



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIÓN BREVE

Calcifilaxis: factores de riesgo y hallazgos histológicos en una serie de casos de un hospital terciario



M.J. Sánchez-Pujol^{a,*}, A. Docampo Simón^a, F. Illán Gambín^b, M. Niveiro de Jaime^b
y M. Blanes Martínez^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Alicante, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Alicante, España

PALABRAS CLAVE

Calcifilaxis;
Factor de riesgo;
Insuficiencia renal;
Acenocumarol

Resumen En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la calcifilaxis, al haberse identificado nuevos factores de riesgo para su desarrollo, y hallazgos histológicos que podrían ser de ayuda al diagnóstico. Nuestro propósito al realizar este estudio ha sido revisar retrospectivamente los casos de calcifilaxis atendidos en nuestro hospital en los últimos 13 años, con especial atención a los aspectos más novedosos de esta patología. Se incluyó un total de 16 pacientes, 62,5% mujeres, con edad media de 67,9 años. Entre los factores asociados destacaron, aparte de la enfermedad renal avanzada (75%), los tratamientos relacionados con el metabolismo fosfocálcico (75%) y la anticoagulación (62,5%), en su mayoría con fármacos antagonistas de la vitamina K. En el estudio histológico se hallaron alteraciones en las fibras elásticas solo en un 25% de las biopsias. Once de los pacientes han fallecido, siendo la sepsis la primera causa de muerte.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Calciphylaxis;
Risk factors;
Renal insufficiency;
Acenocoumarol

Calciphylaxis: Risk Factors and Histologic Findings in a Case Series From a Tertiary Care Referral Hospital

Abstract Recent years have seen important advances in our understanding of calciphylaxis, especially regarding newly identified risk factors and histologic findings that may aid diagnosis. This retrospective study of cases of calciphylaxis treated in our hospital in the last 13 years focuses on newly revealed aspects of this disease. We describe 16 patients (62.5% women; mean age, 67.9 years). In addition to advanced kidney disease (in 75% of our patients), other factors associated with the presence of calciphylaxis were a history of treatments related to

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjsanchezpujol@gmail.com (M.J. Sánchez-Pujol).

phosphorus and calcium metabolism (75%) and anticoagulation (62.5%), usually with vitamin-K antagonists. Histology showed alterations in elastic fibers in only 25% of the biopsy specimens. Eleven of the patients died: sepsis was most often the cause.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La calcifilaxis es una vasculopatía infrecuente caracterizada por la isquemia y la necrosis cutánea debida a la calcificación de la pared de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre. Clásicamente ha sido descrita en pacientes con insuficiencia renal (IR) en estadio terminal, aunque puede afectar también a pacientes con función renal normal en presencia de otros factores de riesgo¹.

Su compleja etiopatogenia está aún por elucidar, y en ella se ha implicado la interacción entre los distintos promotores e inhibidores de la calcificación. En los últimos años se ha involucrado a la proteína G1a de la matriz extracelular, un potente inhibidor de la calcificación vascular cuya acción requiere una carboxilación dependiente de la vitamina K. De este modo, los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K podrían interferir en su acción, potenciando el proceso de calcificación²⁻⁵. Por otro lado, la presencia de niveles de hormona paratiroidea (PTH) por debajo de los recomendados en el 45% de los casos de calcifilaxis sugeriría una sobreutilización de los suplementos de calcio y vitamina D en esta población, favoreciendo la enfermedad ósea adinámica y las calcificaciones extraóseas⁶.

La sospecha de calcifilaxis es clínica, al observar lesiones cutáneas ulceronecroticas en un paciente con factores de riesgo¹. La biopsia cutánea continúa siendo el «gold standard» diagnóstico, pero se debate su papel debido a los riesgos asociados⁷⁻⁹. Los hallazgos histológicos incluyen el depósito de calcio en la capa media de la pared vascular, la hiperplasia/fibrosis de la capa íntima arteriolar, y la trombosis en los pequeños vasos dérmicos e hipodérmicos. De forma más reciente, algunos estudios han descrito cambios similares al pseudoxantoma elástico (PXE) —consistentes en la fragmentación y calcificación de las fibras elásticas que adquieren una coloración basófila— en hasta el 50% de las biopsias de calcifilaxis, pudiendo resultar este hallazgo de ayuda para el diagnóstico en aquellos casos en los que la calcificación vascular no resulta fácil de identificar¹⁰⁻¹². *Para explicar dichos cambios se ha propuesto que las alteraciones del metabolismo cálcico podrían causar la calcificación de las fibras elásticas, y su posterior fragmentación, aunque indudablemente deben existir otros factores todavía por determinar que expliquen la inconstancia de los cambios similares al pseudoxantoma elástico en las biopsias de calcifilaxis.* Además, es preciso ser cautos, puesto que estos cambios también han sido comunicados en otras patologías, como en la dermatitis de estasis, la gangrena y en diversas enfermedades granulomatosas o del tejido adiposo¹¹.

En este trabajo describimos las características epidemiológicas, clínicas —con especial atención a factores de riesgo tales como la anticoagulación— e histopatológicas —incluyendo el estudio de las alteraciones en las fibras elásticas, recientemente descritas como un hallazgo adicional—

de los pacientes con calcifilaxis atendidos en el servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

Métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de calcifilaxis atendidos en el servicio de Dermatología del HGUA en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2019. Los datos fueron obtenidos a partir de la revisión de las historias clínicas, y de todas las biopsias. Además, se realizó en todas ellas la tinción con orceína para poner de manifiesto la presencia de alteraciones en las fibras elásticas. El diagnóstico de calcifilaxis se realizó mediante el examen histológico de las biopsias cutáneas, al observar la presencia de calcificación en la pared media de los vasos de la dermis, en un contexto clínico compatible. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital y cumple con el código ético de la OMS (Declaración de Helsinki) sobre experimentos con humanos.

Resultados

En el periodo de tiempo que comprendía el estudio se diagnosticaron un total de 16 pacientes con calcifilaxis, siendo un 62,5% mujeres, con una edad media de 67,9 años ([tabla 1](#)). Todas las lesiones se localizaron en los muslos o en las piernas. Las comorbilidades de los pacientes se recogen en la [tabla 1](#), destacando que la mayoría de los pacientes presentaban IR (n = 12), y/o recibían anticoagulación (n = 10), principalmente con antagonistas de la vitamina K.

La edad media al diagnóstico de la IR fue de 61 años, sin embargo, en 3 ocasiones este diagnóstico se hizo pocas semanas previas al inicio de las lesiones cutáneas de calcifilaxis. Las causas de enfermedad renal se resumen en la [tabla 2](#), siendo la más frecuente la nefropatía diabética. De los 4 pacientes con función renal normal, 3 presentaban como factor de riesgo la anticoagulación con acenocumamol por la presencia de fibrilación auricular, una de ellas era además monorrena aunque sin repercusión en su filtrado glomerular. Una paciente sin IR y no anticoagulada presentaba como comorbilidad un importante trastorno del metabolismo fosfocálcico que había requerido ingreso por hipocalcemia, hipomagnesemia y déficit de vitamina D sintomáticos, y una neoplasia de endometrio.

La [tabla 2](#) recoge las características clínicas de los pacientes, los tratamientos que recibían previamente al desarrollo de calcifilaxis y los hallazgos histológicos. Doce pacientes (75%) recibían tratamientos en relación con el metabolismo fosfocálcico —la mayoría, suplementos de calcio o vitamina D—. Respecto a los hallazgos histológicos,

Tabla 1 Pacientes con calcifilaxis

	Caso	Sexo	Edad (años)	AC	Comorbilidades				Número total de factores de riesgo ^a	Cambios similares al PXE
					DM	Enf. cardiovascular	Hiper-PTH	Otros		
Pacientes con insuficiencia renal	1	M	66	Sí	Sí	HTA	Sí	Cáncer de mama	7	No
	2	M	68	No	Sí	HTA, IC	Sí	Síndrome Charles Bonnet	6	Sí
	3	V	53	No	No	No	No	Mieloma múltiple	3	No
	4	V	63	Sí	No	Insuficiencia venosa crónica	No	Fibrosis retroperitoneal	3	No
	5	M	72	Sí	Sí	FA, ictus lacunar	Sí	Polineuritis, enfermedad de Crohn, cáncer de próstata	9	No
	6	V	62	Sí	Sí	HTA, FA, miocardiopatía hipertensiva	Sí	Obesidad mórbida, hiperuricemia	6	No
	7	V	68	Sí	Sí	HTA, miocardiopatía dilatada, insuficiencia mitral, FA, prótesis valvular, marcapasos aterosclerosis aortoiliaca	No	Dislipemia	5	No
	8	V	56	No	Sí	HTA, infarto lacunar talámico, insuficiencia venosa crónica	No	Alcoholismo, dislipemia, obesidad mórbida	5	No
	9	M	82	Sí	No	No	No	Bocio, tirotoxicosis por lenalidomida, poliartritis	6	Sí
	10	M	64	Sí	Sí	Trombosis yugular	No	Mieloma múltiple Retinopatía, homocisteinemia	5	No

Tabla 1 (continuación)

	Caso	Sexo	Edad (años)	AC	Comorbilidades				Número total de factores de riesgo ^a	Cambios similares al PXE
					DM	Enf. cardiovascular	Hiper-PTH	Otros		
Pacientes con función renal normal	11	V	66	Sí	No	FA, ictus	No	-	3	No
	12	M	85	No	No	No	No	-	-	No
	13	M	74	Sí	Sí	Sí	FA, TEP crónico	No	Monorrena nefrectomizada	No
	14	M	79	Sí	Sí	Sí	HTA, FA, cardiopatía isquémica, estenosis aórtica	No	-	Sí
	15	M	66	No	No	No	Estenosis aórtica	No	Hipocalcemia con tetania, hipomagnesemia, déficit vitamina D, poliartritis crónica seronegativa, neoplasia de endometrio	Sí
	16	M	81	Sí	No	No	HTA, FA, IAM, marcapasos	No	Dislipemia, artritis por pirofosfatos	No

AC: anticoagulación; DM: diabetes mellitus; Enf.: enfermedad; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; PTH: hormona paratiroidea; PXE: pseudoxantoma elástico; TEP: tromboembolismo pulmonar.

^a Se consideraron factores de riesgo para el desarrollo de calcifilaxis la insuficiencia renal, las alteraciones en los niveles séricos de calcio y fosfato inorgánico, el sexo femenino, la presencia de otras comorbilidades tales como la obesidad, la diabetes mellitus, las enfermedades hepáticas, las enfermedades autoinmunitarias, las neoplasias metastásicas, la malnutrición, la hipoalbuminemia, la pérdida rápida de peso, la hipotensión, el déficit de vitamina K, o las trombofilias; así como el tratamiento con calcio, la vitamina D, los antagonistas de la vitamina K, el hierro, los corticoides, la albúmina, o la eritropoyetina¹.

Tabla 2 Características epidemiológicas, clínicas, analíticas e histológicas de los pacientes con calcifilaxis

Mujeres, n (%)	10 (62,5%)
Edad media, años	67,9
Obesidad mórbida, n (%)	3 (18,8%)
Paratiroidectomía, n (%)	3 (18,8%)
Función renal, n (%)	
FG > 60 ml/min	4 (25%)
IRC estadio 4	2 (12,5%)
IRC estadio 5	4 (25%)
IRC en hemodiálisis	5 (31,3%)
IRC en diálisis peritoneal	1 (6,3%)
Etiología insuficiencia renal, n (%)	
Nefropatía diabética	4 (25%)
Nefroangioesclerosis	2 (12,5%)
Mieloma múltiple	2 (12,5%)
Nefropatía mesangial IgA	1 (6,3%)
Fibrosis retroperitoneal idiopática	1 (6,3%)
Nefropatía cambios mínimos	1 (6,3%)
Etiología no filiada	1 (6,3%)
Tratamiento metabolismo fosfocálcico, n (%)	12 (75%)
Quelante fósforo	4 (25%)
Calcio	7 (43,8%)
Vitamina D	7 (43,8%)
Otros (bifosfonato, denosumab, cinacalcet)	3 (18,8%)
Anticoagulación, n (%)	10 (62,5%)
Acenocumarol	8 (50%)
Warfarina	1 (6,3%)
HBPM	1 (6,3%)
Tratamiento crónico con corticoides, n (%)	2 (12,5%)
Hallazgos séricos al diagnóstico, n (%)	
Hipercalcemia -corregida por albúmina-	1 (6,3%)
Hiperfosfatemia	9 (56,3%)
Hipoalbuminemia	10 (62,5%)
Hallazgos histológicos, n (%)	
Calcificación capa media arteriolas	16 (100%)
Hallazgos similares al PXE	4 (25%)
Fallecimiento, n (%)	11 (68,8%)
Causa de la muerte, n (%)	
Sepsis	6 (37,5%)
Insuficiencia respiratoria	1 (6,3%)
Hemoptisis	1 (6,3%)
Mieloma múltiple	1 (6,3%)
Brote de enfermedad de Crohn	1 (6,3%)
Otros	1 (6,3%)

FG: filtrado glomerular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; PXE: pseudoxantoma elasticum.

Hipercalcemia: calcio sérico corregido por albúmina > 10,4 mg/dL.

Hiperfosfatemia: fosfato sérico > 4,5 mg/dL.

Hipoalbuminemia: albúmina sérica < 3,5 g/dL.

IRC estadio 4: FG < 30 ml/min.

IRC estadio 5: FG < 15 ml/min.

todos los casos presentaban calcificaciones en la pared vascular, pero solo en 4 de las biopsias encontramos alteraciones en las fibras elásticas, concretamente cambios similares al PXE. Once pacientes (68,8%) fallecieron tras el diagnóstico de calcifilaxis, en un periodo variable de tiempo entre un mes y 5 años, siendo la sepsis la causa más frecuente.

En todos los casos, los pacientes recibieron tratamiento de soporte así como intensificación de la diálisis si precisaba. Del mismo modo, se realizaba la corrección de los factores de riesgo en la medida de lo posible (alteraciones fosfocálcicas, suspensión de antagonistas de la vitamina K...). En los últimos años, hemos comenzado el tratamiento tóxico con tiosulfato sódico al 25% en base beeler, pero no se ha podido realizar un seguimiento prolongado de los pacientes en los que ha sido empleado debido a que han fallecido.

Discusión

Las características clínicas de los pacientes de este estudio son acordes con las descritas en la literatura revisada^{4,6,13-18}, con un predominio de pacientes mujeres en la séptima década de la vida, lesiones localizadas en miembros inferiores, IR avanzada y una elevada mortalidad. No obstante, ningún paciente de nuestra serie ha fallecido por enfermedad cardiovascular, una importante causa de muerte reflejada en la literatura.

Hemos observado que 4 de nuestros pacientes con calcifilaxis presentaban una función renal normal, y en otros 3, el diagnóstico de IR se realizó pocas semanas antes de la aparición de las lesiones cutáneas. Es importante, por tanto, considerar también el diagnóstico de calcifilaxis en presencia de función renal normal ante la aparición de lesiones clínicas típicas cuando existen otros factores de riesgo.

Otro hallazgo a destacar es el hecho de que más de la mitad de los pacientes de nuestra serie recibían anticoagulación (62,5%), superando las tasas descritas en otros estudios (25-40%)²⁻⁵, y siendo acenocumarol el fármaco más común. En el mundo anglosajón la warfarina es el anticoagulante antagonista de la vitamina K más empleado, y por ello el que se ha asociado con más frecuencia a la aparición de calcifilaxis, mientras que en España el acenocumarol es el más extendido entre la población general y en muchos pacientes con enfermedad renal terminal. Recientemente se ha descrito en los pacientes con IR el uso eficaz y seguro de apixabán, un inhibidor oral selectivo del factor Xa de la coagulación, sin efecto antagonista de la vitamina K y sin mostrar por tanto asociación con el desarrollo de calcifilaxis¹⁹. Por este motivo, se debería considerar el uso preferente de este anticoagulante en los pacientes nefrópatas con otros factores de riesgo para el desarrollo de calcifilaxis. Además, se está evaluando el uso de suplementos de vitamina K como medida profiláctica en estos pacientes²⁰.

En relación con otros fármacos, el 75% de los pacientes de nuestra serie recibían tratamientos para el metabolismo fosfocálcico, predominando la suplementación de calcio y vitamina D. En este sentido, considerando los datos observados en nuestro trabajo y la revisión de la literatura realizada, nos gustaría insistir en la necesidad de monitorizar estrechamente a los pacientes dializados que reciben

suplementaciones, para no suprimir en exceso la producción de PTH, ya que esto podría inducir la calcificación extraósea⁶.

Respecto a la revisión de las biopsias y la tinción con orceína para detectar la presencia de alteraciones en las fibras elásticas, solo observamos cambios similares al PXE en 4 pacientes, lo que representa un 25% de las biopsias, un porcentaje menor que el observado en otros estudios, en los que se ha descrito en más de la mitad^{10,12}. Este hallazgo histológico que parecía tan prometedor para llegar al diagnóstico de calcifilaxis en casos poco expresivos probablemente es inespecífico, y como se ha demostrado en otros trabajos puede aparecer en otras patologías granulomatosas o del tejido adiposo subcutáneo¹¹.

Como limitaciones de nuestro estudio, señalaremos que los datos han sido obtenidos a partir de la revisión de historias clínicas de manera retrospectiva, siendo posible algún sesgo por este motivo. Se trata además de una muestra de tamaño reducido, por lo que las observaciones realizadas a partir de la misma harían necesaria su confirmación en estudios adicionales. Sin embargo, es preciso recordar que la calcifilaxis es una patología poco frecuente, y esta es la serie más amplia publicada de forma reciente en nuestro medio.

En conclusión, la calcifilaxis es una entidad poco frecuente, que implica un mal pronóstico para el paciente y un alto riesgo de mortalidad a corto plazo. En nuestro trabajo coincidimos con otras series publicadas en los factores de riesgo descritos, fundamentalmente la IR, pero destacamos la asociación con el acenocumarol. Es importante por tanto la precaución en la prescripción de anticoagulantes antagonistas de la vitamina K así como la suplementación de calcio y vitamina D en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de calcifilaxis. Respecto al estudio histológico, queremos destacar que las alteraciones en las fibras elásticas no han resultado ser en nuestra serie un hallazgo sensible para el diagnóstico de calcifilaxis. La recogida de datos en registros amplios, tales como el European Calciphylaxis Network o el Partners Calciphylaxis Biobank, permitirá en el futuro un mejor conocimiento de esta entidad.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018;378:1704–14, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1505292>.
- Del Pozo J, Chouchiño T, Martínez W, García C, Doval L, Yebra MT, et al. Calciphylaxis in a patient with normal levels of calcium, phosphorus, parathormone and renal function. *Actas Dermosifiliogr*. 2000;91:75–80.
- Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y, et al. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1580–4, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr658>.
- Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:3421–9, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015091065>.
- Galloway PAG, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron*. 2015;129:197–201, <http://dx.doi.org/10.1159/000371449>.
- Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbiel J, Specht P, et al. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): Data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:126–32, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv438>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.034>.
- Sreedhar A, Sheikh HA, Scagliotti CJ, Nair R. Advanced-stage calciphylaxis: Think before you punch. *Cleve Clin J Med*. 2018;83:562–4, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.83a.15103>.
- Brewster UC. Dermatological disease in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:331–44, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.09.024>.
- Penn LA, Brinster N. Calciphylaxis with pseudoxanthoma elasticum-like changes: A case series. *J Cutan Pathol*. 2018;45:118–21, <http://dx.doi.org/10.1111/cup.13075>.
- McMullen ER, Harms PW, Lowe L, Fullen DR, Chan MP. Clinicopathologic features and calcium deposition patterns in calciphylaxis: comparison with gangrene, peripheral artery disease, chronic stasis, and thrombotic vasculopathy. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:1273–81, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000001302>.
- Chen EL, Altman I, Braniecki M. A helpful clue to calciphylaxis: subcutaneous pseudoxanthoma elasticum-like changes. *Am J Dermatopathol*. 2020;42:521–3, <http://dx.doi.org/10.1097/dad.0000000000001577>.
- Nigwekar SU, Solid CA, Ankers E, Malhotra R, Eggert W, Turchin A, et al. Quantifying a rare disease in administrative data: the example of calciphylaxis. *J Gen Intern Med*. 2014;29:5724–31, <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-014-2910-1>.
- Hayashi M. Calciphylaxis: Diagnosis and clinical features. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17:498–503, <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-013-0782-z>.
- Gómez E, Vicente FJ, Álvarez JG, Naz E, Palencia SI, Pinedo F, et al. Calciphylaxis in dialyzed patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:178–82.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.06.001>.
- Gaisne R, Péré M, Menoyo V, Hourmant M, Larmet-Burgeot D. Calciphylaxis epidemiology, risk factors, treatment and survival among French chronic kidney disease patients: A case-control study. *BMC Nephrol*. 2020;21:63, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-020-01722-y>.
- Ruderman I, Toussaint ND, Hawley CM, Krishnasamy R, Pedagogos E, Lioufas N, et al. The Australian Calciphylaxis Registry: reporting clinical features and outcomes of patients with calciphylaxis. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:649–56, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz256>.
- Garza-Mayers AC, Shah R, Sykes DB, Nigwekar SU, Kroshinsky D. The successful use of apixaban in dialysis patients with calciphylaxis who require anticoagulation: a retrospective analysis. *Am J Nephrol*. 2018;48:168–71, <http://dx.doi.org/10.1159/000491881>.
- Cozzolino M, Mangano M, Galassi A, Ciceri P, Messa P, Nigwekar S. Vitamin K in chronic kidney disease. *Nutrients*. 2019;11:168, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11010168>.