



# Calcifilaxis: estudio clínico- patológico de 2 casos con desenlace fatal.

Miguel Vasallo <sup>1</sup>.

Leticia Hamana <sup>2</sup>.

Igor Bello <sup>3</sup>.

Frank Rojas <sup>4</sup>.

Amine Ferrer <sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Médico adjunto y profesor agregado del Servicio de Cirugía General.  
Hospital Universitario de Caracas. UCV.

<sup>2</sup>Anatomopatólogo. Profesor asistente, Adjunto de la Sección de  
Hematopatología. Instituto Anatomopatológico. UCV.  
mamalety2002@yahoo.com

<sup>3</sup>Cirujano General. Hospital Universitario de Caracas. UCV

<sup>4</sup>Médico Residente de Post grado de Anatomía Patológica. Instituto  
Anatomopatológico. UCV.

<sup>5</sup>Cirujano general. Hospital Universitario de Caracas. UCV

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -  
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 20 de Enero del 2012 a la Revista Vitae Academia  
Biomédica Digital.

## RESUMEN

La calcifilaxis o arteriolopatía cárquica urémica, es definida como la calcificación de las pequeñas arterias que ocurre como consecuencia de hiperparatiroidismo en pacientes urémicos. En el siguiente trabajo se analizaron 2 casos de especímenes quirúrgicos, de pacientes que tenían en común el diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica Terminal y se encontraban en diálisis, con Hiperparatiroidismo secundario. Ambos casos procedentes del Hospital Universitario de Caracas entre los años 2004 y 2006, con desenlace fatal, siendo posible la realización de la autopsia clínica de uno de ellos en nuestra institución,

encontrándose como causa de muerte sepsis con punto de partida en lesiones cutáneas. El estudio anatomopatológico resultó elemental para el diagnóstico decisivo de calcifilaxis.

**PALABRAS CLAVE:** calcifilaxis, arteriolopatía cálcica urémica, calcificación microvascular.

#### CALCIPHYLAXIS: CLINICO-PATOLOGICAL STUDY OF TWO FATAL CASES

#### SUMMARY

Calciphylaxis or calcific uremic arteriolopathy, is defined as calcification of small arteries that occurs as a consequence of hyperparathyroidism in uremic patients. In this paper, we analyze 2 cases of surgical specimens from patients who had in common the diagnosis of chronic kidney disease and were on dialysis with secondary hyperparathyroidism. Both from the University Hospital of Caracas between 2004 and 2006, with fatal outcome, autopsy of one of them in our institution, whose cause of death was sepsis. The pathological study was fundamental for the correct diagnosis of taquiphylaxis.

**KEY WORDS:** calciphylaxis, uremic arteriolopathy calcium, microvascular calcification.

#### CALCIFILAXIS: ESTUDIO CLÍNICO- PATOLÓGICO DE 2 CASOS CON DESENLACE FATAL.

#### INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis o arteriolopatía cálcica urémica, es definida como la calcificación de las pequeñas arterias que ocurre como consecuencia de hiperparatiroidismo en pacientes urémicos.<sup>(1)</sup>

Inicialmente fue definida por Seyle como una condición de hipersensibilidad que da como resultado la calcificación "metastásica" en varios órganos.<sup>(2)</sup>

La calcifilaxis es una condición infrecuente que afecta del 1 al 14% de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y al 1% de los pacientes dializados. La edad de aparición de la enfermedad varía entre los 6 meses y 83 años, con una media de 48 años.<sup>(3, 4)</sup>

La calcificación vascular ha sido reconocida por muchos años como una complicación común de la enfermedad renal crónica y marcador predictivo de mortalidad.<sup>(5, 6, 7)</sup> La calcificación de la pared vascular, así como la proliferación endotelial y fibrosis de la íntima, producen engrosamiento marcado de la pared de los vasos y disminución de la luz de los mismos. En lesiones avanzadas, el calcio altera marcadamente la arquitectura vascular pudiendo llegar a ocupar la luz del vaso, encontrándose incluso depósitos extravasculares. Con frecuencia se observa trombosis de la luz en pequeñas arterias, arteriolas y vénulas. Los cambios morfológicos que ocurren en las paredes vasculares, afectan el calibre de la luz y comprometen el riego sanguíneo, siendo responsables de isquemia en los tejidos blandos adyacentes, lo cual a su vez se ve agravado por cualquier alteración hemodinámica que provoque disminución del flujo sanguíneo periférico.<sup>(1, 3, 8)</sup>

Se ha señalado como causa de muerte en estos pacientes, la sepsis con punto de partida en lesiones cutáneas necróticas sobre-infectadas, con la consecuente falla multiorgánica.

En pacientes con enfermedad renal crónica terminal en diálisis, se ha descrito como principal causa de morbi mortalidad a la ocurrencia de eventos cardiovasculares, con una mortalidad 20 veces mayor a la observada en la población general, en sujetos menores de 40 años. Hay que hacer notar que en estos pacientes, existen alteraciones propias del estado urémico *per se*, como sobrecarga de volumen, anemia y miocardiopatía urémica, las cuales a su vez contribuyen al aumento de riesgo CV. Así mismo, condiciones generalmente asociadas a estos eventos son la hipertensión arterial y la dislipidemia, consideradas factores de riesgo mayor para el desarrollo de disfunción endotelial con la consecuente aterosclerosis, la cual se ve acelerada en estos pacientes por la presencia de mediadores de inflamación crónica y la activación del sistema renina-angiotensina, como principales inductores de estrés oxidativo. En los casos de pacientes diabéticos, la presencia de hiperglicemia y de productos de glicosilación, amplifican la expresión de los mediadores de disfunción endotelial y por ende aceleran el proceso aterosclerótico. A pesar de todos los factores señalados, no todos los pacientes desarrollan calcifilaxis en el curso de la enfermedad renal crónica terminal en diálisis, por lo que hoy en día no se conocen todos los aspectos etiológicos de la enfermedad, aunque se establecen algunos factores de riesgo como el sexo femenino, la obesidad, el hiperparatiroidismo entre otros. (9)

#### *Patogenia de la calcificación y daño vascular en Enfermedad Renal Crónica:*

La presencia de calcificaciones vasculares se asocia estrechamente a los trastornos del metabolismo mineral y óseo que se observan en el paciente con ERC. El origen de las células responsables de la mineralización en la pared vascular es aún desconocido, aunque evidencias experimentales señalan a la célula muscular lisa vascular (CMLV). Los osteoblastos y CMLV son células diferenciadas a partir de una misma célula mesenquimal pluripotencial. En el hueso, las células madres mesenquimales se diferencian a osteoblastos bajo la acción de factores de diferenciación como el BMP-2 (proteína morfogenética del hueso), que también se expresa en la pared de la arteria calcificada. (10, 11)

La hiperfosfatemia también ha sido ligada a un riesgo aumentado e independiente de mortalidad CV en pacientes en diálisis. El fósforo actúa directamente sobre la CMLV, induciendo la expresión de proteínas relacionadas con osteogénesis.

Sólo recientemente se ha establecido que existen inhibidores locales y circulantes de la calcificación de la pared vascular. Una de las proteínas que juega un rol importante en la prevención de la calcificación vascular es la proteína GLA de matrix (MGP). Una de las funciones principales de MGP es desactivar la BMP-2 y evitar que actúe en la pared del vaso como factor diferenciador a células de estirpe osteoblástica. La osteopontina también se expresa en abundancia en las zonas vasculares con calcificación e inhibe la cristalización de hidroxiapatita *in vitro* y la calcificación en CMLV en cultivo. Otras proteínas involucradas como inhibidores endógenos de la calcificación vascular son fetuina-A y osteoprotegerina (OPG). Los niveles séricos de fetuina-A se encuentran disminuidos en pacientes en hemodiálisis crónica y los niveles bajos se correlacionan inversamente con elevación de los niveles de proteína C

reactiva y con mortalidad cardiovascular. La OPG, es un inhibidor de la calcificación, que regula la activación osteoclástica y su déficit en ratones provoca calcificación vascular, aunque sus mecanismos no han sido del todo dilucidados. Por otra parte, una concentración elevada de pirofosfato (PPi) previene la formación de cristales de hidroxiapatita y calcificación. Los ratones que carecen de la enzima pirofosfatasa fosfo-diesterasa-1 desarrollan un fenotipo alterado de la CMLV y calcificación vascular, así mismo, un déficit de PPi puede ocurrir en ERC terminal por remoción de PPi durante hemodiálisis. (10, 11)

Se ha planteado que el evento inicial en la calcificación vascular observada en uremia es la expresión de BMP-2, que induciría la transdiferenciación de la CMLV a célula símil a osteoblasto. El BMP-7, que se expresa ampliamente durante el período de crecimiento embrionario normal, es un morfógeno esencial para el desarrollo renal, esquelético y ocular, y se ha demostrado que inhibe la calcificación vascular. El BMP-7 es capaz de prevenir la transdiferenciación de CMLV hacia células de tipo osteoblástico y de esta manera actúa atenuando la calcificación vascular en pacientes con ERC. (10, 11)

No hay que olvidar, que en pacientes sometidos a diálisis, el uso de grandes dosis de calcio vía oral como agente quelante de fosfato así como la administración de grandes dosis de esteres de vitamina D para tratar el hiperparatiroidismo secundario, ya que suprime la secreción de PTH, pueden contribuir a episodios de hipercalcemia e hiperfosfatemia agravando la calcificación vascular y de los tejidos blandos. (5, 12)

En resumen, en la ERC existen diversas condiciones que facilitan la calcificación vascular al iniciar el proceso de transformación de CMLV a células condrocíticas u osteoblásticas, incluyendo la hiperfosfatemia, la uremia, la hiperglicemia y otros metabolitos. Este proceso puede acelerarse en el contexto de un alto producto calcio/fósforo o un remodelado óseo anormal, incrementando el riesgo de la calcificación vascular en pacientes en diálisis. Además la deficiencia de algunos inhibidores circulantes de calcificación o la producción local de otros, puede modular la calcificación vascular.

La técnica más exacta aunque no la deseada desde el punto de vista clínico para detectar y cuantificar la magnitud de la calcificación vascular y sus consecuencias en los tejidos blandos y órganos de la economía es el examen histológico post mortem. El estudio histológico de especímenes quirúrgicos puede ser de ayuda cuando la muestra se toma de tejidos blandos comprometidos, ya que en todos los casos podemos evaluar el daño isquémico producto del compromiso de la micro-vasculatura, pero no siempre podemos poner en evidencia la calcificación vascular en el primer espécimen de biopsia. Los principales hallazgos histológicos incluyen: calcificación de la pared de vasos pequeños y tejidos blandos, proliferación intimal inespecífica de vasos pequeños con estrechez de la luz, trombos de fibrina en proporción variable y necrosis isquémica de piel y tejido celular subcutáneo. Los pequeños vasos involucrados en este proceso no pueden ser identificados como arteriales o venosos. Reacción gigantocelular de tipo cuerpo extraño e infiltrado inflamatorio mixto rico en neutrófilos puede ser visto. (13)

Otro método diagnóstico empleado es la radiología, pero aunque la misma es altamente sensible, no es específica. La TAC por su parte, permite detectar y cuantificar la extensión y

severidad de la calcificación vascular aunque ésta no logra diferenciar entre los depósitos de calcio en la capa íntima y media vascular. El ultrasonido vascular y endovascular permite el análisis por separado de calcificación intimal en forma de placas y media calcificada. (14)

## MATERIALES Y MÉTODOS

En el siguiente trabajo se analizaron 2 casos de especímenes quirúrgicos, de pacientes que tenían en común el diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica Terminal y se encontraban en diálisis, con Hiperparatiroidismo secundario. Ambos casos procedentes del Hospital Universitario de Caracas entre los años 2004 y 2006, con desenlace fatal, siendo posible la realización de la autopsia clínica de uno de ellos en nuestra institución.

Los casos fueron examinados en el área de Patología Quirúrgica del Instituto Anatomopatológico, Universidad Central de Venezuela, para lo cual se hizo la evaluación y descripción macroscópica minuciosa, se tomaron fotografías de los especímenes, obteniéndose posteriormente cortes histológicos representativos, los cuales fueron procesados con los métodos de rutina y coloreados con hematoxilina & eosina así como con coloraciones especiales de tricrómico de gomori, elástica de Verhoeff y Von Kossa. La información clínica se recopiló de las boletas de solicitud de biopsia y de las Historias clínicas.

**Caso # 1:** Paciente femenina de 53 años de edad, obesa, con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Congestiva e Insuficiencia Renal Crónica Terminal en hemodiálisis por nefropatía hipertensiva, quién presentó dolor en miembros inferiores con imposibilidad para la marcha, hipercalcemia, hiperfosfatemia y niveles elevados de paratohormona por hiperparatiroidismo secundario. Al examen físico se observaron lesiones cutáneas en codo izquierdo, ulceradas, y nódulo subcutáneo en miembro inferior derecho. Se le realizó paratiroidiectomía total con autotransplante y toma de biopsia de las lesiones, las cuales fueron evaluadas en nuestro centro. La paciente evolucionó en forma poco satisfactoria, con la aparición de lesiones cutáneas extensas, ulceradas en profundidad, con signos de inflamación en ambos antebrazos, fiebre, con la aparición de una arritmia durante la hemodiálisis, posterior a lo cual fallece a los 22 días del post operatorio. La autopsia se realizó en nuestra institución.

**Caso # 2:** Paciente masculino de 35 años de edad, con antecedente de Insuficiencia Renal Crónica Terminal secundaria a Glomerulonefritis post infecciosa. A quién se le realizó transplante renal y paratiroidectomía. Consultó al Hospital Universitario de caracas por la aparición de úlceras en miembros inferiores, las cuales han ido en aumento con secreción fétida. Igualmente lesiones ulceradas de bordes necróticos en dedos de ambas manos. Le toman biopsia de las lesiones cutáneas, las cuales fueron analizadas en nuestro centro. La evolución fue poco satisfactoria con la aparición de signos de sepsis con punto de partida en partes blandas y falla multiorgánica por lo cual fallece. No se realizó la autopsia clínica en nuestro centro.

## RESULTADOS

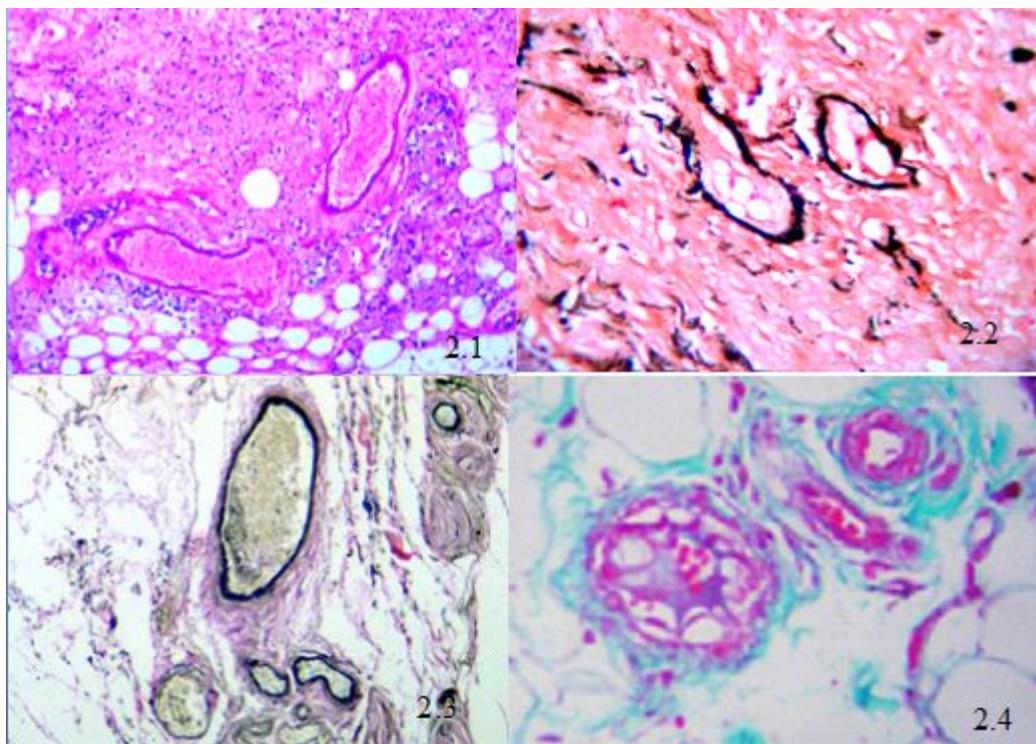
**Caso #1:** Inicialmente se recibieron los especímenes de biopsia de glándula paratiroides, nódulo subcutáneo de miembro inferior derecho y úlceras cutáneas en codo izquierdo. Con el estudio histopatológico, se demostró que las cuatro glándulas paratiroides mostraron signos de hiperplasia, constituidas en un 85% por células principales, 5% células oxínticas y 10% células claras. El nódulo subcutáneo estaba totalmente calcificado. La úlcera cutánea, mostró abundante infiltrado inflamatorio linfohistiocitario, exudado de polimorfonucleares neutrófilos, tejido de granulación con neovascularización y proliferación de fibroblastos en el fondo de la úlcera, siendo evidente la presencia de calcio en la pared de algunas arteriolas. En vista de la inflamación tan marcada, se realizaron coloraciones especiales de Ziehl Neelsen para micobacterias, Gram para bacterias y Grocott para hongos las cuales resultaron negativas.

Posteriormente se recibe el cadáver para la realización de la autopsia, durante la cual se observaron lesiones cutáneas extensas, ulceradas, con aspecto momificado y exposición ósea, en miembros inferiores (**figura 1**).



**Figura 1:** Estudio post- mortem (caso 1) de lesiones ulceradas extensas, profundas, con exposición ósea, en ambos miembros superiores.

Con el estudio histopatológico, se encontraron signos concluyentes de Arteriolopatía Cálcica Urémica en vasos de pequeño y mediano calibre en piel afectada, tales como: calcificación de la capa media de pequeños vasos con engrosamiento de la íntima y disminución de la luz, siendo evidentes las manifestaciones de isquemia en el tejido adyacente, con dermopaniculitis aguda severa ulcerada, con extensa necrosis (**figura 2**).



**Figura 2: Hallazgos histológicos en el caso #1:** 2.1.- Tejido celular sub-cutáneo, donde se observa necrosis, infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares neutrófilos y dos vasos sanguíneos de pequeño calibre con engrosamiento y calcificación de la pared. Hematoxilina & eosina, (100X) 2.2.- Vasos sanguíneos sub- cutáneos, con calcificación continua de la pared. Von Kossa, (100X) 2.3.- Tejido celular sub-cutaneo, en el que se aprecian vasos sanguíneos dilatados con engrosamiento y calcificación de la capa media. Elastica de Verhoeff con tricrómico de Van Giesson, (100X) 2.4.- Tejido sub- cutáneo en el que se observan vasos sanguíneos de pequeño calibre con proliferación "glomeruloide" de la íntima y obliteración de la luz. Tricrómico de gomori, (100X)

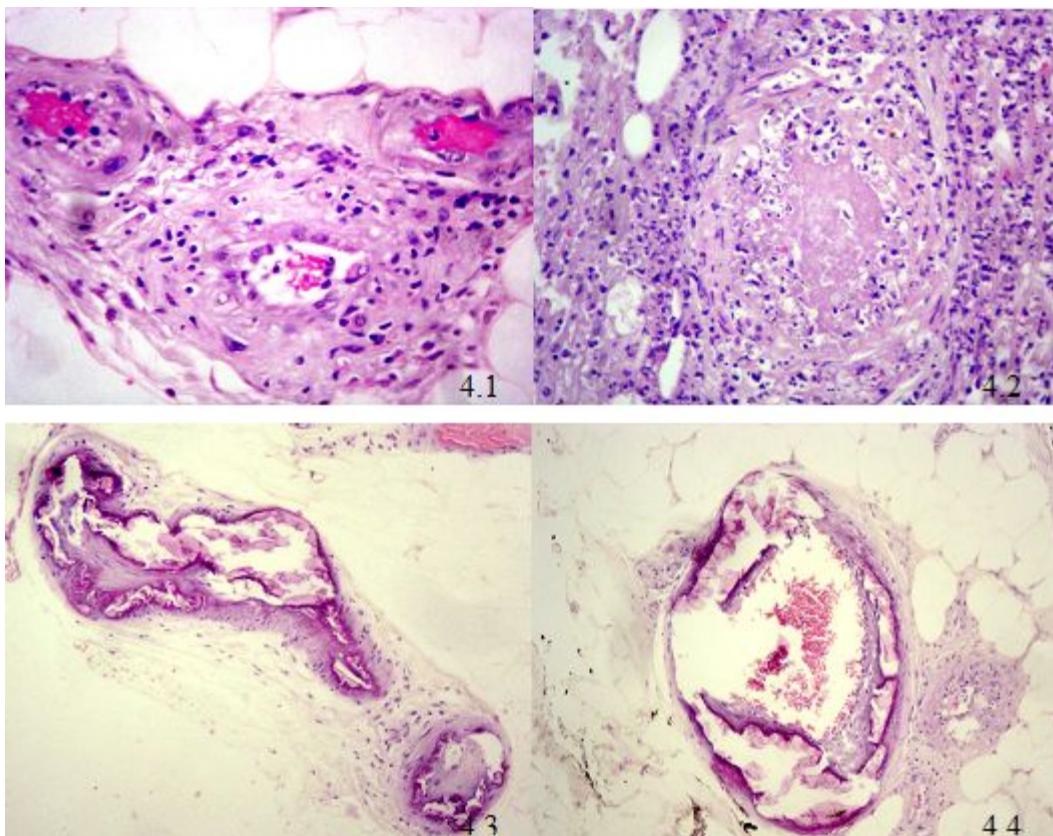
Igualmente, se evidenciaron calcificaciones en la pared de vasos en otros órganos como la tiroides. Al estudiar el corazón, se encontró una endocarditis infecciosa parietal en aurícula derecha, con trombosis recanalizada de la pared, así como signos de miocardiopatía hipertensiva con endomiocardiopatía de sobrecarga. Al evaluar las arterias coronarias y aorta, se encontró una aterosclerosis avanzada, tipo IV V y VI de la clasificación de Stary (**figura 3**). En la epicrisis se apuntó como principal causa de muerte a la sepsis, considerando como punto de partida las lesiones cutáneas.



**Figura 3:** Caso 1. Corte histológico de pared aórtica teñido con tricrómico de gomori y elástica

de verhoeff. Se aprecia una placa ateroesclerótica calcificada tipo Vb (Stary).

**Caso #2:** El estudio histopatológico de las lesiones cutáneas mostró arteriolas con engrosamiento de la pared, hiperplasia endotelial y trombosis. Igualmente se puso en evidencia la presencia de vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre con calcificación de la pared. Alrededor de los vasos afectados, los tejidos presentaron cambios isquémicos con complicaciones secundarias dadas por inflamación aguda supurativa severa en la dermis y tejido celular subcutáneo, con ulceración de la epidermis (**figura 4**).



**Figura 4: Hallazgos histológicos en caso #2:** 4.1.- Angiomatosis dérmica difusa. Arteriolas periféricas con engrosamiento de la pared, hiperplasia endotelial y trombosis. También se aprecia hiperplasia de pericitos. Hematoxilina & eosina, 400X 4.2.- Tejido sub- cutáneo, se aprecia vaso sanguíneo de pequeño calibre con trombosis obstructiva de la luz, vasculitis y abundante exudado inflamatorio de polimorfonucleares neutrófilos que se extiende al tejido adyacente. Hematoxilina & eosina, 400X 4.3.- Vasos sanguíneos sub- cutáneos con engrosamiento de la pared y calcificación continua de la misma, el calcio ocupa y oblitera la luz del vaso. Hematoxilina & eosina, 100X 4.4.- Vaso sanguíneo sub- cutáneo con calcificación extensa de la pared, luz permeable. Hematoxilina & eosina, 100X

## DISCUSIÓN

La calcifilaxis es un raro síndrome caracterizado por la calcificación vascular progresiva e isquemia tisular en pacientes con falla renal crónica. La calcificación vascular, es común en enfermedad renal crónica y está asociada con incremento en la morbi mortalidad. El mecanismo es multifactorial, y no está completamente entendido. Los pacientes con enfermedad renal crónica, tienen mayor probabilidad de calcificación vascular debido a múltiples factores de riesgo que inducen a que las células musculares lisas vasculares se diferencien a células condrocíticas u osteoclásticas. (7, 14)

Esta enfermedad ocurre usualmente pero no invariablemente en pacientes con enfermedad renal crónica terminal, ya que se ha reportado también en pacientes con cirrosis alcohólica, enfermedad de Crohn, Artritis Reumatoide, Hiperparatiroidismo Primario, neoplasias y Lupus Eritematoso Sistémico con o sin enfermedad renal crónica (15, 16, 17)

Desordenes implicados en la patogénesis de la calcifilaxis incluyen falla renal crónica, hipercalcemia, hiperfosfatemia, un elevado producto calcio/fosfato e hiperparatiroidismo secundario. (18, 19)

En un estudio de 8 pacientes con calcifilaxis publicado por Verdalles y colaboradores, 7 casos tuvieron evolución fatal, y encontraron que el sexo femenino, la obesidad asociada a diabetes y síndrome metabólico, el tratamiento anticoagulante y el excesivo control de la presión arterial pueden favorecer la aparición de calcifilaxis incluso en ausencia de alteraciones relevantes del metabolismo mineral, proponiendo el síndrome cardio- metabólico como factor de riesgo importante en estos pacientes. En todos estos casos la forma de aparición y evolución coincidieron con nuestros pacientes, principalmente con el caso 1 que se trató de una paciente femenina obesa e hipertensa. Así mismo proponen que la afección proximal se ha relacionado con peor pronóstico y mayor mortalidad, tal y como sucedió con el caso 2 el cual presentó lesiones sacras durante la evolución final de la enfermedad. (19, 20)

Mañas y colaboradores publicaron un caso de calcifilaxis severa con evolución fatal en una paciente post transplantada con paratiroidectomía previa al igual que nuestro caso 2, sugiriendo como factor de riesgo el tratamiento inmunosupresor con prednisona. (21)

Muchas de las características histológicas de la calcifilaxis son inespecíficas, y los hallazgos histopatológicos van a depender del estadío de la enfermedad en el momento de la toma de la muestra y la cantidad de tejido obtenido para la evaluación microscópica. Essary y Wick en un estudio de 13 casos, establecieron como criterios clínico patológicos la presencia de livedo reticularis, lesiones cutáneas violáceas o ulceradas, aumento de la relación calcio/fósforo, anomalías en los vasos cutáneos con o sin inflamación y necrosis y depósitos de calcio demostrado con la coloración de Von Kossa. En esta publicación, al igual que en nuestros casos, las edades estuvieron comprendidas entre 40 y 82 años con una media de 53 años, todos los pacientes tenían insuficiencia renal crónica y se encontraban en hemodiálisis. En todos los casos encontraron calcificaciones vasculares, y en la mayoría paniculitis aguda o crónica con patrón septal, inflamación leve a moderada la cual fue más evidente en casos tardíos, proliferación endotelial con fibrosis intimal también en lesiones tardías y

microtrombos en vénulas y arteriolas tanto en fase temprana como tardía de la enfermedad. (22)

La angiomatosis dérmica difusa, es un trastorno que se caracteriza por la proliferación vascular reactiva de vasos de pequeño calibre, asociada frecuentemente con aterosclerosis. Esta entidad ha sido observada por algunos autores como un hallazgo histológico común en la dermis adyacente a úlceras necrotizantes en pacientes con calcifilaxis, tal y como se vió en nuestros casos. (23)

A pesar de que algunos autores sugieren que la remoción quirúrgica de las glándulas paratiroides da lugar a la recuperación de las lesiones cutáneas, en nuestros casos a pesar de la paratiroidectomía, las lesiones cutáneas evolucionaron de manera insatisfactoria. (24)

En un estudio para medir los factores que afectan la sobrevida en pacientes con calcifilaxis, se determinó que más que una simple intervención quirúrgica como la paratiroidectomía, el tratamiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario incluyendo el diagnóstico temprano, manejo médico agresivo, debridación quirúrgica de las lesiones y paratiroidectomía, lo cual puede mejorar la sobrevida. (25)

La causa de muerte en nuestros pacientes fue sepsis con punto de partida en lesiones cutáneas, tal y como ha sido reportado por muchos autores independientemente de la variabilidad de los casos. (26)

## REFERENCIAS

1. Adrogue H, Frazier M, Zehiff B, Suki W. Systemic Calciphylaxis revisited. Am J Nephrol 1981;1:177-83.
2. Selye H. Calciphylaxis. Chicago IL: University of Chicago Press;1962:1-100.
3. McSuley K, Devereux F, Walker R. Calciphylaxis in Two non- compliant Patients with end Stage Renal Failure. Nephrol dial transplant 1997;12:1061-63.
4. Ullmer E, Borer H, Sanoz P. Diffuse Pulmonary Nodular Infiltrates in a renal Transplant Recipient. Chest 2001;120:1394-98.
5. Goodman W, London G. Vascular Calcification on Chronic Kidney Disease. American journal of kidney diseases 2004;43:572-79.
6. Bustamante j, Bover J, Maduell F, Martinez A, Vidaur F y Sala J. Hemodiálisis y Enfermedad Cardiovascular. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Diálisis y trasplante. 2007;28:65-72.
7. Sharon M, Chen N. Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2008;19:213-16.

8. Coates T, Kirkland GS, Dimock RB, Murphy BF, Brealley JK, Matew TH, Disney AP. Cutaneus necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:384-391.
9. Jara A, Mezzano S. Daño vascular en la enfermedad renal crónica. *Rev Méd Chile* 2008;136:1476-1484.
10. Giachelli C. Vascular Calcification Mechanism. *Am soc nephrol* 2004;15:2959-64.
11. Abcedin M, Tintut Y, Demer L. Vascular Calcification. Mechanism and Clinical Ramifications. *Arterioscler tromb vasc biol* 2004;24:1161-70.
12. Moe S, Chen N. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease.
13. Circulation Research 2004;95:560-7.
14. Elder D, Elenitsas R, Johnson B, Ioffreda M, Miller j, Miller O. Disorders of the subcutis. Calciphylaxis. In: *Atlas and Synopsis of Lever's Histopathology of the Skin*. 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007:454-456.
15. Brincat S, Goldsmith D. Vascular Calcification in Chronic Kidney disease: the Tip of the Chalk-Berg. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2008;8:264-9.
16. Imra M, Damanjeet Ch, Himanshu G, Winston S, Hani E. An Unusual Presentation of Calciphylaxis Due to Primary Hyperparathyroidism. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1351-53.
17. Baig M, Aksoy T, McClain D, and Fomberstein B. Calciphylaxis in a Hemodialysis Patient on Corticosteroids and Etanercept for Psoriatic Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* 2010;16:92-3.
18. Joukhadar R, and Bright T. Calciphylaxis in Primary Hyperparathyroidism: Case Report and Brief Review. *Southern Medical Journal* 2009;102:318-21.
19. Mahmoud-Rezk H, Hayder A, Saad A, Yahia A, Faisal T. Calciphylaxis cutis: a case report and review of literatura. *Experimental & Molecular Pathology* 2009;86:134-5.
20. Prados M, Pino M, López R, Dominguez C. Calcifilaxis Severa en Paciente en Hemodiálisis. *Dial traspl* 2010;31:76-8.
21. Verdalles U, Verde E, García S, Goicoechea M, Mosse A, López J, Luño J. Calcifilaxis: Complicación Grave del Sindrome Cardio- metabólico en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT). *Nefrología* 2008;28:32-6.
22. Essary L, Wick M. Cutaneous Calciphylaxis. An Underrecognized Clinicopathologic Entity. *Am J Clin Pathol* 2000;113:280-7.
23. Mañas M, Vozmediano C, Alcázar R, García M. Calcifilaxis Severa Fatal en una Paciente Transplantada Renal con Paratiroidectomía Previa. *Nefrología* 2005;XXI:211-12.
24. Prinz B, Barry C, Victor T, and Guitart J. Diffuse Dermal Angiomatosis Associated With Calciphylaxis. *Am J Dermatopathol* 2009;31:653-657.

25. Munar M, Alarcón A, Bernabéu R, Morey A, Gascó A, Losada P, Antón E. A Propósito de un caso de Lesiones Cutáneas y Calcifilaxis. Nefrología 2001;XXI:501-4.
26. Nowell A, Sugg L, Weigel S, Howe J. Determinants of survival in patients with calciphylaxis: a multivariate analysis. Surgery 2009;146:1028-34.
27. Beladi A, Fatma I. Catastrophic calciphylaxis in a patient with lupus nephritis and recent onset of end-stage renal disease. Saudi Journal of Kidney Diseases & Transplantation 2010; 21:323-7.

Vitae Academia Biomédica Digital | Facultad de Medicina-Universidad Central de Venezuela  
Abril-Junio 2012 N° 50 DOI:10.70024 / ISSN 1317-987X