



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD
“ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



**“FACTORES DE RIESGO, MANIFESTACIONES CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON *VERSUS* SIN ARTERIOLOPATIA URÉMICA
CALCIFICANTE”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JORGE HURTADO DÍAZ

ASESORES DE TESIS:

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

DRA. MARÍA JUANA PÉREZ LÓPEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESUS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

DR. JORGE HURTADO DÍAZ
Residente de 4° año de Medicina Interna
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

No. DEFINITIVO DE PROTOCOLO: R-2018-3501-122

ÍNDICE

	Página
I. Introducción.....	6
II. Materia y métodos	10
III. Resultados.....	12
IV. Discusión.....	23
V. Conclusiones.....	28
VI. Referencias.....	29

RESUMEN

Antecedentes: La arteriopatía urémica calcificante (AUC); entidad rara, grave y de alta mortalidad con prevalencia del 1- 4%. La edad del paciente y duración de la diálisis se han relacionado con un mayor riesgo de AUC. No todos los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en diálisis desarrollan calcifilaxis. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo, manifestaciones clínicas, bioquímicas y tratamiento en pacientes con AUC en un hospital de tercer nivel. **Material y métodos:** Diseño casos y controles. Se evaluaron 20 paciente y 40 controles. **Resultados:** Los factores de riesgo para AUC fueron: hipoalbuminemia z-score= -3,9(95% IC, -1.127- -0.373) p-valor=0.000 y niveles elevados de PTH z-score= -2-07 (95% IC, -1046.121- -28.813) p-valor=0.038. Se encontró asociación estadística con hipertensión arterial sistémica $\chi^2=13.92$ ($p=0.00$) e hiperparatiroidismo secundario $\chi^2=24.20$ ($p=0.00$). La AUC se presentó en hombres de la cuarta década de la vida, con cualquier modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal después de un periodo de 30 meses. **Conclusiones:** Los factores de riesgo para AUC fueron: hipoalbuminemia y niveles elevados de PTH. Se encontró asociación con hipertensión arterial sistémica e hiperparatiroidismo secundario, fue independiente a la etiología de la enfermedad renal crónica. La lesión cutánea predominante fue periférica, en piernas, ulcerada, dolorosa y no infectada.

Palabras clave: Enfermedad Renal, Calcifilaxis, Factores de Riesgo

SUMMARY

Background: Uremic calcific arteriopathy (UCA); rare, severe entity with high mortality with a prevalence of 1-4%. The patient's age and duration of dialysis have been linked to an increased risk of AUC. Not all patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis develop calciphylaxis. **Objective:** To determine the risk factors, clinical and biochemical manifestations and treatment in patients with UCA in a third level hospital. **Material and methods:** A case and controls study design. Twenty patients and 40 controls were evaluated. **Results:** The risk factors for UCA were: hypoalbuminemia z-score = -3.9 (95% CI, -1.127- -0.373) p-value = 0.000 and high PTH levels z-score = -2.07 (95 % IC, -1046.121- -28.813) p-value = 0.038. Statistical association was found with systemic arterial hypertension $\chi^2 = 13.92$ ($p = 0.00$) and secondary hyperparathyroidism $\chi^2 = 24.20$ ($p = 0.00$). **Conclusions:** The UCA was presented in men of the fourth decade of life, with any modality of renal function substitution treatment after a period of 30 months. The risk factors for UCA were hypoalbuminemia and high levels of PTH. There was an association with systemic hypertension and secondary hyperparathyroidism, which was independent of the etiology of chronic kidney disease. The predominant skin lesion was peripheral, in the legs, ulcerated, painful and not infected.

Keywords: Kidney Disease, Calciphylaxis, Risk Factors

INTRODUCCIÓN

En la insuficiencia renal crónica, la alteración en la producción de la vitamina D provoca una menor absorción de calcio en el intestino y, en consecuencia, una hipocalcemia; estas concentraciones de calcio sérico disminuidas estimulan la producción de PTH y provocan un hiperparatiroidismo secundario, que acentúa la resorción ósea para compensar los valores bajos de calcemia. Sin embargo, la mayor resorción ósea origina una hiperfosfatemia que puede verse agravada por la disminución del aclaramiento renal de fosfatos que existe en la insuficiencia renal crónica. Todas estas alteraciones del metabolismo fosfocálcico pueden promover calcificaciones metastásicas, las cuales son más frecuentes si se encuentra elevado el producto Ca-P. La elevación de la PTH está asociada a dolor de huesos, incidencia de fractura, función muscular, cardiovascular enfermedad, función sexual, hematopoyesis, inmune función, prurito y calcifilaxia, todos los cuales pueden influir en la duración y la calidad de vida. ^{1,2}

La calcifilaxis, también denominada arteriopatía urémica calcificante; es una entidad poco común, aunque grave y con elevada mortalidad. Tiene una prevalencia que oscila entre el 1 y el 4% de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La calcifilaxis, ha sido reportada en todo el mundo, con una incidencia anualizada estimada de 35 casos por cada 10,000 pacientes sometidos a hemodiálisis. ^{1,3}

La edad del paciente y la duración de la diálisis se han relacionado con un mayor riesgo de calcificación vascular. Sin embargo, no todos los pacientes con ERC en diálisis continúan desarrollando calcificación vascular a pesar de estar aparentemente expuestos a los mismos factores de riesgo. ³

A los factores de riesgo tradicionales del metabolismo mineral óseo como es el hiperparatiroidismo secundario, la hipercalcemia e hiperfosfatemia, se han ido sumando otros, como son el sexo femenino asociado a obesidad, relación que se ha tratado de explicar por el mayor depósito de grasa en el tejido subcutáneo que existe en las mujeres, aunque podrían existir otros factores, la diabetes, el trauma local, la hipoalbuminemia, estados de hipercoagulabilidad, la exposición a vitamina D activa, quelantes cálcicos,

corticoesteroides y antagonistas de la vitamina K, concretamente la Warfarina; se han asociado a mayor riesgo de presentar la enfermedad. ³⁻⁶

Con todas estas consideraciones, podemos dibujar un fenotipo del paciente con arteriopatía urémica calcificante al que debemos prestar especial interés. Sin embargo, a pesar de que el perfil del paciente con arteriopatía urémica calcificante pareciera ya estar definido, los reportes dentro de la literatura mencionan que la mayoría de los pacientes con uno o incluso múltiples factores de riesgo no desarrollan calcifilaxis, por lo que el evento que gatilla la secuencia de fenómenos que finalmente terminan en la aparición de la arteriopatía urémica calcificante aún no se ha dilucidado. ^{2-4,7,8}

La participación predominante del tejido adiposo de áreas como el abdomen y los muslos, sugieren un papel de los adipocitos en la patogenia de la calcifilaxis, por lo que se ha postulado que los adipocitos maduros expuestos a altos niveles de fosfato se calcifican y unidireccionalmente inducen calcificación de células vasculares de músculo liso, probablemente a través del lanzamiento de adipocinas, siendo el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) la adipocina principal que potencia la calcificación a través de la proteína morfogenética ósea 4 (BMP- 4). ^{1,3,7,9.}

El dolor puede preceder a la aparición de lesiones cutáneas, éste puede fluctuar en intensidad, sin embargo, lo más habitual es que sea severo durante todo el transcurso de la enfermedad. Debido a que una arteriola suministra un área cónica de microvasculatura de 1 a 3 cm en forma de embudo, con frecuencia hay áreas de eritema reticulado y livedo. Los pacientes suelen tener múltiples lesiones bilaterales, induradas, en placas o nódulos, transformándose rápidamente en úlceras necróticas y maloliente. ^{3,7}

El pronóstico de esta enfermedad es nefasto, pues presenta una mortalidad de hasta el 60-80. Aproximadamente el 50% de los pacientes están postrados en cama o en silla de ruedas, y más del 70% requieren hospitalización para úlceras severas. La sepsis que se origina a partir de las heridas resultantes es considerada la causa más común de muerte. ^{1,3,7}

La calcifilaxis se puede clasificar como urémica (en pacientes con enfermedad renal crónica) o como no urémica (en pacientes con función renal normal o etapas más

tempranas de la enfermedad renal crónica). Otra clasificación es, en relación a su topografía; como central o periférica. Las lesiones también pueden ser ulceradas o no ulceradas. ⁷

Las lesiones son similares entre pacientes con o sin enfermedad renal; sin embargo, 70 a 80% de las lesiones en pacientes con enfermedad renal crónica tienen una distribución central, en comparación con aproximadamente el 50% de lesiones en pacientes que no tienen enfermedad renal crónica. Pacientes con lesiones centrales son más propensas a tener un alto índice de masa corporal que los pacientes sin lesiones centrales, además son más comunes en mujeres y secundariamente tienen un mayor riesgo de muerte. ^{1,3,7}

Elevaciones en el calcio o fosfato sérico no son específicos un análisis reciente de datos del Registro de arteriopatía urémica calcificante alemán mostró que el 86% de los pacientes dependientes de diálisis con la calcifilaxia tenía niveles de calcio sérico normal o bajo y 40% tenía niveles séricos de fosfato bajo o normales. ¹

La biopsia de piel es el método estándar para la confirmación de arteriopatía urémica calcificante clínicamente sospechada; sin embargo, su papel en la práctica se debate, dado el riesgo de provocar úlceras nuevas que no cicatrizan e infección. ⁴ Una biopsia no es necesaria para un paciente con ERC y la presentación clásica de una úlcera necrótica dolorosa cubierta con una escara negra. Si la lesión se encuentra en una región acrales, en pene o en lesiones infectadas, la biopsia se contraíndica. ¹

La histología muestra un depósito de calcio en la capa media de arterias de pequeño y mediano calibre de la dermis y tejido subcutáneo, que puede estar acompañado de hiperplasia de la íntima, fibrosis, trombosis, calcificación extravascular e infiltrado inflamatorio en tejido subcutáneo, predominantemente lobulillar. ¹

Aunque no existe una terapia aprobada para la calcifilaxis, varios enfoques pueden ser efectivos, sin embargo, la evidencia en apoyo de estos enfoques proviene de estudios observacionales no controlados y reportes de casos o series pequeñas de casos, lo que ha limitado la validez y estandarización del tratamiento. Sin embargo, el empleo del tratamiento multidisciplinar en los últimos años ha conseguido que la supervivencia haya aumentado en estos pacientes. ^{1,3,7,10-12}

Uno de los pilares del tratamiento óptimo es el alivio adecuado del dolor, situación que puede ser un desafío porque el dolor puede ser insensible a dosis altas de opioides, y la toxicidad por opioides se puede presentar. ^{3,12,13}

El cuidado de la herida implica el uso de agentes enzimáticos desbridantes, hidrocoloides o apósitos de hidrogel, evitando traumatismos o manipulación excesiva. Las inyecciones deben rotarse para minimizar la repetición de trauma en un mismo lugar. No hay indicación para el uso profiláctico de antibióticos y éstos deberán utilizarse según sea necesario. El desbridamiento quirúrgico es controvertido debido a un mayor riesgo de sepsis y empeoramiento dolor, sin embargo, algunos estudios retrospectivos han sugerido una mejor supervivencia entre los pacientes que se sometió a desbridamiento quirúrgico. ¹³

Se recomienda suspender los quelantes cálcicos y en su lugar utilizar quelantes no cálcicos (Sevelamer), Cinacalcet que reduce la PTH, el calcio y el fósforo en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario), Tiosulfato sódico (antioxidante y antiinflamatorio que moviliza los depósitos cálcicos de los vasos) y Bifosfonatos (inhibidores de la formación de calcificaciones ectópicas con efecto antiinflamatorio). ^{3,5,6}

En pacientes con ESRD, aumentar la longitud o la frecuencia de las sesiones de diálisis con baño bajo en calcio puede acelerar curación de heridas. Existe controversia respecto al empleo de cámara hiperbárica (podría ser beneficiosa en lesiones distales). Una completa resolución de la arteriopatía urémica calcificante en pacientes con enfermedad renal terminal se ha logrado con el trasplante renal. ^{3,14,15.}

Por lo que el objetivo de este trabajo es determinar los factores de riesgo, manifestaciones clínicas, bioquímicas y tratamiento en pacientes con AUC del hospital de especialidades del CMN La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo, de casos y controles. Se evaluaron un total de 2,637 expedientes electrónicos correspondientes a los servicios de medicina interna, nefrología, unidad de hemodiálisis, unidad de trasplante renal y angiología entre diciembre de 2013 y marzo de 2019 en busca de pacientes con diagnóstico de arteriopatía urémica calcificante (AUC). Se evaluaron 20 paciente y 2 se excluyeron con un total de 40 controles. Los criterios de inclusión fueron: Pacientes mayores de 18 años, diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica KDIGO V, de cualquier etiología y en tratamiento sustitutivo de la función renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante renal), diagnóstico clínico y/o histopatológico de AUC y contar con determinación bioquímica del metabolismo mineral óseo y albúmina sérica. De esta misma población se seleccionaron 2 controles por cada caso (n=40) y se emparejaron de acuerdo con la edad, sexo, y tiempo total de tratamiento sustitutivo de la función renal, además de cumplir con los criterios de inclusión. Los criterios de exclusión fueron: Enfermedad Renal Crónica KDIGO I – IV y pacientes con diagnóstico de hepatopatía. Los criterios de eliminación fueron: No encontrar el expediente clínico, no contar con información sobre parámetros clínicos y bioquímicos y no contar con información sobre el desenlace de la enfermedad

Se analizaron los siguientes datos: edad, sexo, modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante renal), tiempo total de tratamiento sustitutivo de la función renal, etiología de la enfermedad renal crónica, factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo), parámetros del metabolismo mineral óseo (PTH, calcio, albumina, calcio corregido por albumina, producto calcio/fósforo y fosfatasa alcalina), presencia de hiperparatiroidismo secundario y presencia de tumores pardos. En relación con las lesiones cutáneas por AUC se analizaron sus características clínicas (ulcerada/ no ulcerada, proximal/ distal, central/periférica, prurito/dolor), hallazgos histopatológicos en caso de contar con biopsia, evolución de las lesiones, seguimiento, supervivencia y asociación a sepsis.

En el análisis estadístico, las variables cualitativas se presentaron como porcentajes y las cuantitativas en media y desviación estándar. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó odds ratio, con un intervalo de confianza del 95%. Se utilizó el estadístico de chi cuadrado como prueba de contraste de hipótesis. Para la comparación de variables cuantitativas (comparación de dos medias) se utilizó el z-score. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos valores con un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó mediante el programa para análisis epidemiológicos de datos tabulados. Versión 3.1 (Epidat). Los resultados se representan en gráficas y tablas.

RESULTADOS

Se evaluaron 20 paciente con AUC y 40 controles. En la **tabla 1** se resumen las **características generales de la población** y se muestra los resultados de la comparación de medias entre el grupo control y grupo de los casos. En relación con las características generales de la población se identificó que en el grupo control el 75% de los pacientes (n=15) correspondió al **sexo** masculino en tanto que el 25% restante (n=5) fueron mujeres. En el grupo de los casos se parearon en total 30 hombres (75%) y 10 mujeres (25%). La **edad media** en el grupo de los casos fue 35.05 ± 11.14 años (20-61) y en el grupo control fue de 33.95 ± 9.20 años (22-58).

Al momento del diagnóstico en el grupo de los casos, el 50% de los pacientes (n=10) se encontraba en **tratamiento** con diálisis peritoneal (DP) y el 50% restante (n=10) en hemodiálisis (HD). No se identificó ninguno paciente con trasplante renal. En el grupo de los controles el 17.5% (n=7) y el 82.5% (n=33) correspondieron a DP y HD respectivamente. No se identificaron pacientes con trasplante renal. En ambos grupos se calculó la media en relación con el tiempo total de tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR). En el grupo de los casos fue de 7.99 ± 4.62 años (1-17) y para el grupo de los controles fue de 7.62 ± 4.43 (1-16). Para determinar si la diferencia de medias entre los dos grupos era estadísticamente significativa se realizó una comparación de dos medias para muestras mayores a N=30 a través del estadístico z-score.

Para la variable **edad media** se obtuvo un z-score de 0.381 [(95% IC, -4.55-6.75), p-valor=0.703, $z\alpha/2= 1.96$]; por lo que se concluye que no hay diferencia significativa en ambos grupos. En el caso de **modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal** para la variable DP se obtuvo un z-score de 1.535 [(95% IC, -0.549-4.521) p-valor= 0.124, $z\alpha/2= 1.96$] y para a la variable HD un z-score de -0.113 [(95% IC, -3.012-2.685) p-valor= 0.910, $z\alpha/2= 1.96$], concluyendo que no hay diferencia entre el tiempo de diálisis peritoneal ni de hemodiálisis entre el grupo de los casos y el grupo control. De igual forma no se encontró diferencia significativa en el **tiempo total de tratamiento sustitutivo de la función renal** entre ambos grupos.

TABLA 1. Características generales de la población y comparación de medias entre el grupo control y grupo de los casos.

	Casos (N=20)	Controles (N=40)	Comparación de medias con z-score				
			Media ± DE (min-máx.) o [%]	Media ± DE (min-máx.) o [%]	z-score	(95% IC)	*p
Sexo							
Hombre	15 [75%]	30 [75%]	--	--	--		
Mujer	5 [25%]	10 [25%]					
Edad	35.05 ± 11.14 años (20-61)	33.95 ± 9.20 años (22-58)	0.38	4.55-6.75	0.703		
Tiempo total de TSFR	7.99 ± 4.62 años (1-17)	7.62 ± 4.43 años (1-16)	0.29	2.08-2.81	0.770		
Tiempo de la última modalidad de TSFR							
Diálisis Peritoneal	5.7 ± 2.71 años	3.71 ± 2.56 años	--	--	--		
Hemodiálisis	5.2 ± 4.21 años	5.36 ± 3.34 años	--	--	--		
Modalidad de TSFR al momento del diagnóstico							
Diálisis Peritoneal	10 [50%]	7 [17.5%]	1.53	0.54-4.52	0.124		
Hemodiálisis	10 [50%]	33 [82.5%]	0.11	3.01-2.68	0.910		
Etiología de ERC							
Enfermedad obstructiva	1 [5%]	1 [5%]	--	--	--		
Preeclampsia	1 [5%]	1 [5%]	--	--	--		
Doble sistema colector	1 [5%]	--	--	--	--		
Diabetes Mellitus	2 [10%]	--	--	--	--		
Hipertensión Arterial	4 [20%]	1 [5%]	--	--	--		
Etiología no determinada	11 [55%]	28 [70%]	--	--	--		
Hipoplasia renal	--	4 [10%]	--	--	--		
Glomerulonefritis membranosa	--	1 [5%]	--	--	--		
Traumatismo	--	1 [5%]	--	--	--		
Hidronefrosis	--	1 [5%]	--	--	--		
Infección	--	1 [5%]	--	--	--		
Enfermedad Poliquistica	--	1 [5%]	--	--	--		

DE= Desviación Estándar, Min: Valor mínimo, Máx.: Valor máximo, IC= Intervalo de confianza al 95%, *p= <0.05 es significativa. Para la interpretación de Z-score se utilizaron 2 grado de libertad, p-valor de 0.95 y un valor crítico ($\alpha/2$) de 1.96 de acuerdo con la tabla de distribución de dos colas de z-score. TSFR= Tratamiento Sustitutivo de la Función Renal.

Las **causas de enfermedad renal crónica** en el grupo de los casos fueron secundaria a enfermedad obstructiva, preeclampsia y doble sistema colector con una frecuencia del 5% para cada uno (n=1), diabetes mellitus en 10% (n=2), hipertensión arterial sistémica 20% (n=4) y de etiología no determinada en un 55% (n=11). En el grupo de los controles se encontró un 2.5% (n=1) para enfermedades como preeclampsia, glomerulonefritis membranosa, enfermedad obstructiva, traumatismo renal, hidronefrosis, infecciosa, hipertensión arterial y enfermedad poliquística, le siguen en frecuencia la hipoplasia renal en un 10% (n=4) y la etiología no determinada en un 70% de los casos (n=28).

FACTORES DE RIESGO

En la **tabla 2** se muestran los resultados de la medida de asociación (OR) y la prueba de contraste de hipótesis (Chi-Cuadrada) para cada una de las variables identificadas como factores de riesgo o protección para desarrollo de arteriopatía urémica calcificante.

TABLA 2. Factores de riesgo para AUC en pacientes y controles

	Casos	Controles	OR (95% IC)	Chi 2	*p
Diabetes Mellitus tipo 2	0.15	0.06	3.66 (0.91-14.66) **	2.00	0.157
Hipertensión Arterial	0.60	0.65	0.77 (0.45-1.31)	13.92	<0.001
Tabaquismo	0.19	0.23	0.76 (0.00-7515.95) **	0.04	0.831
Hiperparatiroidismo secundario	0.58	0.56	1.18 (0.79-1.76) **	24.00	<0.001
Tumores Pardos	0.15	0.15	1.00 (0.00-186.15)	0.14	0.707
Paratiroidectomía	0.45	0.37	1.37 (0.13-13.77)	0.72	0.395

OR= Odds Ratio.

IC= Intervalo de confianza al 95%

*p= <0.05 es significativa.

Para la interpretación de Chi-Cuadrado se utilizaron 2 grado de libertad, p-valor de 0.95 y un valor crítico de 5.99 de acuerdo con la tabla de distribución de dos colas de chi-cuadrada.

** Se realizó prueba de contraste de hipótesis con la corrección de Yates.

La diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, el antecedente de hábito tabáquico, la presencia de hiperparatiroidismo secundario y de tumores pardos se definieron como factores de riesgo, en tanto que la paratiroidectomía se definió como un factor protector.

En el grupo de los casos se identificaron dos pacientes (10%) portadores de **diabetes mellitus** y en el grupo de los controles no se reportó la presencia de la enfermedad. Con la prueba de Mantel-Haenszel no se observó asociación entre los dos parámetros analizados (OR= 3.66, 95% IC, 0.9-14.66). Al realizar la prueba de contraste de hipótesis con corrección de Yates (GDL=2, p-valor=0.95, VC= 5.99) se obtuvo un valor de Chi cuadrado de 2.0 y p=0.15, por lo que se acepta la hipótesis nula en la que se asegura que los dos parámetros son independientes y por lo tanto la diabetes no es un factor de riesgo para el desarrollo de arteriopatía urémica calcificante.

La **hipertensión arterial** se identificó en el 60% de los pacientes en el grupo de los casos (n=12) y en el 65% dentro del grupo control (n=26). Con la prueba de Mantel-Haenszel no se identificó a la hipertensión arterial como factor de riesgo (OR= 0.77, 95% IC, 0.45 - 1.31) pero al realizar la prueba de contraste de hipótesis (GDL=2, p-valor=0.95, VC= 5.99) se obtuvo un valor de Chi cuadrado de 13.92 y p=0.00, por lo que se rechazó la hipótesis nula que postula que no hay diferencias significativas, concluyendo que si existe asociación entre la presencia de hipertensión arterial y el desarrollo de AUC. (Error tipo II o falso negativo).

En relación con **consumo de tabaco** se identificaron tres pacientes (15%) en el grupo de los casos y ocho (20%) en el grupo control. No se observó asociación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de AUC (OR= 0.76, 95% IC, 0.00-7515.94). La prueba de contraste de hipótesis con corrección de Yates (GDL=2, p-valor=0.95, VC= 5.99) arrojó un valor de Chi cuadrado de 0.04 y p=0.83, por lo que el hábito tabáquico no es un factor de riesgo para el desarrollo de arteriopatía urémica calcificante.

El **hiperparatiroidismo secundario** se desarrolló en un 70% de los pacientes pertenecientes al grupo de los casos (n=14) y en el grupo de los controles se identificó en el 65% de individuos (n=26). Con la prueba de Mantel-Haenszel no se observó asociación entre la presencia de hiperparatiroidismo secundario y el desarrollo de AUC (OR= 1.18, 95% IC, 0.79 - 1.76). Sin embargo, al realizar la prueba de contraste de

hipótesis con la corrección de Yates (GDL=2, p-valor=0.95, VC= 5.99) se obtuvo un valor de Chi cuadrado de 24.20 y $p=0.00$, rechazándose la hipótesis nula (error tipo II). Finalmente se concluyó que si existe asociación entre la presencia de hiperparatiroidismo secundario y el desarrollo de AUC.

En este trabajo se ha postulado que la presencia de **tumores pardos** puede predecir el desarrollo de AUC. El grupo de los casos se identificaron sólo tres pacientes (15%) con presencia de tumores pardos y en el grupo de los controles se encontraron tumores pardos en seis pacientes (15%). Con un OR= 1.00, (95% IC, 0.00 – 186.15) no se observó asociación entre la presencia de tumores pardos y el desarrollo de calcifilaxis. Al realizar la prueba de contraste de hipótesis se asegura que los dos parámetros son independientes.

Se consideró el antecedente de **paratiroidectomía** como un factor protector para el desarrollo de AUC. En el grupo de los casos se encontraron ocho pacientes sometidos a paratiroidectomía (40%), y de estos, sólo dos fueron intervenidos antes del diagnóstico de calcifilaxis. En el grupo de los controles se identificaron 14 pacientes (35%) sometidos a paratiroidectomía. Con la prueba de Mantel-Haenszel (OR= 1.37, 95% IC, 0.13 – 13.77) y la prueba de contraste de hipótesis (Chi-cuadrado de 0.72 y $p=0.39$) se asegura que los dos parámetros son independientes y por lo tanto no se considera a la paratiroidectomía como un factor protector para el desarrollo de AUC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la **tabla 3** se muestran los datos clínicos y bioquímicos que caracterizan al grupo de los casos y en la **tabla 4** los datos clínicos en relación con las características de las lesiones cutáneas de arteriopatía urémica calcificante. De las 25 lesiones que se identificaron (**gráfica 1**) las localizadas en las piernas fueron las más frecuentes, correspondiendo a un 32% (n=8). En la **gráfica 2** se observa que la distribución más frecuente fue la distal; como sucede en el caso de las lesiones ubicadas en las piernas. En esta serie el patrón ulcerado fue mayor que el no ulcerado. Predominó el dolor sobre el prurito o las lesiones asintomáticas, así como la ausencia de infección fue lo más habitual.

Aquellas que fueron manipuladas para toma de biopsia o debridación presentaron una progresión tórpida con sobreinfección, extensión de la ulcera y cronicidad y en un caso llevó a defunción.

TABLA 3. Resumen de datos clínicos y bioquímicos del grupo de los casos.

	EDAD	AÑOS EN TSFR	ULTIMA MODALIDAD	ETIOLOGIA DE ERC	COMORBILIDADES	PTH	P	ALB	CACO	CA/P
1	55 M	1	DP 1 año	DM	DM2	90.2	4.6	1.4	9.4	43.24
2	25 M	1	HD 1 año	HAS	HAS	130	5.1	3	10.8	55.08
3	20 M	3	HD 1 año	HAS	HAS, HIPER	436	6.5	1.6	10.4	66.56
4	49 M	5	HD 4 años	DM	DM2, HAS	458	6.6	3	7.8	51.48
5	47 M	5	HD 5 años	OBS	TAB, HIPER	524	9.2	2	8.6	79.12
6	26 M	6	DP 6 años	HAS	HAS	1097	8.3	3.1	9.8	81.34
7	23 M	7	HD 4 años	OTRA	HAS, HIPER	1395	9.9	3	7.8	77.22
8	34 M	8	DP 8 años	OTRA	HAS, TAB, HIPER, PARDOS	145	4.7	2.2	10.6	49.82
9	24 M	8	DP 6 años	OTRA	HAS, HIPER	1488	6.6	3	10.8	71.28
10	29 M	8	DP 8 años	OTRA	HIPER, PARDOS	150	5.8	2.7	10.6	61.48
11	30 M	11	HD 11 años	OTRA	HAS, TAB, HIPER	70	6.5	3.7	8.8	57.2
12	37 M	11	HD 6 años	OTRA	HAS, HIPER	2570	4	3.5	9.8	39.2
13	47 M	17	HD 14 años	OTRA	HIPER	1600	5	3.6	17.8	89
14	35 M	6	DP 6 años	OTRA	SC	104	4.1	3	8.8	36.08
15	31 M	12	HD 3 años	D.S.C	SC	760	7.8	3.6	8.8	68.64
16	61 F	4	HD 3 años	OTRA	HIPER	2349	5.8	3.9	8.8	51.04
17	31 F	12	DP 4 años	OTRA	HAS, HIPER	1288	5.8	1.1	9.4	54.52
18	34 F	15	DP 8 años	OTRA	HAS, HIPER	546.1	5.3	2.6	9.6	50.88
19	30 F	15	DP 8 años	HAS	HIPER, PARDOS	2400	7.6	3.2	10.8	82.08
20	33 F	5	DP 5 años	PRE	HAS, HIPER	32.4	5.4	2.4	12.6	68.04

M: Masculino, F: Femenino, TSFR: tratamiento sustitutivo de la función renal, ERC: enfermedad renal crónica, HD: hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal, DM: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, HIPER: hiperparatiroidismo secundario, PARDOS: tumores pardos, TAB: tabaquismo, SC: sin comorbilidades, D.S.C: doble sistema colector, PTH: parathormona, P: fósforo, ALB: albumina, CACO: calcio corregido por albumina, CA/P: producto calcio/fósforo.

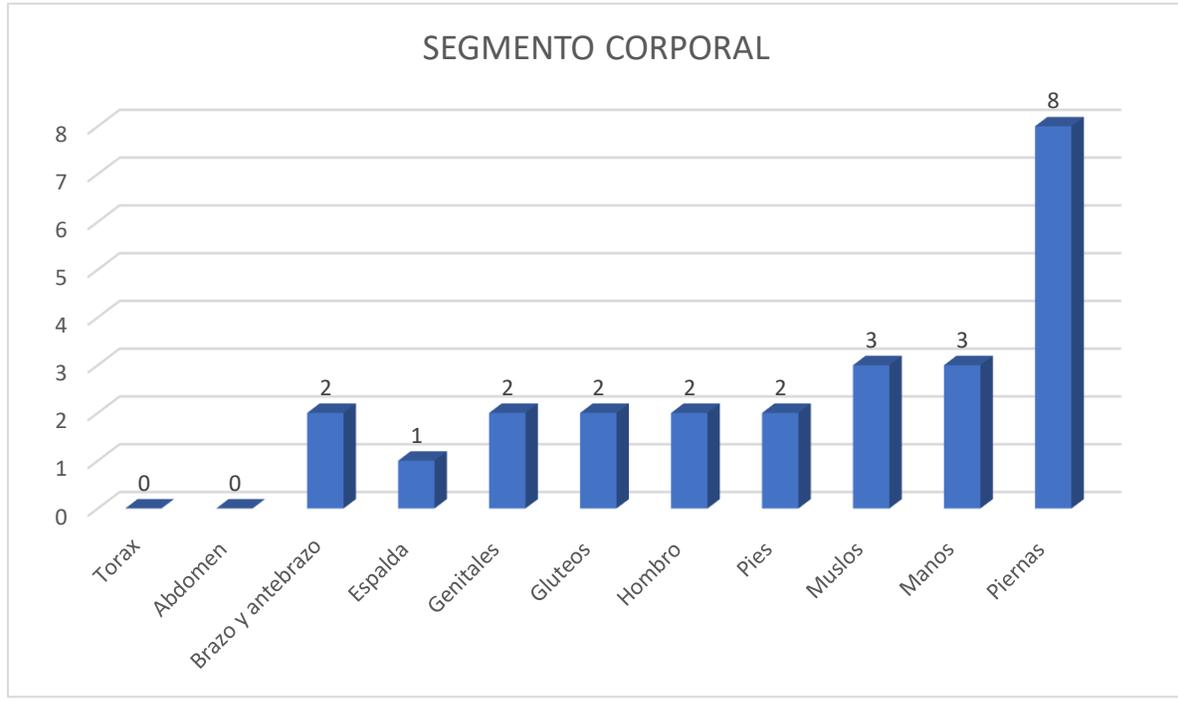
Tabla 4 Resumen de datos clínicos de las lesiones por arteriopatía urémica calcificante en grupo de los casos.

Nº	SEGMENTO CORPORAL	CENTRAL PERIFÉRICA	ULCERADA	DOLOR PRURITO	INECCIÓN	DEBRIDACIÓN	HISTOPATOLOGIA DE PIEL
1	Miembro Torácico Derecho (amputación de extremidad)	Central	si	Asintomático	si	Si	Arterioesclerosis tipo IV de la AHA.
2	Tibia derecha	Periférica	No	Asintomático	Si	No	Calcificación distrófica tipo Monckeberg *
3	Cara externa del muslo con extensión a pierna derecha	Central	Si	Dolor	Si	No	*
	Ulcera en Pantorrilla Izquierda	Periférica	Si	Dolor	Si	No	
4	Prepucio	Central	Si	Prurito	Si	No	Calcifilaxis y dermatoponiculitis aguda ulcerada y necrosada.
5	Lesión en muslo izquierdo	Central	Si	Asintomático	Si	Si	Arterioesclerosis con calcificación distrófica multifocal y necrosis isquémica total *
6	Interfalángicas de ambas manos	Periférica	No	Dolor	No	No	*
7	Ortejos de ambos pies	Periférica	Si	Dolor	No	No	*
8	Ortejos de ambos pies	Periférica	Si	Dolor	No	No	*
9	Pulpejos de ambas manos	Periférica	Si	Dolor	No	No	*
10	Pierna derecha	Periférica	No	Dolor	No	No	*
11	Ambas piernas	Periférica	No	Prurito	No	No	*
12	Sin referir localización	*	*	Prurito	*	*	*
13	Miembros torácicos	Periférica	Si	Dolor	No	No	*
	Muslo izquierdo	Central	Si	Dolor	No	No	
	Región dorsal	Central	Si	Dolor	No	No	
14	Pantorrilla izquierda	Periférica	Si	Dolor	Si	No	*
15	Glúteos, Periné, pene	Central	Si	Dolor	Si	Si	Tejido fibroadiposo con calcifilaxis *
16	Pierna Derecha	Periférica	No	Asintomático	No	No	*
17	Mano derecha	Periférica	Si	Dolor	Si	Si	*
	Glúteo derecho	Central	Si	Dolor	Si	Si	
18	Hombro	Central	No	Prurito	No	No	*
	Pierna	Periférica	No	Prurito	No	No	
19	Hombro	Central	No	Asintomático	No	No	*
20	Cara anterior de ambas piernas	Periférica	Si	Asintomático	No	No	*

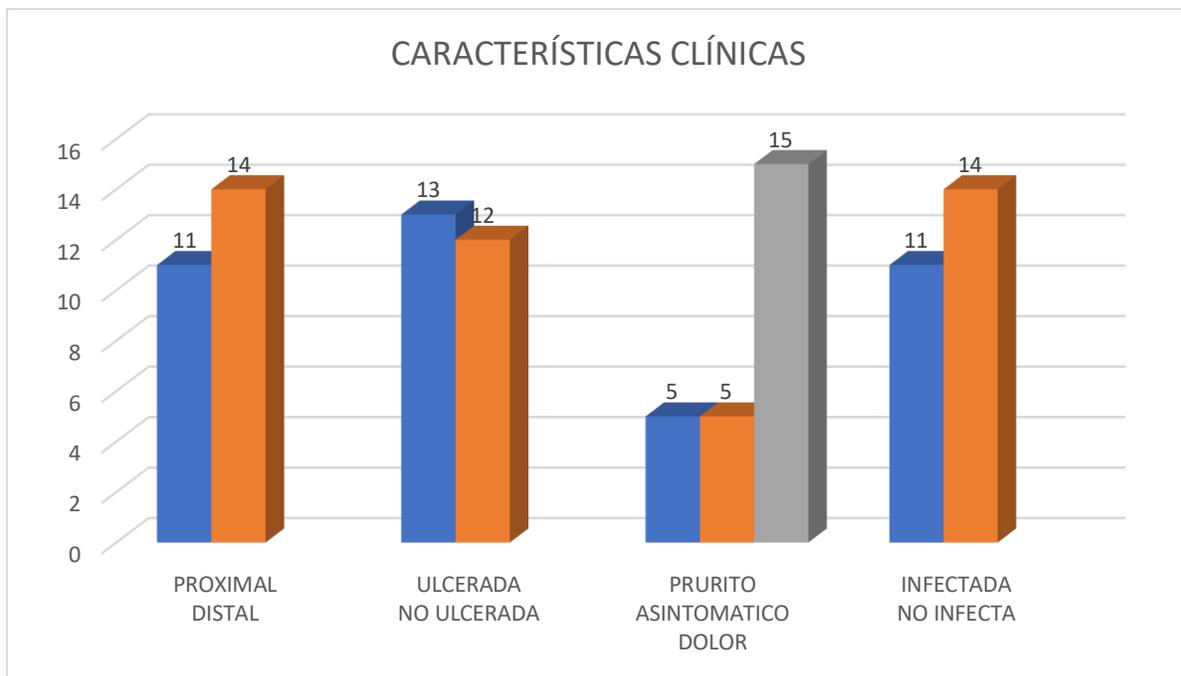
Nº= Numero de paciente

*= No se cuenta con información

Grafica 1. Frecuencia de las lesiones cutáneas en cada segmento corporal



Grafica 2. Frecuencia de las características clínica de las lesiones cutáneas.



A continuación, se describe la evolución clínica de aquellas lesiones que requirieron debridación:

- **Paciente número 1:** La lesión localizada en miembro torácico derecho dependiente de ortijos de la mano se complicó con infección de tejidos blandos, insuficiencia arterial y progresó hasta requerir amputación de extremidad.
- **Paciente número 5.** La lesión localizada en muslo izquierdo evolucionó hacia la cronicidad, persistiendo ulcerada con proceso infeccioso localizado, continuó con tratamiento local por clínica de heridas.
- **Paciente número 14:** La lesión comenzó como pequeñas úlceras en pantorrilla izquierda, clínicamente con dolor, úlcera e infección, recibió tratamiento local con mejoría de estas, evolucionando a fase cicatrizal, con contención de su progresión.
- **Paciente número 15:** La lesión del comenzó en región de glúteos, la cual progresó de forma espectacular hasta comprometer periné y genitales, presentó evolución tórpida, requirió lavado y aseo quirúrgico con penectomía, desarrolló de sepsis y finalmente llevó a la defunción (**Figura 1e, f**).

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En la **tabla 5** se muestran los parámetros bioquímicos del metabolismo mineral óseo y los resultados de la comparación de medias entre el grupo control y grupo de los casos. Destaca que para las variables de PTH y albumina se encontró un valor de z-score con diferencia estadísticamente significativa, rechazándose la hipótesis nula y concluyendo que el valor de la albumina y el de PTH están asociado al desarrollo de AUC. Con relación a los valores de PTH en el grupo de los casos se calculó una media de 882 pg/ml para los casos y de 1419 pg/ml para los controles y para la albumina se calculó una media de 2.78 mg/dl para los casos y 3.53 mg/dl para los controles. Por lo que la hipoalbuminemia y valores de PTH alrededor de 880 pg/ml son factores asociados a la presencia de AUC. Para las variables del producto $Ca \times P$, calcio corregido por albumina, fósforo, urea y creatinina no se encontró diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que ninguna de ellas se reconoce como factores asociados al desarrollo de AUC.



Figura 1. Características radiográficas y cutáneas de la arteriopatía urémica calcificante. **a)** Radiografía simple de mano de derecha con presencia de calcificación en las arterias palmares y digitales. **b)** Radiografía de hombro con calcificación metastásica a nivel da metafisis de húmero derecho. **c)** Lesión con ulcera necrotizante, y escara negruzca central, con bodes liveloides a nivel de rodilla izquierda. **d)** Ulceras con escara negruzca en espacios interfalángicos de mano derecha. **e)** Penectomía tras la extensión y necrosis de glande. Se observa la presencia de sonda urinaria, así como una mancha violácea circundante sobre región escrotal. **f)** Aspecto postquirúrgico de la región lateral de cadera que se extiende a glúteos, periné y región genital con presencia de tejido necrótico en la región central y bodes violáceos con sobreinfección y sepsis que llevó a la defunción.

TABLA 5. Parámetros bioquímicos del metabolismo mineral óseo y comparación de medias entre el grupo control y grupo de los casos.

	Casos (N=20)	Controles (N=40)	Comparación de medias con z-score		
			z- score	(95% IC)	*p
	Media ± DE (min-máx.)	Media ± DE (min-máx.)			
PTH	881.63± 823.26 pg/ml (32.4-2570)	1419.015±1157.354 pg/ml (14.6-5000)	-2.07	-1046.12- -28.81	0.038
Albumina	2.78 ± 0.78 mg/dl (1.1-3.9)	3.53 ± 0.49 mg/dl (2.4-4.6)	-3.90	-1.127 - -0.37	<0.001
Producto Ca x P	61.55 ± 12.20 mg/dl (89-36.08)	57.87 ± 23.31 mg/dl (133.4-12)	0.75	-6.04-13.61	0.450
Calcio corregido	110.09 ± 2.15 mg/dl (7.8-17.8)	9.23 ± 1.40 mg/dl (12-133.4)	1.613	-0.18-1.89	0.106
Fósforo	6.23 ± 1.63 mg/dl (4-9.9)	6.29 ± 2.29 mg/dl (1.5-11.2)	-0.129	-1.07-0.94	0.897
Creatinina	11.42 ± 4.02 mg/dl (3.24-18.07)	12.56 ± 4.45 mg/dl (4.23-24.17)	-0.996	-3.38-1.10	0.319
Urea	137.49 ± 59.45 mg/dl (17.55-225.8)	140.52 ± 52.49 mg/dl (58-258)	-0.193	-33.73-27.69	0.847

DE= Desviación Estándar, Min: Valor mínimo, Máx.: Valor máximo, IC= Intervalo de confianza al 95%, *p= <0.05 es significativa. Para la interpretación de Z-score se utilizó un p-valor de 0.95 y un valor crítico de 1.96 de acuerdo con la tabla de distribución de dos colas de z-score.

DISCUSIÓN

La AUC se presentó con más frecuencia en hombres de la cuarta década de la vida, con cualquier modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal después de un periodo de 30 meses. Los factores de riesgo para AUC fueron: hipoalbuminemia y niveles elevados de PTH. Se encontró asociación con hipertensión arterial sistémica e hiperparatiroidismo secundario, fue independiente a la etiología de la enfermedad renal crónica. La lesión cutánea predominante fue periférica, en piernas, ulcerada, dolorosa y no infectada.

La calcifilaxis es una entidad poco frecuente generalmente asociada a ERC, con una prevalencia entre el 1 y el 4% en los pacientes en diálisis.¹⁶ En el análisis estratificado de nuestra población la AUC se presentó en el 75% del hombre y 25% de las mujeres. En las mujeres la edad de presentación fue a los 37.8 años y con una media de exposición a la terapia dialítica de 10.2 años. En los hombres la AUC se presentó alrededor de los 34.1 años, y tras 7.2 años de exposición a la terapia dialítica. Hemos postulado que esta diferencia a favor de las mujeres puede deberse al factor protector hormonal. En este sentido diversos estudios sugieren que la edad media al momento del diagnóstico es de 50 a 70 años y aproximadamente del 60 al 70% de los pacientes con AUC son mujeres.² Por lo que la postmenopausia daría como resultado un incremento en el riesgo cardiovascular y por tanto mayor incidencia en AUC. De hecho, el National Cholesterol Education Program (NCEP) le ha asignado a la postmenopausia el mismo peso que pertenecer al sexo masculino.¹⁷

En relación con la modalidad de terapia sustitutiva, en 2008, Nigwekar³, et al, en su artículo de revisión sobre calcifilaxis, menciona que los pacientes tratados con diálisis peritoneal tienen una mayor incidencia de la enfermedad que los tratados con hemodiálisis. Por otro lado, Polaina¹⁸, en su estudio prospectivo de la población española con AUC, afirma que la enfermedad afecta casi exclusivamente a pacientes en hemodiálisis o trasplante renal, siendo excepcional en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal o en estadios prediálisis. Fernández⁷, et al en "Calcifilaxis: más allá de la CKB-MBD"; un estudio prospectivo que incluyó a 28 pacientes con AUC, reportó que el 53.6% de su población estudiada se encontraba en HD al momento del diagnóstico, 25% con

trasplante renal y 21.4% no presentaba ERC. Finalmente, Villela ¹⁶, et al, reportó que la AUC se presenta asociada principalmente en la DP. Por nuestra parte, 50% de los casos se encontraba en HD y el otro 50% en DP y ninguno en trasplante renal. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela que ya nuestro centro no ofrece DP como TSFR, por lo que la modalidad de HD puede estar sobre estimada en nuestra población, de la misma forma la modalidad de DP se puede sobre estimar en aquellos centros donde sea la modalidad preferida al ser más económica y accesible. Por lo que concluimos que cualquier modalidad de TSFR en el contexto de ERC KDIGO V, puede coadyuvar en el desarrollo de la enfermedad.

Para este trabajo de investigación se postuló como hipótesis que la diálisis peritoneal mayor 30 meses es un factor de riesgo para el desarrollo de AUC, en este sentido, Sagar U. Nigwekar, et al, describe que el intervalo desde la iniciación de diálisis a la aparición de calcifilaxis va de 30 meses en los Estados Unidos Estados y Alemania a 105 meses en Japón.³ Manuel Polaina, reportó que el tiempo medio de tratamiento renal sustitutivo (incluyendo HD y trasplante renal) fue de $133,7 \pm 102,8$ (10-324) meses.¹⁸ En nuestro hospital ese intervalo fue de 95.8 meses, pero el periodo puede ser tan corto como de 12 meses o tan largo como de 192 meses. Aunque en este estudio no se hizo un análisis estratificado para establecer un punto de corte, resulta evidente que a mayor duración de la terapia sustitutiva el riesgo para el desarrollo de AUC aumenta.

En relación a la etiología de la ERC, Mendoza¹⁹, et al, en su artículo original de 2016, señala que las principales causas de enfermedad renal crónica en México son diabetes mellitus (48.5%), hipertensión arterial (19%) y glomerulopatías crónicas (12.7%). En la serie española de Fernández³, et al, las causas más frecuentes de ERC fue la nefroangioesclerosis (22,7%; n = 5) seguida de la nefropatía diabética (18,2%) y la enfermedad glomerular (18,2%).³ En nuestra serie, sólo 10% de los pacientes del grupo de los casos presentó nefropatía diabética y ninguno de los controles fue portador de diabetes mellitus, por lo que DM2 no resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de AUC en nuestra población. Si bien la DM2 es la principal causa de ERC en México, no necesariamente lo debe ser para el desarrollo de AUC. La hipertensión arterial sistémica la encontramos en 20% de nuestros casos. Al realizar nuestro análisis estadístico se

reconoció a la hipertensión arterial sistémica como un factor de riesgo para el desarrollo de AUC; lo que coincide con el resto de la literatura médica. No hay consenso sobre si la etiología de la ERC influye sobre el desarrollo de AUC; por lo que autores como Sagar U. Nigwekar, et al, se limitan a reconocer a la ERC KDIGO V, de cualquier etiología como factor de riesgo para AUC. En este sentido el 55% de nuestros casos, presentó ERC de etiología no determinada.

Las alteraciones del metabolismo Ca-P, los niveles elevados de PTH y la hipoalbuminemia están íntimamente relacionados con el desarrollo de la calcifilaxis.¹⁸ Pero diversos estudios demuestran que no necesariamente deben estar alterados dichos parámetros ni se correlaciona con la severidad de la enfermedad.¹⁸ En nuestra población se encontró que la hipoalbuminemia con valores de 2.78 mg/dl y cifras de PTH alrededor de 880 pg/ml son factores de riesgo asociados al desarrollo de AUC. El nivel óptimo de PTH para los pacientes con calcifilaxis se desconoce; sin embargo, los valores extremos (altos y bajos) deben ser evitados.²⁰ Para las variables del producto Ca x P, calcio corregido por albumina, fósforo, urea y creatinina no se encontró diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que ninguna de ellas se reconoce como factores de riesgo para desarrollo de AUC en nuestra serie. La diabetes mellitus, el hábito tabáquico o la presencia de tumores pardos tampoco se encontraron asociados a la enfermedad.

La literatura en la calcifilaxis después de la paratiroidectomía es limitada a informes de casos. El manejo de calcifilaxis después de la paratiroidectomía impone ciertas dificultades ya que los pacientes entran en el síndrome del hueso hambriento y puede requerir altas dosis de calcio y vitamina D para evitar y tratar la hipocalcemia; estas intervenciones normalmente se evitan en la gestión convencional de la calcifilaxis.²¹ En nuestra serie ocho pacientes del grupo de los casos fueron sometidos a paratiroidectomía y de estos, sólo dos fueron intervenidos antes del diagnóstico de calcifilaxis. En el grupo de los controles se identificaron 14 pacientes sometidos a paratiroidectomía. La indicación de la cirugía fue el control del dolor óseo asociado a la presencia de tumores pardos. El antecedente de paratiroidectomía no fue un factor de protección para el desarrollo de AUC en este estudio.

Polaina¹⁸, et al, describe dos localizaciones de las lesiones cutáneas; la de tipo distal, que es la forma más común de presentación e involucra piernas, pies y dedos y la de tipo proximal, menos frecuente y de peor pronóstico, que afecta a los muslos, glúteos y abdomen. Las lesiones iniciales progresan rápidamente a úlceras estrelladas y malolientes con escaras negras.³ De las lesiones que se identificaron en nuestra población el patrón característico fue la localización periférica, principalmente en piernas, asociada a la presencia de ulcera dolorosa y no infectada.

La biopsia de piel es el método estándar para la confirmación de arteriopatía urémica calcificante clínicamente sospechada. Los hallazgos en la histopatología fueron la presencia de calcificación de la media y proliferación de la íntima en los pequeños vasos, con o sin fibrosis endovascular, calcificación extravascular y vaso oclusión trombótica.²³ Si la lesión se encuentra en una región acrales, en pene o en lesiones infectadas, la biopsia se contraindica.¹ Sin embargo, su papel en la práctica aún se debate, dado el riesgo de provocar infección y úlceras nuevas que no cicatricen. En nuestra serie, aquellas lesiones que fueron manipuladas presentaron sobreinfección, extensión de la ulcera y cronicidad, secundario a ello se registró una defunción en el grupo de los casos por una úlcera en genitales que requirió lavado y aseo quirúrgico con penectomía, sobre infección, sepsis y finalmente la defunción. No se reportaron defunciones en el grupo control.

Una vez que se diagnostica la calcifilaxis, el pronóstico es generalmente malo, con una supervivencia menor a un año.²² La sepsis que se origina a partir de las heridas resultantes es considerada la causa más común de muerte.^{1,3,7} Si calcifilaxis involucra las extremidades inferiores, la mortalidad es aproximadamente el 20%. Sin embargo, si se desarrolla calcifilaxis en el tronco, extremidades superiores o pene, la mortalidad puede ser del 60%. Es muy importante tener en cuenta que, una vez desarrollada una ulceración, la tasa de mortalidad aumenta a más del 80%, y los pacientes suelen morir dentro de los próximos 6-12 meses. Adicionalmente, el sexo femenino y la obesidad se han asociado con peor pronóstico.²²

Las limitaciones de este trabajo son: a) Es un estudio retrospectivo, unicéntrico y con un número reducido de casos. b) Al tratarse un padecimiento de baja incidencia y prevalencia se debe tener cuidado al generalizar los hallazgos de este estudio a la población general. c) No se logró definir la duración del hiperparatiroidismo secundario ya que no se contó con registro de dicho dato. Sin embargo, parece importante mediar esa variable para intentar establecer un punto de cohorte en el cual el riesgo para el desarrollo de AUC aparece. d) Durante el análisis estadístico, las variables de hipertensión arterial e hiperparatiroidismo secundario presentaron un error estadístico tipo II asociado al reducido número de casos. e) Dado de que nuestro centro es de referencia muchos de los pacientes fueron enviados a sus unidades correspondientes lo que limitó el seguimiento en relación con el pronóstico de los pacientes con AUC.

CONCLUSIONES

En el contexto de enfermedad renal crónica KDIGO V, la AUC se presentó con más frecuencia en hombres de la cuarta década de la vida, con cualquier modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal después de un periodo de 30 meses.

Los factores de riesgo independientes para desarrollo de AUC fueron: la hipoalbuminemia y los niveles elevados de PTH. Se encontró asociación estadística con hipertensión arterial sistémica e hiperparatiroidismo secundario. El desarrollo de AUC fue independiente a la etiología de la enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFIA

1. Gómez E, Fuente D, Vicente FJ, Álvarez JG, Naz E, Palencia SI. Calcifilaxis en pacientes dializados. *Actas dermosifiliográficas* [Internet]. Elsevier; 2004;95(3):178–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310\(04\)76792-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(04)76792-7)
2. Lomashvili KA, Narisawa S, Millán JL, O'Neill WC. Vascular calcification is dependent on plasma levels of pyrophosphate. *Kidney Int.* 2014;85(6):1351–6.
3. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(18):1704–14. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1505292>
4. Santos PW, He J, Tuffaha A, Wetmore JB. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in calcific uremic arteriolopathy. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(12):2247–56.
5. Montenegro J, Cornago I, Gallardo I, García-Ledesma P, Hernando A, Martínez I, et al. Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis. *Nephrology.* 2012;17(1):26–31.
6. Zitt E, König M, Vyčtyl A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(5):1232–40.
7. Fernández M, Morales E, Gutierrez E, Polanco N, Hernández E, Mérida E. Calcifilaxis: más allá de CKD-MBD. 2017;7(5):501–7.
8. Dobry AS, Ko LN, John JS, Sloan JM, Nigwekar S, Kroshinsky D. Association between hypercoagulable conditions and calciphylaxis in patients with renal disease a case-control study. *JAMA Dermatology.* 2018;154(2):182–7.
9. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic Insights into Vascular Calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013;24(2):179–89. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2011121191>
10. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet].

- 2018;CJN.10390917. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523679>
11. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913–21.
 12. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;66(1):133–46. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.034>
 13. Marques SA, Kakuda AC, Mendaçolli TJ, Abbade LPF, Marques MEA. Calciphylaxis: a rare but potentially fatal event of chronic kidney disease. Case report. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2013;88(6 Suppl 1):44–7. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3875989&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. Loidi Pascual L, Valcayo Peñalba A, Oscoz Jaime S, Córdoba Iturriagagoitia A, Rodil Fraile R, Yanguas Bayona JI. Calciphylaxis. A review of 9 cases. *Med Clínica (English Ed)* [Internet]. 2016;147(4):157–61. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2387020616305319>
 15. Chen L, Wang K, Yu S, Lai L, Zhang X, Yuan J, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2016;38(7):1050–8.
 16. Work R. *UC Davis*. 2001;24–42.
 17. Urzúa EA. Menopausia y riesgo cardiovascular. *Rev Med Chil*. 2016;144(11):1375–6.
 18. Polaina Rusillo M, Sánchez Martos MD, Biechy Baldan M del M, Liebana Cañada A. Calcifilaxis. *Semin la Fund Esp Reumatol*. 2009;10(4):124–7.
 19. López-Mendoza M, Robles-Álvarez J, Rosas-Barrientos J. Frecuencia de alteraciones del producto calcio-fósforo en pacientes prediálisis. *Rev Esp Méd Quir*. 2016;21(4):127–35.

20. Karmegam S, Shetty A. Calciphylaxis after parathyroidectomy. *Hemodial Int.* 2017;21:S62–6.
21. Katikaneni M, Lwin L, Villanueva H, Yoo J. Calciphylaxis and subtotal parathyroidectomy: A double-edged sword. *Hemodial Int.* 2013;17(SUPPL1):33–6.
22. J.A. G-L, J. O-C, S.A. M-C, V. G-R. An Update on Calciphylaxis. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2018;19(4):599–608. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623195034%0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/s40257-018-0361-x>
23. J.C. R-M, O. V-M, J. O-C. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2015;106(8):609–22. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2000577184%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2015.09.001>