentos

Se ha comprobado que hay un abanico de medicamentos que pueden provocar o estar implicados en la posible aparición de la calcifilaxis. Entre ellos podemos destacar los suplementos de calcio, vitamina D, warfarina, corticosteroides, insulina o heparina (estos últimos, al producirse heridas subcutáneas en su administración que actuarán como desencadenantes). En la revisión llevada a cabo destacan especialmente los casos clínicos relacionados con la warfarina, por lo que se procederá a explicar con mayor detalle a continuación.

Warfarina

Medicamento anticoagulante oral que se suministra para prevenir la formación de trombos. Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, entre las cuales se encuentran las proteínas C y S.

Se prescribe a pacientes con enfermedades relacionadas con el corazón, como puede ser un ritmo cardíaco irregular, personas con válvulas cardíacas artificiales, etc. Como todo medicamento, tienen sus efectos negativos y uno de los más perjudiciales es la formación de calcificaciones en los vasos sanguíneos, es decir, la calcifilaxis⁽²³⁾.

Por tanto, existe una correlación entre la toma de warfarina y el desarrollo de la calcifilaxis. Ésta se debe a la inhibición de la proteína MGP la cual es dependiente de la vitamina K; al estar inactivado su mecanismo de acción puede provocar el desencadenamiento de la enfermedad, tal como se ha mencionado anteriormente.

Un caso clínico estudiado por Muhsen Al-ani⁽⁹⁾ determinó que una paciente de 76 años, la cual tomaba warfarina como tratamiento de una alteración del ritmo cardíaco, acabó sufriendo la formación de unas ampollas que se transformaron en úlceras dolorosas. Al realizar el estudio, se observó que la aparición de estas úlceras fue provocada por el medicamento suministrado. Al ser una patología muy agresiva, la paciente sufrió una sepsis que provocó un fallo multiorgánico, falleciendo a las cuatro semanas de ser diagnosticada⁽⁹⁾. Otro caso estudiado por Almafragi et al.⁽²⁰⁾ permitió corroborar que el medicamento warfarina es el causante de la formación de la calcifilaxis en pacientes cardíacos sin enfermedad renal. Se deduce, ya que los pacientes tenían una función renal normal y niveles normales de calcio-fósforo, entre otros parámetros. Por tanto, el único factor de riesgo al cual estaban sometidos era la toma de la warfarina como tratamiento para su enfermedad⁽²⁰⁾.

Actualmente, se está realizando un ensayo clínico en Massachusetts para investigar el papel que tiene la vitamina K en la calcifilaxis⁽²⁶⁾. El objetivo de este estudio es la administración oral de suplemento de vitamina K y observar qué efecto tiene en aquellos pacientes que padecen CUA. Como demuestran los diferentes estudios, la patogenia de la calcifilaxis es multifactorial y posiblemente estén implicados muchos componentes que hasta el momento son desconocidos.

En la figura 2 observamos las diferentes etapas de la calcifilaxis, incluyendo los posibles factores de riesgo y desencadenantes de las lesiones.

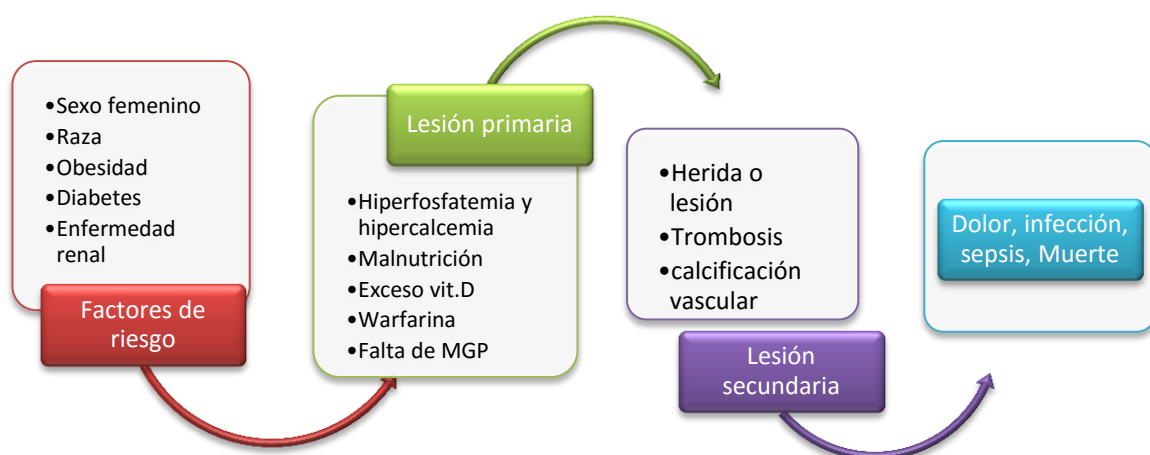


Figura 2. El proceso de la calcifilaxis desde los factores de riesgo hasta un desenlace final, pasando por dos etapas.

6.4 Tratamiento

Existen una variedad de tratamientos experimentales para tratar la calcifilaxis, aunque ninguno de ellos es específico y efectivo 100%. Por ese motivo, con cada paciente se debe realizar un estudio detallado y verificar cuál sería el procedimiento más efectivo, es decir, individualizar el tratamiento.

La prevención sería el tratamiento óptimo de esta patología, monitorizando los niveles de calcio/fósforo, y controlando los diferentes factores de riesgo.

Los tratamientos llevados a cabo pueden variar desde una cura diaria de las heridas, un control metabólico equilibrado, la realización del tratamiento de hiperparatiroidismo o modificaciones en la concentración de calcio en el baño de diálisis, hasta la utilización de una cámara hiperbárica, pero uno de los tratamientos más innovadores es la administración de tiosulfato de sodio (STS). La revisión periódica de las úlceras es primordial para prevenir el desarrollo de posibles infecciones locales y /o sistémicas.

A continuación se realizará una descripción más detallada de los tratamientos, desde los más tradicionales, hasta el más actual para paliar dicha patología centrándonos en un aspecto físico-químico.

El tratamiento más básico y preventivo anteriormente comentado es el control óptimo de la homeostasis del calcio-fósforo en los pacientes de EUT, para tratar de prevenir la hipercalcemia e hiperfosfatemia⁽²⁷⁾. Dicho tratamiento se realiza mediante una revisión exhaustiva de la **dieta nutricional** del paciente. Se ha comprobado que un paciente sometido a una dieta hiperproteica, baja en calcio y fósforo, ha beneficiado la cicatrización de las heridas, al aumentar los bajos niveles de proteína en suero que padecía debido a la patología⁽²⁸⁾. Estas dietas limitan la ingesta de productos lácteos, algunas verduras, cereales y almidones sin refinar.

Entre los tratamientos más utilizados actualmente para controlar la hiperfosfatemia en enfermos de EUT se encuentran los quelantes de fósforo, de los cuales existen tres tipos: de base cálcica como el carbonato de calcio (Mastical®), de base no cálcica como es el Sevelamer (Renagel®) y de base alumínica como es el hidróxido de aluminio (Alugen®).

Dichos medicamentos se deben administrar juntamente con la comida debido a la rápida absorción del fosfato ingerido con los alimentos hacia el torrente sanguíneo. Por tanto, su mecanismo de acción es la unión de los quelantes al fosfato a nivel intestinal y así disminuir su absorción. Existen diferencias significativas entre los tres tipos de quelantes de fósforo, aunque los de nuestro interés son los de base cálcica y no cálcica. Los quelantes de fósforo con calcio se han relacionado con un aumento de la calcificación vascular, impidiendo un control independiente del calcio y la PTH, pudiendo originar una sobresupresión de la PTH al elevar la concentración sérica de calcio. Por otro lado, los no cálcicos ayudan a reducir los niveles de fósforo sin incrementar el aporte de calcio ni alterar la función de PTH⁽²⁹⁾. Por consiguiente, cuando se ha confirmado que el paciente padece calcifilaxis se tienen que

suspender todos los quelantes cálcicos de fosfato y reemplazarlos por quelantes no cálcicos; así mismo, deben suspenderse todos los suplementos orales de calcio y la administración de vitamina D, ya que estos últimos también pueden producir hipercalcemia⁽¹³⁾.

Otra terapia común en enfermos de EUT es el uso de calcimiméticos como **el cinacalcet** para controlar el hiperparatiroidismo secundario (hiperproducción de hormona PTH como consecuencia de la deficiente síntesis de vitamina D activa por parte de los riñones).

El cinacalcet es un modulador alostérico de los receptores sensibles al calcio (CaRS), induciendo su activación. La función de los CaRS es la regulación de la secreción de la PTH según las concentraciones de calcio extracelular. La PTH se secreta por las glándulas paratiroides y es importante para el mantenimiento de la calcemia, ya que niveles bajos de calcio estimulan su liberación. En las primeras etapas de la EUT, la deficiencia de la síntesis de vitamina D provoca una hipocalcemia temporal y la consecuente hiperproducción de PTH. Esta hormona aumenta la absorción intestinal y la reabsorción ósea de calcio, un proceso llevado a cabo por los osteoclastos los cuales transfieren iones de calcio, procedentes del tejido óseo, desde la matriz ósea a la sangre.

Los calcimiméticos, actúan sobre los receptores sensibles al calcio y a través de estos normalizan la producción de PTH, donde una reducción de ésta está relacionada con un descenso paralelo de las concentraciones séricas de calcio.

Éste ha sido un tratamiento de éxito hasta el momento. Debido a que es una alternativa a la paratiroidectomía para la corrección del hiperparatiroidismo secundario, y por tanto, normalizar los niveles de la PTH. Estos niveles se pueden regular a través del cinacalcet o análogos de la vitamina D, pero en caso de que el paciente presente síntomas de calcifilaxis este último tratamiento debe descartarse pues tiende a elevar los niveles de calcio y fósforo⁽²⁸⁾.

No obstante, **la paratiroidectomía** se debe considerar para aquellos pacientes con hiperparatiroidismo refractario (secundario y terciario sin respuesta al tratamiento con calcitriol) que no responden a ningún otro medicamento y los cuales padecen elevadas concentraciones de PTH⁽¹³⁾.

Se ha demostrado que la paratiroidectomía proporciona una mejora de la cicatrización de las heridas, así como una reducción a corto plazo de la mortalidad, aunque los beneficios a largo plazo son todavía desconocidos. El efecto favorable de la realización de esta técnica puede ser secundario a la pérdida de los efectos de la PTH sobre el hueso, conduciendo así a una absorción del calcio y fosfato en suero hacia el hueso y por consecuencia disminuyendo los niveles de CaxP.

El Tratamiento de las heridas o úlceras es de gran importancia para prevenir posibles infecciones, así como facilitar la cicatrización y, controlar y evitar la formación de tejido necrosado. El desbridamiento (eliminación de tejido necrosado) quirúrgico para facilitar la curación de las heridas es un procedimiento controvertido en el caso de pacientes con calcifilaxis. Este proceso debe considerarse en base a cada caso en concreto.

La amputación se puede realizar según la localización de las lesiones. Si éstas se encuentran en zonas distales se puede realizar dicha técnica; por lo contrario, en una zona proximal dicho procedimiento se encuentra en desventaja al producirse gangrena de la zona afectada.

El tratamiento con **warfarina** u otros medicamentos con las mismas propiedades, para tratar enfermedades desemejantes a la calcifilaxis debe suspenderse al confirmarse dicha enfermedad ya que, como se ha explicado anteriormente, este medicamento causa la inhibición de la regeneración de vitamina K y como consecuencia disminuye la actividad de la proteína MGP, implicada en el control de la calcificación.

La **terapia con oxígeno hiperbárico (TOH)** se lleva realizando durante años para el tratamiento de esta patología y otras relacionadas, aunque realizar esta terapia depende de varios factores limitantes, entre los que destacan la claustrofobia, el acceso al tratamiento, la estabilidad hemodinámica y el coste económico. Por estos motivos, hoy en día, la consideran una terapia de segunda línea por detrás del STS para el tratamiento de la calcifilaxis.

Este procedimiento consiste en introducir al paciente en una cámara hiperbárica donde respira oxígeno al 100% a una presión atmosférica 2,5 veces mayor que la ambiental. La TOH ayuda a contrarrestar la hipoxia tisular local, por lo que mejora la cicatrización de la herida a través del aumento de la saturación de O₂ y, con ello, la formación de matriz de colágeno, incluyendo la estimulación de la función de los fibroblastos y la angiogénesis. Consecuentemente, esta terapia ayuda a que la sangre transporte más oxígeno a los órganos y tejidos dañados del cuerpo.

A los mencionados métodos tradicionales se les han sumado recientemente una serie de tratamientos más innovadores y en auge estos últimos años, por los que se está apostando enérgicamente como tratamiento efectivo de la patología, como son el tiosulfato de sodio y los bifosfonatos. El potencial de estos nuevos tratamientos reside en su mecanismo de acción, debido a que van dirigidos específicamente a la causa de la enfermedad: la calcificación de los vasos sanguíneos^(6, 14,28).

El tiosulfato de sodio (STS) es conocido ya en el mundo de la medicina como antídoto en las intoxicaciones por cianuro, como quimioprotector durante la administración del medicamento cisplatino, o como tratamiento en la urolitiasis y nefrocalcinosis, entre otras patologías. Por tanto, se considera un fármaco seguro y no tóxico para el ser humano.

Al hablar de calcifilaxis, se dice que es un medicamento *off-label* (OL), es decir, se prescribe dicho medicamento autorizado, aunque no indicado expresamente para esta patología, puesto que en algunos casos se ha comprobado su eficacia⁽³⁰⁾.

El STS (Na₂S₂O₃) es una molécula pequeña de un peso molecular de 248 g/mol, está formado por una estructura tetraédrica con un átomo central de azufre rodeado de tres átomos de O y otro átomo de azufre. Su vida media en suero es de 15 minutos en aquellos pacientes que tienen una función renal normal. El STS es distribuido a través de los fluidos extracelulares y normalmente se puede eliminar a través de la orina o la diálisis⁽³⁰⁾.

El fundamento para el uso de este medicamento es la quelación del calcio para producir tiosulfato de calcio, el cual puede ser más soluble que otras sales de esta sustancia como el fosfato de calcio que se encuentran en el tejido y, por tanto, es eliminado con mayor facilidad. En algunos casos, se ha dado una rápida disminución del calcio a los 15 minutos de la administración del STS. En cambio, no se ha visto una disminución significativa al cabo de varias horas. Por tanto, se trata de un agente reductor que forma complejos solubles en agua con un elevado número de metales y minerales⁽¹⁷⁾. Otra propuesta de mecanismo de acción del STS es que produce un restablecimiento de la disfunción endotelial a través de sus propiedades antioxidantes y, como consecuencia, aumenta la vasodilatación de los vasos sanguíneos⁽³¹⁾.

No hay datos anteriores al 2004 que hablen de la utilización de dicho medicamento para el tratamiento de la calcifilaxis, por lo que podemos deducir que no fue hasta dicha fecha cuando se utilizó por primera vez para tratar la enfermedad⁽³²⁾.

El primer estudio es el realizado por Cicone et al.⁽³²⁾, en el cual se obtuvieron resultados significativos con el tratamiento con STS. En este caso se le administró al paciente una dosis intravenosa de 25 g de STS tres veces a la semana durante un total de ocho meses y, en ese tiempo disminuyó el dolor y el tamaño de las úlceras, por lo que se consiguió acotar la dosis de analgésicos.

A partir de la publicación de Cicone et al.⁽³²⁾, los estudios van encaminados a probar los efectos beneficiosos y la efectividad del STS. Se han podido demostrar efectos beneficiosos en muchos pacientes al reducir parcial o completamente las lesiones de la piel.

La dosis óptima de administración intravenosa, así como la duración del tratamiento, aún no se han establecido plenamente; ésta puede variar dependiendo de otros factores, siendo el de mayor relevancia la reacción del paciente al medicamento. También se debe ajustar en base a la filtración glomerular estimada, ya que es filtrado por los riñones, y pueden aparecer efectos adversos como por ejemplo acidosis metabólica e hipotensión. Un punto importante a tener en cuenta es la obtención de resultados positivos dentro de las dos primeras semanas de tratamiento con STS, ya que será un importante predictor de la respuesta a largo plazo⁽³³⁾. En cuanto a la dosis, los estudios varían de 5 a 25 gramos por vía intravenosa, y de tres a cuatro veces por semana durante un periodo de seis a veinticuatro meses.

Una de las preocupaciones del tratamiento con STS es el impacto negativo sobre la integridad ósea, debido a que, al ser un inhibidor de la calcificación vascular, también puede inhibir la formación de hidroxapatita en el hueso. Junto con esta contraindicación, se ha comprobado otro efecto negativo como es la formación de acidosis metabólica, aunque ésta se puede solucionar con elevadas dosis de bicarbonato para neutralizar el efecto. Así mismo, aunque en diferentes estudios de casos clínicos se ha visto que el STS es bien tolerado por los pacientes, se ha evidenciado que uno de los efectos negativos más comunes y relevantes es la aparición de náuseas y vómitos. A nivel económico, esta terapia se considera generalmente benigna y de coste relativamente bajo.

En conclusión, el STS es un tratamiento emergente para la calcifilaxis, promoviendo en estos momentos numerosos estudios.

Uno de los estudios llevados a cabo en este último año es el de Yu et al.⁽³⁰⁾, el cual estudia los efectos beneficiosos del STS en un paciente de avanzada edad con calcifilaxis. El paciente empezó a padecer úlceras violáceas y dolorosas en las extremidades y abdomen a partir de los ocho años de hemodiálisis (HD) continuada. A lo largo de estos años, se observó un incremento de los niveles de calcio y fósforo en plasma así como de la PTH (Fig. 4). Para descartar diferentes patologías se realizó una biopsia de las úlceras donde se confirmó el diagnóstico, calcifilaxis. En un principio se intentó reducir sus niveles de calcio-fósforo mediante una dieta de restricción para mejorar las lesiones de la piel, sin resultado alguno.

Finalmente, se decidió utilizar el STS como tratamiento a través de vía intravenosa después de cada sesión de HD. La primera dosis fue de 25 g durante tres días la primera semana, luego se redujo la dosis a la mitad durante tres meses más. Al cabo de este tiempo se observó una disminución de los niveles de calcio y fósforo en plasma pero, a su vez, hubo un incremento de la PTH. Posteriormente, para conseguir unos niveles óptimos de la PTH se decidió realizar una paratiroidectomía. Definitivamente, se consiguieron unos niveles estables de ambos parámetros y sin observar recaída en la formación de las úlceras cutáneas.

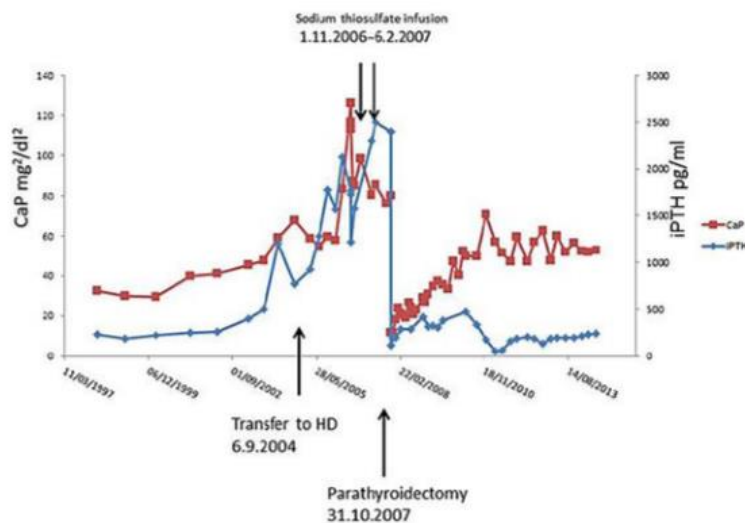


Figura 3. Niveles de calcio-fósforo y PTH⁽³⁰⁾

Los bifosfonatos (BFs) son compuestos sintéticos análogos de la molécula de pirofosfato endógeno conteniendo dos grupos fosfonados unidos a un átomo de carbono “P-C-P”.

Éstos son un grupo de medicamentos los cuales tienen un potente efecto inhibitor sobre la resorción ósea, por lo que se usan ampliamente como tratamiento de la osteoporosis. En la osteoporosis, los BFs limitan la actividad de los osteoclastos inhibiendo los factores estimuladores de éstos. De esta manera, se reduce el recambio óseo, mientras la actividad osteoblástica y la mineralización ósea se mantiene.

En el hueso, los bifosfonatos se encuentran unidos con alta afinidad a los cristales de hidroxapatita de la superficie ósea, inhibiendo su rotura. Desde aquí se absorben rápidamente y se dirigen principalmente hacia áreas de remodelación activa, actuando como potentes inhibidores de la resorción ósea. Los bifosfonatos también impiden la formación de cristales de fosfato de calcio a hidroxapatita a dosis mucho más bajas en comparación a los PPI debido a que son análogos no hidrolizables; a su vez, también inhiben la apoptosis de osteocitos y osteoblastos⁽²⁴⁾. Los BFs que no son absorbidos por el esqueleto son eliminados rápidamente de la circulación sanguínea por excreción renal.

En modelos animales se ha visto una mejora de las lesiones producidas por la calcifilaxis asociadas a una respuesta inflamatoria sistémica, cuando son tratados con bifosfonatos nitrogenados como *ibandronato* (administración subcutánea)⁽³⁴⁾, *pamidronato* (administración intravenosa) o *alendronato* (administración oral); a su vez, se ha demostrado que inhiben la calcificación de los tejidos blandos, evitan la calcificación inducida por la vitamina D en la aorta y las arterias renales y también otras formas de calcificación ectópica⁽⁸⁾.

En el estudio realizado por Torregrosa, Sánchez-Escuredo, Barros et al. del Hospital Clínic de Barcelona⁽³⁵⁾ compararon la evolución de dos grupos de pacientes con CUA, un grupo tratado con una terapia convencional (cura de las heridas, control de nivel de calcio- fósforo, etc.) en ausencia de bifosfonatos y el otro con tratamiento de bifosfonatos. El objetivo del estudio era comprobar la eficacia de los bifosfonatos en dichos pacientes. Por tanto, se analizaron los pacientes antes y después de la introducción del tratamiento en comparación a los pacientes del grupo control. Se obtuvieron resultados significativos como la reducción de la tasa de morbi-mortalidad la cual ha pasado de un 67% a un 0%. La mejoría del paciente se observa a las pocas semanas del tratamiento, entre dos y cuatro semanas, al igual que el STS:

Estos fármacos se han utilizado en el tratamiento de la calcifilaxis y sirven para disminuir las altas concentraciones de calcio en sangre, así como reducir la tendencia de los núcleos minerales de fosfato cálcico para formarse y crecer en las paredes arteriales. Adicionalmente a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, su beneficio también se ha atribuido a un efecto anti-inflamatorio relacionado con macrófagos, factores de necrosis tumoral e inhibición de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias a nivel de la pared vascular⁽²⁸⁾.

Así mismo, estos medicamentos pueden tener reacciones adversas a largo plazo y por lo general, están contraindicados en pacientes sometidos a diálisis.

Deben suprimirse en aquellos pacientes que se encuentran en un estadio cuatro y cinco de la ERC a causa de su nefrotoxicidad, aunque su uso está permitido para pacientes que sufren calcifilaxis. Esto se debe a su efecto antiinflamatorio y a la inhibición de las calcificaciones ectópicas, inhibiendo así la actividad de macrófagos y la producción de citoquinas proinflamatorias⁽³⁶⁾. Debido a estas contraindicaciones, es un grupo de medicamentos que se administra a los pacientes calcifilácticos en determinados hospitales, pero su uso no está extendido a nivel global.

6.5 Casos clínicos

A continuación describiremos un caso clínico de calcifilaxis estudiado por el servicio de Nefrología del hospital Severo Ochoa de Leganés y llevado a cabo por I. Rodríguez en el año 2010, como ejemplo detallado de la patología⁽³⁷⁾.

La paciente era una mujer de 53 años de edad con EUT secundaria y sometida a un trasplante de riñón. Diez años después de la operación aparecieron nódulos dolorosos que evolucionaron en úlceras y necrosis en su miembro inferior derecho. Al realizarle una biopsia de la lesión, se dedujo que su diagnóstico anatómico-patológico era compatible con la calcifilaxis. Los factores de riesgo que pudieron precipitar dicha patología fueron: sexo femenino, ERC, trasplante renal y tratamientos con sintrom® y calcitriol (forma activa de la vitamina D). El sintrom®, al ser un anticoagulante, disminuye la síntesis y función de la proteína MGP, aumentando la calcificación vascular.

Al realizar el diagnóstico se suspendieron todos aquellos medicamentos que podían agravar la situación como podían ser la vitamina D y el anticoagulante oral, sintrom®, entre otros. Al mismo tiempo, las sesiones de diálisis se intensificaron. En la imagen 4 se pueden observar tres úlceras extensas, con bordes irregulares y en algunas de ellas con principio de necrosis.



Imagen 4. Lesiones de calcifilaxis en la pierna derecha al comienzo de la diálisis.

En este caso se utilizó como tratamiento una combinación de diferentes medicamentos y terapias. En un principio se utilizaron bifosfonatos y STS; los primeros sirvieron para inhibir las calcificaciones ectópicas y ejercer un efecto antiinflamatorio (suministrando primeramente pamidronato y, al cabo de cinco días, el risedronato). A los quince días del tratamiento con STS, éste se tuvo que suspender debido a los efectos secundarios negativos, entre ellos vómitos y acidosis metabólica.

Otro tratamiento que se combinó con los dos anteriormente mencionados fue la curación de las úlceras con suero fisiológico y Purilon® Gel (carboximetilcelulosa sódica) para desbridamiento autolítico, por parte del equipo de enfermería.

Un año más tarde, al no obtener una curación completa ni reducción de las úlceras se empezó con un tratamiento con el sistema de cierre al vacío, VAC® (Vacuum Assisted Closure). A la semana de su implantación tuvo que retirarse debido a los efectos adversos que presentó la paciente, tales como fiebre y dolor intenso en las úlceras. Una vez suspendido dicho tratamiento siguieron con las curas de Purilon® Gel y parches de biatain®-Ibu, cada 48 horas.

Al cabo de unos meses, se empezó el tratamiento con cámara hiperbárica durante medio año, sometiendo a la paciente a sesiones de 60 minutos con oxígeno al 100% durante cinco días a la semana.

Las úlceras mejoraron progresivamente después de tres años del inicio de la primera aparición, y a partir de los dos años de ser tratadas como calcifilaxis, gracias a la combinación de los tratamientos, hasta llegar a la curación total un mes después de finalizar el tratamiento con cámara hiperbárica. En la imagen 5 se puede observar el estado final de las úlceras sanadas tras estos tratamientos⁽³⁷⁾.



Imagen 5. Úlceras en miembro inferior derecho curadas a los 28 meses del inicio de los tratamientos descritos⁽³⁷⁾.

7 Estudios actuales

Desde el 2006 se registran en Alemania todos los datos de pacientes con CUA, siendo los nefrólogos de este país los pioneros en el tratamiento de esta patología. Ampliando su iniciativa, se está realizando en la actualidad un registro de estudios de calcifilaxis a nivel internacional. Éste recibe el nombre de *European Calciphylaxis Network* (EuCalNet), e incluye los países de Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España, Holanda y Portugal.

Su objetivo es establecer un registro internacional para intercambio de información del ámbito clínico y científico en el campo de la calcifilaxis. Dicho registro ayudará a alcanzar un elevado estudio de pacientes en comparación al ámbito nacional individual. En la página web de EuCalNet también encontramos diferentes estudios y artículos, así como noticias relevantes sobre el tema, y un listado de contactos de científicos y doctores interesados en el estudio de la patología. A su vez, se encuentra una breve descripción de la calcifilaxis y sus respectivos factores de riesgos así como su enfoque terapéutico.

El *National Institutes of Health* (principal agencia gubernamental de investigación médica de los Estados Unidos) recopila los diferentes estudios clínicos llevados a cabo en base a la calcifilaxis a nivel mundial. Su página web facilita el estado de la investigación, es decir, si están reclutando pacientes que padecen la enfermedad, así como también informa de los criterios de inclusión y exclusión, el objetivo del estudio, los fármacos utilizados y la fase de desarrollo en que se encuentran éstos.

Uno de los estudios que se está realizando a día de hoy y el cual se encuentra en fase de inscripción de pacientes es “*Evaluation of Vitamin K Supplementation for Calcific Uremic Arteriolopathy (VitK-CUA)*”. Dicho ensayo clínico lo realiza el hospital general de Massachusetts y consiste en un estudio de doble ciego utilizando como fármaco un suplemento de vitamina K y un placebo.

Las hipótesis de estos investigadores fueron:

1. El tratamiento con vitamina K, en comparación con el placebo, aumenta la carboxilación de la proteína de MGP en pacientes en hemodiálisis crónica con CUA.
2. El tratamiento con vitamina K puede administrarse de forma segura en pacientes en hemodiálisis crónica con CUA.
3. El tratamiento con vitamina K conduce a una mejoría del dolor causado por CUA y el tamaño promedio de la lesión en comparación con el placebo en pacientes en hemodiálisis crónica.

La fecha estimada de finalización de dicho estudio es en diciembre del 2017.

Laboratoris Sanifit es una empresa española fundada en el año 2007 como una spin-off de la Universidad de las Islas Baleares (UIB) y, donde se investiga un tratamiento para trastornos

de calcificación. Sanifit es una compañía biotecnológica que estudia el fármaco experimental SNF472 para el tratamiento de CUA y de la calcificación cardiovascular en pacientes que se encuentran en la etapa terminal de su enfermedad renal y son tratados con hemodiálisis. Dicho fármaco se encuentra actualmente en la fase II de estudio, donde se empezarán a realizar los primeros ensayos clínicos de eficacia en pacientes de CUA y de EUT.

SNF472 es una formulación de fitato hexasódico y su mecanismo de acción como inhibidor de la calcificación es parecido al PPI, es decir, se une a los cristales de fosfato cálcico producidos inhibiendo su crecimiento.

Uno de los ensayos in vitro de dicho fármaco se realizó simulando un circuito de hemodiálisis midiendo sus concentraciones en plasma durante su infusión. El objetivo del estudio era conocer si el SNF472 se elimina durante la hemodiálisis, para saber cuál era el momento y el lugar apropiado para su administración. Una vez realizados los diferentes experimentos se llegó a la conclusión de que el fármaco casi no se dializa, de tal manera que se puede administrar al mismo tiempo que se realiza la sesión de hemodiálisis⁽³⁸⁾.

También se han hecho diferentes ensayos preclínicos de eficacia de SNF472. En uno de ellos se administró una dosis de 75000 UI/Kg de vitamina D₃ a las ratas para inducir una calcificación cardiovascular. El estudio consistió en administrar una dosis creciente de SNF472 a 5 grupos de ratas Sprague Dawley. El grupo 1 (control) sólo recibió suero salino, a los grupos 2, 3, 4 y 5 se les suministraron por vía subcutánea dosis crecientes de 3, 10, 30 y 100 mg/Kg, respectivamente. Los resultados de reducción de calcificación vascular obtenidos fueron significativos en las dosis de 30 y 100 mg/kg, concluyendo que el fármaco es efectivo en la inhibición de la calcificación vascular inducida por la Vitamina D₃⁽³⁹⁾.

Una vez realizados diferentes estudios in vitro y en animales con resultados positivos se procedió a administrar dicho fármaco por primera vez en voluntarios sanos y en pacientes sometidos a hemodiálisis. En estos ensayos clínicos de fase I se obtuvieron resultados positivos de farmacocinética y farmacodinamia, a la vez que no se detectaron efectos adversos graves, lo cual resultó en un ratio beneficio/riesgo elevado y permitió la transición a ensayos de fase II⁽⁴⁰⁾.

Actualmente Sanifit está realizando un estudio internacional a un máximo de 15 pacientes de calcifilaxis, sin tener en cuenta el sexo, distribuidos entre Estados Unidos, Alemania, España y Reino Unido. Se trata de pacientes diagnosticados de CUA (diagnóstico no anterior a 15 días) que no han recibido ningún tratamiento previo, a los que se les suministrará juntamente con la hemodiálisis una dosis del fármaco SNF472 proporcional al peso del paciente; no habrá grupo control. El estudio pretende tener una duración de tres meses de tratamiento para cada paciente, donde se intentará que el SNF472 sea tratamiento único, aunque si el paciente no nota mejoría o empeora se le podrá cotratar juntamente con STS u otro medicamento que el nefrólogo considere apropiado.

Una vez pasados los tres meses de tratamiento se les retirará el fármaco y se evaluará su eficacia.

Una vez acabado este estudio y analizados sus resultados se espera continuar el desarrollo con un estudio de fase III con un mayor número de pacientes y un mayor período de tratamiento con el fármaco.

8 Conclusiones

1. La calcifilaxis es un trastorno complejo de etiología multifactorial que se caracteriza por la aparición de graves úlceras y heridas como consecuencia de la calcificación de pequeños vasos sanguíneos. La causa exacta se desconoce, pero se observa con mayor prevalencia en pacientes con insuficiencia renal.
Debido a que su tasa de mortalidad es elevada lo más importante es evitar el desembocar en esta complicación mediante la prevención.
La identificación de los factores de riesgo así como una relación causa-efecto es complicada pero primordial.
2. Es preciso relacionar todos los signos y síntomas que aparecen en la calcifilaxis para llegar a un rápido diagnóstico y tratamiento y así mejorar la supervivencia del paciente.
Es necesario un enfoque multidisciplinar para incrementar la calidad de vida de los pacientes y diseñar un tratamiento individualizado para cada uno de ellos. No existe ningún medicamento comercializado expresamente para tratar la enfermedad, por lo que se recurre a usos *off-label* de ciertos medicamentos.
3. Los tratamientos innovadores con una mayor eficacia son: STS, bifosfonatos y la cámara hiperbárica.
4. En la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos con nuevos fármacos con el potencial para convertirse en futuros tratamientos de la enfermedad.

9 Bibliografía

1. Selye H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to Calciphylaxis by Endogenous Parathyroid Hormone. *Endocrine Society*. 1962; (71):554-558.
2. Bhambri A, Del Rosso J. Q. Calciphylaxis: A Review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2008; 1(2): 38–41.
3. Nigwekar S., Kroshinsky D., Nazarian R., Gorman J., et. al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. 2015; 66(1): 133–146.
4. Rees J.K.H, Coles G.A. Calciphylaxis in Man. *British medical journal*. 1969; (2): 670-672.
5. Magro C. M, Simman R, Jackson S. Calciphylaxis: A Review. *The Journal of the American College of Certified Wound Specialists*. 2010; 2(4): 66–72.
6. Wilmer W, Magro C. Calciphylaxis: Emerging Concepts in Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Seminars in Dialysis*. 2002; 15 (3): 172-186.
7. Gómez E, Vicente F, Álvarez J, Naz E, Palencia S, Pinedo F, López-Estebanz J. Calcifilaxis en pacientes dializados. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2004 95(3): 178-182.
8. Hooman N, Naghshi-Zadiyan R, Mehrazma M, Jahangiri F. Successful Treatment of Calciphylaxis With Pamidronate. *Kidney diseases*. 2015 (9):67-70.
9. Al-ani M, Parperis K. Warfarin-induced calciphylaxis. *BMJ case reports*. 2016; doi: 10.1136/bcr-2015-214142
10. Valdivielso J.M. Calcificación vascular: tipos y mecanismos. *Nefrología*. 2013; 31(2): 142-7
11. Nayer A, Salman L, Asif A. Calciphylaxis. *Clin Kidney J* 2013; (6): 653-654.
12. Jiménez J, Ossorio L, Linares M. Calcinosis Cutis and Calciphylaxis. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; (106): 785-794.
13. De Jesús J.A, Hernández E, Muñoz. Calcifilaxis en la práctica clínica: informe de un caso con insuficiencia renal crónica terminal. *Med. Int. Mex*. 2014; (30):721-726.
14. Prados M.C, Del-Pino M.D, Garófano R, Moriana C. Calcifilaxis severa en pacientes en hemodiálisis. *Dial Traspl*. 2010; 31(3):76–78.
15. Polaina M, Sánchez M.D, Biechy M.M, Liebana A. Calcifilaxis. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2009;10(4):124–127.
16. Zapata F, Del Río D, Ruiz AC. Calcifilaxis, reporte de un caso. *Rev CES Med* 2013; 27(2):235-241.
17. Vasallo M, Hamana L, Belo I, Rojas F, Ferrer A. Calcifilaxis: estudio clínico-patológico de 2 casos con desenlace fatal. *Vitae [revista on-line]*2012 [acceso 16/12/2015]; 50. Disponible en: http://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=4602&rv=1036
18. Nunley R.J. Calciphylaxis. *Medscape [Revista on-line]*2016 [acceso 15/2/2016]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1095481-overview>
19. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese,

- Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
20. Almafragi A, Vandorpe J, Dujardin K. Calciphylaxis in a cardiac patient without renal disease. *Acta Cardiol.* 2009; 64 (1): 91-93.
 21. Riancho J.A, Delgado J. Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. *Reumatol Clin.* 2011; 7 (2):1-4.
 22. Arrabal M, Valle F, Jiménez A, López V, Arrabal M, Zuluaga A. Tratamiento de la litiasis renal con bifosfonatos. *Archivos Españoles de Urología.* 2007; 60(7): 745-754.
 23. Yurgaky J, Rodríguez F. Warfarina: uso contemporáneo. *Revista med.* 2009; 17(1): 107-115.
 24. Torregrosa J, Ramos A.M. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2010; 30(3): 288-296.
 25. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, Stehman-Breen CO. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001; (60):324-332.
 26. Sagar U, Nigwekar MD. Evaluation of vitamin K supplementation for Calcific Ureic Arteriopathy (VitK-CUA) [sede web] Massachusetts. *Clinical Trials.gov* [20/4/2016] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02278692>
 27. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol.* 2011;(34): 460–7.
 28. Goel S, Bellovich K, McCullough P. Treatment of severe Metastatic Calcification and Calciphylaxis in Dialysis Patients. *International Journal of Nephrology.* 2011; 2011: 701603.
 29. Jamal S. A, Fitchett D, Lok C. E, Mendelssohn D. C, Tsuyuki R. T. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009; 24(10): 3168-3174.
 30. Yu Z, Gu L, Pang H, Fang Y, Yan H, Fang W. Sodium Thiosulfate: An Emerging Treatment for Calciphylaxis in Dialysis Patients. *Case Reports in Nephrology and Dialysis.* 2015; 5(1): 77–82.
 31. Ross E. Evolution of Treatment Strategies for Calciphylaxis. *Am J of Nephrology.* 2011; (34): 460-467.
 32. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(6): 1104-8.
 33. Generali J, Dennis J. Off-Label Drug Uses Sodium Thiosulfate: Calciphylaxis. *Hosp Pharm.* 2015; 50(11): 975–977.
 34. Price P. A, Omid N, Than T. N, Williamson M. K. The amino bisphosphonate ibandronate prevents calciphylaxis in the rat at doses that inhibit bone resorption. *Calcified tissue International.* 2002; 71(4): 356-363.

35. Torregrosa J. V, Sanchez-Escuredo A, Barros X, Blasco M, Campistol J. M. Clinical management of calcific uremic arteriopathy before and after therapeutic inclusion of bisphosphonates. *Clinical nephrology*. 2015; 83(4): 231-234.
36. Toussaint, N. D., Elder, G. J., Kerr, P. G. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009; 4(1): 221-233.
37. Rodríguez I, Callejas R, Sánchez M, Laso N, Gallar P, Ortega O, Di Gioglia C. Calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante: combinación de tratamientos. *NefroPlus*. 2010; 3(3): 39-44.
38. Buades JM, Fernández I, Ferrer M, Isern B, Salcedo C, Perelló J. Medición de las concentraciones en plasma del inhibidor de la cristalización de sales cálcicas SNF472 (Fitato) durante su infusión pre y post filtro en un circuito de hemodiálisis in vitro. XLIII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología. 2013; (Scientific Program): 71.
39. Pérez MM, Ferrer MD, Salcedo C, Martorell M, Perelló J. SNF472 inhibe la calcificación cardiovascular en ratas inducida por vitamina D. XII Simposio de Investigadores Jóvenes. 2015; (Scientific Program): 169.
40. Perelló J, Salcedo C, Joubert PH, Canals AZ, Ferrer MD. First Experience with a Novel Inhibitor of Vascular Calcification (SNF472) in Healthy Volunteers and ESRD Patients on Hemodialysis. Oral presentation. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (Abstract Supplement): 38A.