

CALCIFILAXIS, FACTORES DE RIESGO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 39 PACIENTES

ANA C. TORRE¹, DOLORES P. BASTARD¹, MARIA DIEHL², GUILLERMO ROSA-DIEZ³,
VICTORIA VOLONTERI⁴, LUIS D. MAZZUOCCO¹, ANAHI L. BELATTI¹

¹Servicio de Dermatología, ²Servicio de Endocrinología, ³Servicio de Nefrología,
⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Ana C. Torre, Tte. Gral. Juan D. Perón 4230, 1199 Buenos Aires, Argentina

E-mail: ana.torre@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 23-VIII-2023

Aceptado: 2-X-2023

Resumen

Introducción: La calcifilaxis es un trastorno vascular grave caracterizado por depósito de calcio en túnica media arteriolar, trombosis y necrosis cutánea. Se describió en pacientes con insuficiencia renal (CU), aunque puede producirse en su ausencia (CNU). Sus factores de riesgo están en estudio y su diagnóstico puede ser complejo. Su mortalidad se estimaba en 60-80%, aunque trabajos recientes indican que ha disminuido (40%).

Métodos: Estudio retrospectivo entre el 1/1/2011 y el 31/12/2019. Se revisaron los antecedentes, las características clínicas, los hallazgos de laboratorio e histopatológicos, y la evolución de todos los pacientes con diagnóstico de calcifilaxis evaluados en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resultados: Se incluyeron 39 pacientes. El 61.5% (24) eran hombres y 38.5% (15) fueron casos de CNU. De éstos, 82% presentaba hipertensión arterial, 66% obesidad y 46% diabetes. El 49% recibía anticoagulantes dicumarínicos. Todos los pacientes con CNU y 75% con CU presentaron úlceras de fondo necrótico, localizadas con mayor frecuencia en las piernas. En 72% de los casos el diagnóstico histológico se efectuó con una toma de biopsia. En todos, el tratamiento fue multimodal y la mortalidad al año fue de 42%.

Conclusión: Observamos una elevada proporción de pacientes con CNU, en relación con lo comunicado en la literatura, y la mitad recibía anticoagulantes dicumarínicos. El diagnóstico histológico se efectuó por

biopsia en la mayor parte de los casos, para lo cual la toma quirúrgica de la muestra, la tinción con Von Kossa y la evaluación por un patólogo experto fueron claves.

Palabras clave: calcifilaxis, arteriopatía calcificante, enfermedad renal crónica

Abstract

Calciphylaxis, risk factors, treatment and outcomes. Retrospective study of 39 patients

Introduction: Calciphylaxis is a serious vascular disorder characterized by calcification of tunica media, intimal hyperplasia, thrombosis, and skin necrosis. It was described in patients with renal failure (UC), although it can occur in its absence (NUC). Its risk factors are under study and its diagnosis can be complex. Over a decade ago, its mortality was estimated at 60-80%. Recent studies indicate that it has decreased (40%).

Methods: A retrospective study was carried out in the period between January 1, 2011 and December 31, 2019. The past medical record, clinical characteristics, laboratory and histopathological findings, and evolution of all patients with calciphylaxis evaluated at the Hospital Italiano de Buenos Aires were reviewed.

Results: Thirty-nine patients were included. Sixty-one percent were men and 39% were NUC cases. Eighty-two percent had arterial hypertension, 66% obesity

and 46% diabetes. Of those, 49% received coumarin anticoagulants. All patients with NUC and 75% with UC presented ulcers with necrosis, located more frequently on the legs. In 72% of the cases the histological diagnosis was made with one biopsy. In all the treatment was multimodal and mortality at one year was 42%.

Conclusion: We observed a high proportion of patients with NUC, in relation to what is reported in the literature, and that half received vitamin K antagonists. The histological diagnosis was made with one biopsy in most of the cases, as the surgical technique for taking the sample, the Von Kossa staining and the evaluation by an expert pathologist were the key of it.

Key words: calciphylaxis, calcifying arteriopathy, chronic kidney disease

PUNTOS CLAVE

- La calcifilaxis es un trastorno vascular sistémico grave. Puede ser urémica, la cual afecta a cerca del 4% de los pacientes con ERCT, y no urémica, la cual se presenta en pacientes sin insuficiencia renal y se considera infrecuente. Su patogenia es en parte conocida y multifactorial. Su diagnóstico histológico es complejo.
- En este trabajo se observó una proporción elevada de casos de calcifilaxis no urémica, a diferencia de otras series donde ésta parece excepcional; 50% de los pacientes recibían anticoagulantes dicumarínicos, lo cual apoya su rol en la patogenia, y el diagnóstico se efectuó con una biopsia en 71% de los casos.

La calcifilaxis o arteriopatía calcificante, es un trastorno vascular sistémico caracterizado por el depósito de calcio en la túnica media arteriolar, la hiperplasia intimal y la trombosis, que ocasiona necrosis isquémica^{1,2}.

Se observa principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT), en diálisis o que han sido trasplantados, con una incidencia anual de 0.04 a 4%. En estos casos la enfermedad se denomina calcifilaxis urémica (CU). Por el contrario, cuando se presenta en pacientes con función renal conservada o enfermedad renal en estadios tempranos se denomina calcifilaxis no urémica (CNU) y su incidencia se desconoce³.

En su fisiopatogenia intervienen distintos mecanismos. El proceso de calcificación es activo, gradual y progresivo¹. Algunos estudios sugieren que, en su aparición, son fundamentales la transformación de las células musculares lisas de la túnica media de las arteriolas dérmicas e hipodérmicas en osteoblastos, y el desbalance entre los factores promotores e inhibidores de la calcificación vascular². Los factores de riesgo que parecen estar vinculados a estos mecanismos son el sexo femenino, la obesidad, la diabetes, la hipoalbuminemia, los traumatismos locales, los anticoagulantes dicumarínicos, el déficit de vitamina K, los análogos de la vitamina D en dosis elevadas, la hipercalemia, la hiperfosfatemia y la elevación sérica de la PTH⁴⁻⁸. Por otro lado, la trombosis de los vasos afectados es un evento agudo que coincide con el desarrollo clínico de la enfermedad. Los estados de hipercoagulabilidad, así como los episodios hipotensivos, como los que ocurren durante una sesión de diálisis, podrían estar relacionados con su desarrollo y con la aparición aguda del síndrome clínico^{1,2,5,9,10}.

El cuadro se caracteriza por la aparición de máculas purpúricas reticulares, placas o nódulos indurados que evolucionan a úlceras necróticas, dolorosas. Si bien el compromiso cutáneo es el más frecuente, también puede afectar a otros órganos².

El diagnóstico de la calcifilaxis se fundamenta en sus manifestaciones clínicas, los hallazgos histológicos y los estudios de imágenes^{1,2}. Sin embargo, en algunos casos resulta complejo dado que puede simular otras entidades.

Diez años atrás su mortalidad se estimaba en 60 a 80%¹¹. Sin embargo, estudios recientes evidencian que ésta en la actualidad es cercana al 40%, lo cual parece estar relacionado con cambios en su tratamiento^{12,13}.

Los datos sobre las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes con calcifilaxis en América Latina son escasos. El objetivo de este trabajo fue describir las características demográficas, los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio, el diagnóstico histopatológico, el tratamiento, la evolución y la mortalidad de una cohorte de pacientes con esta enfermedad.

Materiales y métodos

Diseño

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo en un centro hospitalario de tercer nivel de complejidad, el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina (HIBA).

Población

Se incluyeron pacientes con un diagnóstico histopatológico de calcifilaxis mediante el hallazgo, con tinciones de hematoxilina y eosina, y Von Kossa, de hiperplasia intimal, depósitos concéntricos de calcio en la túnica media arteriolar, oclusión de las arteriolas dérmicas, depósitos de calcio en los vasos de pequeño calibre del tejido adiposo y/o alrededor de las glándulas écrinas; evaluados por el Servicio de Dermatología del HIBA en el período comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2019. Los pacientes fueron seguidos desde el momento del diagnóstico hasta la muerte, la pérdida del seguimiento o la finalización del protocolo, teniendo en cuenta el evento que ocurrió primero.

Mediciones y variables estudiadas

Se revisaron de manera sistemática las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos. Se registraron en una base de datos diseñada específicamente para el estudio: fecha de nacimiento, sexo, comorbilidades, medicación habitual, presentación clínica, niveles séricos de paratohormona intacta (PTHi), calcio (total corregido por albúmina), fósforo, 25-hidroxivitamina D, albúmina, índice de filtrado glomerular, diagnóstico histopatológico, número de biopsias efectuadas, tratamiento, evolución y fecha de muerte. Se definió CU en aquellos pacientes que presentaron un *clearance* de creatinina menor o igual a 15 ml/min/1.73 m² o trasplante renal, y CNU cuando el *clearance* era mayor a 15 ml/min/1.73 m²¹³. Se consideró como muerte asociada a la calcifilaxis, al deceso secundario a infección de las heridas o a hemorragia digestiva secundaria a los tratamientos recibidos.

Análisis estadístico

Se utilizaron proporciones para las variables categóricas, y mediana y rango intercuartílico (RIC) para las variables continuas para describir las características basales de la población. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó el test de Wilcoxon. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$. El análisis estadístico de los datos se realizó con el software STATA versión 14.0. El protocolo de esta investigación fue evaluado y aprobado por el comité de ética en protocolos de investigación del HIBA.

Resultados

Se incluyeron 39 pacientes. Los datos demográficos, los factores de riesgo, las comorbilidades y los hallazgos de laboratorio se muestran en la Tabla 1.

La medicación habitual se describe en la Tabla 2. El 49% recibía anticoagulantes orales dicumarínicos y el 28% inmunosupresores.

Los 15 pacientes con CNU y 18 (75%) de aquellos con CU se presentaron con úlceras de forma irregular, de fondo necrótico localizadas en las piernas. Dentro de los pacientes con CU, 3/24 presentaron como única manifestación nódulos (2 en abdomen y 1 en muslos). Un paciente presentó una placa blanquecina en punta de pene; otro presentó placas y úlceras necróticas en dedos de manos y uno en dorso de mano derecha. El 27% (4/15) de los pacientes con CNU y el 8% (2/24) con CU refirieron un traumatismo previo al desarrollo de las lesiones. El dolor fue un síntoma frecuente tanto en el grupo de CNU como en el de CU (100 y 92%, respectivamente).

En 72% de los casos ($n = 28$) fue suficiente un único examen histopatológico para confirmar el diagnóstico, en 8 se necesitaron 2 muestras (3/24 CU y 5/15 CNU), en 2 se requirieron 3 (1/24 CU y 1/15 CU) y en 1 caso de CU fueron 4. La mediana de tiempo transcurrido entre la aparición de las lesiones y el diagnóstico histológico en CNU fue de 7.5 meses y en CU fue de 4.3 meses, mientras que la mediana de tiempo entre la sospecha por el dermatólogo y la confirmación histopatológica fue de 2.2 meses en los pacientes con CNU (RIC 1-4) y 0.9 meses en CU (RIC 0.5-1.5). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El tratamiento se detalla en la Tabla 3. La evolución, las complicaciones y el seguimiento de los pacientes se muestran en la Tabla 4. Luego de su diagnóstico se realizó seguimiento en el 97.4% (38/39) de los pacientes durante los primeros 6 meses, y posteriormente en 79.4% (31/39). En los casos con CNU la mediana de seguimiento fue de 36 meses (RIC 9-103), mientras que en aquellos con CU fue de 21 meses (RIC 4-50). La mortalidad al año en todos los pacientes con calcifilaxis que tuvieron seguimiento fue de 42% (13/31). Las causas de muerte fueron sepsis ($n = 4$), hemorragia digestiva alta ($n = 1$) y no relacionadas a la calcifilaxis ($n = 8$). El 92% de

Tabla 1 | Características clínicas y hallazgos de laboratorio de los pacientes con calcifilaxis no urémica vs. urémica

	CNU (n = 15)	CU (n = 24)
Características epidemiológicas		
Sexo masculino n (%)	12 (80)	12 (50)
Edad media, RIC 25-75	74 años (65-81)*	60.5 años (54-67)*
Comorbilidades y antecedentes n (%)		
Hipertensión arterial	14 (93.3)	18 (75)
Diabetes	7 (46.6)	11 (45.8)
Obesidad/sobrepeso	11 (73.3)	15 (62.5)
Dislipemia	8 (53)	11 (45.8)
Fibrilación auricular	9 (60)	5 (20.8)
Enfermedad arterial periférica	9 (60)	13 (54.1)
Tabaquismo	0 (0)	3 (12.5)
Trombosis venosa profunda	1 (6.6)	7 (29.1)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1 (6.6)	4 (16.6)
Trasplante de órgano sólido	1 (6.6)	7 (29.1)
Enfermedad renal crónica	8 (53)	24 (100)
Neoplasia activa	0 (0)	1 (4.1)
Déficit de factor C o S	1 (6.6)	3 (12.5)
Enfermedad renal crónica terminal (ERCT) n (%)		
ERCT	0	24 (100)
Hemodiálisis**	0	19 (79.1)
Diálisis peritoneal**	0	2 (8.3)
Tiempo en terapia renal suplementaria previo al desarrollo calcifilaxis		
Hemodiálisis	0	Media 74.8 meses (0.4 a 276)
Diálisis peritoneal	0	Media 90 meses (43 a 137)
Trasplante renal	0	3 (12.5)
Hallazgos de laboratorio n (%)***		
Calcemia total (corregida por albúmina)		
10.6-11 mg/dl	0 (0)	1 (4.1)
8.5-10.5 mg/dL (valor normal)	14 (93)	13 (54)
7.5- 8.4 mg/dl	1 (6.6)	8 (33.3)
6.6-7.4 mg/dl	0 (0)	2 (8.3)
Fosfatemia		
7-11 mg/dl	0 (0)	2 (8.3)
5-6.9 mg/dl	0 (0)	0 (0)
4.6-4.9 mg/dl	0 (0)	12 (50)
2.5 a 4.5 mg/dl (valor normal)	15 (100)	9 (37.5)
menor o igual a 2.4 mg/dl	0 (0)	1 (4.1)
PTHi**		
15.0-68.3 pg/ml	9 (60)	0 (0)
70-99 pg/ml	2 (13.3)	0 (0)
100-499 pg/ml	4 (26.6)	9 (37.5)
500-999 pg/ml	0 (0)	7 (29.1)
1000-1999 pg/ml	0 (0)	6 (25)
> 2000 pg/ml	0 (0)	2 (8.3)
Albúmina		
3.2 - 5 g/dL (valor normal)	12 (80)	14 (58.3)
2.7-3.1 g/dL	3 (20)	6 (25)
2.1-2.6 g/dL	0 (0)	4 (16.6)
Dosaje de vitamina D		
30-50 ng/ml	3 (20)	1 (4.1)
20-30 ng/ml	1 (6.6)	7 (29.1)
10-19 ng/ml	7 (46.6)	6 (25)
≤ 10 ng/ml	2 (13.3)	4 (16.6)
Sin datos disponibles	2 (13.3)	6 (25)

CNU: calcifilaxis no urémica; CU: calcifilaxis urémica

* al momento del diagnóstico

**En pacientes con función renal conservada se considera PTHi normal a los valores entre 15.0 y 68.3 pg/ml. En los pacientes con ERCT con índice de filtrado glomerular menor de 15, se considera PTHi adecuada los valores entre 100 y 500 pg/ml

***Estudios de laboratorio realizados en el 100% de los pacientes

Tabla 2 | Medicación habitual de los pacientes con calcifilaxis no urémica vs. urémica

Fármacos	CNU (n = 15) n (%)	CU (n = 24) n (%)
Meprednisona o equivalentes		
≤ 5 mg/día	2 (13.3)	6 (25)
5-10 mg/día	1 (6.6)	1 (4.1)
11-20 mg/día	0 (0)	2 (8.3)
Metotrexato	1 (6.6)	0 (0)
Ciclosporina	0 (0)	1 (4.1)
Mofetil micofenolato	1 (6.6)	4 (16.6)
Sirolimus	0 (0)	2 (8.3)
Tacrolimus	0 (0)	3 (12.5)
Acenocumarol	9 (60)	10 (41.6)
Nuevos anticoagulantes orales	1 (6.6)	1 (4.1)
Calcio*	2 (13.3)	10 (41.6)
Vitamina D*	1 (6.6)	9 (37.5)
D2	0 (0)	2 (8.3)
D3	1 (6.6)	8 (33.3)
Paricalcitol	0 (0)	2 (8.3)
Calcitriol	0 (0)	4 (16.6)
Hierro	0 (0)	2 (8.3)

*Se consignó el dato como presente o ausente independientemente de la dosis y posología recibida. Un paciente recibió vitamina D2 y D3, 1 vitamina D3 y paricalcitol, 1 vitamina D3 calcitriol y paricalcitol, y 2 vitamina D3 y calcitriol. El calcitriol y el paricalcitol se indicaron en contexto perioperatorio de paratiroidectomía

las muertes ocurrieron dentro de los 2 meses del diagnóstico. En los pacientes con CNU la mortalidad a los 6 meses y en los seguidos al año, fue de 28.5% (4/14). En los casos de CU la mortalidad a los 6 meses fue del 33% (8/24 pacientes con seguimiento) y al año 47% (8/17 pacientes con seguimiento). No se encontraron asociaciones entre el tipo de calcifilaxis, las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio y la evolución del cuadro.

Discusión

En nuestro estudio encontramos tres resultados relevantes. En primer lugar, se observó una alta proporción de casos de CNU, a diferencia de otras series donde esta parece excepcional. En segundo lugar, se evidenció que uno de cada dos pacientes, tanto con CU como CNU recibían anticoagulantes dicumarínicos, lo cual apoya lo propuesto en otros estudios sobre su rol en la patogenia de la enfermedad^{14,17}. Tercero, encontramos que fue posible realizar el diagnóstico de

la calcifilaxis con la toma de una biopsia en más del 70% de los casos.

En nuestra población, a diferencia de lo descrito en otros estudios, la mayor parte de los pacientes eran de sexo masculino. Esto podría deberse a que la frecuencia por sexo se ha comunicado fundamentalmente para la CU. Al considerar este dato cabe destacar que 1 de cada 2 pacientes con CU de nuestra casuística era mujer^{2,4}. Por otro lado se observó que 1 de cada 3 casos era de CNU. En la literatura se describe que los casos de calcifilaxis en ausencia de ERCT son infrecuentes, con alrededor de 187 casos comunicados hasta el 2022^{14,15}. Solo Ababneh y col. describen una proporción de CNU similar a la nuestra¹⁶. Estas diferencias quizás puedan deberse a que nuestro centro cuenta con una experiencia amplia en la enfermedad y su sospecha clínica es frecuente; o bien pueda tener relación con un subdiagnóstico de esta entidad o un sesgo en la publicación de casos clínicos de la misma.

Tabla 3 | Tratamiento de la calcifilaxis y sus complicaciones

	CNU (n = 15)	CU (n = 24)
Antibióticos	10/15 (66.6%)	13/24 (54.1%)
Analgésicos	15/15 (100%)	21/24 (87.5%)
Cicatrización de las heridas	14/15 (93.3%)	24/24 (100%)
Curas húmedas (esquema TIME)	14/14	20/24
Vacuum	1/14	1/24
Desbridamiento	7/14	10/24
Cámara hiperbárica	0/14	5/24
Amputación	0/14	2/24
Anticoagulantes dicumarínicos	4/9	1/10
Suspensión	3/9	4/10
Cambio		
Corrección del metabolismo fosfocálcico		
Sevelamer	0/14 (0%)	15/24 (62.5%)
Cinacalcet	0/14 (0%)	12/24 (50%)
Inicio de calcio	2/14 (14.2%)	5/24 (20.8%)
Vitamina D2 o D3	11/14 (78.5%)	10/24 (41.6%)
Paratiroidectomía quirúrgica	0/14 (0%)	4/24 (16.6%)
Alcoholización (paratiroidectomía química)	0/14 (0%)	2/24 (8.3%)
Bifosfonatos	9/14 (64.2%)	4/24 (16.6%)
Optimización de la diálisis*	0/14 (0%)	11/24 (45.8%)
Trasplante renal	0/14 (0%)	2/24 (8.3%)
Disminución o suspensión de la inmunosupresión	1/14 (7.1%)	1/24 (4.1%)
Vasodilatadores (sildenafil, bosentan, pentoxifilina, iloprost, cilostazol)	1/14 (7.1%)	10/24 (41.6%)
Tiosulfato de sodio (25 gramos, en 100 ml de solución fisiológica, por vía endovenosa, durante 60-120 minutos, 3 veces por semana)	13/14 (92.8%)	17/24 (70.8%)

*Optimizar la diálisis consiste en asegurar una dosis y frecuencia de diálisis adecuada, con un KtV equilibrado mayor de 1.2 para pacientes con hemodiálisis, condicionar la dosis según los valores de fósforo buscando la normalidad de los mismos; reducir y suspender el uso de quelantes de calcio y reducir la concentración de calcio en el baño para evitar la hipercalcemia. Así mismo contempla reducir el riesgo de hipotensión en los pacientes en hemodiálisis.

Los pacientes con CU presentaron una media de edad de 60 años, similar a lo descrito por Peng y col. (58 ± 14 años); y eran en promedio 14 años más jóvenes que los pacientes con CNU^{3,14}. Esta diferencia en la edad entre ambos grupos no ha sido descrita de forma previa. De hecho, Wu y col. en un trabajo reciente de CNU evidenciaron una media de edad en estos pacientes de 62 años¹⁵. Se necesitan más estudios para comprender este hallazgo.

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de calcifilaxis evidenciamos que la insuficiencia renal fue el más frecuente, como en la literatura consultada¹⁻⁶. Uno de cada 2 pacientes era diabético y 2 de cada 3 obeso, lo cual es simi-

lar a lo comunicado por Dutta y col.¹⁷. A su vez, el 48% de los pacientes estaba medicado con anticoagulantes dicumarínicos. Esto coincide con lo comunicado por Chang y Dutta y col., quienes observaron que al momento de la presentación, entre el 40% y el 50% de los pacientes recibe un antagonista de la vitamina K^{14, 17}. Debido a esto nos preguntamos si sería conveniente evitar este tipo de fármacos en los pacientes con otros factores de riesgo (sexo femenino, obesidad, hipoalbuminemia, enfermedad renal, enfermedad hepática, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, suplementación con vitamina D activa, hormona paratiroidea elevada, diabetes mellitus) para desarrollar calcifilaxis¹⁸⁻²¹.

Tabla 4 | Evolución, complicaciones y seguimiento de los pacientes con calcifilaxis no urémica vs. urémica

	CNU (n = 15)	CU (n = 24)
Hospitalización por calcifilaxis	9	10
1 a 3.9 semanas	7	6
4 a 11.9 semanas	1	2
11.9 a 20 semanas	1	2
Infección de las heridas	13/15	14/24
Rescate de gérmenes		
Gram +	1	2
Gram -	2	4
Gram + y -	7	6
Sin datos disponibles	3	2
Número de infecciones		
1	7	5
2	5	7
3	1	0
4	0	0
5	0	2
Fallecimientos (n/pacientes en seguimiento)		
0 a 6 meses	4/14	8/24
6.1 a 12 meses	4/14	8/17
Luego de los 12 meses	1/14	0/17
Asociado a la calcifilaxis	1	4
No asociado a la calcifilaxis	4	5
Reepitelización de las úlceras	10/14	9/17
(en pacientes con seguimiento)		

Por otro lado, es interesante mencionar que el 60% de aquellos con CNU y el 54% con CU presentaban enfermedad arterial periférica en el área en la cual desarrollaron lesiones cutáneas de calcifilaxis. Las lesiones de las arterias de gran o mediano calibre podrían tener un rol precipitante o agravante de las lesiones de calcifilaxis como postulan Lim y col.²². Debido a esto se destaca la importancia de evaluar en estos pacientes el estado de la macrovasculatura y de ser necesario, realizar un tratamiento oportuno.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, en la bibliografía existen puntos controvertidos con respecto a la forma de presentación de las lesiones. En nuestra casuística, la mayor parte de los pacientes presentaron compromiso periférico y úlceras de fondo necrótico, y no observamos diferencias entre los pacientes con y sin falla renal, de forma similar a lo comunicado por Gabel y col.²³. Esto se contrapone con lo propuesto por otros autores que postulan que la

enfermedad suele comprometer las áreas ricas en tejido adiposo como los glúteos y los muslos, y solo 1 de cada 3 pacientes presenta úlceras¹⁴. Consideramos que es probable que estas diferencias se deban a las características de la población de estudio y/o al tiempo de evolución de las lesiones al momento del diagnóstico.

Con respecto a los hallazgos de laboratorio, al igual que lo reportado por Bajaj, observamos la elevación de la PTH, la calcemia y la fosfatemia con mayor frecuencia y magnitud en los pacientes con CU. Esto destaca la importancia de las alteraciones en el metabolismo fosfocálcico en la fisiopatología de esta forma de la enfermedad y, en consecuencia, de su corrección como parte fundamental del tratamiento⁷. Por otro lado, 71% de los pacientes con CNU y 70% con CU presentaron déficit de vitamina D. Si bien en estudios experimentales, el exceso de vitamina D induce el desarrollo de calcifilaxis, su déficit estaría relacionado con una alteración en la fun-

ción de determinadas proteínas que inhiben la calcificación de la pared vascular. Debido a esto, la suplementación cautelosa con vitamina D en pacientes con déficit para alcanzar los niveles deseables, es un *target* terapéutico²⁴.

La utilidad del estudio histológico de las lesiones cutáneas para el diagnóstico de certeza de la calcifilaxis es controversial¹⁴. En nuestra institución se realiza la toma de biopsias de modo que la muestra incluya tejido celular subcutáneo, de forma quirúrgica en todos los casos en los cuales esto sea posible, y el estudio histológico suele incluir la técnica de tinción de Von Kossa. Esto se debe a la gran cantidad de diagnósticos diferenciales que se deben considerar en estos pacientes (ateroembolia, vasculitis, infecciones) y a la elevada proporción (73%) de diagnósticos erróneos que han sido comunicados en la literatura cuando el mismo se sustenta solo en los hallazgos clínicos¹³. Por otro lado, es importante considerar que la sensibilidad de la biopsia para encontrar cambios característicos puede variar. Un estudio reciente demostró una sensibilidad de la biopsia inicial del 52% lo cual contrasta con lo evidenciado en este trabajo en el cual el diagnóstico se efectuó con la primera muestra en 72% de los casos²⁵. Bahrani y col. evidenciaron que los hallazgos histopatológicos cambian con los diferentes estadios de las lesiones clínicas y que los falsos negativos tienen relación en 1 de cada 3 casos con la toma de muestras sin tejido subcutáneo²⁵. A su vez, Williams y col. demostraron que la realización de tinciones especiales y la experiencia del patólogo se correlacionaron con un diagnóstico correcto (93% vs. 55% sin tinciones y 82% de diagnósticos correctos vs. 38% en informes de patólogos generales, respectivamente)²⁶. Por lo tanto, las diferencias encontradas pueden deberse al tipo de lesión cutánea biopsiada, la técnica con la cual se realizó el procedimiento (técnica de *punch* vs. quirúrgica), la experiencia del patólogo o la posibilidad de efectuar tinciones para identificar los depósitos de calcio (Von Kossa o Alizarin). Por último, es importante considerar que las biopsias deben realizarse luego de la valoración de la relación entre el beneficio y el riesgo que conllevan, siendo este mayor en sitios de circulación terminal y áreas isquémicas por afección macrovascular concomitante.

El tratamiento de la calcifilaxis debe ser interdisciplinario y multimodal enfocado a la corrección de los factores de riesgo, el tratamiento del dolor, el cuidado de las heridas, el uso de antioxidantes y vasodilatadores^{1-3, 6, 27}.

De ser posible, de acuerdo a lo observado en este trabajo y a lo comunicado por Portales Castillo y col., se sugiere suspender los medicamentos potencialmente relacionados a la calcifilaxis, fundamentalmente los anticoagulantes dicumarínicos²⁰.

El tiosulfato de sodio (TS) se considera fundamental en el tratamiento de la calcifilaxis. Su efecto terapéutico se debe a que actúa como vasodilatador, antioxidante y quelante de las sales de calcio tisulares. Un trabajo reciente que incluyó 358 pacientes, evidenció una tasa de respuesta exitosa a este tratamiento cercana al 70% y una mortalidad (38%), similar a la observada en nuestra casuística, menor a la de los pacientes que no recibieron TS¹⁴. Sin embargo, en un metaanálisis posterior Wen y col. no observaron diferencias en el tiempo hasta la cicatrización o en la sobrevida entre los pacientes que recibieron este medicamento^{28,29}. Esto puede deberse a diferencias en las características de los pacientes incluidos, así como al manejo multimodal que reciben, lo cual complejiza la interpretación del impacto del TS en la mortalidad de la enfermedad²⁹.

Los bifosfonatos son análogos de pirofosfato y se utilizan debido a que por su mecanismo de acción contribuyen a regular el metabolismo fosfocálcico y las citoquinas proinflamatorias involucrados en la fisiopatogenia de la calcifilaxis. En esta casuística se utilizaron en 13 pacientes lo que no nos permite estimar su impacto en la evolución de la enfermedad^{2,14}.

Existen aislados reportes del uso de vasodilatadores como bosentan, iloprost, pentoxifilina, sildenafil y cilostazol con buenos resultados³⁰. En nuestra casuística estos fármacos fueron indicados en casos refractarios al TS, con compromiso genital o de áreas con circulación terminal. Más estudios son necesarios para definir el rol de estos fármacos en el tratamiento de esta enfermedad.

La mortalidad de la calcifilaxis ha cambiado con el tiempo. De forma reciente, un estudio retrospectivo, realizado por Gabel y col. en 145 pacientes evidenció una mortalidad a los seis me-

ses del 37% y al año del 44%, con peor pronóstico en aquellos con CU ($p=0,007$) en comparación con aquellos con CNU²³. Sin embargo, esta diferencia en la sobrevida no se observó al analizar los fallecimientos debidos a la calcifilaxis en sí²³. Si bien el número de pacientes incluidos en nuestra serie, así como la proporción de casos que se perdieron en el seguimiento (20.6%), no nos permite sacar conclusiones con respecto a la mortalidad, se destaca que la hallada es similar a la comunicada por Gabel y col. y Wu y col., y que en un número considerable de los pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la calcifilaxis^{12,15,23}.

Las limitaciones de este trabajo incluyen su naturaleza retrospectiva, el número de casos

incluidos y que un número considerable de pacientes se perdieron durante el seguimiento. Por otro lado, este es un estudio que fue realizado en una sola institución en pacientes asistidos por un equipo interdisciplinario con experiencia en pacientes con calcifilaxis, por lo que nuestros hallazgos pueden no ser completamente generalizables a otras instituciones.

Es la intención de los autores proponer la creación de un registro regional de pacientes con calcifilaxis que permita conocer con mayor precisión las características de nuestra población y esto permita la optimización del manejo de estos pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Cucchiari D, Torregrosa J. Calciphylaxis in patients with chronic kidney disease: A disease which is still bewildering and potentially fatal. *Nefrología (Engl Ed)* 2018; 38:579-86.
- Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med* 2018; 378:1704-14.
- Peng T, Zhuo L, Wang Y, Jun M, Li G, Wang L, Hong D. Systematic review of sodium thiosulfate in treating calciphylaxis in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton)* 2018; 23:669-75.
- Ruderman I, Toussaint ND, Hawley CM, et al. The Australian Calciphylaxis Registry: reporting clinical features and outcomes of patients with calciphylaxis. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36:649-56.
- Raimondi N, Del Vecchio JJ, Ghioldi M, Uzair E. Calcifilaxis [Calciphylaxis]. *Medicina (B Aires)* 2017; 77:331-3.
- Lucca LJ, Affonso Moysés RM, Souza Lima Neto A. Diagnosis and treatment of calciphylaxis in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2021; 3:665-8.
- Bajaj R, Courbebaisse M, Kroshinsky D, Thadhani RI, Nigwekar SU. Calciphylaxis in Patients With Normal Renal Function: A Case Series and Systematic Review. *Mayo Clin Proc* 2018; 93:1202-12.
- Liu Y, Zhang X, Xie X, et al. Risk factors for calciphylaxis in Chinese hemodialysis patients: a matched case-control study. *Ren Fail* 2021; 43:406-16.
- Sánchez Pujol MJ, Docampo Simón A, Illán Gambín F, Niveiro de Jaime M, Blanes Martínez M. Calciphylaxis: Risk Factors and Histologic Findings in a Case Series From a Tertiary Care Referral Hospital. *Actas Dermo Sifiliogr* 2021; 112:757-62.
- Gallo Marin B, Aghagoli G, Hu SL, Massoud CM, Robinson-Bostom L. Calciphylaxis and kidney disease: A Review. *Am J Kidney Dis* 2022; 81:232-9.
- Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: Natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:569-79.
- Rrapi R, Chand S, Gabel C, Ko L. Early diagnosis and intervention of calciphylaxis leading to rapid resolution. *JAAD Case Rep* 2021;13: 65-70.
- Gabel CK, Blum AE, François J, et al. Clinical mimickers of calciphylaxis: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2021; 17:S0190-9622.
- Chang JJ. Calciphylaxis: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Adv Skin Wound Care* 2019; 32:205-15.
- Wu J, Chen L, Dang F, Zha P, Li R, Ran X. Refractory wounds induced by normal-renal calciphylaxis: An under-recognised calcific arteriopathy. *Int Wound J* 2023; 20:1262-75.
- Ababneh EI, Hassanein M, Saad AM, et al. Calciphylaxis in uraemic and non uraemic settings: clinical risk factors and histopathological findings. *Clin Exp Dermatol* 2021; 47:700-8.
- Dutta P, Chaudet KM, Nazarian RM, Kroshinsky D, Nigwekar SU. Correlation between clinical and pathological features of cutaneous calciphylaxis. *PLoS One* 2019; 14:e0218155.

18. Christiadi D, Singer RF. Calciphylaxis in a dialysis patient successfully treated with high-dose vitamin K supplementation. *Clin Kidney J* 2018; 4:528-9.
19. Wajih Z, Singer R. Successful treatment of calciphylaxis with vitamin K in a patient on haemodialysis. *Clin Kidney J* 2022; 15:354-6.
20. Portales-Castillo I, Kroshinsky D, Malhotra CK, et al. Calciphylaxis-as a drug induced adverse event. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18:29-35.
21. Rick J, Strowd L, Pasiaka HB, et al. Calciphylaxis: Part I. Diagnosis and pathology. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86:973-82.
22. Lim SYD, Lee JSS, Chong WS. Calciphylaxis unilateral: The role of underlying peripheral vascular disease cannot be ignored. *Australas J Dermatol* 2021; 62:e127-9.
23. Gabel CK, Nguyen ED, Chakrala T, et al. Assessment of outcomes of calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85:1057-64.
24. Yi Chou H, Chien-Lin L, Cai Mei Z, et al. Emerging Role of Vitamins D and K in Modulating Uremic Vascular Calcification: The Aspect of Passive Calcification. *Nutrients* 2019; 11:567.
25. Bahrani E, Perkins IU, North JP. Diagnosing Calciphylaxis: A Review With Emphasis on Histopathology. *Am J Dermatopathol* 2020; 42:471-80.
26. Williams EA, Moy AP, Cipriani NA, et al. Factors associated with false- negative pathologic diagnosis of calciphylaxis. *J Cutan Pathol* 2018; 46:16-25.
27. Dowsett C. T.I.M.E. to improve patient outcomes: use of a clinical decision support tool to optimize wound care. *Br J Community Nurs* 2019; 24:S6-11.
28. Wen W, Portales-Castillo I, Seethapathy R, et al. Intravenous Sodium Thiosulfate for Calciphylaxis of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2023; 6:e2310068.
29. Yang X, Liu Y, Xie X, et al. Use of the optimized sodium thiosulfate regimen for the treatment of calciphylaxis in Chinese patients. *Ren Fail* 2022; 44:914-22.
30. Gil Gascón JM, Guerrero Cauqui R, de la Prada Álvarez F, García Fuentes F, Fraga G, Wetmore JB. Bosentan for the treatment of a clinical syndrome closely resembling calcific uremic arteriopathy: a case report. *Nephrology* 2014; 19:366-8.