

ARTÍCULO ORIGINAL

**CALCIFILAXIS LUEGO DEL TRASPLANTE RENAL
REPORTE DE 3 CASOS CLÍNICOS***CALCIPHYLAXIS AFTER RENAL TRANSPLANT
THREE CLINICAL CASES REPORT*

Rita Marcela Fortunato, Héctor Emmanuel Arias, Luis María Gutiérrez, Fernando Amador Mos, Pablo Miguel Raffaele

Unidad Renal, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2016; 36 (1) Pág. 12-20

RESUMEN

Introducción: La calcifilaxis (CFX) es un síndrome caracterizado por depósito de calcio en la capa íntima y media de los vasos, proliferación, fibrosis y trombosis luminal, isquemia y necrosis tisular. Su reporte inicial y descripciones posteriores estuvieron asociados a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Hay poca información sobre el efecto que la recuperación de la función renal secundaria al trasplante renal produce en la incidencia de esta patología. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico. Se realizó un análisis retrospectivo de la cohorte de los 448 pacientes trasplantados de riñón y riñón y páncreas entre el 1 de enero de 2001 y el 1 de enero de 2014 en nuestro Servicio. **Resultados:** Tres pacientes presentaron CFX confirmada por biopsia. En los 3 pacientes la CFX se asoció a hipercalcemia (calcemia promedio 11.5 mg/dl), en 2 de ellos al momento del diagnóstico. La Paratohormona intacta (PTH_i) al momento del diagnóstico fue 2pg/ml, 62,3pg/ml y 3561pg/ml respectivamente. Dos pacientes eran diabéticos. Se halló hipoalbuminemia en los 3 pacientes. Sólo un paciente presentó obesidad, hiperfosfatemia y anticoagulación como factores de riesgo agregados. En todos los casos la biopsia proporcionó el diagnóstico de certeza para CFX. La mediana de la creatininemia en el momento del diagnóstico de CFX fue de 1,5 mg/dl (1,2mg/dl; 1,2mg/dl y 2mg/dl respectivamente)

te) y el promedio de tiempo entre el trasplante y el desarrollo de CFX fue de 32 meses. En todos los casos se realizó un estricto control del fósforo, la hipercalcemia, las lesiones dérmicas y se administró tiosulfato de sodio IV durante 7 meses promedio. Se observó hipercalcemia al año post trasplante en el 19,59 % de los 448 pacientes estudiados, la evolución fue favorable dos pacientes, con control de la calcemia y mejoría de las manifestaciones cutáneas, y conservación de la función renal. **Conclusiones:** La prevalencia de CFX luego de un TxR sobre un total de 448 pacientes trasplantados de riñón y de riñón y páncreas para el periodo 2001/2014 fue del 0,66%, inferior a los reportes de incidencia de CFX en diálisis. Los factores asociados a CFX en nuestros pacientes fueron la hipercalcemia al año post trasplante y al momento del evento, la hipoalbuminemia, la diabetes y los desórdenes de la glándula paratiroidea. La persistencia de la hipercalcemia al año post-trasplante renal debe ser un elemento de alta sospecha clínica de esta complicación.

PALABRAS CLAVE: calcifilaxis; hipercalcemia; trasplante renal

ABSTRACT

Introduction: Calciphylaxis (CFX) is a syndrome characterized by deposition of cal-

cium in the intima and media of vessels, intimal proliferation, fibrosis, luminal thrombosis, tissue ischemia and necrosis. Its initial report and subsequent descriptions were associated with chronic renal failure. There is little information regarding the possible effect of the recovery of renal function secondary to kidney transplantation in the incidence of this disease. **Methods:** Center retrospective study. We analyze in this report the three cases of patients who developed CFX after a renal transplant within a cohort of 448 kidney and kidney-pancreas transplant patients from January 1th 2001 to January 1th 2014 in our Hospital. **Results:** Three patients were found to have CFX. All of them had hypercalcemia (serum calcium average 11.5 mg/dl) at first year post transplant and 2 patients at diagnosis of CFX. PTHi in the three CFX patients was 2 pg/ml, 62,3pg/ml and 3561pg/ml respectively. Hypoalbuminemia was found in all patients. Two patients were diabetic. Only one patient was obese and under anticoagulation treatment. In all cases a biopsy provided the diagnosis of certainty for calciphylaxis. Median serum creatinine at diagnosis was 1.5 mg/dl (1.2 mg/dl 1.2 mg/dl and 2 mg/dl, respectively) and the average time between transplantation and calciphylaxis diagnosis was 32 months. In all cases, strict control of phosphorus and hypercalcemia and sodium IV thiosulfate treatment was performed. The evolution was successful in two patients, controlling blood calcium and improving cutaneous manifestations with preservation of renal function. **Conclusions:** CFX prevalence in a cohort of 448 kidney and kidney-pancreas transplant patients from 2001 to 2014 was 0.66%, less than reported in dialysis patients. Factors associated with CFX in our patients were hypercalcemia in the first year after renal transplant and at the time of the event, hypoalbuminemia, diabetes and disorders of the parathyroid gland. The persistence of hypercalcemia in the first year after renal transplant should be an element of high clinical suspicion of this complication in the kidney transplant recipients.

KEYWORDS: calciphylaxis; hypercalcemia; renal transplantation

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis (Arteriopatía Urémica Calci-

ficante) ha sido reportada por primera vez en 1898 por Brian y Whites en pacientes con insuficiencia renal crónica y descrita posteriormente por Selye en 1962 en un modelo experimental en ratas¹. Es una entidad anatomopatológica que se caracteriza por la necrosis de la piel y del tejido adiposo debido al depósito de calcio en la capa íntima y media de vasos de pequeño y mediano calibre con proliferación de la íntima, fibrosis, calcificación extravascular y consecuente trombosis luminal que da origen a isquemia y necrosis de los tejidos con alta mortalidad.¹ Las lesiones cutáneas se presentan habitualmente como placas eritematosas que con el correr de los días y semanas aumentan de tamaño desarrollando un área central de ulceración. Causan intenso dolor, frecuentemente suelen hallarse nódulos duros por debajo de las lesiones o en la vecindad. Es habitual su aparición en el pliegue de los pannus inferiores o en la cara medial de ambos muslos. El diagnóstico diferencial incluye la celulitis. La mortalidad es elevada dado las complicaciones derivadas de la infección de las lesiones. Varía según la localización de las mismas (distales 32% y proximales 63%). Al año es de 45% y a los 5 años de 35%².

Su aparición está muy relacionada con el medio urémico por lo que la recuperación de la función renal con el trasplante debería mejorar la incidencia de la CFX en los pacientes con IRCT.

También se ha descrito la CFX en pacientes con función renal normal. Se la ha relacionado con hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario, hiperfosfatemia, hipercalcemia y tratamientos que conducen a hipercalcemia como calcitriol y quelantes del fósforo que aportan calcio. También con la deficiencia de inhibidores de la calcificación vascular como la fetuína A y la proteína Gla, con la obesidad, con el sexo femenino, con la diabetes, con la hypoalbuminemia y con estados de hipercoagulabilidad por deficiencia de proteínas C y S o con anticoagulantes orales tipo cumarínicos, el trasplante renal y el uso de corticoides^{3,4}. El objetivo del presente trabajo es evaluar la eventual influencia de la recuperación de la función renal luego del TxR en la incidencia de CFX y los factores asociados a su aparición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de los tres pacientes con diagnóstico de

CFX luego de un TxR entre los 448 trasplantes renales aislados o asociados a páncreas realizados en nuestro Servicio entre el 1 de enero de 2001 y el 1 de enero de 2014. Se analizaron los niveles de calcio (Ca), fósforo (P) y PTHi pre-Tx y post-Tx al año, al diagnóstico de CFX y a los 6 meses posteriores, el antecedente de paratiroidectomía (PTX), Ca y PTHi pre y post PTX si correspondiese, los niveles de creatinina (Cr), urea, clearance de creatinina (ClCr), glucemia y albúmina al momento de presentar el evento. También se analizó la calcemia y la PTHi antes del TxR y al año post TxR en los 448 pacientes de la cohorte.

Caso Clínico N°1

Mujer de 65 años. Antecedentes de hipertensión arterial (HTA), Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) secundaria a nefrolitiasis cistinúrica, en hemodiálisis crónica durante 10 años previos a recibir un trasplante renal con

donante cadavérico el 08/04/2012.

Como tratamiento inmunosupresor recibía meprednisona 8mg/d, micofenolato sódico 180mg c/12hs y tacrolimus 3mg c/12hs.

La PTHi pre-Tx era 794 pg/ml, Ca 11,4 mg/dl, P 5,5 mg/dl. Al año post Tx PTHi 536 ng/ml, Ca 13,1 mg/dl y P 2,4 mg/dl, Cr 1,7 mg/dl y ClCr 35 ml/min. No recibió Cinacalcet indicado por falta de provisión. Comenzó tratamiento con alendronato. Por persistencia de hipercalcemia se realizó paratiroidectomía parcial post-Tx Renal (3/4 glándulas) el 21/8/13 (Ca 11,2mg/dl; PTHi 717,4pg/ml al momento de la PTX). Luego de una hipocalcemia inicial de 6,7 mg/dl, con P 3,3 mg/dl y PTHi 2 pg/ml, se observó hipercalcemia sostenida a pesar de los ajustes del aporte de Ca i vitamina D. Fue hospitalizada 7 meses después de la PTX por presentar en cara interna de ambos muslos placas eritematosas muy dolorosas con aumento de temperatura e hiperalgesia regional (*véase Foto N° 1: A, B y C*).

Foto N° 1. A, B y C: Lesiones necróticas con borde eritematoso en ambos miembros inferiores (distales, B y C) y región proximal (B) sin signos macroscópicos de sobre infección agregada

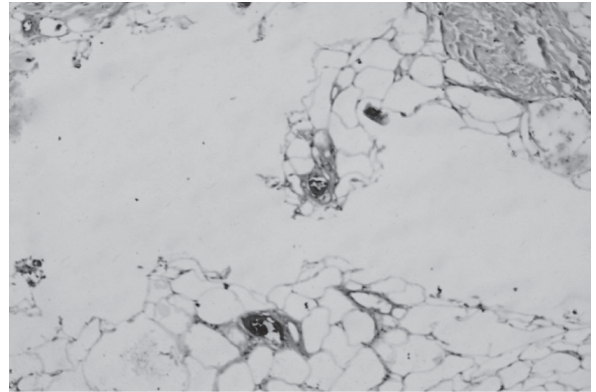


El laboratorio de ingreso (marzo de 2014): Creatinina 1,2mg/dl; Urea 34mg/dl; Calcemia 12mg/dl, Fosfatemia 3,4mg/dl, Albúmina 2.9gr/dl y Eritrosedimentación 19mm, PTHi 1,8pg/ml y dosaje de Tacrolimus 9,7ng/ml. Se interpretó inicialmente como CFX vs eritema nodoso. El 12/03/14 se realizó biopsia cutánea e inició tratamiento corticoideo (1mg/kg) y Tiosulfato de sodio IV empíricamente. El estudio para búsqueda de eritema nodoso secundario informó ANCA, FAN, Anti DNA negativos, fracciones de complemento C3 y C4 normales. La endoscopia digestiva alta y baja y las Tomografía Axial Computada de senos paranasales, tórax y abdomen no mostraron patología significativa. La biopsia de piel confirmó calciflaxis (véase **Foto N° 2**).

El día 7/04/14 se realizó toilette de escaras necróticas de miembros inferiores y se envió muestras a cultivos donde se aisló Enterococcus, estafilococo coagulasa negativo y BGN recibiendo tratamiento con vancomicina y ciprofloxacina endovenoso por 14 días.

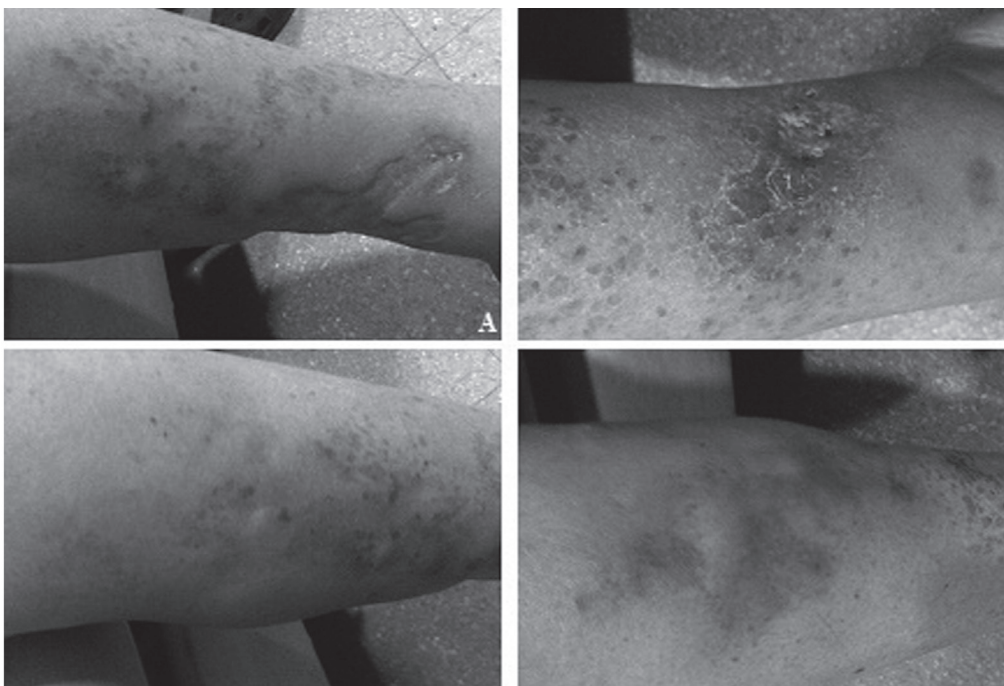
Foto N° 2. Fragmento cutáneo con ulceración superficial con detritus celulares e infiltrado intenso a predominio de polimorfonucleares neutrófilos en dermis e hipodermis. Vasos arteriales de mediano y pequeño

calibre con calcificación parietal y trombos fibrinosos intraluminales; presencia de necrosis en tejido subcutáneo. Depósitos granulares finos basofílicos compatibles con depósitos de calcio.



Actualmente la paciente presenta cicatrización de heridas y preservación de ambos miembros, sin aparición de nuevas lesiones (véase **Foto N° 3: A, B y C**). Continuó recibiendo por 12 meses Tiosulfato a dosis de 25 gramos IV 3 veces/semana y presentó en su último control Ca: 8,1 mg/dl, Fosfatemia: 3,8mg/dl, Uremia: 52mg/dl, Creatinemia: 1,6mg/dl, ClCr: 38,7ml/min; PTHi: 2,1pg/ml; 25-Hidroxivitamina D: 25,9ng/ml; FAL: 59U/L; Dosaje de Tacrolimus: 7,7ng/ml. Esquema inmunosupresor actual sin cambios.

Foto N° 3: Representación fotográfica del estado actual de las lesiones en miembros inferiores descritas anteriormente, luego de tratamiento combinado de tiosulfato sódico, antibióticoterapia y tratamiento local



Caso Clínico N°2

Varón de 37 años de edad, diabético insulino dependiente (DBT I) diagnosticado a los 13 años de edad. Antecedentes de HTA, amputación de ambos hallux en 2009, necrosis de dedos índice y anular de mano izquierda, amaurosis bilateral. Recibe un trasplante renopancreático el 23/03/2011 luego de 7 años de tratamiento hemodialítico. Se observó recuperación completa de funciones pancreática y renal, con valores de glucemia y creatinina normales desde el trasplante. La PTHi pre-Tx era 604 pg/ml, Ca 8,6 mg/dl y P 5,5 mg/dl. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento Meprednisona 4mg/d, Micofenolatomofetil 1000mg c/12hs y Tacrolimus 5mg/día. Al año post TxR PTHi 62,3 pg/ml, Ca 10,7 mg/dl y P de 3 mg/dl.

Se hospitalizó 13 meses post trasplante por infección urinaria secundaria a *Acinetobacter* s/p por lo cual se inició tratamiento con colistín. Durante su internación se constataron lesiones ulcerosas eritemato-necróticas y dolorosas en 4to y 5to dedo de la mano izquierda, pie izquierdo y glande. El laboratorio de ingreso mostró Creatinina 0,8mg/dl, ClCr 26ml/min, Urea 85mg/dl, Glucemia 86mg/dl, Calcemia 9,9mg/dl y Fosfatemia 2,1mg/dl, Albumina 2,4gr/dl, PTHi 62,3pg/ml y Dosaje de Tacrolimus 8,5ng/ml.

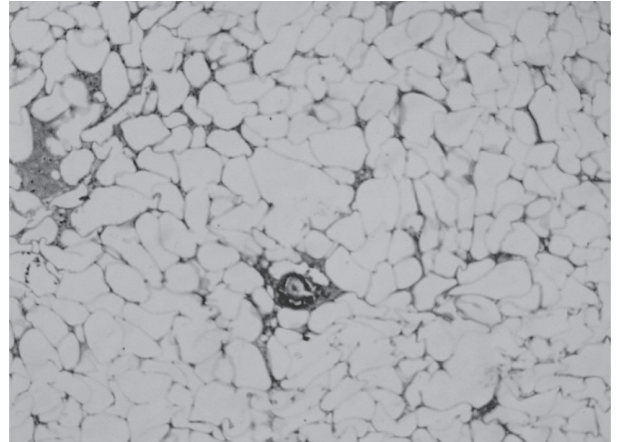
La anatomía patológica de las muestras quirúrgicas de mano izquierda (4 dedos amputados) informó CFX (véase **Foto N° 4**).

Iniciándose tratamiento con tiosulfato de sodio IV, 25gr 3 veces/semana evolucionando con mejoría de las lesiones dérmicas a partir del 4° mes de tratamiento.

Actualmente evoluciona sin progresión de lesiones en dedos de mano y desaparición de la lesión de glande. Se realizó minimización de tacrolimus asociado con sirolimus por toxicidad gastrointestinal secundaria al micofenolato y toxicidad renal del anticalcinuerínico. El laboratorio actual: Calcemia 8,9mg/dl, Fosfatemia 3,2mg/dl, Uremia 90 mg/dl, Cr 1,8 mg/dl, Clearance de Creatinina 38ml/min, PTHi 62,3pg/ml, Dosaje de Tacrolimus 2,3ng/ml y Dosaje de Sirolimus de 10.7 ng/ml.

Foto N° 4: Biopsia a gran aumento de tejido de amputación interfalángica-proximal que evidencia necrosis de tipo isquémica de piel, par-

tes blandas y tejido óseo. Arterias de mediano calibre con hiperplasia y fibrosis miointimal, calcificación de la media con trombosis luminal organizada, recanalizada e hialinización arteriolar. Los sectores necróticos se extienden a hipodermis, tejido muscular esquelético y focalmente a hueso y cavidad medular. Depósitos granulares finos basofílicos compatibles con depósitos de calcio



Caso Clínico N°3

Varón de 56 años, hipertenso, obeso, diabético no insulino dependiente (DBT II), con 22 meses de diálisis antes de recibir un trasplante renal de donante fallecido el 24/08/2007, anti coagulado por trombosis venosa profunda (TVP). La PTHi pre-TxR 246 pg/ml; Ca 9,9 mg/dl y P 3,6 mg/dl. Al año post-tx la PTHi se mantuvo en 362 pg/ml, Ca 10,6 mg/dl y P 3,4 mg/dl. La inmunosupresión de mantenimiento: Metilprednisona 8mg/día, Tacrolimus 3mg c/12hs y Micofenolato sódico 360mg c/12hs.

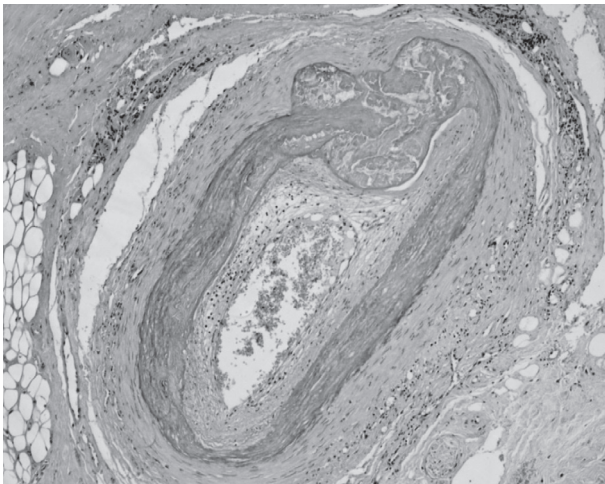
Ingresa 5 años y 5 meses post trasplante por fiebre y placas eritematosas dolorosas localizadas en la región externa de ambas raíces de muslo que rápidamente evolucionaron a la necrosis y ulceración. Presentaba Cr 2mg/dl, ClCr 33ml/min, Urea 157 mg/dl, Glucemia 210mg/dl, Calcemia 12mg/dl, Fosfatemia 7,9mg/dl, Albúmina 2,6g/dl, PTHi 3561pg/ml y Dosaje de Tacrolimus 11,7ng/ml.

Se realizó biopsia de piel cuyo cultivo fue negativo pero la histopatología confirmó calcifilaxis (véase **Foto N° 5**). Se inició tratamiento con tiosulfato de sodio IV, sevelamer, ajuste de inmunosupresión y se implementó hemodiafil-

tración on line diaria para mejor control de la hiperfosfatemia y el estado inflamatorio. Evolucionó con disminución de PTHi a 700pg/ml, estabilización de calcemia y fosfatemia pero con empeoramiento de estado general con aparición de nuevas lesiones cutáneas en ambas manos, pies, región sacra y necesidad de desbridamiento quirúrgico. Se evidenció en tomografía computada calcificaciones de paredes vasculares con aumento de densidad de celular subcutáneo en región glútea y muslo. La mala evolución clínica impidió la realización de la PTX.

A pedido del enfermo el tratamiento especializado de cirugía plástica reparadora se realizó en otra institución. El paciente evolucionó

Foto N° 5-A: Biopsia de piel y partes blandas de miembro inferior izquierdo que evidencia arterias de mediano calibre con hiperplasia y fibrosis miointimal, calcificación de la media con trombosis luminal organizada, recanalizada e hialinización arteriolar.



Análisis de la cohorte de 448 pacientes trasplantados entre año 2001 y 2014

La calcemia pretrasplante en los trasplantados que no desarrollaron CFX fue de $9,39 \pm 1.01$ mg/dl. La prevalencia de hipercalcemia al año postrasplante renal fue 19,59 % (88/448 pacientes). La PTHi pre trasplante en los 448 paciente fue de 383pg/ml (mediana) 549,77pg/ml (media) y la PTHi post -Tx 125 pg/ml (mediana) y 226,95 pg/ml (media).

DISCUSIÓN

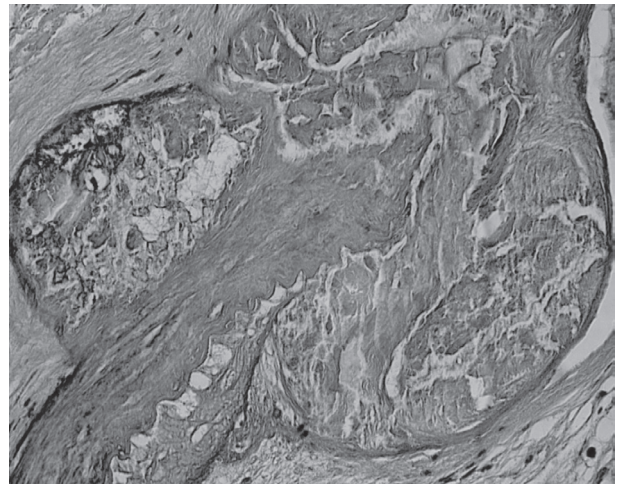
La prevalencia de calcifilaxis en pacientes en

séptico, con injuria de injerto renal y oliguria y requerimiento hemodiálisis. Nos informaron el deceso a los 45 días por causa séptica.

En todos los casos las lesiones evolucionaron inicialmente en forma rápidamente progresiva y tórpida. Los tres pacientes realizaron tratamiento con tiosulfato de sodio por periodos de 12 meses, 5 meses y 4 meses, respectivamente.

La evolución de los pacientes fue favorable en dos de ellos, lográndose controlar el valor de calcemia. El paciente que presentó lesiones proximales, obesidad y antecedentes de tratamiento con warfarina falleció a los cuatro meses de comenzar el proceso de calcifilaxis por causa séptica.

Foto N°5-B: Biopsia a mayor aumento de piel y partes blandas de miembro inferior izquierdo que evidencia gran deposito de material eosinófilo en túnica media compatible con placa cálcica.



diálisis ha sido reportada en 4%⁵. La influencia del trasplante renal en la incidencia y evolución de la calcifilaxis no ha sido completamente determinada.

En nuestra cohorte de pacientes trasplantados renales la incidencia fue de 0.66%, menor a la observada en pacientes en diálisis. Existen publicaciones que mencionan mejoría de la calcifilaxis con el trasplante renal⁶, otros reportes mencionan calcifilaxis se novo o empeoramiento de la misma después del trasplante renal⁷.

Es importante considerar para el análisis del efecto de la recuperación de la función re-

nal del trasplante sobre la incidencia de la CFX que se ha descrito en pacientes sin enfermedad renal lo que muestra que otros factores predisponentes pueden generar la enfermedad a pesar de la función renal normal.

Se encontraron 31 citas que incluyeron 36 casos, 27 de los cuales fueron reporte de casos individuales, que incluían pacientes con hiperparatiroidismo primario, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad hepática alcohólica, enfermedades malignas, diabetes, quimioterapia, deficiencia de proteína C y S, Enfermedad de Crohn, deficiencia de vitamina D, Síndrome de POEMS³.

En 22 casos los corticoides fueron hallados como factor predisponente asociado, en 9 casos se administraba concomitantemente warfarina. La warfarina inhibe la carboxilación dependiente de vitamina K de la proteína de matriz Gla, de esta forma disminuye la actividad de la proteína que inhibe la calcificación local³. La mayoría de las lesiones de calcifilaxis en pacientes no urémicos tenían localización distal³. Morfológicamente las lesiones se presentaron en forma similar a las descritas en pacientes urémicos. Tanto en la CFX urémica como no urémica, las lesiones proximales serían de mayor gravedad.

En pacientes con insuficiencia renal están presentes anormalidades metabólicas asociadas a la uremia e incluso a la terapéutica. Además del hiperparatiroidismo secundario, la hipercalcemia y la hiperfosfatemia hay que considerar el suplemento con vitamina D y los quelantes de fósforo como factores precipitantes⁸.

En los pacientes en diálisis el pronóstico de calcifilaxis es pobre aun en pacientes tratados con calcio-miméticos, bifosfonatos, tiosulfato de sodio o la realización de paratiroidectomía y el uso de cámara hiperbárica para el tratamiento de las lesiones dérmicas⁹. La sobrevida al año es de 45% y a los 5 años 35%². Los reportes de mortalidad en los pacientes con calcifilaxis no urémica son similares: 52% siendo también la sepsis la principal causa de muerte³.

El déficit en los inhibidores de la calcificación vascular tales como la fetuína A y la proteína de matriz Gla podrían jugar un rol importante en la calcifilaxis urémica¹⁰. La fetuina A es un importante inhibidor circulante de la calcificación y se disminuye durante la Infla-

mación persistente.

El trasplante renal corrige la insuficiencia renal y la mayoría de las anormalidades metabólicas pero la hipercalcemia postrasplante tiene una prevalencia elevada en los primeros meses, debida a la persistencia del hiperparatiroidismo, que va disminuyendo a lo largo del primer año. El 5-10% de los trasplantados renales persiste en el tiempo con hipercalcemia requiriendo tratamiento médico (cinacalcet) y/o quirúrgico (paratiroidectomía)¹¹. Para algunas series la prevalencia global de la hipercalcemia en paciente trasplantado renal funcionando oscilaría entre el 5-66%. La mayor resorción ósea y la mayor reabsorción tubular de calcio debido a la acción de la PTHi parecen ser los mecanismos principalmente implicados en esta hipercalcemia post-Tx¹¹.

Nuestros tres casos de CFX no tuvieron lesiones previas al trasplante renal. Uno de ellos requirió paratiroidectomía postrasplante para control de hipercalcemia, a pesar de lo cual desarrolló Calcifilaxis severa a los 5 meses post paratiroidectomía. La hiperfosfatemia se observó en un sólo paciente, hipercalcemia en dos pacientes, diabetes en dos pacientes, obesidad en uno y la hipoalbuminemia y el tratamiento esteroideo en los tres pacientes.

Los 3 pacientes presentaron enfermedad paratiroidea no resuelta en el momento del trasplante. Niveles de PTH menores a 100pg/ml (Pte n°1=PTH 2pg/ml; Pte n°2=62,3pg/ml) pueden ser indicativo de enfermedad ósea dinámica que es un factor de riesgo independiente para la calcificación vascular¹². La relación de los niveles elevados de PTH con la fisiopatología de la enfermedad está aún por establecerse¹³.

La hipercalcemia sostenida al año post trasplante y al momento de evento de CFX parecería estar en relación a la aparición de la enfermedad. Todos nuestros pacientes presentaron hipoalbuminemia, 2 pacientes eran diabéticos y un paciente además era obeso, recibía anticoagulación oral, presentó lesiones proximales y no respondió al tratamiento.

La obesidad se reportó como factor de riesgo de la calcifilaxis proximal. Se especula que los septos fibroelásticos que atraviesan la piel dando el andamiaje para las arteriolas de la dermis en los casos de obesidad, debido a la expansión del

compartimiento subcutáneo por tejido adiposo, aumentan su distensión y reducen el flujo de sangre en las ya calcificadas arterias del paciente en diálisis¹⁴.

Los 3 pacientes recibieron tiosulfato de sodio en dosis de 12,5-25gr (80 mililitros de Tiosulfato de sodio al 25 %) en un esquema trisemanal según los protocolos publicados para el tratamiento de los pacientes en diálisis. Es una sustancia soluble y dializa, por lo que se administra post-diálisis. Varios reportes informan sobre su eficacia y seguridad para el tratamiento de la CFX en diálisis¹⁵. Inhibe la precipitación de las sales de calcio y disuelve los depósitos cálcicos. No actúa sobre los niveles de Ca, P ni PTHi¹⁵⁻¹⁶. En nuestros pacientes mostró eficacia y seguridad.

Ante el diagnóstico de CFX debe proscribirse el uso de suplementos de calcio, baños de diálisis ricos en calcio y suplementos de vitamina D. Si bien el cinacalcet puede ser considerado parte del tratamiento en pacientes con calcifilaxis (disminuye el nivel de parathormona y actúa en los canales cálcicos), la paratiroidectomía es la indicación en el hiperparatiroidismo refractario. Se debe evitar la supresión excesiva de la paratiroides. Desde el punto de vista nutricional debe favorecerse un contenido energético proteico adecuado. Debe considerarse el riesgo beneficio de continuar con warfarina y con componentes de hierro en pacientes con calcifilaxis. Es importante identificar las lesiones características para un rápido diagnóstico y tratamiento que debe incluir curaciones intensivas de las úlceras, incluyendo el sistema Vacuum Assisted Closure (VAC)⁷ y eventualmente la cámara hiperbárica.

CONCLUSIONES

La calcifilaxis es una lesión por depósito de calcio, proliferación y trombosis de la microvasculatura con isquemia y necrosis tisular. Es más frecuente en los pacientes con IRCT en diálisis, pero puede presentarse en pacientes sin enfermedad renal.

En nuestra población de pacientes trasplantados renales y renopancreáticos, encontramos que la hipercalcemia sostenida al año post-Tx, la hipoalbuminemia, la asociación con diabetes mellitus y la disfunción glandular paratiroidea

estuvieron asociadas al desarrollo de calcifilaxis. La obesidad y el uso de warfarina se agregaron en un paciente que presentó lesiones dérmicas proximales que no respondieron al tratamiento.

La hipercalcemia sostenida luego del trasplante renal debe ser precozmente tratada y considerada como un factor de riesgo para CFX a pesar de la recuperación de la función renal.

Además del tratamiento energético de las lesiones y factores predisponentes, la administración de tiosulfato IV durante períodos prolongados en nuestros pacientes trasplantados renales, fue segura y eficaz para el control de las lesiones de CFX. La normalización de la función renal luego del trasplante renal fue insuficiente para evitar la progresión de la lesión microvascular subyacente en el momento del trasplante en pacientes con persistencia de factores predisponentes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Selye H, Gentile G, Prioreshi P. Cutaneous molt induced by calciphylaxis in the rat. *Science*. 1961;134(3493):1876-7.
- 2) 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(1):133-46.
- 3) Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):1139-43.
- 4) Picazo Sánchez M, Cuxart Pérez M, Sans Lorman R, Sardà Borroy C. Proximal calciphylaxis in a patient with liver and kidney transplantation. *Nefrología*. 2009;29(5):489-90.
- 5) Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery*. 1997;122(6):1083-9.
- 6) Bhat S, Hegde S, Bellovich K, El-Ghoroury M. Complete resolution of calciphylaxis after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):132-4.
- 7) Hanvesakul R, Silva MA, Hejmadi R, Mellor S, Ready AR, Cockwell P, et al. Calciphylaxis following kidney transplantation: a case report. *J Med Case Rep*.

2009;3:9297.

8) Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(7):978-82.

9) Rogers NM, Chang SH, Teubner DJ, Coates PT. Hyperbaric oxygen as effective adjuvant therapy in the treatment of distal calcific uraemic arteriopathy. *NDT Plus.* 2008;1(4):244-9

10) Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003;112(3):357-66.

11) Torregrosa JV, Barros X. Management of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia.* 2013;33(6):751-7.

12) London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, De Vernejoul MC. Arterial calcifications and

bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1943-51.

13) Girotto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2001;130(4):645-50.

14) Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciphylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):588-97.

15) Salanova Villanueva L, Sánchez González MC, Sánchez Tomero JA, Sanz P. Successful treatment with sodium thiosulfate for calcific uraemic arteriopathy. *Nefrologia.* 2011;31(3):366-8.

16) Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(6):1104-8.

Recibido en su forma original: 17 de noviembre de 2015

En su forma corregida: 11 de abril de 2016

Aceptación final: 18 de abril de 2016

Dra. Rita M. Fortunato, Dr. Pablo M. Raffaele

Unidad Renal, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires

E-mail: rfortuna@favaloro.org; praffaele@favaloro.org