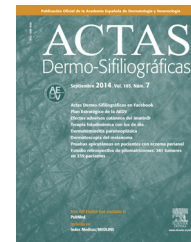




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Calcinosis cutis y calcifilaxis



D. Jiménez-Gallo*, L. Ossorio-García y M. Linares-Barrios

Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Recibido el 19 de julio de 2015; aceptado el 3 de septiembre de 2015
Disponible en Internet el 26 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Calcinosis cutis;
Calcificación
cutánea;
Calcifilaxis;
Tiosulfato sódico

KEYWORDS

Calcinosis cutis;
Cutaneous
calcification;
Calciphylaxis;
Sodium thiosulfate

Resumen La calcinosis cutis (CC) se define como el depósito de sales de calcio en la piel. Esta entidad se clasifica en 5 tipos que incluyen la CC distrófica, metastásica, idiopática, iatrogénica y calcifilaxis. La calcificación distrófica constituye el tipo más frecuente y aparece principalmente en enfermedades autoinmunes. El tratamiento de la CC incluye la extirpación quirúrgica o el uso de fármacos como diltiazem, bifosfonatos, warfarina, ceftriaxona, probenecid, minociclina e hidróxido de aluminio. La calcifilaxis se define como la calcificación de la capa media de vasos de pequeño y mediano tamaño de la dermis y tejido celular subcutáneo. Clínicamente se manifiesta como un síndrome de livedo racemosa que progresa a púrpura retiforme y necrosis cutánea. La primera línea de tratamiento es el tiosulfato sódico. El objetivo de esta revisión es proporcionar un análisis de los diferentes trastornos de calcificación cutánea enfocada en su diagnóstico y tratamiento.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Calcinosis Cutis and Calciphylaxis

Abstract Calcinosis cutis (CC) is defined as the deposition of calcium salts in the skin. The condition is divided into 5 types: calciphylaxis and dystrophic, metastatic, idiopathic, and iatrogenic CC. Dystrophic CC is the most common form and usually occurs in association with autoimmune diseases. CC can be treated surgically or with the use of drugs such as diltiazem, bisphosphonates, warfarin, ceftriaxone, probenecid, minocycline, or aluminum hydroxide. Calciphylaxis is defined as calcification of the media of small- and medium-sized blood vessels in the dermis and subcutaneous tissue. Clinically, calciphylaxis causes livedo racemosa, which progresses to retiform purpura and skin necrosis. First-line treatment is with sodium thiosulfate. We present a review of the calcifying disorders of the skin, focusing on their diagnosis and treatment.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidjimenezgallo@gmail.com (D. Jiménez-Gallo).

Introducción

La calcinosis cutis (CC) se debe al depósito de sales de calcio insolubles en la piel. En función de la etiología, enfermedades asociadas y los niveles en suero de calcio y fósforo se pueden clasificar en calcificación o CC distrófica, metastásica, idiopática, iatrogénica y calcifilaxis (tabla 1)^{1,2}. Otras formas de CC más infrecuentes y que son clasificadas indistintamente como distróficas o idiopáticas incluyen la CC circunscrita, CC universalis, calcinosis tumoral y CC asociada a trasplante.

El término CC y calcificación se utilizan indistintamente como sinónimos. La calcifilaxis, debido a que presenta una clínica, fisiopatología y tratamiento diferente de la CC, la trataremos en este manuscrito en un apartado propio.

Etiopatogenia y tipos de calcinosis cutis o calcificación

Calcificación distrófica

La CC distrófica constituye el tipo más frecuente de CC. Los niveles de calcio y fósforo en suero son normales. Aparece secundaria a un daño o alteración del colágeno, elastina o grasa subcutánea¹. El daño tisular, hipoxia o hipovascularización conducen a la liberación de proteínas ligadoras de fosfato desde las células necróticas, que van a captar fosfato favoreciendo la calcificación. También desempeñan un papel importante citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) 6, IL-1 β y factor de necrosis tumoral α ³⁻⁵. La calcificación se compone de hidroxapatita y fosfato de calcio amorfo⁶. En el estudio histológico los depósitos de calcio adquieren un color azul oscuro con la tinción de hematoxilina-eosina (fig. 1) y un tono negruzco con la tinción de Von Kossa. Alrededor de los depósitos de calcio puede aparecer una reacción a cuerpo extraño y fibrosis⁴.

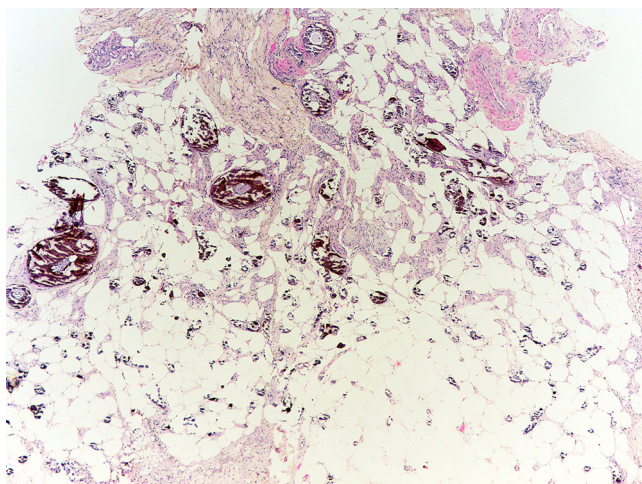


Figura 1 Histología de calcinosis cutis. Biopsia que muestra en la dermis profunda y en el subcutis numerosos cúmulos de material cristalino y basófilo correspondiente a depósitos cálcicos (hematoxilina y eosina $\times 40$) (cortesía de la Dra. Natalia Navas García).

Este tipo de calcificación se asocia a múltiples enfermedades que conducen a un daño del tejido conectivo, como las enfermedades autoinmunes, enfermedades hereditarias del tejido conectivo, neoplasias cutáneas, paniculitis e infecciones¹. Las principales enfermedades autoinmunes asociadas a calcificación distrófica son la esclerosis sistémica, dermatomiositis y lupus eritematoso (tabla 2). Los síndromes *overlap*, mixtos e indiferenciados del tejido conectivo raramente desarrollan CC distrófica. Otras enfermedades donde se ha descrito calcificación distrófica incluyen la artritis reumatoide, esclerodermia localizada tipo morfea o lineal y síndrome de Sjögren primario^{3,7}. La aparición de calcificación distrófica en la porfiria cutánea tarda es infrecuente, y predomina en aquellos pacientes que presentan lesiones esclerodermiformes-like. Esta calcificación se inicia por los episodios repetidos de inflamación local, formación de vesículas y fibrosis que produce este tipo de porfiria al nivel de la piel. Estos depósitos de calcio se localizan en las regiones periarticulares de los codos y las rodillas, y también en el dorso de las manos, cuero cabelludo, zona preauricular y cuello⁸. Dentro de las enfermedades hereditarias del tejido conectivo que se asocian a calcificación distrófica cabe destacar el pseudoxantoma elástico, síndrome de Werner y síndrome de Ehlers-Danlos⁹⁻¹². En el apartado de neoplasias cabe mencionar el pilomatricoma o epiteloma calcificante de Malherbe y el quiste triquilemal. El pilomatricoma o pilomatricoma presenta en aproximadamente el 75% de los casos calcificación distrófica. En el estudio histológico la calcificación normalmente asienta intracelularmente como gránulos dentro de las células fantasmas (fig. 2). En los quistes triquilemales pueden observarse focos de calcificación en aproximadamente el 25% de los casos^{1,2}. También pueden desarrollar calcificación distrófica el carcinoma basocelular, tricoepiteliomas desmoplásicos y otros tumores mesenquimales¹. Las paniculitis pancreática y lúpica son las más frecuentemente asociadas a este tipo de calcificación^{1,13}. Algunas enfermedades exóticas también se asocian a calcificación distrófica,

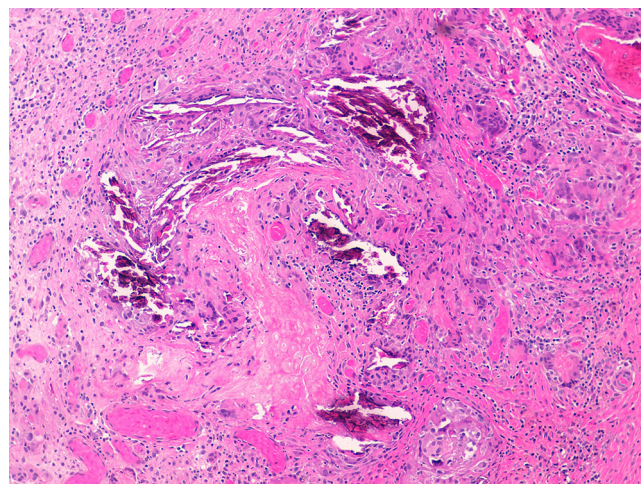


Figura 2 Biopsia que muestra depósitos de calcio en el contexto de un pilomatricoma o epiteloma calcificante de Malherbe. Se observan islotes de células basofílicas acompañado de células fantasmas eosinófilas (hematoxilina y eosina $\times 100$) (cortesía de la Dra. Natalia Navas García).

Tabla 1 Clasificación de la calcinosis cutis según su etiopatogenia, enfermedades asociadas y niveles en suero de calcio y fósforo

Tipo de calcificación o calcinosis cutis	Etiopatogenia	Enfermedades asociadas	Niveles en suero de calcio y/o fósforo
Calcificación distrófica	Secundaria al daño en un tejido	<i>Enfermedades autoinmunes</i> Esclerosis sistémica. Dermatomiositis Lupus eritematoso y paniculitis lúpica Síndromes autoinmunes <i>overlap</i> del tejido conectivo Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo Enfermedad mixta del tejido conectivo <i>Neoplasias cutáneas</i> Pilomatricoma Quiste triquilemal <i>Enfermedades del colágeno o de las fibras elásticas</i> Pseudoxantoma elástico Síndrome de Werner Síndrome de Ehlers-Danlos <i>Infecciones</i> Oncocercosis Cisticercosis Histoplasmosis Criptococosis Herpes simple intrauterino <i>Traumatismo</i> <i>Otras</i> Porfiria cutánea tarda Paniculitis pancreática	Normales
Calcificación metastásica	Precipitación de calcio en la piel	<i>Insuficiencia renal crónica</i> <i>Hiperparatiroidismo</i> <i>Hipervitaminosis D</i> <i>Sarcoidosis</i> <i>Síndrome de leche y alcalinos</i> <i>Neoplasias malignas</i>	Anormales
Calcificación idiopática	Desconocida. No hay daño previo del tejido ni alteración metabólica	<i>Calcinosis tumoral</i> <i>Nódulos subepidérmicos calcificados (calcinosis nodular de Winer)</i> <i>Calcinosis escrotal</i>	Normales
Calcificación iatrogénica	Efecto secundario de un tratamiento médico	<i>Soluciones intravenosas que contienen calcio</i> <i>Sitios de venopunción</i>	Normales
Calcifilaxis	Calcificación de las paredes de los vasos de pequeño tamaño de la dermis y tejido celular subcutáneo con posterior isquemia	<i>Insuficiencia renal crónica</i> <i>Otras causas no urémicas</i>	Pueden observarse alteraciones

como por ejemplo la oncocercosis o «ceguera de los ríos», cisticercosis, histoplasmosis y criptococosis. Finalmente, se han observado casos secundarios a traumatismos o cicatrices de quemaduras¹.

Calcificación metastásica

La calcificación metastásica se caracteriza por niveles anormales de calcio y/o fósforo en suero que conducen a la

precipitación de las sales de calcio en un tejido normal no dañado estructuralmente. Cuando se normalizan estos niveles alterados en suero, las lesiones suelen regresar. El grado de hiperfosfatemia va a determinar el número y tamaño de estos depósitos de calcio. La calcificación metastásica suele localizarse en las áreas periarticulares. La causa más frecuente de calcificación metastásica es la insuficiencia renal crónica (IRC) (fig. 3). Otras causas de calcificación metastásica son la hipervitaminosis D,

Tabla 2 Clasificación distrófica en las enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo

Enfermedad	Esclerosis sistémica	Dermatomiositis	Lupus eritematoso
Frecuencia	25%	Dermatomiositis del adulto: 20%. Dermatomiositis juvenil: 44-70%	Rara
Tiempo de aparición desde el diagnóstico	Más de 10 años. Aunque puede aparecer incluso antes del diagnóstico	Dermatomiositis del adulto: 8 años aprox. después del diagnóstico. Dermatomiositis juvenil: 2-3 años después del diagnóstico	Más de 20 años de evolución
Localización predominante	Manos y pies Extremidades Zonas de microtraumatismos	Extremidades Tronco	Extremidades Glúteos
Características	Fundamentalmente pacientes con esclerosis sistémica limitada y anticentrómero positivo	La dermatomiositis juvenil puede conducir a una calcinosis universal formando un exoesqueleto. Un tratamiento precoz y potente disminuye la incidencia de calcinosis en dermatomiositis juvenil	Normalmente consiste en un hallazgo radiológico casual La paniculitis lúpica también puede desarrollar calcinosis distrófica, normalmente 5 años después del diagnóstico



Figura 3 Calcinosis metastásica en la región del muslo de una paciente con insuficiencia renal crónica y alteración del metabolismo fosfocálcico.

hiperparatiroidismo, sarcoidosis (producción de vitamina D por los granulomas sarcoideos), síndrome de leche y alcalinos (excesivo consumo de antiácidos o comidas que tienen calcio) y neoplasias malignas (mecanismo destructivo metastásico o paraneoplásico)^{1,2,14}.

Calcificación idiopática

La CC idiopática comprende aquella calcinosis sin daño del tejido subyacente, a diferencia de la calcificación distrófica, ni alteraciones del metabolismo del calcio y fosfato, típica de la calcificación metastásica. Principalmente comprende 3 entidades como la calcinosis tumoral familiar, nódulos calcificados subepidérmicos y calcinosis escrotal¹.

La calcinosis tumoral familiar incluye varias enfermedades raras y de herencia recesiva que se asocian normalmente a un incremento de la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal del riñón, y que se manifiestan clínicamente con

la formación de masas de calcio periarticulares y en zonas acrales de pacientes jóvenes^{9,15}. Debido a su asociación con hiperfosfatemia hay autores que la consideran como una forma de calcificación metastásica¹. Los nódulos calcificados subepidérmicos o calcinosis nodular de Winer aparecen en niños y se puede observar incluso desde el nacimiento. Clínicamente se manifiestan como pápulas blanco-amarillentas, duras y solitarias que afectan principalmente a la cabeza y a las extremidades. Finalmente, la calcinosis escrotal constituye la tercera entidad de calcinosis cutis idiopática¹. En estos pacientes se observan nódulos de diferentes tamaños, números y forma que son fácilmente palpables y se asemejan a «bolas de mármol». Normalmente las lesiones son asintomáticas, pero algunos pacientes pueden referir algo de prurito¹⁶.

Calcificación iatrogénica

La calcificación iatrogénica depende del uso terapéutico o diagnóstico de sustancias que contienen calcio o fosfato. Se ha descrito con el uso intravenoso de gluconato cálcico, cloruro cálcico o incluso ácido paraaminosalicílico para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar^{1,17}. También se ha observado en pacientes en los que se ha utilizado pastas conductoras con cloruro cálcico para la colocación de electrodos utilizados en el encefalograma². Otras causas comprenden el síndrome de lisis tumoral secundario al uso de quimioterapia, y se ha descrito posterior al trasplante de órganos¹.

Calcifilaxis

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante es una entidad que se caracteriza por la calcificación de los vasos de pequeño y mediano tamaño (vasculopatía calcificante) de la dermis y tejido celular subcutáneo, que conduce secundariamente a la isquemia y a la necrosis del tejido afecto¹⁸. El metabolismo fosfocálcico puede estar normal o alterado¹. Esta enfermedad afecta fundamentalmente a pacientes con IRC terminal y que realizan hemodiálisis, diálisis peritoneal

o son trasplantados renales, con una prevalencia del 1% al 4% en estos pacientes¹⁹. La edad media de aparición es de 48 años, con una mayor incidencia en mujeres y en la raza caucásica^{20,21}. Con respecto a la fisiopatología de la calcifilaxis, la hiperfosfatemia y las toxinas que se desarrollan en la IRC provocan un incremento de las especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo) y una respuesta inflamatoria con liberación de citocinas pro-inflamatorias como IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral α . Este estrés oxidativo y proceso inflamatorio van a conducir a una disminución de las proteínas inhibitoras de la calcificación vascular local, como la glucoproteína circulante fetuina-A ($\alpha 2$ -Heremans-Schmid glycoprotein) y la proteína gla de la matriz (*Matrix gla protein*) y también a la expresión de genes de diferenciación osteogénica en las células musculares lisas de los vasos. Estos fenómenos van a finalizar en la calcificación vascular de la capa media y en el desarrollo de fibrosis endovascular, hiperplasia de la íntima y trombosis vascular, responsables todos del proceso isquémico posterior²². Tradicionalmente, la calcifilaxis ha sido clasificada como un tipo de calcificación metastásica donde existe una alteración en los niveles en sangre de calcio y fosfato. Sin embargo, un número considerable de pacientes que padecen calcifilaxis no tienen daño renal o tienen los niveles de calcio y fosfato en sangre normales²³. Existen una serie de factores de riesgo para el desarrollo de calcifilaxis en pacientes con IRC como el hiperparatiroidismo, producto fosfocálcico > 70, tratamiento con vitamina D, diabetes mellitus, hipertensión arterial, sexo femenino, obesidad, tratamiento con warfarina, déficit de las proteínas S o C, inmunosupresión, enfermedad hepática, hipoalbuminemia o pérdida de peso o malnutrición, insuficiencia cardíaca congestiva y la presencia de fístula arteriovenosa^{24,25}. Por otra parte, también se han descrito causas no urémicas para el desarrollo de calcifilaxis, como el hiperparatiroidismo primario, neoplasias malignas (colangiocarcinoma, leucemia mieloide crónica, melanoma, cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple), hepatopatía crónica, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes (arteritis de células gigantes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Crohn), déficit de las proteínas S o C, síndrome antifosfolípido, pérdida de peso, fármacos (corticoides, dosis altas de vitamina D y análogos, quimioterapia), síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos (POEMS) e IRC no terminal²³.

La calcifilaxis se asocia con una alta mortalidad que va desde un 46% a 80% de los casos. La complicación más frecuente y causa posterior de muerte es la sepsis por infección de las úlceras necróticas²⁶.

Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias ante un paciente con sospecha de calcinosis cutis (salvo calcifilaxis)

La mayoría de lesiones de CC se desarrollan gradualmente y son asintomáticas. Clínicamente puede comprender desde nódulos localizados y asintomáticos hasta formas que involucran grandes áreas de la superficie corporal, causando atrofia muscular, contracturas articulares y ulceración cutánea que puede complicarse con una infección secundaria^{3,7}.

Ante un paciente con CC se recomienda realizar una serie de estudios analíticos y pruebas de imagen que permitan orientar el tipo de calcificación y acercarnos a su etiología. En todos los pacientes, y con vistas a clasificar el tipo de CC, se recomienda realizar un análisis del calcio sérico, fosfato inorgánico, fosfatasa alcalina y niveles de albúmina. Cuando se altera el metabolismo fosfocálcico los niveles de calcio y fósforo son frecuentemente normales porque existe una elevación de los niveles de PTH¹. De manera ideal, debe usarse el calcio iónico, pero tiene problemas de procesado y alto coste para su uso sistemático. Empleando el calcio total es recomendable ajustar para los niveles de albúmina (o proteínas plasmáticas), dado que el calcio se une de forma importante a las proteínas.

Una vez que tenemos clasificado el tipo de CC, podemos realizar una serie de pruebas complementarias que nos orienten a la causa etiológica (tabla 3).

Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias ante un paciente con sospecha de calcifilaxis

Las lesiones cutáneas de calcifilaxis se localizan predominantemente en áreas con mayor tejido adiposo, como el abdomen, los muslos, la zona lateral y posterior de las piernas y los glúteos²⁷. Podemos diferenciar la calcifilaxis en una forma distal o proximal, por debajo o por arriba de las rodillas y los codos, respectivamente. La proximal es de peor pronóstico y suele relacionarse con diabetes mellitus y alteración del metabolismo fosfocálcico más severo¹⁸. Clínicamente se observa un síndrome de livedo racemosa y púrpura retiforme que progresa a la necrosis cutánea, apareciendo úlceras muy dolorosas en la piel afectada (fig. 4)²⁸. Pueden aparecer también nódulos subcutáneos, ampollas y equimosis. Estas úlceras cutáneas pueden llegar a la fascia y pueden incluso terminar con la mutilación de zonas como los dedos de las manos y los pies, o incluso del pene. Como característica de la calcifilaxis predomina el dolor extremo de carácter isquémico por infarto cutáneo. La calcifilaxis puede llegar a causar miopatía inflamatoria con rhabdomiólisis, incluso sin afectación cutánea. Otros órganos



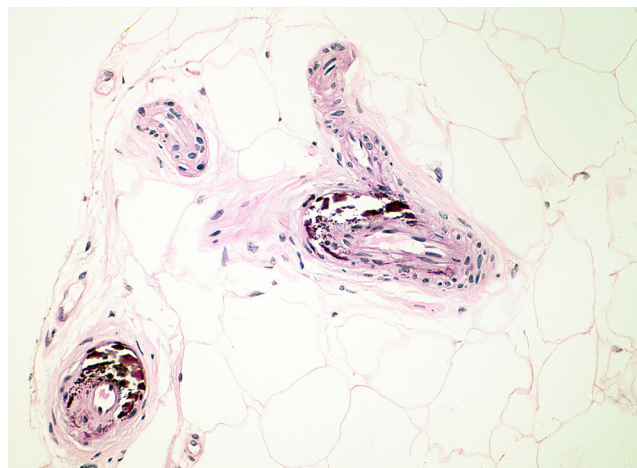
Figura 4 Úlcera cutánea acompañada de livedo racemosa secundaria a calcifilaxis.

Tabla 3 Pruebas complementarias para la orientación etiológica del paciente con calcinosis cutis

Prueba complementaria	Orientación etiológica
<i>Hemograma</i>	Lupus eritematoso Neoplasias malignas
<i>Bioquímica con creatinina y urea</i>	Insuficiencia renal crónica
<i>Hormona paratiroidea (PTH)</i>	Hiperparatiroidismo
<i>Niveles de vitamina D</i>	Hipervitaminosis D
<i>Calcio, fosfato, proteínas totales, albúmina, excreción urinaria de 24 h de calcio/fosfato inorgánico</i>	* Calcificación metastásica
<i>Enzimas musculares: CPK, LDH, GOT, GPT y aldolasa</i>	Dermatomiositis
<i>ANA, anti-ADN y anti-ENA</i>	Lupus eritematoso Esclerosis sistémica
<i>Bicarbonato y pH arterial</i>	Síndrome de leche y alcalinos
Pruebas de imagen	
<i>Radiografía</i>	Localización y extensión de la calcificación
<i>Ecografía cutánea</i>	Imagen hiperecogénica y ocasionalmente sombra acústica posterior. Permite determinar el grosor, extensión longitudinal y localización de la calcificación
<i>Gammagrafía ósea</i>	Más sensible que la radiografía. Útil para evaluar la calcificación en tejido blando no visceral
<i>Tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN)</i>	TAC: poco utilizada. Puede identificar calcificación visceral y no visceral. De utilidad para la detección de neoplasia maligna RMN: de limitada utilidad para evaluar estructuras calcificadas
Biopsia cutánea	
<i>Diagnóstico definitivo de calcinosis cutis</i>	Hematoxilina eosina: tonalidad azul oscura Tinción de Von Kossa: tonalidad negruzca Reacción a cuerpo extraño y fibrosis

que pueden verse afectados son el corazón, el pulmón, el intestino, el páncreas y los ojos. Es importante destacar que las lesiones de calcifilaxis tienen un alto riesgo de infección^{1,18}.

El diagnóstico de calcifilaxis se sustenta en la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias para realizar un diagnóstico diferencial de otras enfermedades que provocan obstrucción vascular de la microcirculación

**Figura 5** Histología de calcifilaxis. Biopsia que muestra calcificación de la capa media de los vasos del tejido celular subcutáneo (hematoxilina y eosina $\times 200$) (cortesía de la Dra. Natalia Navas García).

cutánea^{26,28}. Con la historia clínica valoraremos sus factores de riesgo descritos, principalmente la IRC terminal en hemodiálisis. La exploración física destaca con la presencia del síndrome livedo racemosa, púrpura retiforme y necrosis/úlceras cutáneas dolorosas. La biopsia cutánea es el patrón oro del diagnóstico, pero se debe tener precaución y evaluar globalmente el estado del paciente debido al riesgo de infección y dificultad para la curación de la herida¹⁸. Normalmente se toma un *punch* de 4-6 mm con muestra de tejido celular subcutáneo del centro de la escara. Sin embargo, puede ser necesario realizar una biopsia incisional más amplia para poder observar la calcificación en las paredes de los vasos más profundos del tejido celular subcutáneo²⁶. El estudio histológico muestra calcificación de la capa media de los vasos de pequeño y mediano tamaño de la dermis y tejido celular subcutáneo (fig. 5). Además se observan trombos de fibrina intravasculares, fibrosis subintimal, infiltrado inflamatorio y daño endotelial sin signos de vasculitis¹⁹. El diagnóstico diferencial histológico principal debe realizarse con la esclerosis calcificante de la media de Mönckeberg, donde la calcificación ocurre en la capa media de las arterias musculares y no asocia cambios del tejido subcutáneo de alrededor ni complicaciones clínicas. La calcifilaxis también se puede asociar a paniculitis con fibrosis y necrosis lobulillar²⁶.

Se han propuesto 3 criterios clínicos que cuando se cumplen en su totalidad se podría realizar el diagnóstico de calcifilaxis sin necesidad de realizar la biopsia cutánea (tabla 4)¹⁸.

Con respecto a las pruebas de imagen la radiografía simple muestra calcificación vascular en estadios muy avanzados de la enfermedad. La mamografía modificada puede ayudar al diagnóstico precoz de calcifilaxis. Otras técnicas como la ecografía o la gammagrafía ósea también deben ser consideradas. La ecografía puede mostrar focos ecogénicos con sombra acústica posterior sugerentes de calcificaciones. La gammagrafía ósea puede ser de utilidad para la detección de depósitos de calcio en el tejido celular subcutáneo, y de esta manera ayudar para valorar

Tabla 4 Criterios para el diagnóstico de calcifilaxis

Criterios clínicos	Criterios histológicos
Paciente con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis o con un filtrado glomerular menor de 15 ml/min/1,73 m ²	Necrosis y ulceración de la piel con calcificación de la capa media y membrana elástica interna de las arteriolas de pequeño y mediano tamaño de la dermis y tejido celular subcutáneo
Presencia de más de 2 úlceras dolorosas asociado a púrpura y sin respuesta al tratamiento	
Presencia de úlceras dolorosas y sin respuesta al tratamiento, localizadas en el tronco, las extremidades o el pene, asociado a púrpura	

El diagnóstico de calcifilaxis se puede realizar ante la presencia de los 3 criterios clínicos o 2 clínicos y el histológico.

la extensión de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento²⁶.

El diagnóstico diferencial de la calcifilaxis incluye todas las enfermedades que pueden reflejarse en la piel como un síndrome livedo racemosa, púrpura retiforme y necrosis/úlceras cutáneas. Esto incluye el síndrome antifosfolípido, vasculopatía livedoide, coagulación intravascular diseminada, necrosis por cumarínicos, crioglobulinemia tipo I, trombofilias, anemia de células falciformes, farmacológica (propiltiouracilo, cocaína y levamisol), mixoma auricular, colesterol, hiperoxaluria primaria, fenómeno de Lucio, síndrome de Sneddon y enfermedades autoinmunes que producen vasculitis (poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, síndrome Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide)^{26,28}.

Tratamiento de la calcinosis cutis

El tratamiento de la CC es complejo y debe ser individualizado (tabla 5). No existen ensayos clínicos controlados sobre las diferentes alternativas terapéuticas. La eficacia de los diferentes tratamientos depende de publicaciones sobre casos aislados o pequeñas series de casos²⁹.

Para el tratamiento de los depósitos de calcio de pequeño tamaño se han publicado respuestas con warfarina, ceftriaxona e inmunoglobulinas intravenosas.

También la extirpación quirúrgica y destrucción mediante láser de CO₂ serían una opción terapéutica. En cambio, las lesiones de mayor tamaño se pueden beneficiar de diltiazem, bifosfonatos, probenecid, hidróxido de aluminio y extirpación quirúrgica o curetaje²⁹⁻³¹.

Diltiazem

Es el tratamiento más utilizado de la CC y su mecanismo de acción depende de la reducción en la entrada de calcio en las células y macrófagos de los tejidos afectados.

Presenta una respuesta parcial o completa en más de la mitad de los pacientes con CC y se utiliza fundamentalmente en CC secundaria a dermatomiositis. Precisa dosis altas (2-4 mg/kg/día) para obtener eficacia terapéutica²⁹⁻³².

Warfarina

A dosis de 1 mg/día se ha obtenido respuesta principalmente en calcificaciones de pequeño tamaño. Se han detectado niveles de vitamina K elevados en pacientes con CC que se normalizan tras el tratamiento con warfarina^{29,30}.

Bifosfonatos

El mecanismo de acción de los bifosfonatos en el tratamiento de la calcinosis depende de su acción sobre los macrófagos que están activados en las áreas con depósitos de calcio, y de esta manera inhiben la liberación de sus citocinas proinflamatorias. Además, los bifosfonatos reducen el *turnover* de calcio y su resorción. Los bifosfonatos han mostrado respuesta fundamentalmente en calcificaciones distróficas de dermatomiositis y esclerosis sistémica. El etidronato se utiliza a una dosis oral de 800 mg/día. Alendronato también se emplea por vía oral y su pauta es de 70 mg/semanal y finalmente pamidronato, que se utiliza en infusión de 90 mg/mensual. Los efectos adversos más reseñables de los bifosfonatos incluyen la hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, fiebre, reacción en el sitio de la infusión y osteonecrosis de la mandíbula^{29,30,33}.

Minociclina

La minociclina inhibe las enzimas colagenolíticas incluyendo las metaloproteinasas de la matriz. La inhibición de estas enzimas es importante para reducir la inflamación y ulceración. También pueden quelar el calcio. Se utiliza a dosis de 50 a 100 mg/día y se ha observado respuesta principalmente en la esclerosis sistémica limitada^{29,30,34}.

Ceftriaxona

La ceftriaxona, como las tetraciclinas, también tiene efecto sobre las metaloproteinasas de la matriz, propiedades ligadoras de calcio y capacidad antiinflamatoria. Se ha utilizado con respuesta favorable a dosis de 2 g/día intravenosas durante 20 días en el tratamiento de CC secundaria a morfea profunda^{29,30}.

Hidróxido de aluminio

Las masas calcificadas contienen hidroxapatita y fosfato cálcico amorfo. El hidróxido de aluminio puede unirse al fósforo y disminuir la absorción intestinal de fósforo. Se ha utilizado a dosis de 2,24 g/día; 2,4 g/día y 1,8 g/día para el tratamiento de calcinosis secundaria a dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico^{29,35}.

Probenecid

El probenecid es un inhibidor de la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal de la nefrona e incrementa la excreción renal de fosfato. Ha sido utilizado con respuesta terapéutica a dosis de 1,5 g/día en calcinosis extensa secundaria a dermatomiositis juvenil^{29,30}.

Tabla 5 Tratamiento de la calcinosis cutis

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Comentarios
Diltiazem	Disminuye el flujo de calcio hacia dentro de la célula	Dosis altas (2-4 mg/kg/día)	Respuesta parcial o completa en la mitad de los pacientes. Fundamentalmente para dermatomiositis
Warfarina	Inhibe esta carboxilación y reduce los niveles de MGP	Dosis bajas (1 mg/día)	No se conoce si verdaderamente es eficaz debido a su mecanismo de acción contradictorio
Bifosfonatos	Inhibe los macrófagos activados de la calcificación e inhibe sus citocinas pro-inflamatorias Disminuye la resorción de calcio	Etidronato oral: 800 mg/día Alendronato oral: 70 mg/semanal Pamidronato intravenoso: 90 mg/mensual	Respuesta en calcificaciones extensas de la dermatomiositis
Minociclina	Efecto sobre la proteólisis, ligador de calcio y antiinflamatorio	50 a 100 mg/día	Respuesta en calcificación distrófica de esclerosis sistémica limitada y fundamentalmente sobre la inflamación
Ceftriaxona	Efecto sobre la proteólisis, ligador de calcio y antiinflamatorio	2 g/día intravenoso durante 20 días	Respuesta en calcinosis de morfea profunda y fundamentalmente sobre la inflamación
Hidróxido de aluminio	Liga fosfato y disminuye su absorción	2,24 g/día 2,4 g/día 1,8 g/día	Respuesta en calcinosis de dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico
Probenecid	Aumenta la excreción renal de fosfato	1,5 g/día	Respuesta en dermatomiositis juvenil

Tiosulfato sódico tópico

Bair et al.³⁶ publicaron los casos de 2 pacientes con calcificación distrófica ulcerada que remitió tras tratamiento con tiosulfato sódico en polvo mezclado en óxido de cinc 1:4 (tiosulfato sódico al 25%) aplicado cada 12h en oclusión; de estos casos destacan que el tratamiento tópico se aplicó sobre la piel ulcerada secundaria a la CC.

Otros tratamientos

La colchicina es un fármaco con actividad antiinflamatoria, y por eso ha sido empleado principalmente para reducir la inflamación³⁷. Las inmunoglobulinas intravenosas a dosis antiinflamatoria de 2 g/kg se han utilizado con respuesta favorable en la calcificación digital del síndrome de CREST y dermatomiositis^{30,38}. Los corticoides intralesionales se han empleado en CC por esclerosis sistémica limitada³⁹.

Tratamientos no médicos

La litotricia extracorpórea por ondas de choque ha mostrado respuesta satisfactoria en el tratamiento del dolor de pacientes con CC. La extirpación quirúrgica constituye el primer tratamiento para casos de CC idiopática como calcinosis escrotal. También se puede plantear un tratamiento ablativo para lesiones calcificadas pequeñas y digitales, donde una opción terapéutica es el láser de CO₂^{30,40,41}.

En resumen, las lesiones localizadas se beneficiarán fundamentalmente de tratamiento quirúrgico y las generalizadas requerirán tratamiento médico. Otras indicaciones

quirúrgicas serían las complicaciones de estos depósitos de calcio como el dolor, infecciones recurrentes, ulceración y la afectación de la movilidad.

Tratamiento y prevención de la calcifilaxis

El tratamiento de la calcifilaxis es complejo y no existe un protocolo de tratamiento estandarizado. Por este motivo, la prevención también adquiere un papel importante y recae fundamentalmente sobre sus factores de riesgo (tabla 6). El tratamiento de la calcifilaxis requiere, además de un tratamiento médico, realizar un cuidado adecuado de las úlceras,

Tabla 6 Medidas de prevención de calcifilaxis

Valores de fosfato en suero de 3,5-5,5 mg/dl ^a
Valores de calcio en suero de 8,4-9,5 mg/dl
Niveles de hormona paratiroidea de 150-300 pg/ml ^b
Producto fosfocálcico menor de 55
Precaución con los suplementos de vitamina D y calcio
Atención al estado nutricional para evitar hipalbuminemia. Puede requerirse tratamiento con albúmina
Control de factores de riesgo cardiovascular

^a Sevelamer y carbonato de lantano son fármacos quelantes de fosfato.

^b Paricalcitol y calcimiméticos (cinacalcet) son fármacos utilizados para el hiperparatiroidismo secundario.

que frecuentemente requieren desbridamiento y manejo del dolor. Para el cuidado de la herida se recomienda el uso de apósitos hidrocoloides⁴²⁻⁴⁴.

Tiosulfato sódico

Este tratamiento constituye la primera línea de tratamiento de la calcifilaxis que no asocia hiperparatiroidismo. El mecanismo de acción del tiosulfato sódico se basa en su capacidad para disolver los depósitos de calcio de los tejidos en complejos de tiosulfato cálcico soluble. Y además se le añade un efecto vasodilatador y antioxidante que permite la reducción del dolor. La dosis habitual y la vía de administración suele ser de 25 g (100 ml de solución al 25%) para pasar en 1 h y administrado 3 veces en semana después de la hemodiálisis. Este hecho es importante, puesto que si lo administramos durante la hemodiálisis aproximadamente el 50% de la dosis se elimina con la diálisis. Se recomienda mantener la administración durante al menos 2 meses más desde la curación completa de las úlceras. Con el inicio del tratamiento el dolor suele mejorar rápidamente y se consigue la cura de las lesiones en semanas o meses después de su inicio. Este tratamiento tiene un buen perfil de seguridad, y se puede utilizar tanto para la calcifilaxis de origen urémico como para la de origen no urémico. Entre los efectos secundarios más habituales destacan la presencia de náuseas, vómitos, dolor de cabeza y rinorrea. El efecto adverso más importante es el desarrollo de acidosis metabólica, que es tratable con bicarbonato⁴⁵⁻⁴⁹. Otra forma de administración, y que ha sido publicada recientemente con muy buenos resultados, es la administración intralesional⁵⁰.

Otros tratamientos médicos

Los bifosfonatos como pamidronato intravenoso, ibandronato intravenoso y etidronato oral han mostrado eficacia en el tratamiento de la calcifilaxis. El cinacalcet es un agente calcimimético que se utiliza para tratar el hiperparatiroidismo secundario de pacientes con IRC que están en diálisis. El cinacalcet podría ser una alternativa a la paratiroidectomía en pacientes con calcifilaxis e hiperparatiroidismo⁵¹⁻⁵⁴.

Cámara hiperbárica

Se ha publicado respuesta positiva en el tratamiento de la calcifilaxis con cámara hiperbárica. Actuaría través de una mejoría en la cicatrización y una disminución del riesgo de infección debido a la liberación de especies reactivas de oxígeno. Se recomienda realizar entre 20 y 40 sesiones. Los efectos adversos suelen ser leves y es un tratamiento con un buen perfil de seguridad⁵⁵.

Conclusiones

Las enfermedades que afectan a la piel por alteración del metabolismo del calcio y fósforo las podemos dividir en CC y calcifilaxis. El grupo de pacientes más afectados son los que padecen enfermedad renal. Con respecto a la CC, las pruebas analíticas nos permitirán orientar la etiología y las pruebas de imagen valorar la extensión. En función del

grado de afectación clínica podemos no tratarlas o realizar un tratamiento médico y/o quirúrgico. La calcifilaxis constituye una entidad grave con una alta mortalidad que ocurre fundamentalmente en pacientes con IRC terminal en hemodiálisis. Presenta unas características clínicas que permiten orientar su diagnóstico. El tratamiento principal es el tiosulfato sódico intravenoso. Este tratamiento puede remitir las úlceras cutáneas secundarias a calcifilaxis con un alivio rápido del dolor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: Part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1-12.
2. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:693-706.
3. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:805-12.
4. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:527-44.
5. Kim MS, Choi KC, Kim HS, Song IG, Shin BS. Calcinosis cutis in systemic lupus erythematosus: A case report and review of the published work. *J Dermatol.* 2010;37:815-8.
6. Lin SY. Biochemical and molecular aspects of spectral diagnosis in calcinosis cutis. *Expert Rev Mol Med.* 2014;16:e6.
7. Gutierrez A Jr, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther.* 2012;25:195-206.
8. Nogueira A, Moreira E, Santos P, Azevedo F. Calcinosis cutis in porphyria cutanea tarda - not always a marker of disease activity. *Eur J Dermatol.* 2009;19:280-1.
9. Li Q, Uitto J. Mineralization/anti-mineralization networks in the skin and vascular connective tissues. *Am J Pathol.* 2013;183:10-8.
10. Buka R, Wei H, Sapadin A, Mauch J, Lebwohl M, Rudikoff D. Pseudoxanthoma elasticum and calcinosis cutis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:312-5.
11. Leone A, Costantini AM, Brigida R, Antoniol OM, Antonelli-Incalzi R, Bonomo L. Soft-tissue mineralization in Werner syndrome. *Skeletal Radiol.* 2005;34:47-51.
12. Proske S, Hartschuh W, Enk A, Hausser I. Ehlers-Danlos syndrome-20 years experience with diagnosis and classification at the university skin clinic of Heidelberg. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4:308-18.
13. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:325-61.
14. Lykoudis EG, Seretis K, Ristanis S. Huge recurrent tumoral calcinosis needing extensive excision and reconstruction: Report of a rare case and brief literature review. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36:1194-7.
15. Sprecher E. Tumoral calcinosis: New insights for the rheumatologist into a familial crystal deposition disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9:237-42.
16. Pompeo A, Molina WR, Pohlman GD, Seht D, Kim FJ. Idiopathic scrotal calcinosis: A rare entity and a review of the literature. *Can Urol Assoc J.* 2013;7:E439-41.
17. Meissner M, Varwig D, Beier C, Jacobi V, Kaufmann R, Gille J. Dystrophic calcinosis cutis after subcutaneous administration of para-aminosalicylic acid for treatment of pulmonary tuberculosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4:489-91.

18. Hayashi M. Calciphylaxis: Diagnosis and clinical features. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17:498–503.
19. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: Emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial*. 2002;15:172–86.
20. Bardsley S, Coutts R, Wilson C. Calciphylaxis and its surgical significance. *ANZ J Surg*. 2005;75:356–9.
21. Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L. Diagnosis of common dermopathies in dialysis patients: A review and update. *Semin Dial*. 2012;25:408–18.
22. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriolopathy: Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3:109–21.
23. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1139–43.
24. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: Natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:569–79.
25. Madden JJ Jr, Bailey A, Spear M. Calciphylaxis: A review. *Plast Surg Nurs*. 2010;30:195–7.
26. Ng AT, Peng DH. Calciphylaxis. *Dermatol Ther*. 2011;24:256–62.
27. Ong S, Coulson IH. Diagnosis and treatment of calciphylaxis. *Skinmed*. 2012;10:166–70.
28. Herrero C, Guilabert A, Mascaró-Galy JM. Livedo reticularis de las piernas: metodología de diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:598–607.
29. Dima A, Balanescu P, Baicus C. Pharmacological treatment in calcinosis cutis associated with connective-tissue diseases. *Rom J Intern Med*. 2014;52:55–67.
30. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: Part II. Treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:15–22.
31. Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, Davis MD. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: The Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996–2009. *Arch Dermatol*. 2012;148:455–62.
32. Terroso G, Bernardes M, Aleixo A, Madureira P, Vieira R, Bernardo A, et al. Therapy of calcinosis universalis complicating adult dermatomyositis. *Acta Reumatol Port*. 2013;38:44–8.
33. Mori H, Okada Y, Yamaoka K, Saito K, Tanaka Y. Marked improvement of calcinosis in adult dermatomyositis with etidronate therapy. *J Bone Miner Metab*. 2012;30:114–8.
34. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:267–9.
35. Nakagawa T, Takaiwa T. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis responsive to aluminum hydroxide treatment. *J Dermatol*. 1993;20:558–60.
36. Bair B, Fivenson D. A novel treatment for ulcerative calcinosis cutis. *J Drugs Dermatol*. 2011;10:1042–4.
37. Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 1986;5:527–30.
38. Peñate Y, Guillermo N, Melwani P, Martel R, Hernández-Machín B, Borrego L. Calcinosis cutis associated with amyopathic dermatomyositis: Response to intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:1076–7.
39. Hazen PG, Walker AE, Carney JF, Stewart JJ. Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol*. 1982;118:366–7.
40. Kutlubay Z, Yardimci G, Gokler G, Engin B. A dystrophic calcinosis cutis case treated with CO₂ laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2014;16:144–6.
41. Delgado-Márquez AM, Carmona M, Vanaclocha F, Postigo C. Effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy to treat dystrophic calcinosis cutis ulcers. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:140–3.
42. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:133–46.
43. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol*. 2011;34:460–7.
44. Vedvyas C, Winterfield LS, Vleugels RA. Calciphylaxis: A systematic review of existing and emerging therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:e253–60.
45. Yu Z, Gu L, Pang H, Fang Y, Yan H, Fang W. Sodium thiosulfate: An emerging treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Case Rep Nephrol Dial*. 2015;5:77–82.
46. Zhou Q, Neubauer J, Kern JS, Grotz W, Walz G, Huber TB. Calciphylaxis. *Lancet*. 2014;383:1067.
47. Veitch D, Wijesuriya N, McGregor JM, Dobbie H, Harwood C. Clinicopathological features and treatment of uremic calciphylaxis: A case series. *Eur J Dermatol*. 2014;24:113–5.
48. Salmhofer H, Franzen M, Hitzl W, Koller J, Kreyman B, Fend F, et al. Multi-modal treatment of calciphylaxis with sodium thiosulfate, cinacalcet and sevelamer including long-term data. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37:346–59.
49. Garcia CP, Roson E, Peon G, Abalde MT, de La Torre C. Calciphylaxis treated with sodium thiosulfate: Report of two cases. *Dermatol Online J*. 2013;19:19616.
50. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, Tsiaras W, Sise M, Bis S, et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2013;149:946–9.
51. León LR. Tratamiento de calcifilaxis distal con terapia asociada de sevelamer y bifosfonatos. *Nefrologia*. 2009;29:92–3.
52. Schliep S, Schuler G, Kiesewetter F. Successful treatment of calciphylaxis with pamidronate. *Eur J Dermatol*. 2008;18:554–6.
53. Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, Adachi M, Kohda Y, Nonoguchi H, et al. Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:151–4.
54. Duffy A, Schurr M, Warner T, Chen H. Long-term outcomes in patients with calciphylaxis from hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:96–102.
55. An J, Devaney B, Ooi KY, Ford S, Frawley G, Menahem S. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: A case series and literature review. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20:444–50.