



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD VERACRUZANA
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, H.E. 14.
CENTRO MÉDICO NACIONAL ADOLFO RUIZ CORTINES



Universidad Veracruzana

ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE (CALCIFILAXIS)
GENITAL: ANÁLISIS DEL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y
SUPERVIVENCIA CLÍNICA. SERIE DE CASOS.

**TESIS PARA OBTENER EL POSTGRADO
EN LA ESPECIALIDAD DE:
UROLOGÍA**

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO GONZALEZ ALVARADO

ASESORES:

**DR. FELIPE GONZÁLEZ VELÁZQUEZ
DR. LUIS F. BUDAR FERNÁNDEZ
DR. ABEL ANTONIO RICARDEZ ESPINOSA**

VERACRUZ, VERACRUZ

ENERO 201



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN VERACRUZ NORTE
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, H.E. 14.
CENTRO MÉDICO NACIONAL
ADOLFO RUIZ CORTINES**

TEMA DE TESIS

**ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE (CALCIFILAXIS) GENITAL:
ANÁLISIS DEL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA CLÍNICA.
SERIE DE CASOS.**

Dr. Alejandro González Alvarado

Residente de 4° Año Urología

Dr. Luis Pereda Torales

Director de Educación e
Investigación en Salud

Dra. Rocío Quiroz Moreno

Jefe de División de
Educación en Salud

Dr. Gustavo Martínez Mier

Jefe de División de
Investigación en Salud

Dr. Hector Raúl Vargas Zamora

Profesor Titular del Curso Urología

Asesores:

Dr. Felipe González Velázquez

Dr. Abel Antonio Ricárdez Espinosa

Dr. Luis F. Budar Fernández

Número de Registro del Comité Local de Investigación: R-2013-3001-43

INDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
RESULTADOS.....	19
FIGURAS Y TABLAS.....	20
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	28
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	29
ANEXOS.....	31
AGRADECIMIENTOS.....	39

RESUMEN

TITULO: Arteriopatía urémica calcificante (calcifilaxis) genital: análisis del diagnóstico, tratamiento y supervivencia clínica. Serie de Casos.

OBJETIVO: Describir la presentación clínica, el tratamiento y la supervivencia.

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, descriptivo, longitudinal. Serie de casos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo de enero de 2010 a enero de 2013, de los pacientes que se presentaron en el servicio de urología de la UMAE N ° 14, con calcifilaxis del pene y se evaluó su presentación clínica, sus antecedentes, el tratamiento y la supervivencia.

RESULTADOS:

En 3 años revisados, encontramos 10 pacientes de 54 a 82 años (promedio de 64 años), todos diabéticos de más de 20 años de evolución y bajo tratamiento de reemplazo (diálisis peritoneal y hemodiálisis). En el 100% se realizaron curaciones, régimen antimicrobiano y control metabólico. En el 40% desbridación. Un paciente fue sometido a penectomía parcial. El 80% de los pacientes murieron en un promedio de 3 a 4 semanas. Por laboratorio se identificaron, hiperfosfatemia 100% (10), hiperparatiroidismo 100% (10); un producto calcio-fósforo (PxCa) $>55\text{mg}^2 / \text{dL}$ en el 100% (10). La histopatología mostró calcificaciones de la capa media arteriolar; la TC de abdomen y pelvis mostró calcificación de las arterias del pene. El US Doppler mostro calcificación de los tejidos blandos y flujos disminuidos.

CONCLUSIONES: La calcifilaxis genital está asociada a insuficiencia renal crónica terminal, terapia de reemplazo renal, diabetes mellitus, alteraciones del calcio,

fosforo y hormona paratiroidea. El diagnóstico es clínico. El tratamiento de urgencia inicial es quirúrgico, con resección de zonas de necrosis húmedas. Los pacientes tuvieron una supervivencia muy corta de 3 a 4 semanas en promedio.

PALABRAS CLAVES: calcifilaxis, arteriopatía urémica calcificante, genital, insuficiencia renal.

ABSTRACT

TITLE: Calcific uremic Arteriopathy (calciphylaxis) Pain: its diagnosis, treatment and clinical survival. Case Series.

OBJECTIVE: To describe the clinical presentation, treatment and survival.

TYPE OF STUDY: Observational, descriptive and longitudinal. Case series.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective study was conducted January 2010 to January 2013, patients who presented to the urology department of UMAE No. 14 with penile calciphylaxis and its clinical presentation, his background was evaluated treatment and survival.

RESULTS:

In the 36 months reviewed, we found 10 patients 54 to 82 years (mean 64 years), all diabetics over 20 years of evolution and low replacement therapy (peritoneal dialysis and hemodialysis). In 100% cures, antimicrobial regimen and metabolic control was performed. In 40% debridement. One patient underwent partial penectomy. 80% of patients died in an average of 3-4 weeks. In laboratory studies were identified, hyperphosphatemia 100% (10), hyperparathyroidism 100% (10); product calcium-phosphorus (PxCa) $> 55\text{mg}^2 / \text{dL}$ in 100% (10). The histopathological findings were calcifications arteriolar medial layer, the CT of the abdomen and pelvis showed calcification of the arteries of the penis. The U.S. Doppler showed soft tissue calcification and diminished flow.

CONCLUSIONS: Genital Calciphylaxis is a rare condition associated with chronic renal failure, replacement therapy, diabetes mellitus, abnormalities of calcium, phosphorus and parathyroid hormone. The diagnosis is clinical. The initial

emergency treatment is surgical resection of necrosis wet areas. Calciphylaxis patients penis were short survival of 3 to 4 weeks on average.

KEYWORDS: Calciphylaxis, calcific uremic arteriopathy, genital, renal failure.

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis es un síndrome clínico caracterizado por calcificación de la media arteriolar, proliferación de la subintima, isquemia cutánea trombótica, ulceración necrótica de la piel, y una tasa alta de mortalidad ¹. Aunque el término de calcifilaxis data aproximadamente de hace 51 años por Selye, cuando fueron reportados los depósitos de calcio extensos, en ratas previamente sensibilizadas. Después que emergieron reportes de calcifilaxis en humanos. El término "calcifilaxis" todavía se utiliza ampliamente para describir la enfermedad humana ^{1,2}. La calcifilaxis es una entidad infrecuente, siendo la incidencia anual estimada alrededor del 1%. A pesar de similitudes entre los roedores de Selye y casos humanos. Los hallazgos histopatológicos contrastantes de calcificación extravascular en roedores de Selye y calcificación vascular en seres humanos condujo a numerosas denominaciones alternativas para los seres humanos (Arteriopatía Urémica Calcificante). En los experimentos en animales de Selye, mostraron depósitos de calcio en los tejidos blandos en 3 a 5 días. Sin embargo, en la calcifilaxis en humanos la calcificación de la media arteriolar no se produce precipitadamente y esta es insuficiente para producir isquemia cutánea aguda por sí mismo. En particular, la necrosis de piel por isquémica no se observó en los experimentos de Selye. Sin embargo, la ausencia de calcificación vascular en el modelo de Selye, Gabbiani, y Strebel de calcifilaxis experimental ha llevado a algunos autores a sugerir términos alternativos como "arteriopatía urémica calcificante" para las lesiones humanas ²⁻⁴.

El objetivo del estudio fue describir la presentación clínica, el tratamiento y la supervivencia.

EPIDEMIOLOGIA

La calcifilaxis es una entidad infrecuente, siendo la incidencia anual estimada alrededor del 1%; Fundamentalmente se desarrolla en pacientes con insuficiencia renal en diálisis o trasplantados con disfunción del injerto; Las alteraciones propias del estado urémico y del metabolismo calcio-fósforo son importantes, la etiopatogenia es compleja, siendo los mecanismos desencadenantes poco conocidos. Existe la impresión de asistir en los últimos tiempos a un incremento en los casos de calcifilaxis, probablemente en relación a un aumento en el tratamiento con análogos de la vitamina D y quelantes cálcicos del fósforo para el control del hiperparatiroidismo severo. La causa de la calcifilaxis es desconocida. Las teorías se han centrado en la hormona paratiroidea y la proteína C; los factores desencadenantes incluyen la necrosis tubular aguda, la infusión de albúmina con paracentesis, la deficiencia de proteína C o S, el hiperparatiroidismo, la hiperfosfatemia, la hipercalcemia, la suplementación con vitamina D, esteroides, trauma, y el uso de warfarina^{3,4}.

Esteve V y colb.³ Realizaron un trabajo descriptivo de la incidencia de calcifilaxis en una unidad de hemodiálisis en Barcelona de 1991 a 2005. (15 años), en 680 pacientes. Encontraron una incidencia acumulada para la calcifilaxis de 1,17% (8 casos/680 pacientes en diálisis). Edad media de 65.3 años, tiempo medio de permanencia en programa de diálisis de 76,6 meses. El 75% ocurrieron en mujeres (6) casos, siendo la principal etiología de la insuficiencia renal (nefroangioesclerosis) en 4 pacientes (50%). Factores predisponentes (corticoides orales, anticoagulantes, Hiperparatiroidismo con paratiroidectomía) fueron

encontrados. (88%) presentaban las lesiones localizadas a nivel de tercio distal de extremidades inferiores, mientras que el caso restante presentaba lesiones de calcifilaxis ampliamente distribuidas a nivel de la pared abdominal. Angelis M, y colb⁷, estudiaron la prevalencia de calcifilaxis retrospectivamente en un grupo de 242 pacientes sometidos a hemodiálisis en una unidad ambulatoria, durante un estudio transversal de 15 meses. La prevalencia fue del 4,1%. Los pacientes con calcifilaxis eran significativamente más jóvenes (49 versus 60 años, $p = 0,01$), se habían sometido a hemodiálisis más (80 frente a 20 meses, $p < 0,0001$). Y tuvieron mayor promedio de calcio sérico (9,7 frente a 9,2 mg / dl, $p = 0,03$), fosfato (8,2 frente a 5,7 mg / dl, $p = 0,001$), producto de fosfato de calcio (81,5 frente a 52,9; $p = 0,0004$), la hormona paratiroidea (1496 frente a 138 pg / ml, $p < 0,0001$), y los niveles de fosfatasa alcalina (188 frente a 89 UI / L, $p = 0,0001$). Mazhar AR y colb.⁴ llevaron a cabo un estudio de factores de riesgo y mortalidad asociados con calcifilaxis con insuficiencia renal crónica. De los casos de calcifilaxis diagnosticados entre diciembre de 1989 y enero de 2000 que fueron identificados. Tres controles fueron identificados para cada paciente de hemodiálisis, con calcifilaxis que corresponde a la fecha de inicio de la hemodiálisis. Los datos de laboratorio y las dosis de los medicamentos se registraron durante los 12 meses anteriores a la fecha del diagnóstico y en el momento del diagnóstico de calcifilaxis. Encontraron que las mujeres tienen un riesgo seis veces mayor de desarrollar calcifilaxis; un menor riesgo de 21% de calcifilaxis asociado con cada 0,1 g / dL de aumento de la albúmina sérica media durante el año anterior al diagnóstico y en el momento del diagnóstico de calcifilaxis; Un aumento de 3,51 veces en el riesgo de calcifilaxis asociado con cada mg / dl en el fosfato en suero

promedio durante el año anterior al diagnóstico; En el momento del diagnóstico de calcifilaxis, por cada 10 UI / L de incremento de la fosfatasa alcalina, el riesgo de calcifilaxis aumentó en un 19%. Índice de masa corporal, la diabetes, la presión arterial, el aluminio, y una mayor dosis de eritropoyetina y el hierro dextrano no fueron predictores independientes de calcifilaxis. Los Factores determinantes de la supervivencia en pacientes con calcifilaxis fueron estudiados por Lal G, y colb,⁵ en un análisis multivariado, encontrando que los factores asociados con la pobre supervivencia fueron el sexo femenino ($p = .01$), aumento de peso ($P = .01$), y la necesidad de procedimientos vasculares ($P = .06$). La Mejora de la supervivencia se asoció con el desbridamiento quirúrgico ($P = 0,01$). Paratiroidectomía solo no surgió como un factor determinante de la supervivencia de los pacientes, aunque hubo una tendencia a mejorar la supervivencia cuando desbridamiento y paratiroidectomía fueron combinados ($P = .09$). Una Formulación matemática fue desarrollada por Levin A, y colb⁶ para ayudar a identificar al paciente en riesgo de necrosis del tejido isquémico. En pacientes de alto riesgo, $(2 \times [\text{CaPO} (4) - 5] \times \text{fosfatasa alcalina} \times \text{la relación PTH})$. Los valores se compararon con los de un grupo de 54 pacientes de hemodiálisis de hiperparatiroides crónicas (controles); los valores medios fueron significativamente diferentes ($p < 0,001$). La sensibilidad de la ecuación fue de 80% y una especificidad del 92%, valor predictivo positivo fue del 66% y el valor predictivo negativo de 96%. Karpman E, y colb⁸, analizaron los factores de riesgo y mortalidad en una revisión retrospectiva de la literatura, encontrando 34 casos; Todos los pacientes tenían enfermedad renal terminal y la diabetes mellitus fue comorbilidad en un 76%. La supervivencia fue mejor en los pacientes que fueron sometidos a paratiroidectomía (75%) que en los tratados con

desbridamiento local o penectomía solos (28%). La mortalidad global asociada con esta enfermedad fue de 64% con un tiempo medio hasta la muerte de 2,5 meses. Weenig RH, y colb⁹, estudiaron la historia natural, análisis de factores de riesgo, y el pronóstico, en un estudio retrospectivo de 64 pacientes con calcifilaxis (incluyendo 49 pacientes de diálisis con la edad y el sexo con ajuste a 98 controles de diálisis). Encontrando una estimación de tasa de supervivencia de calcifilaxis del 45,8%. Los factores de riesgo para la calcifilaxis incluyen (obesidad, enfermedad del hígado, el uso de corticosteroides sistémicos, calcio-fósforo más de 70 mg (2) / dl (2), y aluminio sérico mayor de 25 ng / ml. Las tasas de supervivencia fueron similares para los 16 pacientes que recibieron la paratiroidectomía y 47 que no. Se estima que una tasa de supervivencia del 61,6% se observó en 17 pacientes tratados con desbridamiento quirúrgico en comparación con el 27,4% de los 46 que no lo hicieron (P = .008). Hayashi M y colb¹⁰, realizaron un estudio de estudio casos y controles de calcifilaxis en pacientes Japoneses con enfermedades renales en etapa terminal. Se envió un cuestionario a 3,760 centros de hemodiálisis en Japón, preguntando por los casos de calcifilaxis que se habían encontrado en el pasado, y los datos clínicos detallados sobre cada caso se recogieron de los centros. Además, dos pacientes de diálisis de control de la misma edad y la duración de la hemodiálisis para cada caso calcifilaxis fueron identificados en los centros participantes, y sus datos fueron analizados para identificar los factores de riesgo para la calcifilaxis. Las respuestas al cuestionario se obtuvo de 1838 centros (48,3%), y 151 centros informó que un total de 249 casos habían sido encontrados. Se agregaron 67 casos de Sesenta y cuatro centros adicionales. 28 de los 67 casos, el diagnóstico

definitivo de la calcifilaxis fue realizado por nuestro grupo de estudio sobre la base de las características clínicas y los resultados de la biopsia de piel. Encontrando que por cada 1 g / dl de disminución en el nivel de albúmina sérica ($P=0.0001$), cada 100 mg / dl de incremento en el nivel de glucosa en plasma ($P=0.037$), 1 mg / dL de incremento en el nivel de calcio en suero ajustado ($P=0.0008$), en el momento del diagnóstico como significativamente asociadas con calcifilaxis, pero no se encontraron asociaciones significativas con el género femenino, análogo de vitamina D terapia, el nivel de fosfato en suero, ajustados productos de fosfato de calcio o el nivel de suero con fosfatasa alcalina. Los resultados de este estudio mostraron que la terapia con warfarina y niveles más bajos de albúmina sérica son factores de riesgo importantes y fuerte para el desarrollo de calcifilaxis en pacientes crónicos de hemodiálisis en Japón.

FISIOPATOLOGÍA

La calcificación de los vasos reduce su elasticidad, afectando los parámetros hemodinámicos del sistema cardiovascular. La magnitud de la acumulación de depósitos de calcio en las paredes del vaso son factores clave de riesgo de eventos isquémicos. Debido al gran parecido con los procesos que ocurren en el tejido óseo, los fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis (calcitriol, estradiol, bifosfonatos) pueden interferir con los procesos que ocurren en la pared del vaso. Por otro lado los medicamentos utilizados para tratar los problemas cardiovasculares (estatinas, inhibidores de la angiotensina, warfarina, heparinas) pueden tener un efecto sobre el metabolismo del tejido óseo. Una combinación de varios factores de riesgo locales y sistémicos necesarios para

causar el desarrollo de calcifilaxis. Aunque el hiperparatiroidismo y el desequilibrio de la homeostasis del calcio-fósforo son de suma importancia para la calcifilaxis a ocurrir, otros mecanismos deben participar, porque la enfermedad se manifiesta sólo en una minoría de pacientes con enfermedad renal crónica terminal; además de existir pacientes con tratamiento anticoagulante que desarrollan la enfermedad, y como se encuentran anomalías de la vía de coagulación en estos pacientes, se sugiere enfatizar estos fenómenos en el futuro. Esta cascada fisiopatológica aún no se entiende completamente. Los esfuerzos para controlar de manera óptima y las concentraciones de fosfato de calcio son también beneficiosos para los pacientes con enfermedad renal en fase terminal, para los cuales calcificación del vaso sigue siendo un problema importante. Calcifilaxis, un síndrome asociado con calcificación necrosis cutánea isquémica, se adquiere de forma natural en los seres humanos en estados de enfermedad. Es una complicación que amenaza vida y se desarrolla principalmente en pacientes con enfermedad renal e hiperparatiroidismo secundario, pero se sabe que se producen en ausencia de insuficiencia renal o enfermedad paratiroidea. La tasa de mortalidad registrada, que oscila entre el 60-80%, se relaciona a la infección de la herida, sepsis e insuficiencia orgánica. Es una vasculopatía de pequeños vasos, que se estima que ocurre en aproximadamente el 4% de los pacientes en hemodiálisis. Clínicamente, las áreas violáceas y reticuladas de necrosis cutánea y escara pueden ser evidentes, sobre todo en las extremidades. Además del cuadro clínico, un producto calcio fósforo elevado, un nivel elevado de la hormona paratiroidea, la evidencia radiográfica de la calcificación de los tejidos blandos y el hallazgo de calcificación mural que afecta a las arterias pequeñas y arteriolas en

histopatología ayuda a confirmar el diagnóstico de esta entidad; que generalmente tiene un pronóstico pobre. Un alto índice de sospecha, reconocimiento precoz, terapia apropiada, y un enfoque activo de gestión multidisciplinar, con una atención rigurosa a cuidado de las heridas, paratiroidectomía expedita y la prevención de la sepsis y la muerte posterior, son de vital importancia en el manejo de estos pacientes. La enfermedad es dolorosa y debilitante, especialmente debido a las heridas son causadas por calcificación y la oclusión de las pequeñas arteriolas cutáneas, produciendo ulceraciones y necrosis siguientes. El Cuidado de las heridas agresivo para prevenir la infección es vital cuando escara no protege la herida y drenaje está presente, pero el desbridamiento está contraindicado para las heridas cubiertas con escaras secas, no infectados. La decisión para desbridar se basa en el cuadro clínico total del paciente. Los pacientes con calcifilaxis tienen potencial de curación pobre debido a la isquemia y la comorbilidad tales como diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, y la obesidad. El objetivo del cuidado es la prevención de la infección y el tratamiento del dolor. La terapia se centra en el tratamiento de diálisis optimizada, el control de los parámetros renales crónicas trastorno mineral ósea y la enfermedad y las estrategias experimentales anticalcificación y cuidado de heridas¹¹⁻¹⁶.

DIAGNOSTICO

Los diagnóstico de la calcifilaxis es clínico; Las lesiones cutáneas al principio del curso de la calcifilaxis son moteadas, eritematosas y sensibles. A medida que avanzan las lesiones, se desarrolla necrosis central y ulceraciones profundas con la formación de escaras. Las úlceras tienen bordes irregulares y no se cicatrizan.

El estudio anatomopatológico muestra típicamente epidermis con necrosis isquémica y la deposición de calcio a lo largo de las fibras elásticas en las manchas de calcio Von Kossa;

El estudio histológico de las lesiones cutáneas. Una imagen de baja potencia de la biopsia en sacabocados muestra epidermis necrótica, separado físicamente de la dermis subyacente por hemorragia.

Las lesiones cutáneas de calcifilaxis generalmente ocurren en zonas de tejido adiposo incrementado. Las lesiones pueden no manifestarse hasta varias semanas después del insulto inicial (por ejemplo, el nivel elevado de calcio-fosfato). La biopsia de piel se recomienda si una lesión de la piel necrótica se identifica en un paciente con un nivel elevado de calcio-fosforo; factores de riesgo para enfermedad renal, hepática, o enfermedad paratiroidea ¹⁷.

PRONOSTICO

El tratamiento es de apoyo. Cuidado intensiva de la herida (con evaluación quirúrgica de injerto de piel), oxígeno hiperbárico, y, posiblemente, activador del plasminógeno tisular (si existe evidencia de un estado de hipercoagulabilidad y la vasculopatía oclusiva) puede ser el más beneficioso ¹⁷. La identificación de la causa subyacente y regular los niveles de calcio-fósforo con dieta, fijadores de fosfatos, bifosfonatos, y tiosulfato de sodio también son importantes en la curación de heridas ¹⁷. Cinacalcet (Sensipar) y la paratiroidectomía se deben considerados en los casos de hiperparatiroidismo secundario¹⁷. La calcifilaxis es importante reconocerla de forma temprana en su curso y requerir un enfoque multidisciplinario para el tratamiento. Su pronóstico es pobre, con tasas de

mortalidad que van desde 40% a 60%. Los pacientes fallecen de síndrome hepatorenal, sepsis, y shock séptico ¹⁷.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de enero de 2010 a enero de 2013, de los pacientes que se presentaron en el Servicio de Urología de la UMAE N ° 14, con calcifilaxis del pene. Se incluyeron los pacientes que cumplieron con los criterios de la Academia Americana de Dermatología⁹, que son: Calcificación de la media de las arteriolas paniculares, fibroplasia de la íntima de las arteriolas paniculares, oclusión trombótica de los vasos cutáneos, necrosis isquémica de la grasa subcutánea, dermis, epidermis (o una combinación) y depósitos de calcio extravasculares; además de tener estudio histopatológico. Se registraron los datos de edad, comorbilidades, signos y síntomas, presentación clínica, calcio sérico, fosforo y nivel de parathormona, ultrasonido Doppler de pene, tomografía de abdomen y pelvis, examen histológico (hematoxilina y eosina, y tinción de Von Kossa), el tratamiento y el pronóstico.

El análisis estadístico se realizó con frecuencias y porcentajes para variables categóricas, y promedios y desviación estándar para variables numéricas, Los resultados se representan en gráficas y tablas.

RESULTADOS

Se estudiaron 10 pacientes del género masculino, con una media de 64 años de edad (54 a 82 años).

Los factores de riesgo (diabetes e insuficiencia renal crónica) fueron del 100% (10), cuadro 3.

Se encontraron áreas adicionales de necrosis cutánea extra genital en el 50% de los pacientes (5), cuadro 1.

En los estudios de laboratorios se identificaron, hiperfosfatemia 100% (10), hiperparatiroidismo 100% (10); un producto calcio-fósforo (PxCa) $>55\text{mg}^2 / \text{dL}$ en el 100% (10). Cuadro 2.

Un paciente fue sometido a penectomía parcial, 4 sometidos a desbridación y 5 manejados de forma conservadora, cuadro 3.

Los hallazgos histopatológicos fueron calcificación de la media arteriolar en todos los pacientes (10). Los estudios radiológicos de TC de abdomen mostraron calcificación de las arterias peneanas en el 100% (10) y el registro de Doppler de pene documentó disminución de los flujos en el 100% (10), cuadro 4.

El 80% de los pacientes (8) murieron en un lapso de 3- 4 semanas. Cuadro 5.

GRAFICAS Y CUADROS

CUADRO 1. AREAS ADICIONALES DE NECROSIS CUTANEA EXTRAGENITAL

N. CASO	NECROSIS CUTANEA	
	GENITAL	EXTRAGENITAL
1	SI	SI
2	SI	SI
3	SI	NO
4	SI	NO
5	SI	NO
6	SI	SI
7	SI	NO
8	SI	SI
9	SI	SI
10	SI	NO
PROMEDIO	100%	50%

CUADRO 2. ALTERACIONES EN LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO

N. CASO	CALCIO mg/dl	* PCP	* FOSFORO mg/dl	* PTH pg/ml
1	9	99	11	204
2	10.1	90.9	9	367
3	8.5	68	8	214
4	8.2	73	9	256
5	9.3	65	7	317
6	8.9	89	10	245
7	8	64	8	298
8	8.8	78.4	8.8	271
9	8.2	82.82	10.1	234
10	7.7	86.24	11.2	305
	PROMEDIO 10.6	88.4	10.2	301

* PCP: Producto calcio fosforo, expresado en mg %, (mg % de calcio x mg % de P =) Valores de Referencia VR, de CALCIO (8.9-10.1); VR de FOSFORO (2.5-4.5); VR de PTH (Hormona Paratiroidea) (15-65 ng/L).

CUADRO 3. EDAD, COMORBILIDADES TRATAMIENTO Y SOBREVIDA DE 10 PACIENTES

N. CASO	EDAD	DM *	IRC *	TX *	SOBREVIDA
1	73	SI	SI	PENECTOMIA PARCIAL	FINADO
2	82	SI	SI	DESBRIDACION	FINADO
3	74	SI	SI	DESBRIDACION	FINADO
4	54	SI	SI	DESBRIDACION	FINADO
5	62	SI	SI	DESBRIDACION	FINADO
6	56	SI	SI	CONSERVADOR	FINADO
7	75	SI	SI	CONSERVADOR	FINADO
8	56	SI	SI	CONSERVADOR	FINADO
9	50	SI	SI	CONSERVADOR	FINADO
10	65	SI	SI	CONSERVADOR	FINADO
	PROMEDIO 64				

* DM: diabetes mellitus, IRC: insuficiencia renal crónica, TX: Tratamiento. DESBRIDACIÓN: Se refiere al retiro quirúrgico del tejido necrótico húmedo. CONSERVADOR: Se refiere a curación con jabón quirúrgico de la necrosis seca. PENECTOMIA: Retiro quirúrgico del pene hasta la base.

**CUADRO 4. HALLAZGOS DE CALCIFILAXIS EN LOS ESTUDIOS DE IMAGEN
E HISTOPATOLOGIA**

HALLAZGOS	PORCENTAJE
US DOPPLER: CALCIFICACIONES EN TEJIDOS BLANDOS Y FLUJOS DISMINUIDOS	100%
TC DE PELVIS: CALCIFICACIONES VASCULARES EN GENITAL	100%
HISTOPATOLOGIA: CALCIFICACIÓN DE LA MEDIA ARTERIOLAR	100%

CUADRO 5. SUPERVIVENCIA CLINICA DE CALCIFILAXIS EN SEMANAS

DIAGNOSTICO	< 2 SEMANAS* (% CASOS)	2-4 SEMANAS* (% CASOS)	>4 SEMANAS* (% CASOS)
CALCIFILAXIS GENITAL	1 (10%)	8 (80%)	1 (10%)

* Se refiere al tiempo transcurrido en semanas después de su ingreso al hospital hasta su fallecimiento

DISCUSIÓN

La calcifilaxis es una condición rara y fatal en pacientes con insuficiencia renal crónica, aproximadamente el 1% de estos pacientes (18). La calcifilaxis es un tipo de calcificación de la túnica media, de la pared de los vasos sanguíneos y afecta a la arteriolas pequeñas (< 0.6 mm de diámetro). La calcifilaxis ha sido descrita como calcificación de la media con proliferación de la íntima, fibrosis, oclusión trombótica, isquemia subsecuente y necrosis de la piel, de tejido celular subcutáneo, de órganos internos y músculos. Esta patología puede afectar a pacientes con insuficiencia renal crónica. Con un exceso de los productos calcio-fosforo, o disminución de las concentraciones de los inhibidores de precipitación, acumulación de depósitos amorfos de calcio pueden ocurrir en los tejidos (19)

La serie más grande publicada analizó 34 pacientes (8), el promedio de edad al diagnóstico fue de 58 años y en nuestros pacientes de 69 años. El 100% de los pacientes tuvieron diabetes e insuficiencia renal al igual que nuestros casos. En México, García y cols, reportan 3 casos en 5 años (18).

Las calcificaciones intravasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica son debido a alteraciones debido a un hiperparatiroidismo secundario a hiperfosfatemia. Como en nuestros casos, que en el 100% se encontraron estas dos condiciones. La disminución del filtrado glomerular causa retención de fósforo, estimulando el desarrollo de hiperparatiroidismo por dos mecanismos: favorece la hipocalcemia, la cual estimula la secreción y síntesis de la hormona paratiroidea y aumenta la concentración de fósforo directamente sobre las células paratiroideas estimulando la secreción y síntesis de la hormona

paratiroidea, la hormona responsable de estimular la absorción renal de calcio. Este estado condiciona depósitos de calcio y se presenta cuando la función renal es menor de 25%. (20)

Karpman(8) describió áreas extragenitales de necrosis por calcifilaxis genital en 2/3 de los pacientes, en nuestra serie, en el 50% de los casos. El promedio de producto (CaxP) fue de $78.5 \text{ mg}^2 / \text{d}^2 \text{ L}$, contra $88.4 \text{ mg}^2 / \text{dL}^2$ en esta serie.

El promedio de la hormona paratiroidea fue 553 pg/ml, en la serie de casos de Karpman y en nuestros pacientes de 301 pg/ml. La paratiroidectomía fue realizada en 8 casos y ninguna en nuestra serie. Todos los pacientes fueron tratados con cuidados locales y desbridación, penectomía total y penectomía parcial, en nuestros casos solamente 1 fue tratado con penectomía parcial y el 100% con cuidados locales y el 40% con desbridación. Karpman describió que la supervivencia fue mayor en los pacientes sometidos a paratiroidectomía (75%) a los 2.5 meses, comparado con aquellos quienes fueron desbridados o penectomizados solamente (28%). Nuestro grupo no realizó paratiroidectomía debido a la corta supervivencia de los pacientes a su ingreso fallecieron en piso mientras se realizaban los estudios preoperatorios por endocrinología. La mortalidad global asociada con esta enfermedad fue del 64% de sobrevivida a 2.5 meses vs. 100 % de mortalidad en 3 a 4 semanas en nuestros casos.

La mortalidad en calcifilaxis del pene, es muy alta a corto plazo. Es importante un buen control glucémico de los pacientes diabéticos para retardar o prevenir

la insuficiencia renal y las alteraciones microvasculares, que son factores que condicionan la calcifilaxis del pene. Es importante la búsqueda de factores pronósticos de detección temprana, para brindar un tratamiento más oportuno, que evite la mortalidad a corto plazo. Los factores pronósticos reconocidos son, elevación de 10 unidades de fosfatasa alcalina en un año, calcificación palmar en radiografía de abdomen, productos calcio fósforo mayor de 55 mg/dl. Se puede utilizar el tiosulfato de sodio vía oral, de forma preventivo, como quelante de calcio.

CONCLUSIONES

- La calcifilaxis de pene es una condición rara que está asociada a insuficiencia renal crónica terminal, diabetes mellitus.
- Los estudios de laboratorios identificaron, hiperfosfatemia 100% (10), hiperparatiroidismo 100% (10); un producto calcio-fósforo (PxCa) $>55\text{mg}^2 / \text{dL}$ en el 100% (10).
- El tratamiento inicial de urgencia es resección de las áreas necróticas húmedas.
- Los pacientes con calcifilaxis de pene tienen una supervivencia muy corta, 3-4 semanas en promedio .

BIBLIOGRAFIA

- 1 Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Mar;58(3):458-71
- 2 Selye H, Gentile G, Prioreshi P. Cutaneous molt induced by calciphylaxis in the rat. *Science*. 1961 Dec 8;134:1876-7.
- 3 Esteve V, Almirall J, Luelmo J, Sáez A, Andreu X, García M. [Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): incidence, clinical features and long term outcomes]. *Nefrologia*. 2007;27(5):599-604. Spanish.
- 4 Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, Stehman-Breen CO. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2001 Jul;60(1):324-32.
- 5 Lal G, Nowell AG, Liao J, Sugg SL, Weigel RJ, Howe JR. Determinants of survival in patients with calciphylaxis: a multivariate analysis. *Surgery*. 2009 Dec;146(6):1028-34. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.022.
- 6 Levin A, Mehta RL, Goldstein MB. Mathematical formulation to help identify the patient at risk of ischemic tissue necrosis--a potentially lethal complication of chronic renal failure. *Am J Nephrol*. 1993;13(6):448-53.
- 7 Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery*. 1997 Dec;122(6):1083-9; discussion 1089-90.
- 8 Karpman E, Das S, Kurzrock EA. Penile calciphylaxis: analysis of risk factors and mortality. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2206-9.
- 9 Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr;56(4):569-79. Epub 2006 Dec 1.
- 10 Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y; Japanese Calciphylaxis Study Group. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1580-4. doi: 10.1093/ndt/gfr658. Epub 2011 Nov 25.
- 11 Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M, Myśliwiec M. The mechanism of vascular calcification - a systematic review. *Med Sci Monit*. 2012 Jan;18(1):RA1-11.

- 12 Arseculeratne G, Evans AT, Morley SM. Calciphylaxis--a topical overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 May;20(5):493-502.
- 13 Kent RB 3rd, Lyerly RT. Systemic calciphylaxis. *South Med J*. 1994 Feb;87(2):278-81.
- 14 Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciphylaxis: a still unmet challenge. *J Nephrol*. 2011 Mar-Apr;24(2):142-8.
- 15 Martin R. Mysterious calciphylaxis: wounds with eschar--to debride or not to debride? *Ostomy Wound Manage*. 2004 Apr;50(4):64-6, 68-70; discussion 71.
- 16 Alain J, Poulin YP, Cloutier RA, Gagné E, Baril J. Calciphylaxis: seven new cases. *J Cutan Med Surg*. 2000 Oct;4(4):213-8.
- 17 Newey CR, Sarwal A, Uchin J, Mulligan G. Necrotic skin lesions after hemodialysis. *Cleve Clin J Med*. 2011 Oct;78(10):646-8. doi: 10.3949/ccjm.78a.10149.tg
- 18 García Morúa A, Gutiérrez García JD, Arrambide Guiérrez. Penile calciphylaxis: 5-year experience and literatura review. *Actas Urol Esp*. 2009 oct;33(9):1019-23
- 19 Karwowski W, Naumnik B, Szczeparánski M, My´sliwiec M. The mechanism of vascular calcification – a systematic review. *Med Sci Monit*. 2012 Jan; 18(1):RA1-11.
- 20 Montoya MG, Otero GJM, López SV, Santibáñez FJ, González MJ, Serrano BE. Necrosis de pene: Experiencia en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Colegio Mexicano de Urología*. Vol. XX, Núm. 1 Enero-Junio 2005 pp 10-14.

Anexos

Hoja de recolección de datos:

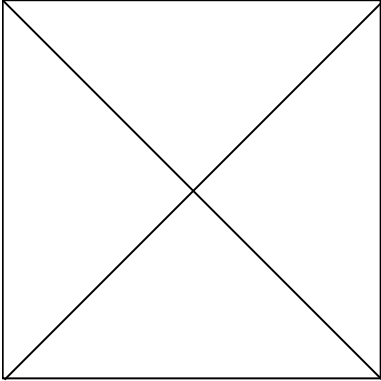
Hoja de captura de datos:
Nombre:
Edad:
Sexo:
Comorbilidad:
Duración de la insuficiencia renal:
Tratamiento sustitutivo:
Tratamiento de la necrosis de pene:
Hemoglobina:
Glucosa:
Creatinina:
Calcio sérico:
Fosforo sérico:
Producto calcio fósforo:
Parathormona:
Fecha del diagnóstico:
Fecha de fallecimiento:
Sobrevida (en semanas):

Definición de las variables

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION O TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Mediante la determinación de la fecha de nacimiento	años	Variable cuantitativa continua
diabetes mellitus	<p>Un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la hiperglucemia y la intolerancia a la glucosa. Utilizando los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes: 1. A1C\geq6.5%. La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método que cuenta con la certificación NGSP y estandarizado o para el ensayo DCCT. ó 2. Glucosa plasmática en ayunas \geq126mg/dl(7.0 mmol/l). Ayuno se define como ninguna ingestación de alimentos durante por lo menos 8h. ó 3. 2-h de glucosa en plasma \geq 200 mg / dl (11.1 mmol / l) durante un OGTT. La prueba se realizó a lo descrito por la Organización Mundial de la Salud, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua. Ó 4. En un paciente con síntomas clásicos de la hiperglucemia o hiperglucémico crisis, una glucosa plasmática al azar \geq 200 mg / dl (11.1 mmol / l).</p>	Mediante la determinación de la glucosa sérica en ayunas o si está en tratamiento para diabetes	mg/dl	Variable cuantitativa continua

<p>insuficiencia renal crónica</p>	<p>Las condiciones en que los riñones realicen por debajo del nivel normal durante más de tres meses. La insuficiencia renal crónica se clasifica en cinco etapas de acuerdo con la disminución de la tasa de filtración glomerular y el grado de daño renal (medida por el nivel de proteinuria). La forma más severa es la enfermedad renal en etapa terminal (insuficiencia renal crónica). La presencia de enfermedad renal crónica se debe establecer, en base a la presencia de daño renal y el nivel de la función renal (tasa de filtración glomerular [TFG]), independientemente del diagnóstico. Entre los pacientes con enfermedad renal crónica, la fase de la enfermedad se debe asignar en función del nivel de la función renal, independientemente del diagnóstico, de acuerdo a la clasificación KDOQI ERC. La enfermedad renal crónica es definida como el daño renal ó una función glomerular menor de 60 ml /min/ metro cuadrado por 3 meses.</p>	<p>Mediante la determinación de creatinina y urea en sangre. o si está en tratamiento para insuficiencia renal</p>	<p>Si/no</p>	<p>Variable cualitativa nominal</p>
<p>Terapia de Reemplazo Renal</p>	<p>Los procedimientos que temporal o permanentemente remedio limpieza insuficiente de fluidos corporales por los riñones. Se realiza mediante la hemodiálisis ó diálisis peritoneal: Los pacientes que llegan a ERC estadio 4 (TFG estimada <30 ml/min/1.73 m2) deben recibir una educación oportuna sobre la insuficiencia renal y las</p>	<p>Proceso mediante el cual se extraen las toxinas y el exceso de agua de la sangre. Tras la pérdida de la función renal, la hemodiálisis es una sustitución renal, consiste en extraer la sangre del organismo y traspasarla a un dializador de doble</p>	<p>Si/no</p>	<p>Variable cualitativa nominal</p>

	opciones para su tratamiento, incluyendo el trasplante de riñón, PD, HD en el hogar o en el centro, y el tratamiento conservador. Miembros y los cuidadores familiares de los pacientes también deben ser educados acerca de las opciones de tratamiento para la insuficiencia renal.	compartimiento, uno por el cual traspasa la sangre y otro el líquido de diálisis, separados por una membrana semipermeable		
Tratamiento de la necrosis de pene	Procedimientos quirúrgico relacionados con el tratamiento necrosis de tejidos blandos, con ayuda de anestesia local e instrumental quirúrgico, se indica cuando se acompaña de una necrosis húmeda, leucocitosis y respuesta inflamatoria sistémica.	Mediante el retiro del tejido necrótico por desbridación con técnica estéril.	Si/no	Variable cualitativa nominal
Sobrevida	La continuación de la vida o de la existencia, especialmente en condiciones adversas; incluye los métodos y la filosofía de la supervivencia.	Mediante la determinación del número de días desde su ingreso hasta el fallecimiento	días	Variable cuantitativa continua
Biometría hemática	El número de leucocitos y eritrocitos por unidad de volumen de una muestra de sangre venosa. Un conteo sanguíneo completo (CBC), también incluye la medición de la hemoglobina; hematocrito, y el índice eritrocitario.	Mediante la determinación de una muestra de sangre periférica y medición de los elementos de la sangre	Hemoglobina: gr Hematocrito:% Plaquetas: mil Leucocitos mil	Variabes cuantitativas continuas
Glucosa	Una fuente principal de energía para los organismos vivos. Es de origen natural y se encuentra en las frutas y demás partes de plantas en su estado libre. Se utiliza terapéuticamente en el líquido y el reemplazo de nutrientes	Mediante la determinación de una muestra de sangre periférica y la determinación de los niveles séricos de glucosa	Mg/dl	Variable cuantitativa continua
Calcio	Un elemento básico de encontrar casi todos los tejidos organizad	Mediante la determinación de una	Mg/dl	Variable cuantitativa

	Es un miembro de la familia de tierra alcalina de metales con símbolo atómica Ca, número atómico 20 y peso atómico 40. calcio es el mineral más abundante en el cuerpo y se combina con fósforo para formar fosfato de calcio en los huesos y los dientes. esencial para el funcionamiento normal de los nervios y músculo juega un papel en la coagulación de la sangre (como el factor IV) y muchos procesos enzimáticos.	muestra de sangre periférica y la medición de los niveles de calcio séricos.		continua
Fosforo	 <p>Un elemento no metálico que tiene la P símbolo atómico, número atómico 15 y peso atómico 31. Es un elemento esencial que participa en una amplia variedad de reacciones bioquímicas.</p>	Mediante la determinación de una muestra de sangre periférica y la medición de los niveles de fosforo sérico.	Mg/dl	Variable cuantitativa continua
Hormona paratiroides	Una hormona polipéptido (84 residuos de aminoácidos) secretada por las glándulas paratiroides, que desempeña la función esencial del mantenimiento de los niveles intracelulares de calcio en el cuerpo. La hormona paratiroidea aumenta el calcio intracelular mediante la promoción de la liberación de calcio de los huesos, aumenta la absorción intestinal de calcio, aumenta la reabsorción tubular renal de calcio, y aumenta la excreción renal de fosfatos.	Mediante la determinación de una muestra de sangre periférica y la medición de los niveles de hormona paratiroides	Pg/ml	Variable cuantitativa continua

Flujo sanguíneo del pene	<p>Ecografía de aplicar el efecto Doppler, con reflexiones de ultrasonido por Desplazamiento de Frecuencia producidos por blancos móviles (glóbulos rojos por lo general) en el torrente sanguíneo a lo largo del eje de ultrasonido en proporción directa a la velocidad de movimiento de los objetivos, para determinar la dirección y la velocidad del flujo sanguíneo. Se estudia la arteria cavernosa a nivel de la raíz del pene ya que en esta localización se obtiene un ángulo óptimo para el estudio Doppler (60° o menos), permitiendo obtener medidas precisas y reproducibles. La compresión con el transductor debe ser mínima para evitar errores de medición de las velocidades de flujo. Es criterio diagnóstico el observar ausencia de flujo arterial al rastreo doppler, asociado a la necrosis clínica y a las calcificaciones periféricas.</p>	Se realizará mediante ultrasonido doppler de las arterias penianas, mediante la cual se realiza un registro del flujo sanguíneo de la arteria cavernosa a nivel de la raíz del pene. Se tomará el reporte del servicio de radiología.	Presencia de flujo Ausencia de flujo	Variable cualitativa nominal
Calcificaciones vasculares penianas	Tomografía utilizando la transmisión de rayos X y un algoritmo informático para reconstruir la imagen. Es criterio diagnóstico la presencia de imagen radiopaca en el territorio vascular.	Se realizara y se considerara	Si/no	Variable cualitativa nominal
Calcificaciones de tejidos blandos	El examen de cualquier parte del cuerpo con fines de diagnóstico por medio de rayos X, rayos gamma, la grabación de la imagen en una superficie sensible (tal como una película fotográfica). Es criterio diagnóstico la presencia de calcificaciones puntiformes en	Técnica radiográfica, mediante la cual se obtiene una imagen impresa en una superficie sensible para mostrar las densidades de los tejidos en una sola dimensión	Si/no	Variable cualitativa nominal

	los tejidos blandos de apariencia de vidrio esmerilado. Y se relaciona con la severidad de las calcificaciones.			
Fibroplasia de la subintima y trombosis	Un colorante obtenido del duramen de palo de campeche (<i>Haematoxylon campechianum</i> Linn., Leguminosae) utilizado como una mancha en microscopía y en la fabricación de tinta. Es criterio diagnóstico de calcifilaxis por la academia americana de dermatología al observarse fibroplasia de la subintima y trombosis de la arteria cutánea.	Técnica de laboratorio, mediante la cual se deshidrata el tejido y se añade colorante para que se fije y pueda ser observado con la ayuda del microscopio	Si/no	Variable cualitativa nominal
Imágenes de calcificación extravascular	El uso de la plata, nitrato de plata, por lo general, como un reactivo para la producción de contraste o coloración en muestras de tejido. Es criterio diagnóstico de calcifilaxis por la academia americana de dermatología el observar calcificaciones extravasculares.	Técnica de laboratorio, mediante la cual se añaden partículas de plata para producción de contraste y puede ser observado por microscopía	Si/no.	Variable cualitativa nominal



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3001

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES NO. 14, CENTRO MEDICO NACIONAL LIC. ADOLFO RUIZ CORTINES, VERACRUZ NORTE

FECHA 10/10/2013

DR. FELIPE GONZÁLEZ VELÁZQUEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Arteriopatía urémica calcificante (calcifilaxis) genital: análisis del diagnóstico, tratamiento y supervivencia clínico. Serie de Casos.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2013-3001-43

ATENTAMENTE

DR. MARIO RAMÓN MUÑOZ RODRÍGUEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3001

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Agradecimientos:

A Dios por haberme dado la oportunidad de estudiar la carrera de medicina y darme la fortaleza de lograr una especialidad en el área de urología. Gracias por permitirme cumplir uno de los mayores sueños de mi vida; convertirme en Urólogo y haber podido tener la mayor formación posible del país.

A mi esposa por su incansable apoyo, desde la época de la universidad, durante la etapa del internado, servicio social y durante los tiempos más difíciles de la residencia. Gracias por creer en mí. Gracias Angie.

A mi hija por su gran paciencia de sufrir mi ausencia durante todo el tiempo de la residencia médica. Gracias hija porque a pesar de que estuvimos nunca has dejado de quererme.

A mis padres por su todo el apoyo que me brindaron, desde mi infancia hasta el día de hoy, gracias por todos los valores y ejemplos que me inculcaron, y por acercarme a Dios como fuente de mi fortaleza. A mis hermanos por todos los tiempos difíciles que hemos pasado.

A todos mis profesores del curso de urología, por darnos sus mejores enseñanzas, en todo momento. Y sobre todo por el trato humano que nos brindaron en esta residencia. Por creer en nosotros y permitirnos que el límite de aprendizaje no lo impusiéramos nosotros.

A los pacientes del pasado, presente y futuro, por sus valiosas enseñanzas.

A mis asesores metodológicos y clínicos de tesis por su apoyo en el proyecto, sin el cual no habría sido posible la realización de este trabajo.

A la universidad Veracruzana por el apoyo recibido para poder lograr el viaje a Francia. Gracias Dr. Morales, Dr. Domingo.

