



Arteriopatía urémica calcificante (calcifilaxis): incidencia, formas de presentación y evolución

V. Esteve, J. Almirall, J. Luelmo*, A. Sáez**, X. Andreu** y M. García

Servei de Nefrologia, Dermatologia* y Anatomia Patologica**. Corporació Sanitaria Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí (UAB). Sabadell.

RESUMEN

La arteriopatía urémica calcificante, también conocida como calcifilaxis, es una entidad caracterizada por la presencia de áreas de necrosis isquémica junto con extensas calcificaciones de la capa media de las arteriolas dermoepidérmicas. Fundamentalmente se desarrolla en pacientes con insuficiencia renal en diálisis o trasplantados con disfunción del injerto. Aunque las alteraciones propias del estado urémico y del metabolismo calcio-fósforo son importantes, su etiopatogenia es compleja; siendo los mecanismos desencadenantes poco conocidos. **Objetivos:** Describir las formas de presentación y evolución de los casos de calcifilaxis diagnosticados en nuestra unidad de diálisis. Calcular la incidencia y analizar el contexto biológico y terapéutico previo al episodio de calcifilaxis. **Material y métodos:** Análisis descriptivo de todos los casos de calcifilaxis diagnosticados en nuestra unidad durante el período comprendido entre 1991-2005. **Resultados:** 8 casos, 6 mujeres. Edad media: 65,3 años. Todos los pacientes incluidos en programa de Hemodiálisis (1 trasplante renal previo). Tiempo medio en diálisis de 76,6 meses. La incidencia acumulada fue de 1,17%. La principal etiología de la IRC fue la Nefroangioesclerosis (4 pacientes). Existía antecedentes de hiperparatiroidismo secundario en 4 pacientes, con paratiroidectomía previa en 2 de ellos. En 3 pacientes el diagnóstico requirió una segunda biopsia cutánea. La distribución de las lesiones fue distal en 7 casos. En 2 casos se practicó paratiroidectomía urgente para el control de las lesiones. Tan sólo 2 casos presentaban producto Calcio-fósforo > 60 mg/dL y 3 casos cifras de PTHi > 300 pg/mL. 2 casos tomaban quelantes cálcicos y 4 suplementos de vitamina D. Un paciente con distribución proximal de las lesiones fue exitus por sobreinfección de las mismas. **Conclusiones:** La calcifilaxis es un proceso infrecuente. El diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica, siendo en ocasiones difícil de distinguir de otros procesos. La localización a nivel proximal confiere un peor pronóstico a las lesiones. Las alteraciones metabólicas y conductas terapéuticas son indistinguibles de las que presentan el resto de pacientes sometidos a diálisis.

Palabras clave: **Calcifilaxis. Insuficiencia renal. Diálisis.**

Correspondencia: Vicente Esteve Simó
Consorci Sanitari de Terrassa
Ctra. Torrebonica, s/n
08227 Terrassa (Barcelona)
E-mail: viesi@hotmail.com

CALCIFIC URAEMIC ATERIOLOPATHY (CALCIPHYLAXIS): INCIDENCE, CLINICAL FEATURES AND LONG TERM OUTCOMES

SUMMARY

*Calcific uraemic arteriopathy, also named calciphylaxis, is a rare but serious disorder characterized by medial mural calcification of small vessel leading to tissue ischaemia. It most commonly occurs in end stage renal disease patients on dialysis or recently received renal trasplant with chronic nephropathy allograft. The pathogenesis of calciphylaxis is poorly understood. Abnormalities in mineral metabolism are clearly involved, but the specific factors that induces this disorder are not completely known. **Objectives:** Describe the main clinical features, outcomes and follow up of all calciphylaxis cases recorded in our dialysis unit in order to analyse the incidence, the main biologic parameters and the therapeutic background in wich calciphylaxis appeared. **Material and methods:** We performed a descriptive study about all the calciphylaxis cases diagnosed at our dialysis unit beetwen the years 1991 and 2005. **Results:** 8 cases, 6 women. Mean age: 65.3 years. All the patients were on haemodialysis treatment (one previous renal trasplant). Mean time on dialysis was 76.6 months. Cumulative incidence was 1.17%. The principal end stage renal disease aethiology was neprhoangioeslerosis in four patients. Secondary hiperparatyroidism was present in 4 patients and 2 of them had been paratyroidectomized previously. A second cutaneus biopsy was needed for correct diagnosis in 3 patients. Calciphylaxis distal lesions were present in 7 patients. Two cases required urgent paratyroidectomy in order to control calciphylaxis. Only in 2 cases a Ca x P product > 60 mg/dL was present and 3 cases had PTHi values higher than 300 pg/mL. Calcium phosphate binders and vitamin D were present in 2 and 4 cases, respectively. One patient with proximal calciphylaxis died due to skin injury infection. **Conclusions:** Calciphylaxis is a rare disorder but not exceptional, related to end stage renal disease patients. The diagnosis requires a high clinical suspicion, beeing sometimes difficult to distinguish from other entities in spite of pathological study. Proximal distribution of calciphylaxis had worst prognostic. Metabolic disorders and therapeutics background were not different from other patients included in dialysis treatment.*

Key words: **Calciphylaxis. Renal disease. Dialysis.**

INTRODUCCIÓN

La arteriopatía urémica calcificante, también conocida como calcifilaxis, es una entidad caracterizada por la presencia de áreas de necrosis isquémicas junto con extensas calcificaciones de la capa media de las arteriolas dermoepidérmicas. Fundamentalmente se desarrolla en pacientes con insuficiencia renal en diálisis o trasplantados con disfunción del injerto^{1,2}. Aunque las alteraciones propias del estado urémico y del metabolismo calcio-fósforo son importantes, la etiopatogenia es compleja, siendo los mecanismos desencadenantes poco conocidos.

Existe la impresión de asistir en los últimos tiempos a un incremento en los casos de calcifilaxis, probablemente en relación a un aumento en el tratamiento con análogos de la vitamina D y quelantes cálcicos del fósforo para el control del hiperparatiroidismo se-

vero³. En nuestro trabajo analizamos la incidencia, las formas de presentación clínica y la evolución de los casos de calcifilaxis diagnosticados en nuestra unidad en el período comprendido entre los años 1991-2005.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis descriptivo de todos los pacientes incluidos en programa de diálisis en nuestro centro que habían presentado a lo largo de su permanencia en diálisis lesiones cutáneas diagnosticadas de calcifilaxis durante el período de tiempo comprendido entre enero de 1991 y marzo de 2005.

De las historias clínicas revisadas se recogieron los principales datos demográficos, la patología y comorbilidad asociada, la presencia de fármacos predispo-

Tabla I. Principales datos demográficos, etiología, comorbilidad y fármacos predisponentes para calcifilaxis

Edad	Sexo	Etiología	TSR	Meses TSR	Factores predisponentes	Biopsia	Localizaciones	PTX	Evolución lesiones	Seguimiento	Causas Exitus
74	V	NAE	CAPD(9) HD(12)	21	HTA, ACO, PDN	2	1/3 DISTAL EEII	NO	CURA	EXITUS	NF
59	V	NAE	HD	72	HPTH,HTA	1	1/3 DISTAL EEII	NO	CURA	HD	
76	M	NAE	HD CAPD(53)	132	HTA,HPTH(PTX)	1	1/3 DISTAL EEII	NO	CURA	EXITUS	IM
41	M	PQHR	HD(144) TxR(48)	245	HTA,HPTH(PTX)	1	DORSO PIE I	NO	CURA	EXITUS	NF
75	M	NAE	HD	48	HPTH	1	1/3 DISTAL EEII	SÍ	CURA	HD	
54	M	GNC	HD	48	HTA,PDN	1	ABDOMINAL	SÍ	EXITUS		Sepsis
78	M	NO Filiada	HD	23		2	1/3 DISTAL EEII	NO	CURA	EXITUS	ACV
66	M	PNC	HD	24	HTA	2	RODILLA EID	NO	CURA	EXITUS	Sepsis

TSR: Tiempo tratamiento sustitutivo renal (meses); V: varón; M: mujer; NAE: nefroangioesclerosis, PQHR: poliquistosis renal, GNC: glomerulonefritis crónica, PNC: pilaonefritis crónica, HD: hemodiálisis, CAPD: diálisis peritoneal, TXR: trasplante renal, ACO: anticoagulantes orales, PDN: corticoides, HPTH: hiperparatiroidismo, PTX: paratiroidectomía, IM: isquemia mesentérica, ACV: accidente cerebrovascular. NF: no filiada.

entes (corticoides, anticoagulantes orales), las características propias del tratamiento sustitutivo renal y la historia evolutiva del paciente. Los datos de laboratorio analizados incluían los parámetros bioquímicos de osteodistrofia renal (valores séricos de calcio, fósforo, PTHi, fosfatasa alcalina y aluminio), el estado nutricional (albúmina, proteínas) y las principales variables hematológicas. No se pudieron recopilar los datos referentes al estudio de hipercoagulabilidad de los pacientes (proteína C y S, anticoagulante lúpico). El diagnóstico estuvo basado en el hallazgo de calcificaciones a nivel de la capa media de las arteriolas dermoepidérmicas tras el estudio histológico. Se analizó el contexto biológico y terapéutico en el que tuvo lugar el episodio de calcifilaxis así como la evolución posterior de las lesiones tras el tratamiento instaurado.

RESULTADOS

En los quince años analizados fueron diagnosticados de calcifilaxis un total de 8 casos. Durante este período de tiempo el número de pacientes incluidos en programa de hemodiálisis en nuestra Unidad fue de 680, resultando una incidencia acumulada para la calcifilaxis de 1,17% (8 casos/680 pacientes en diálisis). De los casos diagnosticados, 6 de ellos (75%) ocurrieron entre los años 1995-1999, mientras que los dos casos restantes tuvieron lugar en los años 2003 y 2004.

La tabla I muestra de forma detallada los principales características clínicas de los casos de calcifilaxis. La

edad media de los casos fue de 65,3 años, con un tiempo medio de permanencia en programa de diálisis de 76,6 meses. Un total de 6 casos (75%) ocurrieron en mujeres, siendo la principal etiología de la insuficiencia renal en 4 pacientes (50%) la nefroangioesclerosis. Todos los pacientes estaban incluidos en el momento del episodio de calcifilaxis en programa de hemodiálisis periódica, si bien dos enfermos habían realizado previamente diálisis peritoneal (CAPD) y 1 paciente había recibido previamente un trasplante renal de donante cadáver. Entre los factores predisponentes, 2 pacientes realizaban tratamiento regular con corticoides orales y 1 caso recibía tratamiento crónico con anticoagulantes orales por una fibrilación auricular crónica. Un total de 4 pacientes (50%) tenían antecedentes previos de hiperparatiroidismo secundario, habiendo requerido en 2 casos paratiroidectomía previa antes del diagnóstico de calcifilaxis. En la totalidad de los casos el diagnóstico fue tras la realización de biopsia cutánea, siendo necesarias en 3 casos una segunda biopsia cutánea, al plantear el resultado histológico inicial dudas con otros procesos. Un total de 7 pacientes (88%) presentaban las lesiones localizadas a nivel de tercio distal de extremidades inferiores, mientras que el caso restante presentaba lesiones de calcifilaxis ampliamente distribuidas a nivel de la pared abdominal (fig. 1).

La tabla II muestra los principales parámetros bioquímicos analizados y el tratamiento utilizado para el control del metabolismo calcio-fósforo previo al desarrollo de las lesiones. En un paciente no se pudieron recopilar los datos analíticos tras la revisión de su historia clínica. Los valores medios de calcio y fósfo-

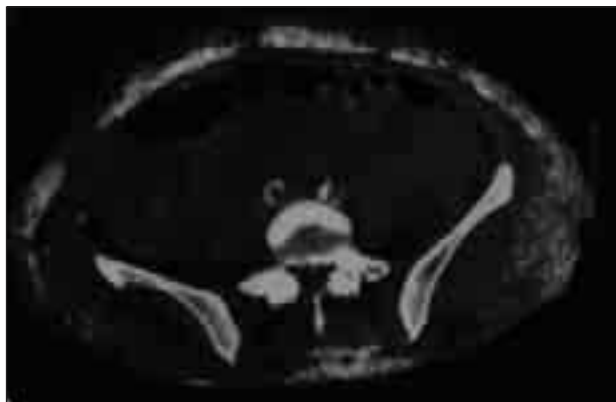


Fig. 1.—TAC abdominal: calcifilaxis con distribución proximal. Amplia distribución depósitos cálcicos a nivel de la pared abdominal.

ro sérico fueron de 10,17 y 4,54 mg/dl respectivamente, con un producto calcio-fósforo medio de 44,25 mg/dl. El valor medio de hormona paratiroidea inhibida (PTH-i) fue de 340 pg/mL. Tan sólo 2 pacientes presentaban producto calcio-fósforo superior a 60 mg/dL y en 3 casos las cifras de PTH-i fueron superiores a 300 pg/mL.

En cuanto al tratamiento de los pacientes previo al episodio de calcifilaxis; 1 paciente recibía tratamiento triple combinado con aportes orales de vitamina D, quelantes cálcicos del fósforo e hidróxido de aluminio; 1 paciente recibía tratamiento doble con vitamina D y quelantes cálcicos del fósforo; 2 casos eran tratados con carbonato cálcico e hidróxido de aluminio y 2 pacientes recibían tratamiento exclusivo con uno de los fármacos descritos anteriormente. La concentración del baño cálcico de diálisis para todos los casos era de 3,5 mmol/l. Éstas pautas terapéuticas no eran distintas de las que recibían el resto de pacientes en programa de diálisis.

La evolución clínica del episodio de calcifilaxis fue satisfactoria en 7 casos tras cobertura antibiótica y el tratamiento local de las lesiones de forma exhaustiva. Dos pacientes con antecedentes de hiperparatiroidismo previo requirieron paratiroidectomía urgente para el control de las lesiones. Un paciente con extensa distribución de las lesiones a nivel proximal, falleció durante el episodio de calcifilaxis debido a la mala evolución y sobreinfección de las lesiones cutáneas por *Pseudomona Aeurogenosa*. Posteriormente 5 pacientes que continuaban en programa de hemodiálisis periódica fallecieron por complicaciones asociadas a su situación de insuficiencia renal terminal una vez resuelto el episodio de calcifilaxis en un tiempo medio de 19,5 meses (1 accidente cerebrovascular, 1 isquemia mesentérica masiva, 1 proceso séptico, 2 no filiadas). Los otros 2 pacientes continúan actualmente en programa de hemodiálisis.

DISCUSIÓN

La calcifilaxis es una entidad caracterizada por la presencia de áreas de necrosis isquémicas junto con extensas calcificaciones de la capa media de las arteriolas dermoepidérmicas que fundamentalmente se desarrolla en el ámbito de pacientes con insuficiencia renal terminal o trasplantados renales con disfunción del injerto, aunque se han descrito casos aislados no asociados a insuficiencia renal^{1,2,4-6}. Inicialmente fue descrita por Selye en 1962, al observar de forma experimental la aparición de calcificaciones tisulares y signos inflamatorios locales en tejidos de ratones previamente sensibilizados con agentes como la PTH y la vitamina D⁷.

La calcifilaxis es una entidad infrecuente, siendo la incidencia anual estimada alrededor del 1% según los datos encontrados en la literatura^{8,9}. En nuestro trabajo la incidencia acumulada para la calcifilaxis es superponible a la obtenida por estudios previamente realizados y a pesar de ser una entidad infrecuente, parece existir cierta tendencia a diagnosticar un mayor número de casos a finales de los años 90. Ésta tendencia tal vez tenga relación con un incremento en el tratamiento con análogos de la vitamina D y quelantes cálcicos del fósforo; si bien este aumento se haya visto atenuado probablemente por un mejor control y tratamiento del hiperparatiroidismo severo con nuevos agentes terapéuticos ligado a un mayor conocimiento en las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico. Tras la reciente aparición de los agentes calcimiméticos en el manejo del hiperparatiroidismo severo, no disponibles en el momento de efectuar esta revisión, no sería de extrañar que en un futuro éstos constituyeran tal vez un novedoso arsenal terapéutico que resultara beneficioso en el tratamiento de éstas lesiones.

El mecanismo etiopatogénico de la calcifilaxis es poco conocido. Alteraciones en el metabolismo mineral tales como el hiperparatiroidismo severo, un producto calcio-fósforo elevado o la hiperfosforemia mantenida probablemente tengan un papel importante aunque no suficientes, ya que existen casos en ausencia de alteraciones del metabolismo mineral. De este modo, deben existir otros factores adicionales capaces de explicar hechos como la escasa presencia de calcifilaxis en pacientes caracterizados por la importante calcificación vascular y de los tejidos asociada^{6,10-12}. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de la calcifilaxis se han propuesto el sexo femenino, el hábito tabáquico, la diabetes mellitus, la insuficiencia vascular periférica, la desnutrición proteico calórica, la cirrosis hepática, el uso de anticoagulantes orales, estrógenos, vitamina D, inmunosupresores o el déficit de proteínas específicas (proteína

Tabla II. Principales parámetros analíticos para calcifilaxis

Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	CaxP (mg/dL)	PTHi (pg/MI)	Alu (ug/L)	FA (U/L)	Alb (g/l)	Tratamiento	Baño HD
9,4	2,7	25,3	74	116	93	23,7	Vit D, ALOH3, CaCO3	3,5
9,8	2,9	28,4	580	60	106	39,3	Vit D, ALOH3	3,5
9,9	3,8	37,6	62	87,3	157	41,4	Vit D, CaCO3	3,5
9,4	4,4	40,5	14	50,9	219	38	ALOH3	3,5
10,6	5,9	62,5	1.026	27	709	48	CaCO3	3,5
8,8	8,1	71,3	489		520	31	Vit D, ALOH3,	3,5
-	-	-	-	-	-	-	-	-
13,5	4	54	128		178			3,5

Ca: calcio, P: fósforo; CaxP: producto calcio-fósforo, PTHi: Hormona paratiroidea; Alu: aluminio, FA: fosfatasa alcalina; Alb: albúmina.

C, proteína S, Fetiúna A, antitrombina III)¹³⁻¹⁵. En nuestra serie, las situaciones previas comórbidas, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo (2 pacientes con producto $Ca \times P > 60$ y 3 pacientes con $PTHi > 300$ mg/dl) y el tratamiento utilizado no mostraron grandes diferencias respecto al perfil metabólico mineral y tratamiento del resto de pacientes en programa de diálisis convencional.

Las manifestaciones clínicas incluyen la presencia de lesiones muchas veces desencadenadas por un traumatismo leve, inicialmente en forma de púrpura, lívido reticularis o nódulos cutáneos dolorosos que pueden evolucionar hacia úlceras necróticas isquémicas y la formación de escaras sobreinfectadas que se distribuyen principalmente en aquellas zonas con abundancia de tejidos celular subcutáneo como muslos, zonas de pliegue y pared abdominal^{6, 16}.

Se requiere un alto índice de sospecha clínica para el diagnóstico precoz de la calcifilaxis. Aunque el diagnóstico definitivo se confirmará tras el estudio histológico; la realización de biopsias cutáneas ha sido amplio motivo de debate dado el riesgo de sobreinfección o diseminación local de la úlcera, debiendo por ello adoptar una actitud un tanto conservadora en cuanto la realización de la misma. La biopsia se reservará para aquellos casos en que existan dudas en el diagnóstico diferencial con otras entidades tales como la calcinosis metastásica, la coagulación vascular diseminada, las vasculitis sistémicas, la enfermedad ateroembólica, crioglobulinemia, síndrome antifosfolípido, necrosis por dicumarínicos o endocarditis infecciosa. La biopsia cutánea profunda mostrará la presencia de calcificaciones en la capa media de las arteriolas dermoepidérmicas junto con fenómenos isquémicos locales en ausencia de signos de vasculitis^{1, 4, 16}. En algunas ocasiones los fenómenos isquémicos locales que aparecen en las zonas ulceradas contienen hallazgos histológicos semejantes a los encontrados en las vasculitis sistémicas; tales

como la extravasación hemática, el infiltrado de leucocitos polimorfonucleares en la pared vascular o la presencia de necrosis fibrinoide, dificultando enormemente el diagnóstico correcto de la calcifilaxis. Por este motivo se debería intentar realizar la biopsia en las zonas periféricas de la lesión y no sobre la zona ulcerada. Por otra parte, dado que los depósitos cálcicos a nivel de las arteriolas dermoepidérmicas pueden ser muy localizados, deberíamos seriar y examinar de forma exhaustiva la muestra histológica a fin de aumentar la sensibilidad diagnóstica de la biopsia. En nuestros casos, el diagnóstico de sospecha se basó en la presencia de lesiones cutáneas compatibles y en todos los casos se obtuvo confirmación histológica; si bien merece la pena mencionar que se realizaron un total de 11 biopsias al necesitar 3 pacientes una segunda biopsia tras plantear el diagnóstico inicial dudas con otros procesos inflamatorios crónicos, fundamentalmente con vasculitis de pequeño vaso. Éstos datos ponen de manifiesto la elevada dificultad que conlleva incluso para personal cualificado el diagnóstico de esta entidad.

Desde el punto de vista terapéutico, no existe un tratamiento específico para la calcifilaxis. El tiempo transcurrido desde la aparición de las lesiones, la localización proximal y la afectación de partes blandas parecen ser factores pronósticos desfavorables en la evolución de las heridas^{16, 17}. Generalmente su pronóstico es desfavorable, presentando un curso tórpidos de las heridas con sobreinfección de las mismas que conlleva una alta mortalidad asociada. La prevención de las lesiones; basada en el control analgésico, la cura específica y cuidadosa de las heridas e intentar evitar traumatismos o inyecciones locales, resultan medidas fundamentales en la posterior evolución de éstas lesiones. Las medidas clásicas utilizadas incluyen la corrección de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, evitar el uso de vitamina D y quelantes cálcicos, realizar sesiones de hemodiálisis

con soluciones de dializado pobres de calcio e incluso la paratiroidectomía urgente en los casos necesarios^{2, 4, 18-20}; aunque se han descrito casos en donde las lesiones persistían meses después tras la paratiroidectomía a pesar de presentar cifras bajas de PTHi. Entre los tratamientos más novedosos, basados en la experiencia de casos esporádicos se incluyen, entre otros, el uso de cámaras de oxígeno hiperbárico, bifosfonatos, pentoxifilina, uso de larvas estériles o trisulfato sódico²¹⁻²⁴. En este sentido, no podemos olvidar la evidente mejoría en los últimos años de las situaciones comórbidas como la desnutrición así como el estrecho seguimiento de las lesiones ulcerosas y sus complicaciones, evitando un tratamiento quirúrgico agresivo que empeoraría el pronóstico vital del paciente. En nuestra serie la evolución fue favorable en la mayoría de las ocasiones; probablemente debido a la precocidad en el diagnóstico basado en una alta sospecha clínica, al tratamiento empleado (antibióterápia, desbridamientos exhaustivos y prolongados, paratiroidectomía urgente en dos casos) y la localización distal de las lesiones; si bien un paciente con amplia afectación de la pared abdominal falleció a causa de la sobreinfección de las heridas, confirmando el peor pronóstico de lesiones amplias situadas en zonas proximales.

En resumen, presentamos la experiencia de nuestro centro durante un largo período de tiempo en el manejo de un proceso infrecuente; queriendo destacar la necesidad de una alta sospecha clínica para su diagnóstico a pesar de la forma de presentación típica, ya que las alteraciones metabólicas y conductas terapéuticas empleadas en éstos pacientes son indistinguibles de las que presentan el resto de pacientes en diálisis, así como el hecho de que una vez efectuado el diagnóstico, se requiere un amplio abordaje terapéutico multidisciplinar para controlar las lesiones y evitar la sobreinfección de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- Coates T, Kirkland GS, Dymock RB y cols.: Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 32: 384-91, 1998.
- Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, Mac Donald AS: Calcified subcutaneous arterioles with infarct of the subcutis and skin (calciphylaxis) in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35: 588-97, 2000.
- Fine A, Zacharias J: Calciphylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 61: 2210-7, 2002.
- Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA y cols.: calciphylaxis in man: a syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 136: 1273-80, 1976.
- Fader DJ, Kang S: Calciphylaxis without renal failure. *Arch Dermatol* 132, 837-8, 1996.
- Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW: Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 7: 978-82, 1996.
- Seyle H, Gabbiani G, Strelbel R: Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* 71: 554-59, 1962.
- Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM: Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 122: 1083-9, 1997.
- Levin A, Metha RL, Goldstein MB: Mathematical formulation to help identify the patient at risk of ischemic tissue necrosis—a potentially lethal complication of chronic renal failure. *Am J Nephrol* 13: 448-53, 1993.
- Llach F: Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 32: 514-8, 1998.
- Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, Steham-Breen CO: Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end stage renal disease. *Kidney Int* 60 (1): 324-32, 2001.
- Easary LR, Wick MR: Cutaneous calciphylaxis. An underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol* 113 (2): 280-7, 2000.
- Mehta RL, Scott G, Sloand JA, Francis CW: Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* 88 (3): 252-57, 1990.
- Schafer C, Heiss A, Schwarz A y cols.: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin A is a systematically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112 (3): 357-66, 2003.
- Pérez Mijares R, Guzmán Zamudio JL, Payán López J, Rodríguez Fernández A, Gómez Fernández P, Almaraz Jiménez J. Calciphylaxis in a haemodialysis patient: functional protein S deficiency? *Nephrol Dial Transplant* 11 (9): 1856-9, 1996.
- Roe SM, Graham LD, Brock WB, Barker DE: Calciphylaxis: early recognition and management. *Am Surg* 60: 81-6, 1994.
- Chan YI, Mahony JF, Turner JJ, Possen S: The vascular association with skin necrosis in renal disease. *BR J Dermatol* 109: 85-95, 1983.
- Campistol JM, Almirall J, Martin E, Torras A, Revert L: Calcium—carbonate—induced calciphylaxis. *Nephron* 51: 549-50, 1989.
- Duh QY, Lim RC, Clark OH: Calciphylaxis in secondary hyperparathyroidism. Diagnosis and parathyroidectomy. *Arch Surg* 126: 128-19, 1991.
- Don BR, Chin Ai: A strategy for the treatment of calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) employing a combination of therapies. *Clin Nephrol* 59(6): 463-70, 2003.
- Vassa N, Twardowski ZJ, Campbell J: Hyperbaric oxygen therapy in calciphylaxis—induced skin necrosis in peritoneal dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 23: 878-81, 1994.
- Cicone JS, Petronis JB, Embert CD: Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 43: 1104-5, 2004.
- Picazo M, Bover J, De la Fuente J, Sans R, Cuxart M, Matas M: Sterile maggots as adjuvant procedure for local treatment in a patient with proximal calciphylaxis. *Nefrología* 25 (5): 559-62, 2005.
- Monney P, Nguyen QV, Perroud H, Descombes E: Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 (8): 2130-2, 2004.