



Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Programa de formación en Dermatología y Venereología
Curso Clínicas Integradas
Módulo Medicina Interna

Enfermedades renales y piel

Residente: Dra. Montserrat Arceu

Tutor: Dra. Tatiana Riveros, Dr. Rubén Torres

Coordinador: Dra. Perla Calderon, Dr. Miguel Espinoza

Enfermedad renal y piel

En el caso de la enfermedad renal se observan variadas manifestaciones dermatológicas, especialmente en enfermedad Renal Crónica (ERCr) ⁽¹⁾, sin embargo, en pacientes con falla renal aguda también se observan manifestaciones cutáneas, las principales son el edema y la escarcha urémica, el primero corresponde a una característica particular de insuficiencia renal aguda la que está cursando con un síndrome nefrótico, por otro lado la escarcha urémica, es el resultado de depósito de cristales de urea en la superficie de la piel de individuos con severa uremia ^(1,2).

Manifestaciones cutáneas asociadas a enfermedad renal crónica

Las manifestaciones cutáneas de ERCr se dividen en 2 categorías, las manifestaciones específicas y las inespecíficas. Estas últimas incluyen prurito, xerosis, cambios del color de la piel y alteraciones ungueales ⁽³⁾.

Manifestaciones cutáneas inespecíficas	
Prurito Urémico	Manifestación más común
Xerosis	Asociada a prurito
Alteración de la Pigmentación	Puede haber hiper o hipopigmentación asociada
Alteraciones Ungueales	Uñas mitad y mitad, ausencia de lúnula, hemorragias en astilla, uñas quebradizas

Las manifestaciones específicas incluyen a la dermatosis perforante adquirida, las dermatosis ampollares, la calcificación metastática y la fibrosis sistémica nefrogénica.

Manifestaciones cutáneas específicas	
Calcificación y calcifilaxis	Depósitos de calcio que resultan en necrosis cutánea progresiva con placas purpúricas dolorosas y púrpura retiforme
Enfermedades Ampollares	Porfiria, pseudoporfiria, erupciones ampollares inducidas por drogas
Dermatopatía Nefrogénica Fibrosante	Placas induradas de consistencia leñosa tipo piel de naranja, usualmente en extremidades inferiores.
Dermatosis Perforante Adquirida	Pápulas o nódulos con centro hiperqueratótico.

Manifestaciones cutáneas inespecíficas

1. Prurito

El prurito renal es un síntoma paroxístico localizado o generalizado que ocurre en pacientes con insuficiencia renal crónica. Es la manifestación cutánea más frecuente 40-90% de los casos, siendo mayor en los pacientes usuarios de hemodiálisis ⁽⁴⁾.

La aparición de prurito renal no está asociada con el sexo, la edad, etnicidad, duración de la diálisis o etiología de la insuficiencia renal, tiene un origen multifactorial.

Este síntoma es un problema complejo para los pacientes que lo padecen, se asocia a alteraciones del ritmo circadiano, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, y disminución de la calidad de vida ^(4,5).

Etiología: La etiología del prurito renal es poco conocida, y el papel de los mastocitos es controvertido ^(6,7). El aumento de los niveles plasmáticos de histamina se ha visto en algunos pacientes con prurito, pero no en todos, tampoco se ha encontrado asociación entre los niveles plasmáticos de histamina y la gravedad del prurito. Se han estudiado otras posibles asociaciones como niveles de la hormona paratiroidea (PTH) han demostrado ser significativamente más altos en pacientes en diálisis con prurito que en aquellos sin prurito, pero no hay correlación entre el grado de síntomas y el nivel de PTH, también se ha propuesto mayor cantidad de receptores opioides μ en las células de la dermis y linfocitos (probada en modelos ratones), se ha propuesto dentro de las etiologías del prurito existe un patrón proinflamatorio, ya que marcadores séricos de la inflamación, como la proteína C reactiva y la interleucina-6, están elevados en sujetos con prurito e ERCr, sin embargo la mayoría de estas asociaciones no se han sido completamente establecidas ⁽⁷⁾.

Otras asociaciones con prurito ⁽⁷⁾

Electrolitos	Alteración endocrina	Alteración Neurológica	Observaciones
Hipervitaminosis A	Hiperparatiroidismo secundario	Señalización anormal dentro de fibras nerviosas cutáneas C	Xerosis
Hipercalcemia		Neuropatía periférica	Elevados niveles de citoquinas IL-2 e IL-6
Hiperfosfatemia		Aumento sérico de β -endorfinas y $R\mu$ -agonistas en pacientes en hemodiálisis	Anemia por déficit de hierro
Hipermagnesemia		Sustancia P	- Aumento de mastocitos dérmicos e histamina -Aumento de proteína C reactiva (PCR)

Características clínicas

Generalmente es simétrico, las áreas del cuerpo más frecuentemente implicados son la espalda, las extremidades, el pecho y la cara, el 20% y el 50% de los pacientes se quejan de prurito generalizado. Las manifestaciones clínicas pueden comprender lesiones como liquen simple crónico, prurigo nodular, cicatrices atróficas hiperpigmentadas y al aumento de lesiones de dermatosis perforante debido al fenómeno de Koebner ⁽⁸⁾. Típicamente aumenta en las horas pre-diálisis, lo que se relacionaría a mayores niveles de uremia.

Antes de realizar el diagnóstico de prurito uremico, otras causas de prurito deben ser descartadas, incluyendo como diagnóstico diferencial a la enfermedad obstructiva biliar, trastornos endocrinos, trastornos mieloproliferativos, neoplasias viscerales, trastornos neurológicos y psiquiátricos. Las infestaciones como la sarna, dermatosis como la dermatitis atópica y dermatitis alérgica de contacto, y reacciones alérgicas a los componentes del dializado también deben ser considerados. Por último, deben excluirse reacciones a fármacos u otra hipersensibilidad ^(8,9).

Tratamiento:

Se han propuesto muchas alternativas terapéuticas, las que han demostrado utilidad en forma inconsistente. Uno de los pilares del tratamiento son las medidas generales, como los baños cortos, evitar uso de jabones, uso de ropa de algodón (evitar lanas o poliéster), y el uso de emolientes para evitar la xerosis ^(7,9).

Tratamiento tópico: corticoides por cortos periodos o el uso de tacrolimus, en caso de prurito prolongado. La capsaicina crema 0,025%, presenta buena tolerancia con pocos efectos adversos, pero se ha reportado en pocos pacientes.

Tratamiento físico: la fototerapia, se ha visto que en pacientes transplantados presenta un efecto curativo. La realización de 6 a 8 sesiones de UVB (1-3 v/sem) logra mejorías hasta en un 80% de los casos, con remisiones que persisten por 1 a 6 meses. El mecanismo por el que actúa no está dilucidado. En el caso de sauna, se ha visto que se estimulan las glándulas sudoríparas, lo que ayuda a disminuir el prurito, sin embargo, sus efectos son transitorios ⁽¹⁰⁾.

Tratamiento sistémico

Dieta baja en proteínas: Hay que ser cauto, por el riesgo de malnutrición.

Antihistamínicos: Se ha reportado que los efectos en el prurito, sería debido a la acción que producen aquellos más sedativos, a nivel del SNC ^(7,8).

Antagonistas opioides: Como es el caso de nalfurafine es de utilidad en caso de prurito persistente o severo, sin embargo, se han visto respuestas a corto plazo.

Carbón activado: Se administran 6 gr/día, 2 horas antes o 1 hora después de otros fármacos o comidas. Logra en la mayoría de los pacientes una respuesta completa o parcial, con un efecto mantenido hasta por 21 semanas ⁽⁷⁾.

Ondansetrón: es efectivo tanto en pacientes que usan hemodiálisis como peritoneo diálisis.

Pregabalina: Se ha demostrado una baja considerable del prurito en pacientes con PU severo, que han estado en ERCr etapa IV o en hemodiálisis, en dosis que comenzaban desde 25 mg/ 3 veces a la semana. Sin embargo, el número de pacientes es reducido ^(9,10).

Existe evidencia de que la gabapentina también puede ser una terapia segura y efectiva. Sin embargo, el trasplante renal sigue siendo el tratamiento más efectivo, ya que el prurito cesa poco después de esta intervención, para pacientes que no son candidatos para trasplante, el más efectivo la terapia es fototerapia UVB Gilchrest et al ^(10, 11) (más del 80% de los pacientes mejoraron después de 6 a 8 sesiones de UVB, y la remisión duro hasta 6 meses).

2. Xerosis

Está presente hasta en un 85% de los pacientes, ubicándose en mayor frecuencia en las extremidades. Se piensa que la etiología de la xerosis en estos pacientes se debe a la reducción del tamaño de las glándulas ecrinas y atrofia de las glándulas sebáceas, con disminución en el contenido de agua en la epidermis. La hipervitaminosis A contribuye a este fenómeno y se ha observado una alteración de la maduración de los corneocitos, lo que contribuiría a la xerosis ⁽¹⁰⁾.

Esta alteración favorece el prurito y puede conducir a una Ictiosis adquirida. El tratamiento se basa fundamentalmente en el uso de emolientes ⁽⁹⁾

Tabla manifestaciones inespecíficas menos frecuentes

Manifestaciones inespecíficas	Características clínicas	Causa	Tratamiento
Cambios color de piel	Palidez	Anemia de enfermedad crónica	Puede mejorar con eritropoyetina
	Coloración amarillenta de la piel	Excesivo depósito de urocromo y carotenoides	No hay tratamiento disponible
	Hiperpigmentación	Secundario a aumento de hormona estimuladora de melanocitos (MSH)	Fotoprotector diario
	Equimosis	Asociados a disfunción plaquetaria a partir de urea y creatinina elevada	
Uñas mitad y mitad (Lindsay's nails)	Se observa en el 20% de los pacientes: la mitad distal de la uña aparece normal o color marron, y la mitad proximal aparece color blanco.	Se desconoce la causa, una hipótesis es que existe un aumento de la concentración tisular de hormona estimulante de melanocitos (MSH)	No se conoce tratamiento

Las manifestaciones específicas

1. Calcificación metastásica

Precipitación de sales de calcio en el tejido normal debido a defectos en el calcio o metabolismo de fosfato. La calcificación puede afectar vasos sanguíneos, mucosa gástrica, riñones, pulmones y tejido subcutáneo y cutáneo. En insuficiencia renal crónica, calcificación metastásica cutánea se presenta como una calcificación nodular benigna (calcinosis cutis) o calcifilaxis.

Los pacientes con enfermedad renal tienen un deterioro de la capacidad para eliminar fosfato. Además, existe deterioro de la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D3, ya que la hidroxilación 1- α , que es necesaria para la activación de la vitamina D3, se lleva a cabo en el riñón. Esta producción alterada de 1,25-dihidroxivitamina D3 conduce a la disminución de la absorción de calcio en el intestino e hipocalcemia. La hipocalcemia, a su vez, induce aumento de los niveles de la hormona paratiroidea (PTH) y el aumento de la movilización de calcio y fosfato ⁽¹²⁾.

- a) **Calcinosis cutis:** depósito cristales de pirofosfato de calcio dentro del tejido cutáneo y subcutáneo sin necrosis tisular. La hiperfosfatemia es típica y secundaria a la depuración renal disminuida de fosfato e inadecuada depuración por la diálisis ⁽¹²⁾.

Clínicamente se presentan placas o nódulos de color blanquecino firmes, que ocasionalmente se ulceran y dan salida a un material calcáceo (como tiza). Generalmente se da en zonas periarticulares y punta de los dedos. Las lesiones periarticulares son usualmente asintomáticas a menos que se comprometa la movilidad articular. Sin embargo, las lesiones en la yema del dedo generalmente son dolorosas, sin producir dolor isquémico,

a diferencia de la calcifilaxis, esta condición no lleva a la necrosis cutánea. El número y tamaño de las lesiones se correlacionan con el nivel de fósforo en suero ⁽¹²⁾.

Tratamiento: La normalización de los niveles de calcio y fosfato puede producir la eliminación de las lesiones. Lo anterior se podría lograr a través de dieta baja en fósforo, quelantes de fósforo o con paratireidectomía, esta última parece una opción en lesiones persistentes ⁽¹²⁾.

Los alimentos ricos en fósforo incluyen leche y productos lácteos; verduras como alcachofas, brócoli, coles de bruselas; alimentos ricos en proteínas tales como ostras, hígado, salmón; bebidas como cerveza, refrescos de cola, cacao; y varios alimentos como nueces y semillas.

b) Arteriopatía urémica calcificada o Calcifilaxis

El depósito de cristales de pirofosfato de calcio en las paredes arteriales y produce una vasculopatía isquémica. Existe trombosis de las arterias calcificadas de tamaño pequeño mediano y de arteriolas, así como fibrosis, la que afecta frecuentemente a la dermis y al tejido subcutáneo ^(12, 13).

Hay que entenderla como una condición devastadora que pone en peligro la vida debido a la necrosis cutánea progresiva secundaria a la calcificación de pequeños vasos. Tasas de mortalidad se han estimado en un rango de 60% a 80%. Se ve en 1 a 4% de los pacientes con ERCr en hemodiálisis o peritoneodiálisis, las mujeres son afectadas más comúnmente que hombres (3: 1) ⁽¹³⁾. La muerte es secundaria a sepsis y falla orgánica.

Entre los factores asociados, se incluye la hipercalcemia, el uso de terapia con vitamina D, hiperfosfatemia, producto calcio-fósforo elevado e hiperparatiroidismo secundario. Se ha reportado también que el estado de inflamación crónico y niveles altos de TNF alfa junto con IL-1 también contribuirían a este fenómeno. Los factores de riesgo asociado para el desarrollo de calcifilaxis serían: ser mujer, raza caucásica, obesidad, diabetes mellitus, uso de warfarina, estados de hipercoagulabilidad, hipoalbuminemia, infusiones de albúmina y el trauma agudo.

Clínicamente se presenta como dolor o sensibilidad localizada asociada a eritema, moteado violáceo de la piel que se asemeja a livedo reticularis. Las lesiones progresan desde días a semanas para convertirse en placas muy dolorosas o nódulos rodeados por una decoloración reticular violácea. Ellos tienden a distribuirse de forma bilateral y simétrica, se encuentran más comúnmente en las extremidades inferiores, que pueden estar relacionadas con una mala circulación, así como el abdomen y las nalgas, los cuales tienen grandes cantidades de grasa subcutánea. Los pacientes pueden presentar vesículas hemorrágicas que preceden a la progresión a necrosis y comúnmente desarrollan úlceras dolorosas, de forma irregular, que no cicatrizan ⁽¹²⁾.

Pacientes con un acral (dedos de manos, pies y pene) y distribución distal (pantorrillas, antebrazos) tienen un mejor pronóstico que pacientes con distribución proximal (muslos, glúteos, tronco) ⁽¹³⁾.

La miopatía, hipotensión, fiebre, demencia e infarto del sistema nervioso central, intestino o miocardio, se han asociado con la calcifilaxis, por lo que se denomina calcifilaxis sistémica.

Hallazgos de laboratorio

Examen Laboratorio	Valores encontrados	Valores normales
Fosfato	> 5,0 mg/dL	3,0-4,5 mg/dL
Calcio	> 10,0 mg/dL	9,0-10,5 mg/dL
iPTH	> 300 ng/L	12-65 ng/L
Productos calcio-fosfato	>70 mg ² /dL ²	<50 mg ² /dL ²
Fosfatasa alcalina (FA)	>300 IU/L	44-147 IU/L
VHS	> 30 mm/h	0-20 mm/h
PCR	>5 mg/dL	<0.5 mg/dL
Aluminio	> 25 ng/ml	0-6 ng/ml no dialisis; 60 ng/ml dialisis
Albúmina	< 3.5 g/dL	3.5-5.5 g/dL

Hallazgos en estudios radiográficos

Estudio radiográfico	Hallazgos
Radiografía simple	Calcificaciones vasculares pequeñas Patrón en red de calcificación de tejidos blandos
TAC	Arteriolas calcificadas en los tejidos blandos así como calcificación de vasos viscerales
Mamografía	Calcificación arteriolar de tejidos blandos
Cintigrama óseo	El aumento de captación de trazador en áreas localizadas afectadas de tejidos subcutáneos.

En la histología destaca calcificación de la capa media de los vasos arteriales de dermis e hipodermis, hiperplasia de la capa íntima, trombos de fibrina en los vasos de tejido subcutáneo y dermis superficial. En epidermis hay necrosis isquémica. En el tejido hipodérmico se puede encontrar calcificación alrededor de los adipositos ^(12, 14).

Más del 50% de los pacientes diagnosticados con calcifilaxis mueren dentro de un año, donde la causa de muerte se debe principalmente a sepsis de origen cutáneo.

La prevención primaria de la calcifilaxis involucra reduciendo los niveles de calcio y fosfato, previniendo hiperparatiroidismo secundario y minimizar obesidad y trauma local.

Tratamiento: incluye medidas de soporte, con una adecuada analgesia, curaciones frecuentes, debridar el tejido necrótico y administración de antibióticos oportunamente. Es fundamental evitar los factores desencadenantes: suspender la administración de hierro ev, vitamina D y de calcio ⁽¹⁴⁾. La reducción de la concentración de calcio en el paciente dializado a 1,0-1,5 mEq/L según tolerancia y la intensificación de diálisis de cuatro a seis veces por semana.

El Tiosulfato de sodio es un potente antioxidante que tiene la propiedad de disolver las sales de calcio y actuar como quelante, además de vasodilatador, lo que explicaría su beneficio en esta enfermedad. Está siendo cada vez más utilizado, y se administra una dosis de 25 gr ev 3 veces/semana al momento de la diálisis. Ha demostrado aliviar el dolor dentro de días y llevar a la cicatrización de heridas en aproximadamente 8 semanas ^(13, 14).

También se ha reportado el uso de bifosfonatos con tasas de éxito, lo que resulta en el alivio del dolor y la resolución de la lesión en semanas (pacientes en hemodiálisis).

El uso de Cinacalcet (agente calcimimético aprobado por la FDA para tratar el hiperparatiroidismo secundario), aumenta la sensibilidad parotídea al calcio celular, puede utilizarse con éxito en pacientes con niveles normales y elevados de PTH para normalizar los niveles de electrolitos y puede servir como una alternativa médica a paratiroidectomía. El uso de corticosteroides es uno de los desafíos agentes propuestos en la patogenia de la calcifilaxis y generalmente se considera que está contraindicado ⁽¹²⁾.

La paratiroidectomía tiene resultados controversiales y su indicación sería en casos de hiperparatiroidismo persistente refractario con elevaciones significativas de PTHi (>300ng/l) ⁽¹²⁾.

Las heridas que no respondieron al tratamiento médico, ni desbridamiento agresivo, debe proponerse la terapia de oxígeno hiperbárico. Esta modalidad promueve curación de heridas elevando la presión parcial de oxígeno dentro del tejido enfermo, mejorando angiogénesis y fagocitosis, inhibiendo bacterias crecimiento y disminución del edema tisular local. Los efectos beneficiosos a largo plazo del oxígeno hiperbárico la terapia deberá evaluarse en estudios más amplios. Los efectos secundarios reportados son mínimos, pero el acceso y el costo de HBO limitan su uso ^(12, 13, 14).

2. Dermatitis perforante adquirida (DPA):

Es una dermatosis en la cual existe eliminación de material de tejido conectivo dérmico (fibras colágenas, elásticas, etc.) hacia el exterior a través de canales transepidérmicos, con mínimo compromiso de los tejidos circundantes ⁽¹⁵⁾.

Los cuadros perforantes clásicos, entre los que se encuentra la Elastosis perforante serpiginosa, Enfermedad de Kyrle, Foliculitis perforante y la colagenosis perforante reactiva heredada (comienza en la niñez) no están precedidos por una patología previa y se diferencian por el tipo de material que es eliminado.

La mayoría de los pacientes afectados son afroamericanos, y hay una fuerte asociación con la enfermedad renal crónica y la diabetes, también presentan una asociación, pero menor, con enfermedad hepática como cirrosis biliar primaria y tumores hepáticos, y linfomas. La dermatosis perforante adquirida puede surgir en sitios de trauma (curación del herpes zoster) o después de la exposición a varias clases de drogas (por ejemplo, inhibidores de TNF- α) ⁽¹⁶⁾.

La DPA generalmente se desarrolla luego que el tratamiento de diálisis ha comenzado. La prevalencia en pacientes en diálisis es entre 2% y 11% ⁽¹⁴⁾. La fisiopatología exacta es desconocida, pero se ha asociado al prurito y los microtraumatismos derivados del rascado, que podrían llevar a una degeneración focal de las fibras de colágeno. También se ha involucrado al TGF y a un aumento de la actividad de los fibroblastos. Fisiopatológicamente, existe una degeneración hialina de las fibras de colágeno, lo cual podría darse por la glicación de esta proteína (dado por la diabetes o la hiperuricemia) cuya eliminación sería deficiente en pacientes con ERCr ⁽¹⁵⁾.

Clínicamente se presenta como pápulas hiperqueratóticas con centro deprimido y costra central, en tronco y superficies extensoras. Puede adquirir una distribución lineal debido al fenómeno de Koebner ya que se asocian a prurito severo. La evolución de la enfermedad normalmente implica la resolución espontánea de lesiones individuales con el desarrollo continuo de nuevas lesiones.

En piel caucásica, las pápulas se ven rosadas, en cambio en piel negra, las pápulas son marrones o hiperpigmentadas ^(15, 16, 17)

Histopatológicamente presenta áreas circunscritas de necrosis que puede llegar a la dermis reticular, junto a la eliminación transepidérmica simultánea de fibras colágenas y elásticas.

El diagnóstico de la DPA es clínico y se confirma con una biopsia de piel lesionada ^(14, 16).

Tratamiento: es poco gratificante y difícil de evaluar. Se debe compensar las patologías metabólicas de los pacientes. Además, se debe tratar el prurito asociado. Existen varias alternativas de tratamiento con resultados variables. Se ha utilizado Corticoides tópicos e intralesionales, retinoides tópicos o sistémicos, crioterapia, fototerapia (UVB 2-3v/sem), uso de agentes queratolíticos como ácido salicílico. Se ha empleado Alopurinol, pero los resultados han sido variables ⁽¹⁷⁾

3. Enfermedad ampollar o bulosa

Las enfermedades ampollares se presentan con erupciones ampollares/vesiculares en la piel y/o membranas mucosas. En ERCr se observa **porfiria cutánea tarda (PCT) y pseudoporfiria**. Ambas son causadas por la acumulación de moléculas fotosensibles en la piel, que luego de la exposición a la luz ultravioleta, conducen a la fragilidad de la piel y vesiculación en áreas expuestas al sol.

La prevalencia de ampollas la enfermedad varía de 1.2% a 9% en pacientes con insuficiencia renal crónica que recibe mantenimiento hemodiálisis. Otros agentes informados con frecuencia que desencadenan el desarrollo de PCT incluyen el alcohol, estrógenos, hierro, hidrocarburos policlorados e infección con hepatitis B hepatitis C o VIH ⁽¹⁴⁾.

Clínicamente en la porfiria cutánea tarda se observan vesículas tensas y ampollas distribuidas en el dorso de las manos, la cara y ocasionalmente pies. Los cambios secundarios incluyen erosiones y costras. Las ampollas sanan con cicatrices, y con hiperpigmentación debido a la exposición solar. Se observa también hipertrichosis y placas esclerodermoides, las que pueden desarrollarse en áreas expuestas al sol y protegidas del sol ⁽¹⁴⁾.

Tratamiento: Evitar los desencadenantes ambientales, uso de bloqueador físico de amplio espectro como el óxido de zinc o dióxido de titanio que protege contra la UVA. Desafortunadamente, la hemodiálisis estándar no elimina efectivamente la uroporfirina, flebotomía estándar de 500 ml cada dos semanas, es el elección de tratamiento para PCT, pero no es tolerada por los pacientes con ERCr, en estudios recientes se ha mencionado que la administración eritropoyetina junto con flebotomías de soporte (pequeño tamaño de 50 a 100ml) movilizan las reservas hepáticas de hierro y puede producir en algunos casos remisión completa, sin embargo esto puede requerir varios meses de terapia ⁽¹⁴⁾.

Pseudo porfiria: el termino se usa para describir pacientes con características clínicas e histológicas similares a PCT sin niveles anormales de porfirina. Sin embargo, no presenta hipertrichosis ni placas esclerodermiformes. El trastorno puede desarrollarse en asociación con medicamentos que incluyen furosemida, ácido nalidíxico, tetraciclina, naproxeno o amiodarona, también puede ser secundaria al uso excesivo de camas de bronceado ⁽¹⁴⁾.

4. Fibrosis sistémica nefrogenica (NSF)

Se presenta en pacientes con diálisis, en pacientes transplantados renales y en pacientes con insuficiencia renal aguda. Las últimas revisiones (desde 2006) han encontrado una asociación significativa con el uso de gadolinio, contraste empleado en resonancia magnética.

En el fondo es un trastorno causado por la exposición a los medios de contraste basados en gadolinio utilizados en el diagnóstico imagenológico ⁽¹⁸⁾.

No tiene ninguna asociación conocida con la etnia o la etiología de la enfermedad renal primaria del paciente. La mayoría de los casos se ven en adultos de mediana edad, con una edad media de inicio de síntomas de 51 años ⁽¹⁸⁾. Se presenta casi exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal con una VFG < 30 ml / min.

Afecta más a la piel de extremidades y luego tronco, con aparición de placas induradas acartonadas confluentes que producen una induración rápidamente progresiva y aspecto de piel de naranja con una textura leñosa. Progresiva hasta limitar el movimiento articular, de manera progresiva (contracturas articulares) ^(18, 19).

Histológicamente se observa una proliferación de fibroblastos en la dermis y septos de hipodermis, acompañados de incremento del colágeno y mucina dérmica y septal. Se ha encontrado depósitos de gadolinio en la piel hasta dos años después del uso de este medio de contraste con niveles variables en muestras secuenciales. Lo anterior, se debería a un reservorio óseo que iría liberando este compuesto a lo largo del tiempo ⁽¹⁴⁾.

¿Cómo se produce? El gadolinio tiene una vida media de 1-2 horas, está aumentada (hasta 60 horas) en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis. Una prolongada vida media permite a Gd disociarse en su forma iónica tóxica, lo cual puede formar precipitados con aniones, tales como fosfatos, y llevar al depósito en el tejido. Luego de depositado en los tejidos, Gd disociado es fagocitado por los macrófagos, lo que puede llevar al reclutamiento y/o activación de fibrocitos circulantes (CFS) dentro del área ^(14, 18).

Los factores gatillantes concomitantes incluyen lesión vascular (tales como trombosis e isquemia aguda), infección y tratamiento con eritropoyetina en dosis altas. Estos factores desencadenantes son proinflamatorios y estimulan la producción y migración de fibroblastos ⁽¹⁴⁾.

Tratamiento: se han intentado múltiples tratamientos con respuesta variable. Por lo tanto, es fundamental la prevención, para lo cual los diferentes servicios de Radiología cuentan con pautas para la utilización del medio de contraste en estos pacientes. En general está contraindicado el uso de gadolinio en pacientes con filtración glomerular <30ml/min ⁽¹⁹⁾.

Se ha intentado manejar el cuadro con plasmaféresis, IFN, inmunoglobulina ev, fotoféresis extracorpórea, corticoides, metotrexato, ciclofosfamida, talidomida, tacrolimus. Recientemente se ha publicado buena respuesta con Calcipotriol tópico oclusivo. También se ha utilizado Imatinib mesilato (inhibidor de la tirosina kinasa), el cual intervendría en las vías de señalización del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PCGF) y el factor de crecimiento transformante b. El trasplante renal para pacientes con NSF no garantiza mejora de la enfermedad, pero la mayoría de los casos ha tenido resultados exitosos, con el suavizado de la piel y una mayor movilidad de las articulaciones.

La fisioterapia también se puede utilizar para disminuir el grado de contracturas articulares y mejorar la movilidad de las articulaciones ^(18,19).

¿Amiloidosis? En pacientes con ERCr que están recibiendo diálisis, exceso de beta-2 microglobulina, que normalmente es excretado por los riñones, se acumula en el suero y puede depositarse como amiloide en ciertos tejidos. Entonces todo paciente que sea usuario de diálisis por más de 20 años desarrollará amiloidosis asociada a diálisis, porque beta-2 la microglobulina se filtra de forma insuficiente a través de las membranas de diálisis habituales. Esta forma de amiloide se deposita en las membranas sinoviales, causando síntomas musculoesqueléticos, como el síndrome del túnel carpiano, quistes óseos y espondiloartropatía. Las manifestaciones cutáneas son raras, pero se han descrito nódulos subcutáneos a nivel de los glúteos y el sacro, también pápulas liquenoides asociadas a hiperpigmentación, en estos casos la proteína beta-2 microglobulina se ubica en la dermis ⁽¹⁴⁾.

La prevención implica alto flujo hemodiálisis (que solo se ha demostrado que retrasa la progresión de la amiloidosis asociada a la diálisis) y ya en casos donde la enfermedad se ha establecido el trasplante renal.

Fármacos renales asociados con manifestaciones cutáneas ⁽¹⁴⁾

Diuréticos: Los efectos secundarios cutáneos comunes incluyen hipersensibilidad, fotosensibilidad, prurito cutáneo inducido por drogas y reacciones liquenoides. La furosemida puede producir lesiones pustulosas y la hidroclorotiazida puede producir alopecia areata (revisar anexo)

IECA: se reportan reacciones adversas a fármacos en el 28% de los casos, la mitad de los cuales son de naturaleza cutánea. Incluyen angioedema, prurito, erupciones vesiculobullosas, urticaria, fotosensibilidad y alopecia (revisar anexo).

ARA II: Se ha informado que losartán causa erupciones eczematosas inespecíficas, alopecia, xerosis, dermatitis, equimosis, eritema, angioedema, fotosensibilidad, prurito, hiperhidrosis y urticaria. Incluso hay estudios que lo vinculan con Púrpura de Schonlein Henoch y pseudolinfoma de células T.

Beta bloqueadores: Fenómeno de Raynaud, fotosensibilidad, púrpura trombocitopénica, alopecia, y erupciones eczematosas y psoriasiformes. También se ha informado que los betabloqueantes podrían empeorar la psoriasis.

Bloqueadores del calcio: Los efectos secundarios cutáneos y de la mucosa incluyen hiperplasia gingival, telangiectasia facial, fotosensibilidad, pustulosis exantemática aguda y exacerbación de psoriasis.

Manifestaciones dermatológicas en trasplante renal

Las manifestaciones pueden deberse a la inmunosupresión o a las reacciones provocadas por uso de fármacos para producir inmunosupresión.

En relación con fármacos, la ciclosporina se asocia típicamente a hiperplasia gingival e hipertricosis y con el uso de corticoides, se puede producir un síndrome de cushing, con las manifestaciones clásicas de atrofia cutánea, estrías, purpura, fascie cushing, dorso de buffalo y erupciones acneiformes ^(14, 20).

Es importante mencionar que se requieren 2 fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo del nuevo órgano en el cuerpo, por este motivo, los cuadros infecciosos y los tumores de piel son más frecuentes en este grupo de pacientes.

Con respecto a las infecciones durante el primer año son más prevalentes las infecciones por candida, herpes simple e impétigo. Después del primer año, son más comunes las dermatomicosis, herpes zoster, foliculitis y verrugas, las que suelen ser más agresivas y recalcitrantes. También pueden existir (en menor frecuencia) cuadros de varicela a repetición, infección por citomegalovirus, tuberculosis atípica, aspergilosis, entre otros ⁽²⁰⁾.

En relación con los tumores malignos, se observa un aumento en la incidencia de prácticamente todas las neoplasias cutáneas como son el carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi, melanoma y linfomas ⁽¹⁴⁾. El carcinoma espinocelular aumenta su incidencia, incluso hasta 4 veces más que el aumento de incidencia observado en CBC, lo que se traduce en una caída de la relación CBC/CEC. Además, puede comportarse de manera más agresiva (criterio de alto riesgo en CEC), especialmente en oreja y cuero cabelludo ⁽²⁰⁾. El tiempo promedio de desarrollo de cáncer posterior al trasplante, se ha calculado en 8 años aproximadamente.

El sarcoma de Kaposi se ha reportado hasta en un 3% de los pacientes trasplantados. Los tumores de células de Merkel también serían más frecuentes (riesgo de 80 veces sobre población normal).

En la tabla se expone una visión general de los cambios cutáneos que son frecuentes en los pacientes con enfermedad renal asociada.

Alteraciones Genéticas		
Patología	Manifestaciones cutáneas	Alteraciones Renales
Enfermedad de Fabry	Angioqueratoma corporis difuso	Proteinuria, falla renal por acumulación de ceramida trihexoside
Enfermedad Uña-rotula	Hipoplasia ungueal, lúnula triangular	Nefrosis congénita, glomerulonefritis
Esclerosis Tuberosa	Angiofibromas faciales, máculas en hoja de fresno, placa de shagreen, fibromas periungueales.	Hamartoma renal (angioliipoma), enfermedad poliquística renal.
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	Fibrofoliculomas, tricodiscomas, acrocordones	Carcinomas renales
Leiomiomatosis cutánea familiar.	Leiomiomas múltiples	Predisposición a carcinoma renal

Alteraciones Infecciosas		
Patología	Manifestaciones cutáneas	Alteraciones renales
Infección estreptocócica	Impétigos o impetiginización de cuadros de escabiosis	Glomerulonefritis Aguda (pocos casos)
Sífilis Secundaria	Rash máculo papular, alopecia en parches, etc	Síndrome nefrótico
Herpes Zoster	Pápulas, vesículas y costras siguiendo dermatoma	El dolor puede llevar a afectación vesical por retención urinaria.

Alteraciones Metabólicas y/o Inflammatorias		
Patología	Manifestaciones cutáneas	Alteraciones Renales
Diabetes Mellitus	Dermopatía diabética, necrobiosis lipoidea, acantosis nigricans, xantomas eruptivos, escleredema, enf. Kyrle	Nefropatía diabética
Amiloidosis primaria sistémica	Púrpura, piel cérea, pápulas translucidas, macroglosia	Proteinuria hasta síndrome nefrótico y falla renal crónica.
Sarcoidosis	Pápulas, placas y nódulos	Hiper calciuria, litiasis renal, nefrocalcinosis.
Poliarteritis nodosa (PAN)	Nódulos, livedo reticularis	Aneurisma arteria renal, hipertensión arterial
Granulomatosis de Wegener	Púrpura palpable, nódulos y granulomas cutáneos	Glomerulonefritis
Púrpura de Schonlein-Henoch	Púrpura Palpable	Glomerulonefritis IgA
Vasculitis de vaso pequeño	Púrpura Palpable	Glomerulonefritis
Lupus eritematoso sistémico	Eritema malar, lesiones cutáneas de lupus, fotosensibilidad, alopecia difusa, vasculitis, paniculitis	Glomerulonefritis focal, membranosa o proliferativa
Esclerosis sistémica	Fenomeno de Raynaud, esclerosis acral o difusa, Síndrome de CREST	Hipertensión maligna, falla renal rápidamente progresiva.

Bibliografía

1. Schwarzenberger K, C.J., *Dermatologic Manifestations in Patients with Systemic Disease*, in *Dermatology*, J.J. Bologna J, Schaffer J Editor 2012, Elsevier. p. 780-781.

2. Cox N.H, C.I.H., *Systemic Disease and the Skin*, in *Rook's Textbook of Dermatology*, T.B.S.B.C.G. ths, Editor 2010, Wiley-Blackwell. p. 3195-3210.
3. Rigopoulos, D., G. Larios, and A. Katsambas, *Skin signs of systemic diseases*. Clin Dermatol, 2011. **29**(5): p. 531-40.
4. Kurban, M.S., A. Boueiz, and A.G. Kibbi, *Cutaneous manifestations of chronic kidney disease*. Clin Dermatol, 2008. **26**(3): p. 255-64.
5. Evenepoel, P. and D.R. Kuypers, *Dermatologic Manifestations of Chronic Kidney Disease*. 2010: p. 1001-1009.
6. Stahle-Backdahl M. Uremic pruritus. Clinical and experimental studies. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1989;145:1-38.
7. Elke Weisshaar, Alan B Fleischer Jr, Jeffrey D Bernhard and Thomas G Cropley. Pruritus and Dysesthesia. Prurito section 2, Chapter 6. P111-125
8. Kim, K.H., et al., *Acupuncture for Treating Uremic Pruritus in Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review*. Journal of Pain and Symptom Management, 2010. **40**(1): p. 117-125.
9. Shavit, L., et al., *Use of pregabalin in the management of chronic uremic pruritus*. J Pain Symptom Manage, 2013. **45**(4): p. 776-81.
10. Markova, A., et al., *Diagnosis of common dermopathies in dialysis patients: a review and update*. Semin Dial, 2012. **25**(4): p. 408-18.
11. Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus: long-term results and possible mechanism of action. Ann Intern Med 1979;91:17-21.
12. Vedvyas, C., L.S. Winterfield, and R.A. Vleugels, *Calciphylaxis: a systematic review of existing and emerging therapies*. J Am Acad Dermatol, 2012. **67**(6): p. e253-60.
13. Weenig, R.H., *Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B*. J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(3): p. 458-71.
14. Leslie Robinson-Bostom, MD,^a and John J. DiGiovanna, MD^b Providence, Rhode Island. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. CONTINUING MEDICAL EDUCATION. J AM ACAD DERMATOL DECEMBER 2000. P975-986.
15. Kreuter, A. and T. Gambichler, *Acquired reactive perforating collagenosis*. CMAJ, 2010. **182**(4): p. E184.
16. Wagner, G. and M.M. Sachse, *Acquired reactive perforating dermatosis*. J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11**(8): p. 723-9.
17. Weng, C.H., et al., *Predictors of acquired perforating dermatosis in uremic patients on hemodialysis: a case-control study*. ScientificWorldJournal, 2012. **2012**: p. 158075.
18. Girardi, M., et al., *Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations*. J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(6): p. 1095-1106 e7.
19. Kribben, A., et al., *Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(18): p. 1621-8.
20. Serdar, Z.A., et al., *Dermatologic findings in renal transplant recipients: Possible effects of immunosuppression regimen and p53 mutations*. Transplant Proc, 2010. **42**(7): p. 2538-41.

Anexos

Table II. Cutaneous side effects of common diuretic agents

Cutaneous side effect	Medication
Hypersensitivity	
Urticaria	Chlorthalidone, furosemide, spironolactone, and indapamide
Purpura	Chlorthalidone, furosemide, and HCTZ
Vasculitis	Chlorthalidone
Photosensitivity	
Morbilliform	Furosemide
Lichenoid	Furosemide, HCTZ, and torsemide
Vesiculobullous	Furosemide and HCTZ
Papulosquamous	HCTZ
Petechial	HCTZ
Lupus-like reaction	Chlorthalidone and HCTZ
Pruritus	Amiloride, furosemide, and HCTZ
Drug-induced cutaneous systemic erythematous	Furosemide, HCTZ, and triamterene
Lichenoid reactions	Furosemide, spironolactone, and triamterene
Exfoliative dermatitis	Furosemide and HCTZ
Jaundice	Amiloride and HCTZ
Alopecia	Amiloride and HCTZ
Morbilliform eruptions	Amiloride and spironolactone
Erythema multiforme/Stevens–Johnson syndrome	Furosemide, HCTZ, and indapamide
Xerostomia	Amiloride
Vesiculobullous eruptions, bullous pemphigoid, and linear immunoglobulin A bullous dermatosis	Furosemide
Eczema	
Pustular lesions (ie, AGEP)	
Pseudoporphyria	
Sweet syndrome	
Chronic eczematous reactions	HCTZ
Erythema annulare centrifugum	
Flushing	
Necrotizing vasculitis	
Hirsutism	Spironolactone

AGEP, Acute generalized exanthematous pustulosis; HCTZ, hydrochlorothiazide.

Table III. Cutaneous side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors

Cutaneous side effect	Medication
Angioedema	Lisinopril, captopril, enalapril, and fosinopril
Photosensitivity	Captopril, fosinopril, lisinopril, and ramipril
Pruritus	Captopril, fosinopril, and ramipril
Urticaria	Enalapril, fosinopril, and ramipril
Alopecia	Enalapril, lisinopril, and ramipril
Bullous eruptions	
Drug-induced pemphigus	Captopril, enalapril, and ramipril
Bullous pemphigoid	Captopril and enalapril
Morbilliform eruption	Captopril and enalapril
Henoch–Schönlein purpura	
Lichenoid eruptions	
Psoriasis	Enalapril and lisinopril
Erythema multiforme	Enalapril and ramipril
Eczematous eruptions	Fosinopril and lisinopril
Hyperhidrosis	Fosinopril and ramipril
Pityriasis rosea–like eruption	Captopril
Oral aphthae	
Exfoliative dermatitis	
Vasculitis	Enalapril
Gynecomastia	
Flushing	Lisinopril
Purpura	Ramipril