

UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**ACTUALIZACIÓN Y MANEJO DE LA  
ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: MARÍA PAZ PICÓN PACHARD**

**DIRECTOR: DR. OCTAVIO JOSÉ SALGADO ORDÓÑEZ**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**ACTUALIZACIÓN Y MANEJO DE LA  
ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: MARÍA PAZ PICÓN PACHARD**

**DIRECTOR: DR. OCTAVIO JOSÉ SALGADO ORDÓÑEZ**

**CUENCA - ECUADOR**

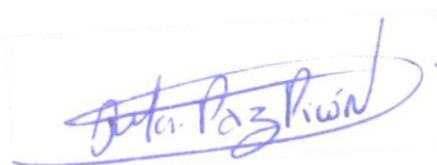
**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**María Paz Picón Pachard** portadora de la cédula de ciudadanía No **0150754851**. Declaro ser el autor de la obra: **“ACTUALIZACIÓN Y MANEJO DE LA ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 22 de abril de 2022



María Paz Picón Pachard

C.I. 0150754851

**UNIDAD ACADEMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

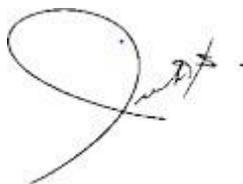
Cuenca 22 de abril de 2022

**Sr. Dr.****Julio Ojeda****RESPONSABLE DE TITULACIÓN DE LA CARRERA DE MEDICINA DE LA UCACUE**

Su despacho

De mi consideración

Por medio del presente me permito indicar a su persona que el trabajo de grado, de título: **“ACTUALIZACIÓN Y MANEJO DE LA ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**. Realizado por el estudiante **María Paz Picón Pachard**, ha cumplido con las recomendaciones sugeridas por los pares revisores asignados motivo por el cual me permito sugerir se de paso a la sustentación del mismo. Con sentimientos de distinguida consideración.

**Atentamente,****Dr. Octavio José Salgado Ordóñez**

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo de titulación, está dedicado con todo mi corazón a mis padres, María del Carmen Pachard, que ha sido un pilar fundamental en este proceso, me ha apoyado cada día de mi carrera y ha sido un ejemplo de lucha, a mi querido padre Noé Picón, mi ángel que desde el cielo me ha estado guiando y dándome fuerza para seguir adelante cada día y cumplir mis sueños.

A mi querida abuelita Gladys que ha estado presente conmigo en cada etapa de mi vida, y día tras día con sus sacrificios, dedicación, paciencia y amor me ha apoyado hasta el final.

A mis tíos David y Raquelita, que son como mis segundos padres, y han estado a lo largo de mi vida ayudándome, brindándome consejos, apoyo y amor incondicional, motivándome siempre a cumplir esta meta.

## **AGRADECIMIENTO**

Primeramente, quiero agradecer a Dios, por haberme dado la fortaleza y sabiduría que me permitieron culminar con esta meta, agradezco infinitamente a mis padres ya que sin su apoyo y sacrificio no hubiese sido posible nada de lo que he logrado, a mis hermanos, abuelita y tíos, que han estado presentes cada día y me han brindado su apoyo, creyeron en mí y pudieron ver mi crecimiento profesional.

Agradezco a mis profesores de la universidad y a mi tutor de tesis Dr. Gabriel Hugo, que me han ayudado en mi desarrollo académico y han contribuido con sus conocimientos; a los compañeros y amigos con los que compartí estos años de carrera y con los que viví momentos que perduraran.

A mi pareja Gustavo, quien con paciencia me ha apoyado incondicionalmente en los buenos y sobre todo en los malos momentos a lo largo de este tiempo y me ha motivado cada día para no rendirme.

Finalmente agradezco a mi perrita Chelsea, quien ha sido mi refugio, mi compañera en las noches largas de estudio y me ha hecho enormemente feliz.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La arteriopatía urémica calcificante (CUA) hace referencia a la oclusión de los vasos sanguíneos, la calcificación de la pared medial, la hiperplasia de la íntima y la formación de pequeños nódulos que pueden extenderse en forma de placas ulcerosas produciendo necrosis tisular.

**Objetivo:** Describir la actualización y manejo de la CUA en pacientes con enfermedad renal crónica.

**Métodos:** El tipo de publicación es una revisión bibliográfica. Se utilizaron motores de búsqueda en PUBMED, Scopus, y Cochrane a través de descriptores en inglés; además, se empleó el método PRISMA para evaluar y seleccionar los artículos científicos. Los estudios elegibles fueron publicados en español o inglés actualizados con cuartiles del 1 al 4.

**Resultados:** Se incluyeron 22 artículos científicos. En la revisión bibliográfica prevaleció el sexo femenino en un 100%, el 50% tuvieron una edad media de  $58,4 \pm 7,5$  años, el 100% de los estudios utilizaron la histopatología como prueba diagnóstica, las lesiones cutáneas con mayor frecuencia fueron distales en un 54,5%, las comorbilidades asociadas a la patología fueron la hemodiálisis (HD) en un 81,8%, diabetes mellitus (DM) en un 50% y el 90,9% de los estudios utilizaron el tiosulfato de sodio (STS) solo o combinado.

**Conclusiones:** El uso de STS en combinación con la intensificación de diálisis, reducción de factores de riesgo y cuidado de heridas y/o desbridamiento (DB) ha dado excelentes resultados después de 8 semanas del inicio del tratamiento.

*Palabras clave:* Arteriopatía urémica calcificante, Enfermedad renal crónica, Actualización, Tratamiento

## ABSTRACT

**Background:** Calcifying uremic arteriopathy (CUA) refers to vessel occlusion, medial wall calcification, intimal hyperplasia, and the formation of small nodules that may extend in the form of ulcerative plaques producing tissue necrosis.

**Objective:** To describe the update and management of CUA in patients with chronic kidney disease.

**Methods:** The type of publication is a literature review. Search engines PUBMED, Scopus, and Cochrane were used through English descriptors; in addition, the PRISMA method was used to evaluate and select scientific articles. Eligible studies were published in Spanish or English and updated with quartiles 1 to 4.

**Results:** Twenty-two scientific articles were included. In the bibliographic review, the female sex prevailed in 100%, 50% had a mean age of  $58.4 \pm 7.5$  years, 100% of the studies used histopathology as a diagnostic test, the most frequent skin lesions were distal in 54.5%, the comorbidities associated with the pathology were hemodialysis (HD) in 81.8%, diabetes mellitus (DM) in 50% and 90.9% of the studies used sodium thiosulfate (STS) alone or combined.

**Conclusions:** The use of STS in combination with dialysis intensification, risk factor reduction and wound care and/or debridement (DB) has yielded excellent results after 8 weeks of treatment initiation.

*Keywords:* calcifying uremic arteriopathy, chronic kidney disease, update, treatment

## ÍNDICE

1. CAPÍTULO I .....	1
1.1 INTRODUCCIÓN .....	1
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	4
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	5
1.4 MARCO TEÓRICO .....	6
1.4.1 Arteriopatía Urémica Calcificante .....	6
1.4.2 Prevalencia .....	6
1.4.3 Fisiopatología.....	7
1.4.4 Manifestaciones clínicas .....	8
1.4.5 Diagnóstico .....	8
1.4.6 Lesiones cutáneas y su localización .....	9
1.4.7 Factores de riesgo.....	9
1.4.8 Tratamiento para la calcifilaxis .....	10
2. CAPÍTULO II .....	13
2.1 OBJETIVOS.....	13
2.1.1 Objetivo general .....	13
2.1.2 Objetivos específicos .....	13
3. CAPÍTULO III .....	14
3.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO .....	14
3.1.1 Tipo de estudio.....	14
3.1.2 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	14
3.1.3 Adquisición de la evidencia .....	14
4. CAPÍTULO IV .....	16
4.1. RESULTADOS .....	16
4.1.1 Selección de estudios .....	16
4.1.2 Características del estudio .....	16
5. CAPÍTULO V .....	31
5.1. DISCUSIÓN.....	31
5.1.1 Limitaciones .....	34

6. CAPÍTULO VI.....	35
6.1 CONCLUSIONES.....	35
7. CAPÍTULO VII.....	36
7.1 .REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
7.2 GLOSARIO.....	40
7.3 .ANEXOS.....	41

## 1. CAPÍTULO I

### 1.1 INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante (CUA, por sus siglas en inglés) hace referencia a la oclusión de los vasos sanguíneos, la calcificación de la pared medial, la hiperplasia de la íntima y la formación de pequeños nódulos que pueden extenderse en forma de placas ulcerosas produciendo necrosis tisular (1,2). En estudios murinos realizados en la década de los años 60 se observaron como la exposición a la vitamina D, a la paratohormona y a varias sustancias nefrotóxicas generaba una especie de “capa” cálcica en estos animales que, posteriormente, se desprendía dejando la piel sin alteración. Sin embargo, cuando se trasladaba estas observaciones a pacientes con calcifilaxis, se observó cómo esta capa no se desprendía y, además, ésta podía extenderse a otros órganos como los pulmones, los globos oculares, el cerebro o el sistema músculo-esquelético, conduciendo a un pronóstico desalentador, con una alta mortalidad a pesar de un diagnóstico precoz (3,4).

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos, existe un exceso de solubilidad de calcio y fósforo en la sangre, los cuales son depositados en la pared de los vasos sanguíneos lo que se conoce como calcificación medial, provocando una respuesta celular compleja, lo que conlleva a que las células del tejido vascular pierdan su integridad estructural, su capacidad de regular el tono de la luz vascular y la diferenciación del músculo liso de los vasos sanguíneos (1,5).

En los últimos años, se ha visto un aumento en la prevalencia de la calcifilaxis, presentándose entre el 1 y el 4% de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que se encuentran en terapia renal sustitutiva. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad con una alta tasa de infradiagnóstico, no se conocen datos exactos sobre la incidencia y prevalencia real en la población en general (1,6).

Existen numerosos factores de riesgo para el desarrollo de la calcifilaxis, tanto modificables como no modificables, siendo algunos de los principales, el sexo femenino, la obesidad, diagnóstico de diabetes mellitus (DM), uso de anticoagulantes de tipo cumarínicos, entre otros (7).

La calcifilaxis es una patología que presenta una alta mortalidad, aproximadamente el 50% a los 6 meses y hasta el 80% al año, siendo la septicemia la principal causa de muerte, resultado de lesiones infectadas (8–10).

Por otro lado, se ha observado un peor pronóstico en el sexo femenino y en la obesidad. Su principal morbilidad está asociada con el dolor generado por las lesiones cutáneas, las cuales se infectan con facilidad y requieren hospitalizaciones frecuentes (8–10).

Para alcanzar un diagnóstico certero es necesario considerar varios aspectos. Inicialmente, es importante un examen físico minucioso para la identificación de las lesiones cutáneas que se caracterizan por ser placas induradas y dolorosas que progresan a úlceras necróticas en forma estrellada. Los exámenes de laboratorio que se pueden incluir son la medición de fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea, calcio, fósforo y vitamina D (4,11).

El mejor método para diagnosticar la calcifilaxis es mediante una biopsia de piel. Para obtener tejido suficiente se puede realizar una biopsia por escisión o por punción con profundidad de 6 a 8 milímetros, en la muestra observamos histológicamente la calcificación de la túnica media, hipertrofia de la íntima e inflamación del área, acompañada de disminución de la luz vascular y necrosis. Otras características que podemos encontrar son la calcificación extravascular de los tejidos blandos, paniculitis lobular y septal, necrosis epidérmica y calcificación periecrina, este último es bastante específico de la patología (4).

Clásicamente el manejo de la calcifilaxis estaba dirigido al control analgésico complementado con la limpieza y manejo de las heridas. Sin embargo, en la actualidad el tratamiento de esta patología se centra en tres niveles. El primer nivel sería el manejo de las lesiones desde un punto de vista médico-quirúrgico y analgésico, el segundo nivel se dirigiría a la modificación de los posibles factores precipitantes de la calcificación, y el tercer nivel comprendería toda la terapéutica dirigida a la inhibición del proceso de la calcificación cutánea (12).

En la actualidad, el tiosulfato sódico es el fármaco más usado como parte del manejo estándar. Se ha demostrado ser eficaz hasta en un 70% de los pacientes al ser un agente vasodilatador y quelante, disminuyendo la calcificación de las células del músculo liso vascular y de los adipocitos. Su administración puede

ser intravenosa o en algunas situaciones puede plantearse su administración local en el borde y el centro de la lesión.

Otras terapias coadyuvantes en el manejo de la calcifilaxis, incluyen el uso de bifosfonatos, que actúan inhibiendo la formación de hidroxapatita de calcio. Estos fármacos poseen, además, propiedades antiinflamatorias disminuyendo el dolor. Por otra parte, también se ha observado mejoría en la gravedad de las lesiones en algunos pacientes tratados (2,3,13).

Para tratar la hipercalcemia es necesario disminuir la ingesta de calcio y aumentar la eliminación del mismo mediante diálisis, manteniendo un nivel de calcio por debajo de 8 mg/dL. En algunos casos en donde no se ha logrado obtener un buen control mineral óseo, podemos considerar la intensificación de las sesiones de hemodiálisis (HD) en duración y frecuencia, y en pacientes que reciben diálisis peritoneal (DP), se recomienda cambiarlos a HD, ya que existe un mayor beneficio en cuanto al control de alteraciones como la hiperfosfatemia, hipercalcemia e hiperparatiroidismo; además que mediante las sesiones se puede administrar continuamente el tiosulfato de sodio (STS), de esta manera se acelera el proceso de curación de las heridas, sin embargo esta decisión debe ser individualizada en cada paciente, tomando en cuenta que antes de cambiar de modalidad se pueden emplear otras medidas como la administración de medicamentos, disminución de factores de riesgo, entre otros (3,10,13).

Es necesario evitar los factores que aumentan el riesgo de calcifilaxis, por lo que se recomienda suspender el uso de warfarina, suplementos de vitamina D, suplementos de calcio y de hierro, corticoides sistémicos y aglutinantes de fosfato a base de calcio, ya que estos son considerados promotores de la calcificación vascular. Sin embargo, la decisión en cuanto a la terapia con anticoagulación debe individualizarse en cada paciente, tomando en cuenta el riesgo de hemorragia frente a la trombosis (2,10,13).

En cuanto al cuidado de las heridas, la oxigenoterapia hiperbárica (HOT) es considerada una alternativa. Su mecanismo de acción no está totalmente claro pero al parecer permite mejorar la función de los fibroblastos y la angiogénesis, además de incrementar la actividad bactericida de los neutrófilos (10).

## **1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las nuevas opciones terapéuticas para el manejo de los pacientes con calcifilaxis según los últimos estudios realizados?

### 1.3 JUSTIFICACIÓN

Actualmente, la calcifilaxis continúa siendo una patología que presenta una baja sospecha diagnóstica entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), tanto clínica como histopatológicamente, condicionando un manejo no adecuado y un pronóstico desalentador.

La presente revisión bibliográfica, es pertinente ya que se pretende dar a conocer información actualizada sobre la calcifilaxis y los tratamientos propuestos de acuerdo a los últimos estudios realizados, ya que en la actualidad no existe una guía de tratamiento para esta patología por lo que su manejo ha sido limitado lo que ha desencadenado repercusiones en la calidad de vida de los pacientes que en varias ocasiones han sido sometidos a numerosas amputaciones lo que ha elevado su mortalidad. .

Razón por la cual es necesario realizar un estudio de manera exhaustiva sobre la calcifilaxis, de manera que con la información actualizada se permita comprender claramente la patología con el fin de determinar de manera precisa las diferentes pautas sobre su manejo y diagnóstico, siendo estos eficaces, de tal forma que se brinde un manejo oportuno con el objetivo de reducir la morbi-mortalidad de estos pacientes.

## **1.4 MARCO TEÓRICO**

### **1.4.1 Arteriopatía Urémica Calcificante**

La calcifilaxis es un trastorno cutáneo necrotizante extremadamente raro que presenta un mal pronóstico y es potencialmente mortal en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Bryant y White en 1898; sin embargo, recién en 1961 el término “calcifilaxis” fue acuñado por el Dr. Hans Selye, quien inició una investigación en ratas. En 1962, el concepto de calcifilaxis en dermatología fue presentado como “una reacción de hipersensibilidad de los tejidos conectivos en respuesta a un desafío de agentes tópicos o sistémicos, como el observado en modelos de ratones en respuesta a sales metálicas”; y a partir, de 1968 inició los estudios en los seres humanos. Además, Anderson et al. a través de su investigación relacionó la calcifilaxis con hiperparatiroidismo secundario con hipercalcemia (2–5,9,13,14).

Esta patología se encuentra dentro de las enfermedades vasculares graves que se presenta en pacientes con ERS en diálisis, a pesar que también se ha encontrado casos en pacientes sin enfermedad renal, denominándolo calcifilaxis no urémica. La calcifilaxis se caracteriza por una calcificación sistémica de las arterias que viene combinada con la destrucción endotelial y trombosis, afectando la piel y comprometiendo a otros órganos. Además, la calcificación cutánea está clasificada en cuatro tipos como: distrófica, iatrogénica, metastásica e idiopática, siendo la más prevalente la metastásica o mixta (5,9,15,16).

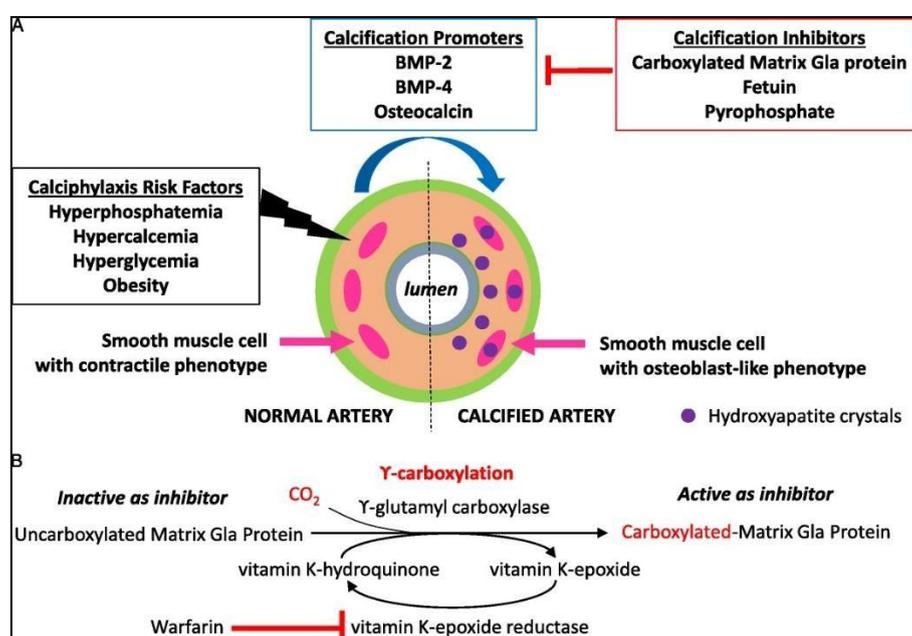
### **1.4.2 Prevalencia**

A nivel mundial, la calcifilaxis se presenta en pacientes en diálisis entre el 1 al 4%, con una incidencia anual estimada de 0,04% y se incrementan en aquellos en HD. Sin embargo, según el Registro de datos de pacientes de Partners Research entre el 2002 al 2011 se han detectado 567 casos por cada 10 000 pacientes en HD. En Estados Unidos, se estima que existen 35 casos por cada 10 000 pacientes, no obstante, en Europa se de 3 a 4 casos por 10 000 pacientes. La tasa de mortalidad es muy alta, se encuentra en un rango del 40 al 80%. Así también lo corroboran otros autores, alcanzando una tasa del 80%, especialmente en los pacientes con ERC en diálisis (2,8,14,16–18).

Existen similitudes en cuanto al sexo predominante en la calcifilaxis, como es el caso de Peng et al. quienes a través de su revisión sistemática de 358 pacientes, reportan que ha prevalecido el género femenino en un 74,1%, al igual que estudio de Tangkijngamvong et al. con una prevalencia del 90% y Udomkarnjananun et al. publicaron un predominio del 70%. Además, los datos retrospectivos, prospectivos y revisiones revelan que la calcifilaxis se presenta en pacientes con rango de edades entre 51 a 60 años de edad (8,19,20).

### 1.4.3 Fisiopatología

La fisiopatología de la calcifilaxis sigue aún sin comprenderse por completo. Sin embargo, se sabe que se debe al exceso de los límites de solubilidad de calcio y fósforo en la sangre, los cuales, son depositados en las paredes de los vasos (también conocida como calcificación medial), provocando una enfermedad ósea de bajo recambio y tejido óseo, que conlleva a una disminución de la capacidad de absorción de calcio, por lo tanto, esto incrementa el contenido mineral en la sangre y favorece al desarrollo de la calcificación vascular (1,3,5).



**Figura 1.** Fisiopatología de la calcifilaxis. Recuperado de Chang (3)

Otros estudios revelan que la falta de proteína Gla de la matriz carboxilada (cMGP) y osteoprotegerina en los pacientes con ERS, son uno de los causales para la calcificación vascular. Por otro lado, la calcifilaxis está vinculada estrechamente con la hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, hiperglucemia y

obesidad, tomando en cuenta, que los niveles bajos de hormona paratiroidea (PTH) dispensan un mayor riesgo de la enfermedad (Ver Figura 1) (2,8).

#### **1.4.4 Manifestaciones clínicas**

En la calcifilaxis se presentan lesiones cutáneas que aparecen como placas subcutáneas induradas, totalmente recubiertas por livedo racemosa suprayacente que pueden convertirse en úlcera en forma de estrella, que generalmente no cicatrizan cubiertas por una escara negra (1,4,18).

Estas lesiones representan un dolor debilitante e intenso en el paciente, inician con nódulos hasta convirtiéndose en heridas abiertas crónicas, y en ocasiones suelen sobreinfectarse, conllevando a un eritema, edema y secreción purulenta, además de extenderse a áreas de tejido adiposo de las extremidades distales y el abdomen (4,18).

#### **1.4.5 Diagnóstico**

Para el diagnóstico definitivo de la calcifilaxis el "Gold Standar" es la histopatología de biopsias de piel, ya que puede revelar fibrosis de la capa íntima de los vasos cutáneos y trombos difusos. Cabe destacar que, la sensibilidad de la prueba se puede incrementar a través de tinciones especiales como von Kossa o Alizarin red, las cuales, permiten una mejor detección de la microcalcificación (31). Además, existen otras herramientas no invasivas en imágenes como la radiografía (rayos X), y la gammagrafía ósea nuclear trifásica, los biomarcadores también forman parte de las pruebas eficaces para detectar los niveles de fetuina A circulante. Estas pruebas son recomendadas siempre y cuando los pacientes no puedan realizarse la biopsia y en los casos en que exista una alta sospecha clínica de calcifilaxis (1-3,13,21).

Por otro lado, Santos et al. revelan que el diagnóstico por sospecha clínica es necesario cuando la enfermedad está bien avanzada (lesiones cutáneas graves) y sirve para que el médico pueda actuar rápidamente a través del suministro de medicación recomendada. Además cabe aclarar que, hay autores que consideran que la biopsia durante el desbridamiento (DB) provoca un riesgo de infección, cicatrización retardada, diseminación o formación de nuevas úlceras,

puesto que para el diagnóstico se necesita de varias tomas, por lo tanto, se debería evitar para no ocasionar una necrosis cutánea progresiva (1,16,22,23).

#### **1.4.6 Lesiones cutáneas y su localización**

Existen cinco tipos de diferentes lesiones cutáneas, entre ellas tenemos los parches hemorrágicos, las placas induradas, úlceras necróticas, ampollas hemorrágicas y livedo racemosa, comúnmente se desarrollan en zonas ricas en tejido adiposo como glúteos, abdomen, senos, extremidades inferiores proximales, flancos y tronco; sin embargo, en casos muy atípicos se ha informado que puede afectar a la lengua, pulmones, pene e intestino (1,9).

Las lesiones cutáneas pueden estar clasificadas en cuatro localizaciones del cuerpo como: proximal que comprende el tronco, muslo o glúteos; distal en extremidades inferiores y antebrazos; acral solamente en manos y pies o atípica que se puede localizar en cualquier parte del cuerpo. Además, cabe destacar que las lesiones proximales tienden asociarse con una tasa alta de mortalidad; mientras que, las tasas de supervivencia más elevadas las presentan los pacientes con lesiones cutáneas distales, mostrando un mejor pronóstico (8,9,12,24).

#### **1.4.7 Factores de riesgo**

Entre los factores de riesgo más predominantes en la calcifilaxis se encuentra el sexo femenino, la exposición prolongada de warfarina, la DM, en especial el tipo II, la hiperfosfatemia, etc. De igual manera, otros autores corroboran esta información afirmando que a más de los descritos también se encuentra la obesidad, el estado nutricional, la hipoalbuminemia, los fármacos a base de antagonistas de la vitamina K (AVK), quelantes de fósforo a base de calcio, análogos de la vitamina D, el hiperparatiroidismo secundario, los altos niveles séricos de calcio, fósforo y hormona paratiroidea, trastornos autoinmunes y la hipercoagulabilidad (1,12,17).

Cabe destacar que, el mayor atribuyente a la calcifilaxis es el suministro de warfarina, considerando que este fármaco inhibe la carboxilación que depende de la vitamina K del inhibidor de la calcificación vascular; por lo tanto, debe suspenderse y continuar con un anticoagulante alternativo (3,4,8,14,18).

La presencia de comorbilidades en pacientes con calcifilaxis son consideradas también factores de riesgo predictivos para un peor pronóstico de la enfermedad. Entre las comorbilidades más frecuentes reportadas por algunos autores se encuentran la DM, la HTA, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (ECV) (19,23,25).

La prevalencia de la HD se debe probablemente a la ERC, ya que se requiere de HD por el daño funcional renal irreversible. Asimismo, la ERC se asocia de manera directa con la DM y la HTA, puesto que al elevarse las concentraciones de glucosa en la sangre provocan glucosilación de las proteínas, lo que ocasiona un daño vascular incrementando la presión intraglomerular e hiperfiltración (25,26).

#### **1.4.8 Tratamiento para la calcifilaxis**

A pesar de la alta tasa de mortalidad a nivel mundial, no existen guías de práctica clínica basadas en la evidencia para la prevención y el manejo de la calcifilaxis; por lo tanto, en la actualidad los únicos hallazgos con respaldos científicos son los reportes de casos clínicos, prospectivos, retrospectivos y observacionales. Algunos autores revelan que, para el tratamiento de esta patología es necesario que se realice un abordaje multidisciplinario, en donde intervengan nefrólogos, cirujanos plásticos, dermatólogos, especialistas en cuidados de heridas y dietistas, puesto que se trata de una enfermedad muy compleja (1,8).

Existe tres tipos de tratamiento para el manejo de la calcifilaxis (21):

1. Tratamiento para la calcificación vascular y trombosis.
2. Tratamiento para el cuidado de las heridas.
3. Tratamiento para el control del dolor

Según la opinión de varios autores, antes de empezar con algún tratamiento es preciso la utilización de algunas estrategias, entre ellas: intensificación de la terapia de diálisis, reducción de los factores de riesgo como el suministro de AVK, corticoides, ingesta de calcio, calcitrol, uso de warfarina, terapia con vitamina D y quelantes de fósforo a base de calcio; una vez erradicado los factores de riesgo, se debe suministrar antibióticos e inhibidores, complementado con el cuidado de heridas y/o DB quirúrgico y HOT (2,8,16).

Dentro de los inhibidores para la calcificación vascular, se encuentra el STS intravenoso (IV) que actúa como antioxidante y vasodilatadores quelantes, además de inhibir la calcificación vascular provocada por los adipocitos. Uno de los principales beneficios es la capacidad en la mejoría de la solubilidad de los cristales de calcio y el agente antioxidante actúa positivamente sobre la vasculatura. En cuanto a la administración del STS IV, la duración mínima del tratamiento es de 3 meses y la máxima hasta los 6 meses o hasta que las lesiones cutáneas cicatricen; además, la dosis es de 0,25 a 0,75 g y está basada en el peso del paciente: 25 g para peso superior a 60 kg y 12,5 g para peso inferior a 60 kg (3,13,27,28).

Estudios recientes han demostrado que el uso de STS en combinación de la reducción de factores de riesgo y cuidado de las heridas y/o DB ha dado resultados positivos en los pacientes con calcifilaxis, considerando que, la terapia de STS IV fue el único predictor de no presentar recidivas. Piccoli et al. mediante su revisión de literatura relevaron que al suministrar por 5 meses consecutivos STS IV se observó la reducción de dolor en las piernas relacionado con calcificaciones vasculares y con un tratamiento de 6 meses se redujo las calcificaciones de las arterias coronarias (29–31).

Dentro de los inhibidores también se encuentran los bisfosfonatos que son empleados para la resorción ósea y la actividad de los osteoclastos, exclusivamente para tratar la osteoporosis; no obstante, algunos estudios han reportado la utilización de este fármaco en pacientes con calcifilaxis, actuando como inhibidor de la cristalización del calcio y la prevención de la creación de hidroxiapatita (8,32).

Además, existe otro tratamiento médico muy reconocido como el cinacalcet (agente calcimimético), el cual, está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos especialmente para pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario y para pacientes con carcinoma de paratiroides que padecen de hipercalcemia. Sin embargo, Deen y Schaidler 2019 a través de su estudio reportan que la monoterapia con cinacalcet para el manejo de la calcifilaxis no tuvo el mismo resultado eficaz en todos los pacientes; mientras que, al combinarlo con otros fármacos como STS, pamidronato, paricalcitol,

bisfosfonatos, u HOT resultó con excelentes tasas de respuestas; a pesar de su efectividad en los pacientes con calcifilaxis (22).

Para controlar el dolor se recomienda analgesia narcótica y parches de fentanilo; no obstante, para complementar es necesario hidromorfona para el dolor irruptivo o cambios de apósitos. En cuanto al cuidado de heridas, existe un tratamiento de segunda línea como la HOT para heridas recalcitrantes, que sirve para cauterizar la isquemia generalizada en las heridas; el procedimiento consiste en, administrar oxígeno al 100% a 2,5 veces la presión atmosférica dentro de una cámara cerrada durante 2 horas aproximadamente, con la finalidad de mejorar la función de los fibroblastos y la angiogénesis (3,8,18).

Además, para eliminar el tejido necrótico algunos autores recomiendan el DB quirúrgico por medio de la terapia con gusanos estériles, ya que pueden proporcionar un DB suave del tejido necrótico, además, de prevenir infecciones sistémicas; sin embargo, existen estudios aislados que corroboren el uso eficaz de la terapia con gusanos; a pesar de ser muy exitosa en la cicatrización de las heridas puede inducir a mucho dolor, existiendo el riesgo de hemorragia en pacientes con heridas profundas (2,18).

Finalmente, la mayoría de investigaciones reportaron que la calcifilaxis es una patología infradiagnosticada con un peor pronóstico y una tasa de mortalidad elevada, además, se demostró la eficacia del suministro de STS IV en combinación con la reducción de los factores de riesgo, intensificación de la diálisis y cuidado de heridas a través de la DB, mostrando una cicatrización satisfactoria de las ulceraciones en los pacientes después de 8 semanas del inicio del tratamiento y no se presentaron recidivas a partir del año; además, entre los efectos adversos más frecuentes se encontraron las náuseas y vómitos, hipotensión, sepsis, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia.

## **2. CAPÍTULO II**

### **2.1 OBJETIVOS**

#### **2.1.1 Objetivo general**

Describir la actualización y manejo de la arteriopatía urémica calcificante en pacientes con enfermedad renal crónica.

#### **2.1.2 Objetivos específicos**

- Establecer las características demográficas y clínicas de la calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica.
- Identificar las opciones terapéuticas para el manejo de la calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica.
- Determinar la eficacia de los tratamientos para el manejo de la calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica.

### **3. CAPÍTULO III**

#### **3.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO**

##### **3.1.1 Tipo de estudio**

Revisión bibliográfica de tipo documental y descriptivo, centrada en literatura de fuentes indexadas de alto impacto.

##### **3.1.2 Criterios de Inclusión y Exclusión**

###### **3.1.2.1 Criterios de inclusión**

- Estudios de pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica.
- Estudios de pacientes con diagnóstico confirmado de calcifilaxis por medio de histopatologías y/o radiografías
- Estudios de pacientes que recibieron tratamiento para el manejo de la calcifilaxis.
- Estudios con cuartiles de Q1 al Q4 de Scimago Journal Rank.
- Estudios que hayan sido publicados a partir del 2016 al 2022.
- Estudios en idioma inglés o español.

###### **3.1.2.2 Criterios de exclusión**

- Estudios de pacientes con función renal normal.
- Estudios de literatura gris como tesis de pre y postgrado.
- Estudios que solo muestren el resumen y no la información completa.
- Estudios con acceso restringido.

##### **3.1.3 Adquisición de la evidencia**

###### **3.1.3.1 Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos sobre la arteriopatía urémica calcificante en pacientes con enfermedad renal crónica, publicados en español e inglés en los últimos 5 años que tengan gran relevancia científica en el tema de estudio.

###### **3.1.3.2 Fuentes de búsqueda**

Se utilizaron motores de búsqueda en PUBMED, Scopus, Embase y Cochrane, entre otros, empleando descriptores como: "calcifying uremic arteriopathy",

"calciophylaxis", "treatment", "driving", "diagnosis", "chronic kidney disease", "chronic renal failure", "hemodialysis", "sodium thiosulfate", "bisphosphonates" e "hyperparathyroidism".

### **3.1.3.3. Selección de estudios**

Con el método PRISMA se evaluaron y eligieron distintos artículos científicos, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, y de relevancia para cumplir con los objetivos planteados en esta revisión bibliográfica. Los estudios duplicados o la literatura gris fueron excluidos del análisis de esta revisión bibliográfica.

### **3.1.3.4 Proceso de recopilación de información**

La información se basó en la recopilación de artículos actualizados y renqueados de relevancia científica.

### **3.1.3.5 Síntesis de resultados**

Los resultados de la revisión bibliográfica fueron expuestos mediante a lo largo del desarrollo y discusión, también se emplearon tablas y anexos.

## **4. CAPÍTULO IV**

### **4.1. RESULTADOS**

#### **4.1.1 Selección de estudios**

En el presente estudio se identificaron 78 artículos sobre el manejo de la calcifilaxis en las diferentes bases de datos electrónicas, de los cuales, fueron excluidos 4 estudios duplicados. En la revisión se eliminaron 19 artículos por no mostrar información completa y algunos tenían restricción. En la elegibilidad se excluyeron 33 estudios porque no cumplieron con los criterios de selección. Por lo tanto, se incluyeron en la revisión bibliográfica 22 artículos elegibles para el análisis cualitativo y cuantitativo (Ver Figura 1).

#### **4.1.2 Características del estudio**

De los 22 estudios incluidos en la revisión bibliográfica, 10 artículos son de tipo prospectivos, retrospectivos y transversales, 7 son reportes de casos, 3 son revisiones sistemáticas y metaanálisis, 1 es ECA y 1 revisión de literatura. El 100% de los artículos fueron publicados en idioma inglés y obtenidos de la base de datos PUDMED. Además, todos los artículos tuvieron Q1 al Q4 (Ver Anexo 3).

#### **4.1.3 Distribución de frecuencia de las características demográficas y clínicas de la calcifilaxis en pacientes con ERC**

De acuerdo al sexo y edad de los pacientes diagnosticados con calcifilaxis, se ha observado que en el 100% de los estudios ha prevalecido el sexo femenino, en cuanto al rango de edad, el 50% de los pacientes se encuentran entre 51 a 60 años de edad, con una edad media de 58,4 años y una desviación estándar ( $DE \pm 7,5$ ) (Ver Tabla 4).

Las pruebas de diagnóstico más utilizadas para detectar la calcifilaxis en pacientes con ERC es la histopatología en base a biopsia de piel en un 100%, además, en un 22,7% se ha reportado que también utilizan la radiografía, en un 9% por sospecha clínica, y un 4,5% utilizan la gammagrafía ósea y tomografía computarizada (TC) (Ver Tabla 5).

Según la distribución de las lesiones cutáneas, el 54,5% de los pacientes presentan lesiones localizadas en extremidades inferiores distales, el 18,2% en

extremidades superiores proximales y el 27,3% se encuentran situados en varios lugares del cuerpo (Ver Tabla 6).

En cuanto a las comorbilidades asociadas a la patología, se aprecia que el 86,3% de los pacientes reciben HD o DP; de igual manera, el 81,8% padecen de DM tipo I o II, el 50% con hipertensión arterial (HTA), el 31,8% con obesidad, el 27,3% con hiperparatiroidismo secundario o terciario, y en pequeños porcentajes enfermedades coronarias, síndrome nefrótico, bypass gástrico, trombolfilia e insuficiencia mitral (Ver Tabla 7).

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de la calcifilaxis en pacientes con ERC

<b>Autor, Año</b>	<b>Diseño de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Ubicación de la lesión</b>	<b>Comorbilidades</b>
Aihara et al. 2016 (33)	Reporte de casos	1 paciente Sexo femenino 61 años de edad	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	Síndrome nefrótico Gangrena diabética DM
Seethapathy y Nigwekar 2019 (13)	ECA	4 ECA 131 pacientes Edad media 53 años	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD Hiperparatiroidismo
Vertapatía et al. 2018 (21)	Revisión de literatura	101 pacientes Edad media 60 años 80% sexo femenino	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	Obesidad Trombofilia
Bourgeois y De Haes 2016 (34)	Reporte de casos	8 pacientes Edad media fue de 73 ± 10 años Sexo femenino (70%)	Histopatológica (biopsia de piel)	Misceláneos	HD Obesidad DM Hiperparatiroidismo
Rudermann et al. 2019 (27)	Registro clínico prospectivo	47 pacientes Edad media 66 años Sexo femenino (51%)	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD 61% DP 21% DM HTA
Peng et al. 2018 (19)	Revisión sistémica	36 informes de casos (n=64) y 9 informes de casos múltiples (n=294) Edad media 58 ± 14 años Sexo femenino 74,1%	Histopatológica (biopsia de piel)	Misceláneos	HD 96,1% DM (52,1%) HTA (58,5%)
McCarthy et al. 2016 (35)	Cohorte del estudio inicial	101 pacientes Edad media 60,0 a 13,8 años Sexo femenino 80,2%	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD 59,4% Obesidad HTA DM Hiperparatiroidismo
Ellis y O'Neill 2018 (36)	Registro clínico retrospectivo	43 amputaciones en 34 pacientes y 37 biopsias de	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD DM

		piel en 37 pacientes con calcifilaxis Edad media 62 años Sexo femenino			
Santos et al. 2017 (23)	Estudio retrospectivo	75 pacientes Edad media 58,5 ± 12,8 años Sexo femenino 63,8%	Sospecha clínica Histopatológica (biopsia de piel) Gammagrafía ósea	55,9 % Distal 44,1% proximal	85,6% HD 66,7% DM 62,2% ECV 7,8% estado de hipercoagulabilidad
Deen y Schaider 2019 (22)	Revisión sistémica	29 pacientes Edad media 59,1 años Sexo femenino 63,4%	Histopatológica (biopsia de piel)	14,6% proximal 58,5% distal 26,8% misceláneos	HD DM HTA
Massimetti et al. 2019 (28)	Reporte de casos	1 paciente Sexo femenino 70 años de edad	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal bilateral	DM
Dado et al. 2019 (9)	Serie de casos y revisión de la literatura	9 pacientes Edad media 51 años Sexo femenino	Histopatológica (biopsia de piel)	89% proximales 78% distales	HD ambiguo Obesidad
Tangkijngamvong et al. 2021 (20)	Estudio retrospectivo	8 pacientes Edad media 58.3 ± 10.9 Sexo femenino 90%	Histopatológica (biopsia de piel) Radiografía	Proximal	HD DM HTA Hiperparatiroidismo terciario PAD CAD
Lu et al. 2022 (16)	Reporte de caso	1 paciente Sexo masculino 40 años de edad	Radiografías simples Histopatológica (biopsia de piel)	Misceláneos	HP HTA Hiperparatiroidismo secundario
Panchal et al. 2020 (15)	Estudio retrospectivo	30 pacientes Edad media 65,6 ± 12,79 años Sexo femenino	Histopatológica (biopsia de piel)	Misceláneos	HD DM Enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica) Obesidad
Brandeburgo et al. 2017 (37)	Registro observacional basado en Internet	253 pacientes Edad media 70 años Sexo femenino 60%	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD HTA DM Enfermedad coronaria

Gaisne et al. 2020 (7)	Estudio de cohorte retrospectivo	89 pacientes Edad media 70 años Sexo femenino 64%	Radiografías estándar Histopatológica (biopsia de piel) Tomografía computarizada	40,5% proximal 29,2% distal 30,3% bilateral	HD HTA DM
Colboc et al. 2019 (17)	Estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo	36 pacientes Edad media 64 años Sexo femenino 72%	Histopatológica (biopsia de piel)	Misceláneos	HD 30% HTA DM
Udomkarnjananun et al. 2019 (8)	Revisión sistemática y metanálisis	856 pacientes Edad media de 56 ± 13 años Sexo femenino 70%	Histopatológica (biopsia de piel)	Proximal	HD 76% DM Sobrepeso
Chinnadurai et al. 2021 (14)	Estudio de cohorte observacional prospectivo	89 pacientes Edad media 59 años Sexo femenino 61%	Sospecha clínica Radiografía Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD 70% DM Obesidad
Fares et al. 2019 (24)	Reporte de casos	1 paciente 56 años de edad Sexo femenino	Ecografía cervical Radiografía	Misceláneos	HD 3 años DM HTA
Fernández et al. 2018 (32)	Reporte de casos	1 paciente 68 años de edad Sexo femenino	Histopatológica (biopsia de piel) Radiografía	Distal	HD 2 años HTA Obesidad Bypass gástrico DM Hipotiroidismo primario Hiperparatiroidismo secundario Insuficiencia mitral

Abreviaturas: DM: Diabetes mellitus; HTA: Hipertensión arterial; PAD: Enfermedad arterial periférica; CAD: enfermedad de las arterias coronarias; HD: Hemodiálisis; ESR: Enfermedad renal crónica; DP, Diálisis peritoneal

#### **4.1.4. Determinación de las opciones terapéuticas para el manejo de la calcifilaxis en pacientes con ERC**

De acuerdo con las opciones terapéuticas Vertapatía et al. (21), Bourgeois y De Haes (34), Ellis y O'Neill (36), Santos et al. (23), Panchal et al. (15) y Udomkarnjananun et al. (8) han publicado estudios, en el cual, han utilizado solamente el STS intravenosa (IV) como tratamiento médico para el manejo de la calcifilaxis en pacientes con ERC (Tabla 2).

Por otro lado, Seethapathy y Nigwekar (13), Rudermann et al. (27), Dado et al. (9), Tangkijngamvong et al. (20), Lu et al. (16), Gaisne et al. (7) y Brandeburgo et al. (37) a través de sus investigaciones reportan que, para complementar el tratamiento han realizado una intensificación de la diálisis, seguido de la reducción del suministro de AVK, ingesta de calcio, calcitrol, suspensión de warfarina, terapia con vitamina D y los quelantes de fósforo a base de calcio; además, como tratamiento médico que se les ha administrado a los pacientes STS IV combinado o no con cinacalce, complementando con el cuidado de heridas y/o desbridamiento (DB) quirúrgico y en otros casos se ha realizado la paratiroidectomía (Tabla 2).

Peng et al. (19), Massimetti et al. (28), Chinnadurai et al. (14) y Fernández et al. (32) mediante sus estudios reportan que, el tratamiento para el manejo de calcifilaxis consiste el suministro de STS IV en combinación con otros fármacos como cinacalce, pamidronato IV, bisfosfonatos u oxigenoterapia hiperbárica (HOT), complementando con el cuidado de las heridas (Tabla 2).

Aihara et al. (33), McCarthy et al. (35) y Fares et al. (24) a través de sus investigaciones reportaron que el tratamiento para el manejo de calcifilaxis se basa en el suministro de STS IV en combinación con HOT y el DB de las lesiones cutáneas nefróticas y en otros casos de pacientes se ha reemplazado el STS IV por el tisular del plasminógeno (tPA) (Tabla 2).

Deen y Schaidler (22) publicaron una revisión sistémica en un informe de 20 casos, en el cual, se utilizó como tratamiento para la calcifilaxis monoterapia con cinacalce o terapias combinadas con STS IV, pamidronato, paricalcitol,

corticosteroides, HOT, aerosol de factor de crecimiento autólogo y trasplante de injerto de piel autólogo (Tabla 2).

Colboc et al. (17) reportó un estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo a una población de 36 pacientes con ERC, en el cual, se utilizó como tratamiento para la calcifilaxis un estrategia terapéutica a base de vasodilatadores (Tabla 2).

**Tabla 2.** Opciones terapéuticas para el manejo de la calcifilaxis en pacientes con ERC

Autor, Año	Diseño de estudio	Población	Opciones terapéuticas
Aihara et al. 2016 (33)	Reporte de casos	1 paciente Sexo femenino 61 años de edad	STS IV HOT
Seethapathy y Nigwekar 2019 (13)	ECA	4 ECA 131 pacientes Edad media 53 años	Combinación: Cinacalcet, STS IV, bisfosfonatos u HOT
Vertapatía et al. 2018 (21)	Revisión de literatura	101 pacientes Edad media 60 años 80% sexo femenino	STS IV
Bourgeois y De Haes 2016 (34)	Reporte de casos	8 pacientes Edad media fue de 73 ± 10 años Sexo femenino (70%)	STS IV
Rudermann et al. 2019 (27)	Registro clínico prospectivo	47 pacientes Edad media 11 años Sexo femenino (51%)	Intensificación de diálisis Reducción de medicamentos (calcio, calcitriol y AVK) STS IV DB de heridas, amputación e injerto de piel
Peng et al. 2018 (19)	Revisión sistémica	36 informes de casos (n=64) y 9 informes de casos múltiples (n=294) Edad media 58 ± 14 años Sexo femenino 74,1%	STS IV Cinacalcet (agente calcimimético)
McCarthy et al. 2016 (35)	Cohorte del estudio inicial	101 pacientes Edad media 60,0 a 13,8 años Sexo femenino 80,2%	tPA HOT DB quirúrgico
Ellis y O'Neill 2018 (36)	Registro clínico retrospectivo	43 amputaciones en 34 pacientes y 37 biopsias de piel en 37 pacientes con calcifilaxis Edad media 62 años Sexo femenino	STS IV
Santos et al. 2017 (23)	Estudio retrospectivo	75 pacientes Edad media 58,5 ± 12,8 años Sexo femenino 63,8%	STS IV

Deen y Schaidler 2019 (22)	Revisión sistémica	29 pacientes Edad media 59,1 años Sexo femenino 63,4%	Monoterapia con cinacalcet o la terapia combinada con: Cinacalcet con uno o más de los siguientes: STS IV, pamidronato, paricalcitol, corticosteroides, oxigenoterapia, aerosol de factor de crecimiento autólogo y trasplante de injerto de piel autólogo
Massimetti et al. 2019 (28)	Reporte de casos	1 paciente Sexo femenino 70 años de edad	Cinacalcet Pamidronato IV STS IV
Dado et al. 2019 (9)	Serie de casos y revisión de la literatura	9 pacientes Edad media 51 años Sexo femenino	Suspensión de warfarina, la terapia con vitamina D y los quelantes de fósforo a base de calcio, y reducir la concentración de calcio en el líquido de diálisis a 2,0-2,5 mEq/l. STS IV DB quirúrgico
Tangkijngamvong et al. 2021 (20)	Estudio retrospectivo	8 pacientes Edad media 58.3 ± 10.9 Sexo femenino 90%	Suspensión de medicamentos (calcio, calcitriol y AVK) STS IV Cinacalce Paratiroidectomia DB/cuidado de heridas
Lu et al. 2022 (16)	Reporte de caso	1 paciente Sexo masculino 40 años de edad	Suspensión de calcio STS IV DB periódico
Panchal et al. 2020 (15)	Estudio retrospectivo	30 pacientes Edad media 65,6 ± 12,79 años Sexo femenino	STS IV DB o amputación (26%)
Brandeburgo et al. 2017 (37)	Registro observacional basado en Internet	253 pacientes Edad media 70 años Sexo femenino 60%	Aumento de frecuencia de diálisis Suspensión de AVK y reducción de calcio STS IV 21,5%
Gaisne et al. 2020 (7)	Estudio de cohorte retrospectivo	89 pacientes Edad media 70 años Sexo femenino 64%	Cuidado de heridas (98,9%) Antibioterapia (77,5%) Suspensión de AVK (70,8%) STS IV (65,2%).
Colboc et al. 2019 (17)	Estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo	36 pacientes Edad media 64 años Sexo femenino 72%	Estrategias terapéuticas con vasodilatadores

Udomkarnjananun et al. 2019 (8)	Revisión sistemática y metanálisis	856 pacientes Edad media de 56 ± 13 años Sexo femenino 70%	STS IV
Chinnadurai et al. 2021 (14)	Estudio de cohorte observacional prospectivo	89 pacientes Edad media 59 años Sexo femenino 61%	STS IV Calcimiméticos DB de heridas Injertos de piel
Fares et al. 2019 (24)	Reporte de casos	1 paciente 56 años de edad Sexo femenino	STS IV HOT DB de lesiones cutáneas necróticas
Fernández et al. 2018 (32)	Reporte de casos	1 paciente 68 años de edad Sexo femenino	STS IV Pamidronato IV DB de lesión ulcerada

Abreviaturas: AVK, antagonistas de la vitamina K; DB, desbridamiento; ECA, ensayos clínicos aleatorizados; STS, Tiosulfato de sodio; IV, Intravenosa; HOT, Oxigenoterapia hiperbárica; tPA, Tisular del plasminógeno

#### **4.1.5. Determinación de la eficacia de los tratamientos para el manejo de la calcifilaxis en pacientes con ERC**

De acuerdo con la eficacia de los tratamientos para el manejo de la calcifilaxis, Seethapathy y Nigwekar (13), Vertapatía et al. (21), Bourgeois y De Haes (34), Peng et al. (19), Ellis y O'Neill (36), Santos et al. (23), Massimetti et al. (28), Panchal et al. (15), Udomkarnjananun et al. (8) y Chinnadurai et al. (14) a través de sus investigaciones reportaron que el uso del STS IV en pacientes con ERC tuvieron una curación completa en las lesiones cutáneas y reducción de dolor en más del 50% de los pacientes después de 6 meses de inicio de tratamiento; sin embargo, la tasa de mortalidad osciló entre el 21 al 50% de los pacientes. Entre los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y vómitos, hipotensión, sepsis, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia (Tabla 3).

Rudermann et al. (27), Dado et al. (9), Tangkijngamvong et al. (20), Lu et al. (16), Fernández et al. (32), Brandeburgo et al. (37) y Gaisne et al. (7) mediante sus investigaciones revelaron que al intensificar las diálisis, reducir el AVK y suplementos de calcio, suspender la warfarina, vitamina D y quelantes y suministrar STS IV combinado o no con cinacalce, complementando con el cuidado de heridas y/o DB quirúrgico se demostró una cicatrización satisfactoria de las ulceraciones en más del 30% de los pacientes después de 8 semanas del inicio del tratamiento. En cuanto a la tasa de mortalidad, osciló entre 14 al 40% (Tabla 3).

Aihara et al. (33), McCarthy et al. (35) y Fares et al. (24) a través de sus investigaciones reportaron que al combinar el STS IV con HOT y DB de las lesiones cutáneas nefróticas o en otros casos el tPA se ha demostrado que existe una mejoría de las lesiones de ulceración en un tiempo de 4 a 6 meses después del inicio del tratamiento; no obstante, el uso del tPA en 101 pacientes no reporta la eficacia de la terapia y además presenta una tasa de mortalidad del 74% (Tabla 3).

Deen y Schaidler (22) mediante sus investigaciones revelaron que la monoterapia con cinacalcet mostró una respuesta completa en cinco casos de los 12 pacientes que recibieron la monoterapia; no obstante al combinar con STS IV, pamidronato IV, paricalcitol o HOT mostró una respuesta completa en 18 casos

de los 29 pacientes que recibieron la monoterapia. Demostrando que, la terapia combinada con cinacalcet es más eficaz (Tabla 3).

Colboc et al. (17) a través de sus investigaciones reportaron que el uso de la estrategia terapéutica a base de vasodilatadores no reportaron respuestas en el estudio, solo indicaron que la tasa de mortalidad fue del 33% de los pacientes (Tabla 3).

**Tabla 3.** Eficacia de los tratamientos para el manejo de la calcifilaxis en pacientes con ERC

<b>Autor, Año</b>	<b>Diseño de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Opciones terapéuticas</b>	<b>Resultado del tratamiento</b>
Aihara et al. 2016 (33)	Reporte de casos	1 paciente Sexo femenino 61 años de edad	STS IV HOT	Mejoría de úlceras en 6 meses En un año sin recidiva de la calcifilaxis.
Seethapathy y Nigwekar 2019 (13)	ECA	4 ECA 131 pacientes Edad media 53 años	Combinación: Cinacalcet, STS IV, bisfosfonatos u HOT	Excelentes tasas de respuestas El STS efectivo en el 70,1% de los pacientes
Vertapatía et al. 2018 (21)	Revisión de literatura	101 pacientes Edad media 60 años 80% sexo femenino	STS IV	El STS mejoró las lesiones de calcifilaxis en el 70% de los pacientes.
Bourgeois y De Haes 2016 (34)	Reporte de casos	8 pacientes Edad media fue de 73 ± 10 años Sexo femenino (70%)	STS IV	El 50% de los pacientes tuvieron curación completa de todas las ulceraciones. El 50% de los pacientes fallecieron.
Rudermann et al. 2019 (27)	Registro clínico prospectivo	47 pacientes Edad media 11 años Sexo femenino (51%)	Intensificación de diálisis Reducción de medicamentos (calcio, calcitriol y AVK) STS IV DB de heridas, amputación e injerto de piel	Mejoría en curaciones cutáneas. Tasa de mortalidad de 23,4%, de los cuales, fallecieron por shock séptico (4), paro cardíaco (3), retiro de diálisis (3) y hemorragia gastrointestinal catastrófica (1).
Peng et al. 2018 (19)	Revisión sistémica	36 informes de casos (n=64) y 9 informes de casos múltiples (n=294) Edad media 58 ± 14 años Sexo femenino 74,1%	STS IV Cinacalcet (agente calcimimético)	STS fue efectivo en 70.1% de los pacientes. Los eventos adversos se presentaron en 25 pacientes: náuseas y vómitos (17,2%), sepsis (14,1%) y acidosis metabólica (7,8%). La tasa de mortalidad después de la terapia STS fue del 26,6%.
McCarthy et al. 2016 (35)	Cohorte del estudio inicial	101 pacientes Edad media 60,0 a 13,8 años Sexo femenino 80,2%	tPA HOT DB quirúrgico	No reporta eficacia de los agentes suministrados. Tasa de mortalidad del 74%.
Ellis y O'Neill 2018 (36)	Registro clínico retrospectivo	43 amputaciones en 34 pacientes y 37 biopsias de	STS IV	Buena cicatrización de herida a los 6 meses de tratamiento. Tasa de mortalidad del 14% después de 6 meses del diagnóstico con alta sospecha clínica.

			piel en 37 pacientes con calcifilaxis Edad media 62 años Sexo femenino		
Santos et al. 2017 (23)	Estudio retrospectivo		75 pacientes Edad media 58,5 ± 12,8 años Sexo femenino 63,8%	STS IV	STS es una modalidad terapéutica común Tasa de mortalidad de 21,6%.
Deen y Schaidler 2019 (22)	Revisión sistémica		41 pacientes Edad media 59,1 años Sexo femenino 63,4%	Monoterapia con cinacalcet o la terapia combinada con: Cinacalcet con uno o más de los siguientes: STS IV, pamidronato, paricalcitol, corticosteroides, oxigenoterapia, aerosol de factor de crecimiento autólogo y trasplante de injerto de piel autólogo	La monoterapia con cinacalcet mostró respuesta completa en el 17% de los 12 pacientes que recibieron la monoterapia. La terapia combinada indicó una respuesta completa el 62% casos de los 29 pacientes que recibieron la terapia combinada. La terapia combinada con cinacalcet es más eficaz.
Massimetti et al. 2019 (28)	Reporte de casos	de	1 paciente Sexo femenino 70 años de edad	Cinacalcet Pamidronato IV STS IV	Suspensión del cinacalcet por aparición de náuseas y vómitos Con pamidronato solo redujo parcialmente el dolor y la extensión de la úlcera. Al iniciar con STS se redujo el dolor y una cicatrización completa. Los efectos secundarios del STS fueron: náuseas, vómitos, acidosis metabólica, hipotensión, hipocalcemia.
Dado et al. 2019 (9)	Serie de casos y revisión de la literatura	de	9 pacientes Edad media 51 años Sexo femenino	Suspensión de warfarina, la terapia con vitamina D y los quelantes de fósforo a base de calcio, y reducir la concentración de calcio en el líquido de diálisis a 2,0-2,5 mEq/l. STS IV DB quirúrgico	Cicatrización satisfactoria de la úlcera Tasa de mortalidad 33,3%
Tangkijngamvong et al. 2021 (20)	Estudio retrospectivo		8 pacientes Edad media 58.3 ± 10.9 Sexo femenino 90%	Suspensión de medicamentos (calcio, calcitriol y AVK) STS IV Cinacalce Paratiroidectomía DB/cuidado de heridas	Mejoría en el 50% de los pacientes después de 8 semanas del inicio del tratamiento. Tasa de mortalidad del 25%

Lu et al. 2022 (16)	Reporte de caso	1 paciente Sexo masculino 40 años de edad	Suspensión de calcio STS IV DB periódico	A los 9 meses de finalizar el tratamiento, el paciente no presentaba nueva úlcera cutánea.
Panchal et al. 2020 (15)	Estudio retrospectivo	30 pacientes Edad media 65,6 ± 12,79 años Sexo femenino	STS IV DB o amputación (26%)	El 26% presentó mejoría. La tasa de supervivencia de un año fue del 26%.
Brandeburgo et al. 2017 (37)	Registro observacional basado en Internet	253 pacientes Edad media 70 años Sexo femenino 60%	Aumento de frecuencia de diálisis Suspensión de AVK y reducción de calcio STS IV 21,5%	El uso de STS dio resultados positivos.
Gaisne et al. 2020 (7)	Estudio de cohorte retrospectivo	89 pacientes Edad media 70 años Sexo femenino 64%	Cuidado de heridas (98,9%) Antibioterapia (77,5%) Suspensión de AVK (70,8%) STS IV (65,2%).	El 37,1% mostró curación completa de lesiones cutáneas. El 40,4% de los pacientes fallecieron dentro del año del inicio de la lesión.
Colboc et al. 2019 (17)	Estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo	36 pacientes Edad media 64 años Sexo femenino 72%	Estrategias terapéuticas con vasodilatadores	No se reportaron respuestas de los tratamientos. Tasa de mortalidad de 33%.
Udomkarnjananun et al. 2019 (8)	Revisión sistemática y metanálisis	856 pacientes Edad media de 56 ± 13 años Sexo femenino 70%	STS IV	El uso de STS tuvo mejores resultados clínicos. Los efectos secundarios fueron: náuseas y vómitos, acidosis metabólica con brecha aniónica alta e hipernatremia.
Chinnadurai et al. 2021 (14)	Estudio de cohorte observacional prospectivo	89 pacientes Edad media 59 años Sexo femenino 61%	STS IV Calcimiméticos DB de heridas Injertos de piel	El STS es un tratamiento potencialmente prometedor en la calcifilaxis.
Fares et al. 2019 (24)	Reporte de casos	1 paciente 56 años de edad Sexo femenino	STS IV HOT DB de lesiones cutáneas necróticas	Curación completa de lesiones en 4 meses.
Fernández et al. 2018 (32)	Reporte de casos	1 paciente 68 años de edad Sexo femenino	STS IV Pamidronato IV DB de lesión ulcerada	Tras 6 meses de tratamiento se observó una mejoría de las lesiones nodulares y la curación de la lesión ulcerada.

Abreviaturas: AVK, antagonistas de la vitamina K; DB, desbridamiento

## 5. CAPÍTULO V

### 5.1. DISCUSIÓN

La calcifilaxis es un trastorno cutáneo necrotizante extremadamente raro que presenta un mal pronóstico y es potencialmente mortal en pacientes con ERC (2,9,13). Esta patología se debe al exceso de los límites de solubilidad de calcio y fosfato en la sangre, los cuales, son depositados en las paredes de los vasos (1), provocando una enfermedad ósea de bajo recambio y tejido óseo, que conduce a una disminución de la capacidad de absorción de calcio (5), por lo tanto, esto incrementa el contenido mineral en la sangre y favorece al desarrollo de la calcificación vascular (3).

La presente revisión bibliográfica reportó un predominio de calcifilaxis en el sexo femenino y en una edad media de  $58 \pm 7,5$  años. Teóricamente, se atribuye a que las mujeres en edades posmenopáusicas, por razones genéticas u hormonales (déficit de estrógenos), presentan una cierta predisposición a un patrón de calcificación ectópica que involucra los vasos más pequeños, por lo tanto, el sexo femenino es uno de los factores de riesgo más predominantes en esta patología (38).

Todos los pacientes de nuestra revisión bibliográfica fueron diagnosticados de calcifilaxis por medio de la histopatología, considerándolo un estándar de oro para el diagnóstico definitivo (1), ya que puede revelar fibrosis de la capa íntima de los vasos cutáneos y trombos difusos (2,21). Cabe destacar que, la sensibilidad de la prueba puede incrementar a través de tinciones especiales como von Kossa o Alizarin red, las cuales, permiten una mejor detección de la microcalcificación (31). Además, existen otras herramientas no invasivas en imágenes como la radiografía (rayos X), y la gammagrafía ósea nuclear trifásica, los biomarcadores también forman parte de las pruebas eficaces para detectar los niveles de fetuina A circulante; y, a la vez sirven para que el médico pueda actuar de manera rápida y eficaz (1). Estas pruebas son recomendadas siempre y cuando los pacientes no puedan realizarse la biopsia (3) y en los casos en que exista una alta sospecha clínica de calcifilaxis (13). Contrariamente a lo expresado por estos autores, Lu et al. (16) revelaron que la biopsia durante el

DB provoca un riesgo de infección, cicatrización retardada, diseminación o formación de nuevas úlceras, ya que para el diagnóstico se necesita de varias tomas de muestra.

En cuanto a la localización de las lesiones cutáneas por calcifilaxis, en nuestra revisión bibliográfica se encontró que se presentan con mayor frecuencia en las zonas distales, especialmente en el tobillo y pantorrilla. En este punto, resulta prioritario explicar que el patrón proximal tiene un peor pronóstico que el patrón distal, asociándose con una tasa alta de mortalidad (8,24); mientras que, las tasas de supervivencia más elevadas las presentan los pacientes con lesiones cutáneas distales (9), mostrando un mejor pronóstico.

La presencia de comorbilidades en pacientes con calcifilaxis son consideradas también factores de riesgo predictivos para un peor pronóstico de la enfermedad. En la presente revisión bibliográfica se encontró que en el 86,3% de los estudios predominó la HD o DP como comorbilidad asociada a la patología, seguido del 81,8% de DM tipo I o II, el 50% de HTA, el 31,8% de obesidad, el 27,3% de hiperparatiroidismo secundario o terciario. La prevalencia de la HD se debe probablemente a la ERC, ya que se requiere de HD por el daño funcional renal irreversible (26). Asimismo, la ERC se asocia de manera directa con la DM y la HTA, puesto que al elevarse las concentraciones de glucosa en la sangre provocan glucosilación de las proteínas, lo que ocasiona un daño vascular incrementando la presión intraglomerular e hiperfiltración (25).

Para el tratamiento de la calcifilaxis es necesario que se realice un abordaje multidisciplinario, en donde intervengan nefrólogos, cirujanos plásticos, dermatólogos, especialistas en cuidados de heridas y dietistas, puesto que se trata de una enfermedad muy compleja (1). No obstante, hasta la actualidad no existen guías de práctica clínica para el manejo de la calcifilaxis; por lo tanto, se han reclutado estudios que respalden intervenciones médicas y/o quirúrgicas para la mejoría de los pacientes.

En nuestra revisión bibliográfica algunos autores han coincidido que para el manejo de la calcifilaxis es preciso la utilización de algunas estrategias como la intensificación de la terapia de diálisis, eliminando también los factores de riesgo

como el suministro de AVK, ingesta de calcio, calcitrol, uso de warfarina, terapia con vitamina D y quelantes de fósforo a base de calcio; y se debe suministrar inhibición para la calcificación a través de STS IV combinado o no con cinacalce, complementando con el cuidado de heridas y/o DB quirúrgico y en casos más graves se utilizó la paratiroidectomía. Este dato es corroborado por un estudio publicado por Lu et al. (16), en el cual, reporta que para el manejo de esta patología se requiere de un enfoque multimodal y multidisciplinario, que encierra un control estricto de los factores de riesgo, el control del dolor a través de antibióticos, inhibidores, además, del cuidado de las heridas y la HOT.

El uso de STS IV actúa como antioxidante y vasodilatadoras quelantes, además de inhibir la calcificación vascular provocada por los adipocitos (13,27). Uno de los principales beneficios es la capacidad en la mejoría de la solubilidad de los cristales de calcio y el agente antioxidante actúa positivamente sobre la vasculatura (28). En cuanto a la administración del STS IV, la duración mínima del tratamiento es de 3 meses y la máxima hasta los 6 meses o hasta que las lesiones cutáneas cicatricen; además, la dosis es de 0,25 a 0,75 g y está basada en el peso del paciente: 25 g para peso superior a 60 kg y 12,5 g para peso inferior a 60 kg (3).

Además, existe otro tratamiento médico muy reconocido como el cinacalcet (calcimimético) que puede ser favorable en pacientes con hiperparatiroidismo (9). Sin embargo, en esta revisión bibliográfica la monoterapia con cinacalcet no tuvo el mismo resultado eficaz en todos los pacientes; mientras que, al combinarlo con otros fármacos como STS, pamidronato, paricalcitol, bisfosfonatos, corticosteroides u HOT resultó con excelentes tasas de respuestas; a pesar de su efectividad en los pacientes con calcifilaxis, los resultados no son concluyentes porque se carece de evidencia definitiva, por lo tanto, no se puede corroborar la eficacia de la terapia combinada.

Al determinar la eficacia de los tratamientos, en la presente revisión bibliográfica se encontró que el suministro de STS en combinación con las demás estrategias antes mencionadas, mostraron una cicatrización satisfactoria de las ulceraciones en más del 30% de los pacientes después de 8 semanas del inicio del tratamiento y no se presentaron recidivas a partir del año; además, entre los efectos

adversos más frecuentes se encontraron: náuseas y vómitos, hipotensión, sepsis, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. En cuanto a la tasa de mortalidad, osciló entre 14 al 40%.

Estudios recientes han demostrado que el uso de STS en combinación de la reducción de factores de riesgo y cuidado de las heridas y/o DB ha dado resultados positivos en los pacientes con calcifilaxis, considerando que, la terapia de STS IV fue el único predictor de no presentar recidivas (29,30). Piccoli et al. (31) mediante su revisión de literatura relevaron que al suministrar por 5 meses consecutivos STS IV se observó la reducción de dolor en las piernas relacionado con calcificaciones vasculares y con un tratamiento de 6 meses se redujo las calcificaciones de las arterias coronarias.

### **5.1.1 Limitaciones**

Una de las limitaciones más significativas en esta revisión bibliográfica fue la baja prevalencia o incidencia de esta enfermedad, lo que dificultó la búsqueda de artículos científicos que describan el manejo de la calcifilaxis.

## 6. CAPÍTULO VI

### 6.1 CONCLUSIONES

- La calcifilaxis es una alteración vascular poco común, grave, y con una elevada tasa de mortalidad en los pacientes con ERC, que en su mayoría se encuentran dializados.
- En la calcifilaxis predominó el sexo femenino, la prueba “Gold Standar” para el diagnóstico es la histopatología de biopsias de piel, las lesiones cutáneas se localizan con mayor frecuencia en las extremidades inferiores distales y las comorbilidades asociadas son la DM tipo II, HTA, obesidad e hiperparatiroidismo secundario o terciario.
- El uso de la warfarina es uno de los factores de riesgo que puede desencadenar la calcifilaxis en pacientes con ERC, puesto que, la mayoría al momento del diagnóstico se encontraban expuestos a este medicamento.
- Para el manejo de la calcifilaxis es necesario reducir los factores de riesgo como el suministro de AVK, ingesta de calcio, calcitrol, terapia con vitamina D y quelantes de fósforo a base de calcio, así como también la suspensión de warfarina, intensificación de la diálisis, suministro de inhibidores para la calcificación como STS IV combinado o no con otros tratamientos (cinacalcet, bisfosfonatos u HOT) y por último el cuidado de la herida y/o DB.
- El tratamiento de STS IV es eficaz para el manejo de la calcifilaxis, curando exitosamente las ulceraciones y reduce el dolor después de 8 semanas del inicio del tratamiento y en un año muestra sin recidiva de calcificación; además, no se presentaron efectos adversos significativos, entre ellos: náuseas y vómitos, hipotensión, sepsis, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia.

## 7. CAPÍTULO VII

### 7.1 .REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García J, Ocampo J, Martínez S, Garza V. An Update on Calciphylaxis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):599–608.
2. Kodumudi V, Jeha G, Mydlo N, Kaye A. Management of Cutaneous Calciphylaxis. *Adv Ther*. 2020;37(12):4797–807.
3. Chang J. Calciphylaxis: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(5):205–15.
4. Baby D, Upadhyay M, Joseph D, Asopa S, Kumar B, Prasad J, et al. Calciphylaxis and its diagnosis: A review. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(9):2763–7.
5. Bahrani E, Perkins I, North J. Diagnosing Calciphylaxis: A Review with Emphasis on Histopathology. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(7):471–80.
6. Couri T, Stier M, Mikolajczyk A, Aronsohn A. Calciphylaxis in end-stage liver and renal disease patients before and after transplant. *Clin Transplant*. 2018;32(6):1–33.
7. Gaisne R, Pere M, Menoyo V, Hourmant M, Larmet D. Calciphylaxis epidemiology, risk factors, treatment and survival among French chronic kidney disease patients: a case-control study. *BMC Nephrol*. 2020;1(63):1–11.
8. Udomkarnjananun S, Kongnatthasate K, Praditpornsilpa K, Eiam S, Jaber B, Susantitaphong P. Treatment of Calciphylaxis in CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int Reports*. 2019;4(2):231–44.
9. Dado D, Huang B, Foster D, Nielsen J, Gurney J, Morrow B, et al. Management of calciphylaxis in a burn center: A case series and review of the literature. *Burns*. 2019;45(1):241–6.
10. Nigwekar S, Thadhani R, Brandenburg V. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1704–14.
11. Kakani E, Elyamny M, Ayach T, El A. Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients. *Semin Dial*.

- 2019;32(6):553–61.
12. Chiriac A, Grosu O, Terinte C, Perțea M. Calcific uremic arteriolopathy (calciophylaxis) calls into question the validity of guidelines of diagnosis and treatment. *J Dermatolog Treat*. 2019;31(5):545–8.
  13. Seethapathy H, Nigwekar S. Revisiting therapeutic options for calciophylaxis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(5):448–54.
  14. Chinnadurai R, Huckle A, Hegarty J, Kalra P, Sinha S. Calciophylaxis in end-stage kidney disease: outcome data from the United Kingdom Calciophylaxis Study. *J Nephrol*. 2021;34(5):1537–45.
  15. Panchal S, Holtermann K, Trivedi N, Regunath H, Yerram P. Calciophylaxis: An analysis of concomitant factors, treatment effectiveness and prognosis in 30 patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2020;13(1):65–71.
  16. Lu Y, Shen L, Zhou L, Xu D. Success of small-dose fractionated sodium thiosulfate in the treatment of calciophylaxis in a peritoneal dialysis patient. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):1–7.
  17. Colboc H, Moguelet P, Bazin D, Carvalho P, Dillies A, Chaby G, et al. Localization, Morphologic Features, and Chemical Composition of Calciophylaxis-Related Skin Deposits in Patients With Calcific Uremic Arteriolopathy. *JAMA Dermatol*. 2019;155(7):789–796.
  18. Jeong H, Dominguez A. Calciophylaxis: Controversies in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Med Sci*. 2016;351(2):217–27.
  19. Peng T, Zhuo L, Wang Y, Jun M, Li G, Wang L, et al. Systematic review of sodium thiosulfate in treating calciophylaxis in chronic kidney disease patients. *Nephrology*. 2018;23(7):669–75.
  20. Tangkijngamvong N, Susantitaphong P, Numkarunarunrote N, Jearnsujitwimol O, Asawanonda P, Rerknimitr P. Sodium thiosulfate as a treatment for calciophylaxis: A case series. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(10):48–51.
  21. Vertapatía H, Brandenburg V, Sinha S, E R, Nigwekar S. Review: Update on the management of calciophylaxis. *Qjm An Int J Med*. 2018;112(1):29–34.

22. Deen J, Schaider H. The use of cinacalcet for the treatment of calciphylaxis in patients with chronic kidney disease: A comprehensive review. *Australas J Dermatol*. 2019;60(3):186–94.
23. Santos P, He J, Tuffaha A, Wetmore J. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in calcific uremic arteriolopathy. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(12):2247–56.
24. Fares I, Bouattar T, Kone H, Benzouina H, Benbella M, Ouzeddoun N, et al. Calciphylaxis: Successful Management of a Rare Complication of Chronic Kidney Disease in Two Patients. *Case Reports Nephrol*. 2019;19(1):1–6.
25. Torres B, Izaola O, Román D. Abordaje nutricional del paciente con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica, a propósito de un caso. *Nutr Hosp*. 2017;34(1):18–37.
26. Chipi J, Fernandini E. Enfermedad renal crónica presuntiva en adultos mayores. *Rev Colomb Nefrol*. 2019;6(2):138–51.
27. Rudermann I, Toussaint N, Hawley C, Krishnasamy R, Pedagogos E, Lioufas N, et al. The Australian Calciphylaxis Registry: Reporting clinical features and outcomes of patients with calciphylaxis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;36(4):1–8.
28. Massimetti C, Bellasi A, Modoni A, Gomes V, Feriozzi S. Multifaceted approach to a rare clinical case of calciphylaxis in a renal transplant recipient. *G Ital Nefrol*. 2019;36(5):1–7.
29. Djuric P, Dimkovic N, Schlieper G, Djuric Z, Pantelic M, Mitrovic M, et al. Sodium thiosulphate and progression of vascular calcification in end-stage renal disease patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1):162–9.
30. Saengpanit D, Chattranukulchai P, Tumkosit M, Siribumrungwong M, Katavetin P, Sitprija V, et al. Effect of sodium thiosulfate on arterial stiffness in end-stage renal disease patients undergoing chronic hemodialysis (Sodium Thiosulfate-Hemodialysis Study): A Randomized Controlled Trial. *Nephron*. 2018;139(3):219–27.

31. Piccoli G, Torreggiani M, Gendrot L, Nielsen L. Setting the clock back: new hope for dialysis patients. Sodium thiosulphate and the regression of vascular calcifications. *J Nephrol*. 2021;34(1):23–5.
32. Fernández S, Lucas C, Ortega L, Estifan J. Sodium thiosulfate and pamidronate for treatment of calciphylaxis: Case report. *Colomb Med*. 2018;49(4):288–91.
33. Aihara S, Yamada S, Uchida Y, Arase H, Tsuchimoto A, Nakano T, et al. The successful treatment of calciphylaxis with sodium thiosulfate and hyperbaric oxygen in a non-dialyzed patient with chronic kidney disease. *Intern Med*. 2016;55(14):1899–905.
34. Bourgeois P, De Haes P. Sodium thiosulfate as a treatment for calciphylaxis: A case series. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(6):520–4.
35. McCarthy J, El R, Patzelt M, Weaver A, Albright R, Bridges A, et al. Survival, Risk Factors, and Effect of Treatment in 101 Patients With Calciphylaxis. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1384–94.
36. Ellis C, O'Neill C. Questionable specificity of histologic findings in calcific uremic arteriopathy. *Kidney Int*. 2018;94(2):390–5.
37. Brandeburg V, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbiel J, Specht P, et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): Data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(1):126–32.
38. Cucchiari D, Torregrosa J-V. Calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica: una enfermedad todavía desconcertante y potencialmente mortal. *Nefrología*. 2018;38(6):579–86.

## 7.2 GLOSARIO

**AVK:** antagonistas de la vitamina K

**CAD:** enfermedad de las arterias coronarias

**DB:** desbridamiento

**DM:** diabetes mellitus

**DP:** diálisis peritoneal

**ECA:** ensayos clínicos aleatorizados

**ESR:** Enfermedad renal crónica

**HD:** Hemodiálisis

**HOT:** Oxigenoterapia hiperbárica

**HTA:** Hipertensión arterial

**IV:** Intravenosa

**PAD:** Enfermedad arterial periférica

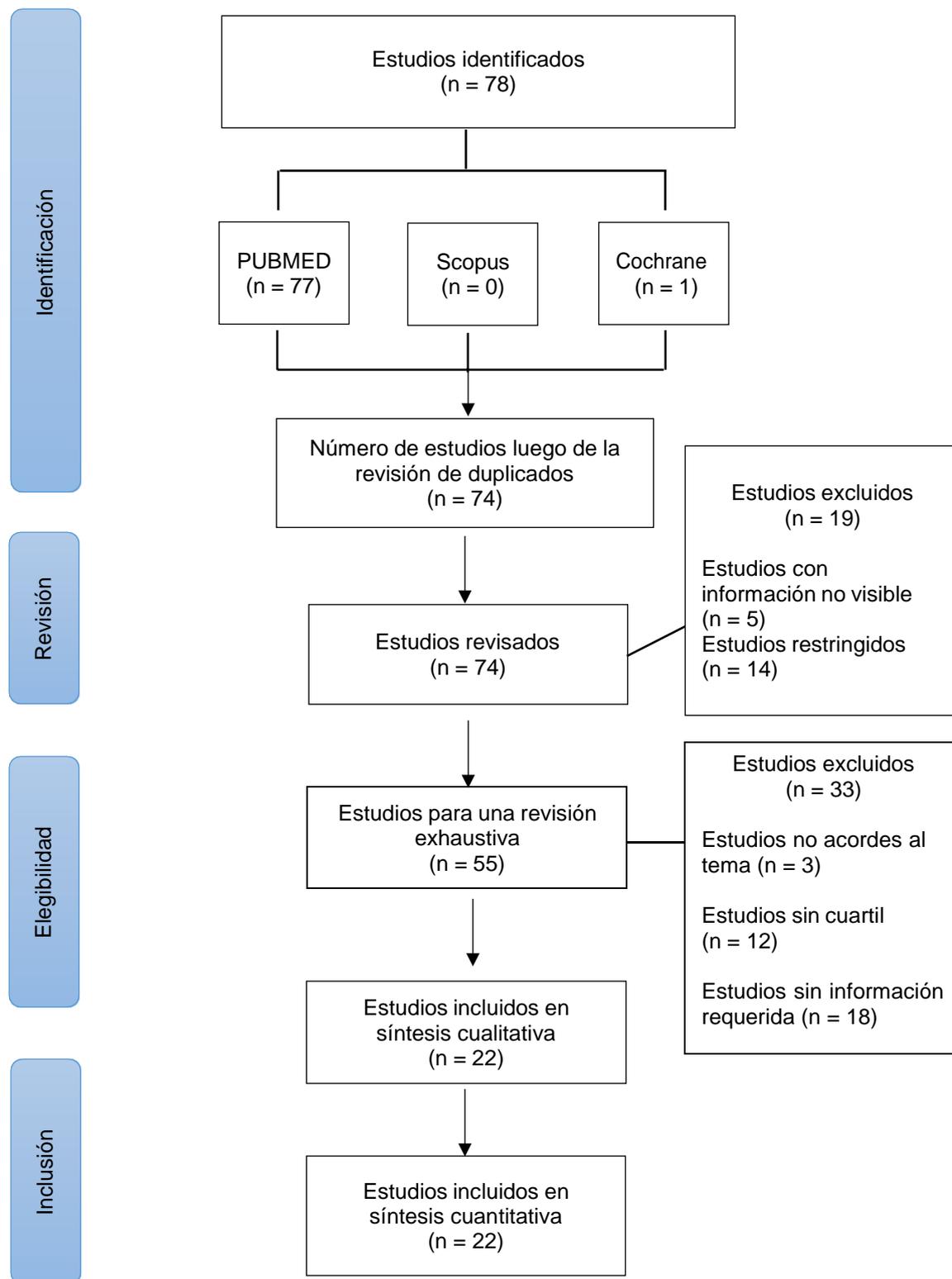
**tPA:** Tisular del plasminógeno

**STS:** Tiosulfato de sodio

## 7.3 .ANEXOS

### Anexo 1. Método PRISMA

**Figura 1.** Método PRISMA



**Anexo 2.****Frecuencias y porcentajes según las características demográficas y clínicas de los pacientes con calcifilaxis****Tabla 4.** Sexo y Edades

<b>Demografía</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Sexo	Femenino	21	95,5%
	Masculino	1	4,5%
<b>Total</b>		<b>22</b>	<b>100%</b>
*Edades	40 – 50 años	1	4,6%
	51 – 60 años	11	50,0%
	61 – 70 años	9	40,8%
	71 – 80 años	1	4,6%
<b>Total</b>		<b>22</b>	<b>100%</b>

\* Edad media 58,4 (DS  $\pm$  7,5)

**Tabla 5.** Prueba de diagnóstico

<b>Prueba de Diagnóstico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Histopatología	22	100%
Radiografía	5	22,7%
TC	1	4,5%
Sospecha clínica	2	9%
Gammagrafía ósea	1	4,5%

Nota. Respuestas múltiples

**Tabla 6.** Distribución de las lesiones cutáneas

<b>Lesiones cutáneas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Distal	12	54,5%
Proximal	4	18,2%
Casos misceláneos	6	27,3
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100%</b>

**Tabla 7.** Comorbilidades asociadas a la calcifilaxis

<b>Comorbilidades</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
HD o DP	19	86,3%
DM Tipo I o II	18	81,8%
HTA	11	50%
Obesidad	7	31,8%
Hiperparatiroidismo secundario o terciario	6	27,3%
Enfermedades coronarias	3	13,6
Síndrome nefrótico	1	4,5%
Bypass gástrico	1	4,5%
Trombofilia	1	4,5%
Insuficiencia mitral	1	4,5%

Nota. Respuestas múltiples

### Anexo 3.

#### Características de los estudios (n =22)

Título del artículo	Autor, Año	Cuartil	Diseño de estudio	Población	Diagnóstico	Ubicación de la lesión	Comorbilidades	Opción terapéutica	Resultado del tratamiento
El tratamiento exitoso de la calcifilaxis con tiosulfato de sodio y oxígeno hiperbárico en un paciente no dializado Paciente con Enfermedad Renal Crónica	Aihara et al. 2016 (33)	Q1	Reporte de casos	1 paciente Sexo femenino 61 años de edad	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	Síndrome nefrótico Gangrena diabética DM	STS IV HOT	Mejoría de úlceras en 6 meses En un año sin recidiva de la calcifilaxis.
Revisión de las opciones terapéuticas para la calcifilaxis	Aihara et al. 2016 (33)	Q1	Reporte de casos	1 paciente Sexo femenino 61 años de edad	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	Síndrome nefrótico Gangrena diabética DM	Combinación: Cinacalcet, STS IV, bisfosfonatos u HOT	Excelentes tasas de respuestas El STS efectivo en el 70,1% de los pacientes
Revisión: actualización sobre el manejo de la calcifilaxis	Seethapathy y Nigwekar 2019 (13)	Q1	ECA	4 ECA 131 pacientes Edad media 53 años	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD Hiperparatiroidismo	STS IV	El STS mejoró las lesiones de calcifilaxis en el 70% de los pacientes.
Tiosulfato de sodio como tratamiento de la calcifilaxis: Serie de casos	Vertapatía et al. 2018 (21)	Q2	Revisión de literatura	101 pacientes Edad media 60 años 80% sexo femenino	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	Obesidad Trombofilia	STS IV	El 50% de los pacientes tuvieron curación completa de todas las ulceraciones. El 50% de los pacientes fallecieron.
El Registro Australiano de Calcifilaxis: informe de características clínicas y resultados de pacientes con calcifilaxis	Bourgeois y De Haes 2016 (34)	Q1	Reporte de casos	8 pacientes Edad media fue de 73 ± 10 años Sexo femenino (70%)	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal y proximal	HD Obesidad DM Hiperparatiroidismo	Intensificación de diálisis Reducción de medicamentos (calcio, calcitriol y AVK) STS IV DB de heridas, amputación e injerto de piel	Mejoría en curaciones cutáneas. Tasa de mortalidad de 23,4%, de los cuales, fallecieron por shock séptico (4), paro cardíaco (3), retiro de diálisis (3) y hemorragia gastrointestinal catastrófica (1).

Una revisión sistemática del tiosulfato de sodio en el tratamiento calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica	Rudermann et al. 2019 (27)	Q2	Registro clínico prospectivo	47 pacientes Edad media 66 años Sexo femenino (51%)	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD 61% DP 21% DM HTA	STS IV Cinacalcet (agente calcimimético)	STS fue efectivo en 70.1% de los pacientes. Los eventos adversos se presentaron en 25 pacientes: náuseas y vómitos (17,2%), sepsis (14,1%) y acidosis metabólica (7,8%). La tasa de mortalidad después de la terapia STS fue del 26,6%.
Supervivencia, factores de riesgo y efecto del tratamiento en 101 pacientes con calcifilaxis	Peng et al. 2018 (19)	Q1	Revisión sistémica	36 informes de casos (n=64) y 9 informes de casos múltiples (n=294) Edad media 58 ± 14 años Sexo femenino 74,1%	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal y proximal	HD 96,1% DM (52,1%) HTA (58,5%)	tPA HOT DB quirúrgico	No reporta eficacia de los agentes suministrados. Tasa de mortalidad del 74%.
Especificidad cuestionable de los hallazgos histológicos en la arteriopatía urémica calcificada	McCarthy et al. 2016 (35)	Q1	Cohorte del estudio inicial	101 pacientes Edad media 60,0 a 13,8 años Sexo femenino 80,2%	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD 59,4% Obesidad HTA DM Hiperparatiroidismo	STS IV	Buena cicatrización de herida a los 6 meses de tratamiento. Tasa de mortalidad del 14% después de 6 meses del diagnóstico con alta sospecha clínica.
Características clínicas y factores de riesgo asociados a la mortalidad en la arteriopatía urémica calcificante	Ellis y O'Neill 2018 (36)	Q2	Registro clínico retrospectivo	43 amputaciones en 34 pacientes y 37 biopsias de piel en 37 pacientes con calcifilaxis Edad media 62 años Sexo femenino	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD DM	STS IV	STS es una modalidad terapéutica común Tasa de mortalidad de 21,6%.
El uso de cinacalcet para el tratamiento	Santos et al. 2017 (23)	Q4	Estudio retrospectivo	75 pacientes Edad media 58,5 ± 12,8 años	Sospecha clínica Histopatológica	55,9 % Distal 44,1% proximal	85,6% HD 66,7% DM 62,2% ECV	Monoterapia con cinacalcet o la terapia combinada con:	La monoterapia con cinacalcet mostró respuesta completa en el 17% de los 12 pacientes que recibieron la monoterapia.

de la calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica: una revisión integral				Sexo femenino 63,8%	(biopsia de piel) Gammagrafía ósea	7,8% estado de hipercoagulabilidad		Cinacalcet con uno o más de los siguientes: STS IV, pamidronato, paricalcitol, corticosteroides, oxigenoterapia, aerosol de factor de crecimiento autólogo y trasplante de injerto de piel autólogo	La terapia combinada indicó una respuesta completa el 62% casos de los 29 pacientes que recibieron la terapia combinada. La terapia combinada con cinacalcet es más eficaz.
Abordaje multifacético de un caso clínico raro de calcifilaxis en un receptor de trasplante renal	Deen y Schaidler 2019 (22)	Q4	Revisión sistémica	29 pacientes Edad media 59,1 años Sexo femenino 63,4%	Histopatológica (biopsia de piel)	14,6% proximal 58,5% distal 26,8% ambos	HD DM HTA	Cinacalcet Pamidronato IV STS IV	Suspensión del cinacalcet por aparición de náuseas y vómitos Con pamidronato solo redujo parcialmente el dolor y la extensión de la úlcera. Al iniciar con STS se redujo el dolor y una cicatrización completa. Los efectos secundarios del STS fueron: náuseas, vómitos, acidosis metabólica, hipotensión, hipocalcemia.
Manejo de la calcifilaxis en un centro de quemados: serie de casos y revisión de la literatura	Massimetti et al. 2019 (28)	Q1	Reporte de casos	1 paciente Sexo femenino 70 años de edad	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal bilateral	DM	Suspensión de warfarina, la terapia con vitamina D y los quelantes de fósforo a base de calcio, y reducir la concentración de calcio en el líquido de diálisis a 2,0-2,5 mEq/l. STS IV DB quirúrgico	Cicatrización satisfactoria de la úlcera Tasa de mortalidad 33,3%
Tiosulfato de sodio como tratamiento para la calcifilaxis	Dado et al. 2019 (9)	Q2	Serie de casos y revisión de la literatura	9 pacientes Edad media 51 años Sexo femenino	Histopatológica (biopsia de piel)	89% proximales 78% distales	HD ambiguo Obesidad	Suspensión de medicamentos (calcio, calcitriol y AVK) STS IV Cinacalcet Paratiroidectomía DB/cuidado de heridas	Mejoría en el 50% de los pacientes después de 8 semanas del inicio del tratamiento. Tasa de mortalidad del 25%

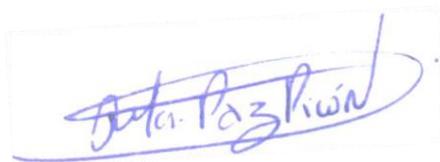
Éxito del tiosulfato de sodio fraccionado en dosis pequeñas en el tratamiento de la calcifilaxis en un paciente en diálisis peritoneal	Tangkijngamvong et al. 2021 (20)	Q2	Estudio retrospectivo	8 pacientes Edad media 58.3 ± 10.9 Sexo femenino 90%	Histopatológica (biopsia de piel) Radiografía	Proximal	HD DM HTA Hiperparatiroidismo terciario PAD CAD	Suspensión de calcio STS IV DB periódico	A los 9 meses de finalizar el tratamiento, el paciente no presentaba nueva úlcera cutánea.
Calcifilaxis: análisis de factores concomitantes, efectividad del tratamiento y pronóstico en 30 pacientes	Lu et al. 2022 (16)	Q2	Reporte de caso	1 paciente Sexo masculino 40 años de edad	Radiografías simples Histopatológica (biopsia de piel)	Distal Proximal	HP HTA Hiperparatiroidismo secundario	STS IV DB o amputación (26%)	El 26% presentó mejoría. La tasa de supervivencia de un año fue del 26%.
Arteriopatía urémica calcificante (calcifilaxia): datos de un gran registro nacional	Panchal et al. 2020 (15)	Q1	Estudio retrospectivo	30 pacientes Edad media 65,6 ± 12,79 años Sexo femenino	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal Proximal	HD DM Enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica) Obesidad	Aumento de frecuencia de diálisis Suspensión de AVK y reducción de calcio STS IV 21,5%	El uso de STS dio resultados positivos.
Epidemiología, factores de riesgo, tratamiento y supervivencia de la calcifilaxis entre pacientes franceses con enfermedad renal crónica: un estudio de casos y controles	Brandeburgo et al. 2017 (37)	Q2	Registro observacional basado en Internet	253 pacientes Edad media 70 años Sexo femenino 60%	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD HTA DM Enfermedad coronaria	Cuidado de heridas (98,9%) Antibióterapia (77,5%) Suspensión de AVK (70,8%) STS IV (65,2%).	El 37,1% mostró curación completa de lesiones cutáneas. El 40,4% de los pacientes fallecieron dentro del año del inicio de la lesión.
Localización, características morfológicas y composición química de los	Gaisne et al. 2020 (7)	Q1	Estudio de cohorte retrospectivo	89 pacientes Edad media 70 años	Radiografías estándar Histopatológica (biopsia de piel)	40,5% proximal 29,2% distal	HD HTA DM	Estrategias terapéuticas con vasodilatadores	No se reportaron respuestas de los tratamientos. Tasa de mortalidad de 33%.

depósitos cutáneos relacionados con la calcifilaxis en pacientes con arteriopatía urémica calcificante				Sexo femenino 64%	Tomografía computarizada	30,3% bilateral			
Tratamiento de la calcifilaxis en la ERC: revisión sistemática y metanálisis	Colboc et al. 2019 (17)	Q1	Estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo	36 pacientes Edad media 64 años Sexo femenino 72%	Histopatológica (biopsia de piel)	Distal y proximal	HD 30% HTA DM	STS IV	El uso de STS tuvo mejores resultados clínicos. Los efectos secundarios fueron: náuseas y vómitos, acidosis metabólica con brecha aniónica alta e hipernatremia.
Calcifilaxis en la enfermedad renal en etapa terminal: datos de resultados del Estudio de Calcifilaxis del Reino Unido	Udomkarnjananun et al. 2019 (8)	Q1	Revisión sistemática y metanálisis	856 pacientes Edad media de 56 ± 13 años Sexo femenino 70%	Histopatológica (biopsia de piel)	Proximal	HD 76% DM Sobrepeso	STS IV Calcimiméticos DB de heridas Injertos de piel	El STS es un tratamiento potencialmente prometedor en la calcifilaxis.
Calcifilaxis: manejo exitoso de una rara complicación de la enfermedad renal crónica en dos pacientes	Chinnadurai et al. 2021 (14)	Q3	Estudio de cohorte observacional prospectivo	89 pacientes Edad media 59 años Sexo femenino 61%	Sospecha clínica Radiografía Histopatológica (biopsia de piel)	Distal	HD 70% DM Obesidad	STS IV HOT DB de lesiones cutáneas necróticas	Curación completa de lesiones en 4 meses.
Tiosulfato de sodio y pamidronato para el tratamiento de la calcifilaxis: reporte de un caso	Fares et al. 2019 (24)	Q3	Reporte de casos	1 paciente 56 años de edad Sexo femenino	Ecografía cervical Radiografía	Distal Proximal	HD 3 años DM HTA	STS IV Pamidronato IV DB de lesión ulcerada	Tras 6 meses de tratamiento se observó una mejoría de las lesiones nodulares y la curación de la lesión ulcerada.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Yo, **MARÍA PAZ PICÓN PACHARD**, portador (a) de la cédula de ciudadanía No. **0150754851**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación : “**ACTUALIZACIÓN Y MANEJO DE LA ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva, para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 114 de la ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 22 de abril de 2022



---

**María Paz Picón Pachard**

**C.I. 0150754851**