

# Manifestaciones cutáneas de la enfermedad renal crónica

## Cutaneous manifestations of chronic kidney disease

Ana Karina Ochoa<sup>1</sup>, Ana Virginia Tettamanti<sup>2</sup>, María Victoria Itatí Cordo<sup>2</sup>, Liliana Beatriz Manzo<sup>1</sup> y María Alejandra Vereca<sup>3</sup>

### RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional que persiste más de 3 meses (con deterioro o no de la función) o de un filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin otros signos de daño renal. Se incluye a los pacientes trasplantados renales, con independencia del grado de daño renal que presenten. La ERC se considera un importante problema de salud pública mundial, con un incremento de su incidencia debido al aumento de la expectativa de vida de la población y a su asociación con comorbilidades como la hipertensión arterial y la diabetes *mellitus*. El conocimiento de las manifestaciones cutáneas que pueden observarse

en el contexto de esta patología por parte del médico dermatólogo es fundamental a fin de instaurar las intervenciones requeridas para realizar un correcto diagnóstico y un adecuado tratamiento, y tomar las medidas de prevención necesarias con miras a mejorar la calidad de vida de los enfermos.

En este artículo se abordan las patologías cutáneas más frecuentes que presentan estos pacientes.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, manifestaciones cutáneas, prurito urémico, calcifilaxis.

Dermatol. Argent. 2022; 28(3): 98-108

### ABSTRACT

*Chronic kidney disease (CKD) is defined in adults as the presence of a structural or functional alteration that persists for more than 3 months (with or without impaired function) or a glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> without other signs of kidney disease. Kidney transplant patients are included in this definition regardless of their degree of kidney damage. CKD is considered a major public health problem worldwide with an increase in its incidence due to the higher life expectancy of the population and its association with comorbidities such as arterial hypertension and diabetes mellitus. Knowing the cuta-*

*neous manifestations that can be observed in this group of patients by the dermatologist is essential in order to perform a correct diagnosis, an adequate treatment and to establish the preventive measures required to improve their quality of life.*

*This article addresses the most frequent skin disorders presenting in CKD patients.*

**Key words:** chronic kidney disease, skin manifestations, uremic pruritus, calciphylaxis.

Dermatol. Argent. 2022; 28(3): 98-108

<sup>1</sup> Profesora Adjunta

<sup>2</sup> Ayudante Diplomado

<sup>3</sup> Profesora Titular

Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Ana Karina Ochoa

E-mail: aochoa@med.unlp.edu.ar

Fecha de trabajo recibido: 1/9/22

Fecha de trabajo aceptado: 27/9/22

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

Existe un amplio espectro de patologías renales asociadas a manifestaciones cutáneas. Wofford *et ál.* las clasifican en<sup>1</sup>:

- Enfermedades nefrocutáneas (incluyen las de origen genético y las asociadas a enfermedades inflamatorias y a fármacos)<sup>2</sup>.
- Manifestaciones cutáneas de la enfermedad renal crónica (ERC, incluidas las terapias de reemplazo: diálisis y trasplante).

En este artículo se abordan las patologías cutáneas más frecuentes asociadas a la ERC y la diálisis.

La organización internacional *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) define la ERC como la presencia de alteraciones de la estructura o la función renal que persisten por un período mayor de 3 meses con consecuencias para la salud, independientemente de la causa<sup>3</sup>. La definición se basa en los siguientes criterios:

- Descenso del filtrado glomerular ( $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), ya sea medido con marcadores exógenos o estimado mediante ecuaciones a partir de marcadores endógenos.
- Presencia de lesión o daño renal, referido a la existencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón detectadas de forma directa en la biopsia renal, o indirecta por la presencia de albuminuria, proteinuria y alteraciones en el sedimento urinario; en las pruebas de imagen, hidroelectrolíticas o de otro tipo, de origen tubular, o historia de trasplante renal<sup>3</sup>.

Uno solo de los dos criterios es suficiente para diagnosticar ERC y la presencia de marcadores de lesión renal es imprescindible para catalogar a un paciente con la enfermedad si tiene un filtrado glomerular  $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <sup>4</sup>.

La ERC se clasifica en cinco estadios en relación con el deterioro del filtrado glomerular (Tabla 1)<sup>3</sup>.

Denominamos enfermedad renal crónica terminal (ERCT) a la última etapa de la enfermedad, en la que deben considerarse las terapias de reemplazo como la diálisis o el trasplante<sup>2,3</sup>.

El compromiso cutáneo es frecuente y representa un desafío terapéutico. La intervención oportuna y el manejo interdisciplinario mejoran la morbilidad y la calidad de vida de los pacientes.

## EPIDEMIOLOGÍA

La ERC es una patología altamente prevalente. Se estima que afecta a un 7-10% de la población general, según los estudios españoles e internacionales, pero puede alcanzar hasta el 25% en las personas mayores de 60 años y hasta el 40% en las de más de 80 años. Esto parece deberse al aumento de la expectativa de

vida, y a comorbilidades como la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y la diabetes *mellitus* (DM)<sup>4</sup>. No obstante, dado su carácter asintomático, a menudo pasa inadvertida, lo que puede llevar a la falta de diagnóstico y de tratamiento precoz de las patologías concomitantes. La importancia epidemiológica de la ERC se relaciona no solo con su elevada prevalencia, sino también con la significativa disminución de la calidad de vida, la elevada morbimortalidad y el alto costo sanitario. En este escenario, resulta fundamental el manejo de los factores de progresión y de sus complicaciones en otros órganos, incluida la piel<sup>5</sup>.

En España, la prevalencia global para los estadios avanzados de la ERC (estadio 5) es del 6,8%. Estos pacientes deben recibir terapia sustitutiva renal, ya sea mediante el trasplante renal, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal<sup>6</sup>.

La prevalencia en Argentina se desconoce porque no hay estudios epidemiológicos diseñados con esa finalidad. Torales *et ál.* informaron que puede estimarse en 4,8% y 17% a través de relevamientos indirectos<sup>7</sup>. Los datos centralizados en el Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA), bajo la custodia del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), indican un aumento de la incidencia (5,2%) y de la prevalencia (8,5%) de los pacientes que requieren terapia sustitutiva renal, principalmente hemodiálisis<sup>7-9</sup>.

## MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Son frecuentes en la etapa final de la enfermedad y afectan la calidad de vida de los pacientes. La piel, las mucosas y las faneras deben revisarse de forma periódica. La semiología dermatológica es una herramienta fundamental en el diagnóstico precoz para evitar las secuelas invalidantes e, incluso, la muerte. Se clasifican en dos grandes grupos según sus manifestaciones sean específicas o inespecíficas (Tabla 2)<sup>10</sup>.

La prevalencia se resume en la Tabla 3<sup>11</sup>.

### Manifestaciones inespecíficas

- Prurito urémico

Es la manifestación cutánea más frecuente de la ERC. Su incidencia no depende de la causa de la ER y su prevalencia aumenta con los años en diálisis (28-80%)<sup>11</sup>. Junto con la depresión y los trastornos del sueño, es una de las manifestaciones que más afectan la calidad de vida. No obstante, y a pesar de la prevalencia elevada, a menudo pasa inadvertido en los centros de diálisis<sup>12</sup>.

La etiopatogenia es compleja, multifactorial e incierta. Se describieron factores de riesgo como el género masculino, el hiperparatiroidismo, la malnutrición, y los niveles anormales de magnesio, calcio, hierro, ácidos biliares, óxido nítrico y vitamina A, entre otros<sup>12</sup>. Se considera una manifestación de un estado inflamatorio crónico que involucra citocinas como TNE, IFN e IL-2, y reactivos de fase aguda como la proteína C reactiva. Los opioides estimulan las fibras C a través de los receptores  $\mu$  e inhiben las fibras C a través de los receptores K. La estimulación de la fibra C a través de la serotonina, la histamina y las prostaglandinas también podría desempeñar un papel importante. Los patrones de inervación anormales, el daño nervioso y la sensibilización central son otros de los mecanismos propuestos (Figura 1)<sup>12,13</sup>. Se observó una predisposición genética particularmente relacionada con *HLAB35*<sup>14</sup>.

Los factores asociados a su desarrollo se sintetizan en la Tabla 4<sup>15</sup>.

Las manifestaciones clínicas incluyen formas localizadas o generalizadas. El dorso es el sitio afectado con mayor frecuencia. El prurito suele ser prolongado e intenso, y se exacerba con el calor, la sudoración y la xerosis<sup>14,15</sup>.

En la piel puede asociarse a excoriaciones lineales, liquen simple o lesiones de prurigo nodular<sup>15</sup>. En cuanto al tratamiento, el principal objetivo es aliviar el prurito y mejorar la calidad de vida. El tratamiento definitivo es el trasplante renal. Los antihistamínicos no son efectivos y la mayoría de los tratamientos son solo empíricos y carecen de pruebas sólidas. Por lo tanto, no queda claro un algoritmo para guiar su manejo. Sin embargo, la optimización de la diálisis, sumada a una combinación de fármacos y terapias no farmacológicas, probablemente proporcionan el mejor tratamiento actual (Figura 2)<sup>15</sup>.

- Filtros de diálisis: se prefieren los filtros de polimetilmetacrilato (PMMA) por su capacidad de absorción de partículas de mediano y alto peso molecular.

- Tratamiento tópico: las medidas generales como la utilización de *syndets* o jabones neutros para la higiene diaria y los emolientes como las cremas con ácido linoleico ayudan a restaurar la función de barrera cutánea<sup>16</sup>. La capsaicina al 0,025%, utilizada cuatro veces por día, alivia el prurito localizado, pero se recomienda su uso solo en áreas pequeñas<sup>17</sup>. El tacrolimus y el pimecrolimus fueron eficaces en una cohorte pequeña de pacientes y con su administración se redujo el prurito hasta un 80%; no obstante, las recidivas fueron frecuentes al discontinuar el tratamiento<sup>18</sup>.

- Fototerapia: la radiación ultravioleta B (UVB) podría ayudar a aliviar el prurito urémico, aunque

en el último ensayo clínico publicado no se hallaron beneficios frente al grupo de control. Estos pacientes tienen mayor predisposición a presentar cáncer de piel por su situación de inmunosupresión, ya sea pasada (trasplantados previos), actual (por la propia enfermedad renal) o futura (futuros trasplantes). Es necesario ponderar los riesgos y beneficios de este tratamiento<sup>19</sup>.

- Gabapentina y pregabalina: en un ensayo clínico doble ciego de 25 pacientes, con la administración de gabapentina en dosis de 300 mg tres veces por semana se observó la disminución del prurito al cabo de 4 semanas<sup>20</sup>. No obstante, en algunas series hasta un 37% de los pacientes abandonaron el tratamiento por los efectos adversos. En estos casos se rotó a pregabalina 25 mg por día en los pacientes que recibían diálisis peritoneal y 25 mg poshemodiálisis, con mejor tolerancia. Una revisión sistemática sobre el tratamiento del prurito concluyó que el único fármaco con efecto probado contra el prurito urémico es la gabapentina<sup>21</sup>.

Otros tratamientos sistémicos que tuvieron buenos resultados son: montelukast 10 mg/día, mirtazapina 15 mg/día en tratamiento secuencial con gabapentina, sertralina 50 mg/día, cromoglicato sódico 135 mg cuatro veces por semana, naltrexona 50 mg/día y nalufarina 2,5 a 5  $\mu$ g/día<sup>20,21</sup>.

Se halla en estudio un nuevo fármaco, el difelikefalina, un agonista selectivo de los receptores K de las neuronas periféricas, con resultados prometedores. En un ensayo clínico (fase III) en el que se lo administró por vía intravenosa durante las sesiones de hemodiálisis, fue eficaz desde la primera semana. En el 51,9% de los pacientes tratados con difelikefalina se obtuvo una reducción del prurito, mientras que en los tratados con placebo esto se consiguió solo en un 30,9% de los casos. Además, mejoró la calidad de vida relacionada con el prurito. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, vómitos y mareos<sup>22,23</sup>.

#### • Xerosis

Su prevalencia se estima en 50-85% y es más frecuente en los pacientes que aún no iniciaron la diálisis. Se presenta con aspecto ictiosiforme, de predominio en el tronco y los miembros. Comúnmente coexiste con prurito, si bien no hay una relación clara entre el grado de xerosis y el prurito.

Se propusieron diversos mecanismos, pero su patogenia aún no está dilucidada. La teoría principal propone que es causada por la atrofia de las glándulas sebáceas y sudoríparas, con la consecuente reducción de la producción de sebo y sudor.

El tratamiento se basa en indicar baños cortos, aplicar emolientes diarios y evitar los irritantes de la piel<sup>10</sup>.



**FOTO 1:** Mácúlas hiperpigmentadas, pardovioláceas, correspondientes a equimosis. Obsérvase que asientan sobre piel xerótica.



**FOTO 2:** Úlceras necróticas en el miembro inferior correspondientes a calcifilaxis.

- Alteraciones pigmentarias

Las más frecuentes son:

- Palidez: se observa en el 40% de los pacientes con ERC. Se estima secundaria a la anemia crónica y a la deficiencia de eritropoyetina.

- Piel amarilla: por la presencia de depósitos de betacarotenos, urobilinógeno y otros pigmentos liposolubles depositados en la dermis.

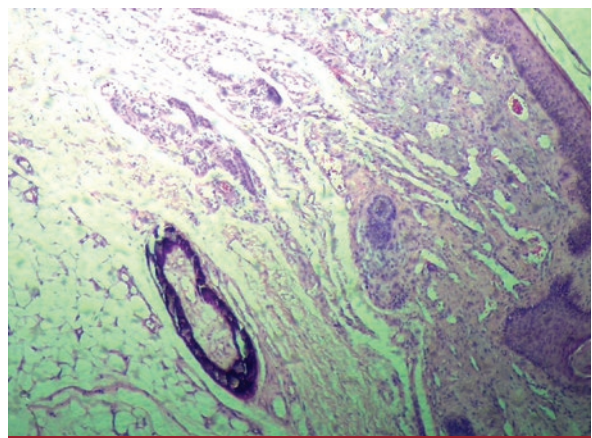
- Hiperpigmentación: en el 20% de los pacientes como consecuencia de transfusiones, con aumento de la hormona estimulante de los melanocitos<sup>10</sup>.

- Púrpura: estos pacientes consultan con frecuencia por presentar equimosis (Foto 1) debidas a la disfunción plaquetaria y al uso de heparina<sup>10</sup>.

- Alteraciones ungueales

Los cambios ungueales son frecuentes y afectan a más del 75% de los pacientes en hemodiálisis. Los dos trastornos más comunes son la ausencia de lúnula y las uñas de Lindsay. Se describieron hemorragias en astilla, líneas de Beau, uñas en vidrio de reloj, fragilidad ungueal, entre otras. Las uñas de Lindsay (coloración blanquecina proximal y pardoeritematosa distal) se presentan en alrededor del 20% de los pacientes; no se conoce la fisiopatología<sup>24</sup>. Se cree que la banda blanca proximal se debe a una anemia crónica. La banda marrón distal es causada por los depósitos de melanina, posiblemente por el aumento de la hormona estimulante de los melanocitos beta. Se propuso que las toxinas urémicas no solo estimulan los melanocitos de la matriz de la uña para que produzcan melanina, también tornan más lento el crecimiento de esta, lo que ocasiona mayor acumulación del pigmento.

Las uñas pueden mejorar después del trasplante renal. Además de en la ERC, las uñas de Lindsay se



**FOTO 3:** Se observan en la dermis y la hipodermis calcificación parietal, fibroplasia intimal y obstrucción luminal (HyE, 10X).

describieron en la cirrosis, la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Behçet, la pelagra e, incluso, en personas sanas. No deben confundirse con otros trastornos de las uñas, en particular con las uñas de Terry, que tienen una banda rosada o marrón con toda la superficie de la uña o el extremo proximal blanco<sup>25,26</sup>.

- Manifestaciones en las mucosas

Los pacientes con ERC pueden presentar compromiso de la mucosa bucal debido al deterioro de la función renal y también como consecuencia de los tratamientos instaurados<sup>27</sup>. Puede haber xerostomía, disgeusia y halitosis<sup>28</sup>.

Lecca Rojas *et ál.* publicaron un trabajo en el cual estudiaron las manifestaciones mucosas en pacientes tratados con hemodiálisis. Las más observadas fueron la lengua saburral, el agrandamiento gingival, el sangrado gingival, la queilitis angular y la palidez (Tabla 5)<sup>29</sup>.

## Manifestaciones específicas

- Dermatitis perforantes adquiridas

El término dermatitis perforantes adquiridas (DPA) fue introducido en 1989 por Rapini *et al.* y designa las dermatitis perforantes que aparecen en los adultos asociadas a enfermedades sistémicas (con mayor frecuencia DM y ERC). Incluyen un grupo de trastornos caracterizados por la eliminación de estructuras dérmicas alteradas como colágeno, queratina y fibras elásticas a través de la epidermis. En los pacientes con ERC, suelen aparecer después del inicio de la diálisis y se ven en un 2-11% de los casos. La etiopatogenia se desconoce. Se asocian a microtraumatismos secundarios al prurito y a la glicación de las proteínas<sup>30</sup>.

En este espectro se incluyen la elastosis perforante serpiginosa, la colagenosis perforante reactiva, la folliculitis perforante y la enfermedad de Kyrle<sup>31</sup>.

Clínicamente, las DPA se presentan como pápulas umbilicadas con un tapón queratósico central en pacientes con prurito generalizado. Las localizaciones más frecuentes son el tronco y las extremidades, casi siempre en zonas accesibles al rascado y, en ocasiones, se disponen linealmente como manifestación del fenómeno de Koebner<sup>32,33</sup>. El diagnóstico se confirma con el estudio histológico, en el que se observa una depresión central epidérmica con tapón paraqueratósico, agregados de neutrófilos y estrías de colágeno degenerado. Lo característico es la eliminación transepidérmica de las fibras de colágeno, perpendicular a la base de la perforación. Es posible encontrar signos de cualquiera de las cuatro enfermedades perforantes clásicas, así como más de un patrón en un mismo paciente<sup>34</sup>.

Algunas publicaciones relacionaron la aparición de DPA con la diálisis, pero posteriormente se demostró que podrían presentarse tanto antes como después de esta. Además, pueden aparecer en pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal o, incluso, en los no dializados<sup>35</sup>. Aunque se observó la mejoría de las lesiones de DPA postrasplante renal, en algunos pacientes las lesiones se inician tras el procedimiento y muchas veces coinciden con un empeoramiento de la función del injerto<sup>36</sup>. El objetivo del tratamiento suele ser el alivio del prurito. Los pacientes pueden responder a los retinoides tópicos u orales, y a la vitamina A, antihistamínicos orales, esteroides tópicos o intralesionales, PUVA, terapia UVB de banda estrecha y al alopurinol. La crioterapia y los queratolíticos han sido eficaces particularmente para la enfermedad de Kyrle<sup>37</sup>.

- Trastornos de la calcificación

- Calcinosis cutis

Se caracteriza por el depósito insoluble de sales de

calcio en la dermis y el tejido celular subcutáneo sin necrosis en la piel. Clínicamente, se observan nódulos blancoamarillentos en las articulaciones y a nivel distal de los dedos, región en la que suelen ser dolorosos<sup>38</sup>.

- Arteriopatía urémica calcificante (calcifilaxis)

Se caracteriza por trombosis de las arterias y arteriolas calcificadas de pequeño y mediano calibre de la dermis y la grasa subcutánea. Conduce a la necrosis del tejido afectado debido a la isquemia (Foto 2)<sup>39</sup>. Afecta a los pacientes con ERC con una prevalencia de 1-4%. Su mortalidad es alta y puede llegar al 80% de los casos en los cuadros más graves<sup>40</sup>.

Se desconoce la patogenia, pero se cree que es multifactorial. Se han implicado factores metabólicos como el calcio y el fósforo, la regulación paratiroidea, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la lesión endotelial. Se consideran factores de riesgo para la aparición de este cuadro el hiperparatiroidismo secundario, la DM, la obesidad, el uso de warfarina, la presencia de una fístula AV y el producto fosfocálcico aumentado, entre los más destacados<sup>39</sup>.

Clínicamente, suelen observarse dos fases: una macular, eritematosa, asociada a prurito, a la que le sigue una segunda etapa relacionada con la aparición de una púrpura retiforme isquémica, muy dolorosa, que evoluciona a la ulceración<sup>38</sup>.

Se puede diferenciar una forma distal (más frecuente) y otra proximal. La proximal es de peor pronóstico y suele relacionarse con DM y una alteración del metabolismo fosfocálcico más severa. La localización peneana, muy rara, también se comunicó<sup>40</sup>. Puede llegar a causar miopatía inflamatoria con rabdomiólisis, incluso sin afectación cutánea. Otros órganos que pueden afectarse son el corazón, el pulmón, el intestino y el páncreas. Las lesiones tienen un alto riesgo de infección<sup>41</sup>.

El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico y las pruebas complementarias para realizar el diagnóstico diferencial de otras enfermedades que provocan obstrucción vascular<sup>42</sup>. La realización de una biopsia cutánea debe evaluarse globalmente debido al riesgo de infección y a la dificultad para la curación de la herida. El estudio histológico muestra la calcificación de la capa media de los vasos de pequeño y mediano tamaño de la dermis y el tejido celular subcutáneo. Se propusieron tres criterios clínicos que, cuando se cumplen en su totalidad, permiten establecer el diagnóstico de calcifilaxis sin necesidad de realizar la biopsia cutánea (Tabla 6)<sup>39</sup>.

Los estudios por imágenes como radiografías, radiografías con técnica de mamografía, ecografía cutánea y gammagrafía ósea pueden evidenciar los depósitos de calcio<sup>43,44</sup>.

El diagnóstico diferencial incluye todas las enfermedades que pueden reflejarse en la piel como síndrome livedo reticular, púrpura retiforme y necrosis/úlceras cutáneas<sup>44,45</sup>.

Torregrosa Prats *et ál.* resumieron el manejo terapéutico basándose en tres pilares: el tratamiento de las lesiones, la modificación de los factores precipitantes y la inhibición del proceso de calcificación (Tabla 7)<sup>46</sup>.

### Manifestaciones ampollares

La porfiria cutánea tardía (PCT) y la pseudoporfiria pueden observarse en los pacientes con ERC. La primera resulta de una anomalía durante la biosíntesis del grupo hemo causada por la deficiencia de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa. Las manifestaciones clínicas se observan cuando la actividad de la enzima es menor del 30%. Se caracteriza por múltiples ampollas y erosiones en las manos y las superficies extensoras que se exacerban con la exposición al sol. También puede haber hipertriosis, hiperpigmentación y cambios esclerodermiformes. Su incidencia en los pacientes en hemodiálisis es variable y corresponde al 1,2-18%<sup>47</sup>. El tratamiento incluye evitar los desencadenantes como el alcohol, los medicamentos hepatotóxicos y la exposición al sol. La disminución de la sobrecarga de hierro es eficaz para el control de los síntomas, y puede lograrse con una combinación de estimulación de la eritropoyesis y flebotomía de pequeño volumen (50-100 ml una vez o dos veces por semana). Sin embargo, el trasplante renal es el único tratamiento definitivo<sup>48</sup>.

La pseudoporfiria es un trastorno caracterizado por presentar manifestaciones clínicas e histológicas indistinguibles de la PCT, pero con una concentración de las porfirinas dentro del rango de referencia. Sin embargo, no se ha relacionado con cambios esclerodermiformes ni con hipertriosis. Su expresión podría estar asociada a fármacos (diuréticos, hidróxido de aluminio, eritropoyetina), polivinilos usados en los tubos de diálisis, o radicales libres. La relación con el daño provocado por los radicales libres en la ERC es la base para el tratamiento de la pseudoporfiria con N-acetilcisteína<sup>49</sup>.

### FIBROSIS NEFROGÉNICA SISTÉMICA

La fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) es una enfermedad poco frecuente, fibrosante, asociada a la exposición de los pacientes con ERC a medios de contraste con gadolinio. Se observa exclusivamente en los pacientes con un filtrado glomerular < 30 ml/min debido a la disminución de su capacidad para la eliminación renal del contraste (95% de excreción renal). El primer estudio en el que se sugiere la asociación entre el gadolinio y la FNS se publicó en 2006. Entre 2006

y 2008 se dieron a conocer más de 200 casos que asociaban el gadolinio a la FNS<sup>50</sup>. El papel patogénico del gadolinio proviene de la demostración del depósito de este en muestras de tejido de algunos pacientes con FNS. El depósito tisular de gadolinio podría dar lugar a una fibrosis tisular local exagerada o a la estimulación directa de la médula ósea para la producción de fibrocitos circulantes CD34+, los cuales se acumularían en los tejidos afectados, lo que causaría un aumento de la producción de colágeno<sup>51</sup>.

La afectación cutánea se observa en todos los pacientes, mientras que solo algunos de ellos presentan manifestaciones sistémicas. En general, el cuadro comienza 2 a 4 semanas después de recibido el contraste. El compromiso cutáneo es bilateral y simétrico, se inicia de distal a proximal, y afecta los miembros y el tronco, rara vez el rostro. Las lesiones son precedidas con frecuencia de edema local y, en ocasiones, se confunden con celulitis. El edema habitualmente se resuelve y la piel afectada presenta lesiones fibróticas e induradas en forma de pápulas, placas o nódulos subcutáneos, que pueden o no adoptar un aspecto eritematoso. Puede haber, además, prurito o dolor urente. En las etapas tardías puede aparecer esclerodactilia, hiperpigmentación y alopecia, así como limitación en la movilidad de las articulaciones<sup>52</sup>.

Las manifestaciones sistémicas incluyen contracturas articulares, fibrosis pulmonar y pleural, compromiso miocárdico y pericárdico, y compromiso ocular<sup>53</sup>.

El diagnóstico se basa en los hallazgos histopatológicos de las biopsias del tejido afectado, que muestran depósitos de colágeno con presencia de células dendríticas CD34+. No hay estudios de laboratorio específicos. El diagnóstico diferencial se establece con entidades como esclerodermia, escleromixedema y fascitis eosinofílica<sup>54</sup>.

Es una enfermedad crónica gradualmente progresiva. El tratamiento consiste en la mejora de la función renal a través del trasplante, con el cual se obtuvo una mejoría en el 54% de los pacientes y la remisión completa en algunos casos<sup>55</sup>. La mayoría de los tratamientos propuestos están todavía en fase de investigación y, de momento, dan resultados subóptimos (esteroides orales, fotoforesis extracorpórea, plasmaféresis, talidomida, ciclofosfamida, pentoxifilina, inmunoglobulina intravenosa, interferón alfa y vitamina D, radiación ultravioleta, etanercept). Se han intentado tratamientos combinados con imatinib y fotoforesis extracorpórea<sup>56</sup>. La realidad es que no se ha comprobado, hasta ahora, la eficacia de ningún tratamiento. De ahí la importancia de su prevención y la limitación del uso de medios de contraste con gadolinio en estos pacientes, contraindicándolos en aquellos cuyo filtrado glomerular es menor de 30 ml/min<sup>57</sup>.

Estadio	Descripción	VFG ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
1	Daño renal con función renal normal o elevación del filtrado glomerular	≥ 90
2	Daño renal con leve disminución del filtrado glomerular	60-89
3	Moderada disminución del filtrado glomerular	30-59
4	Severa disminución de la función renal	15-29
5	Insuficiencia renal	< 15

**TABLA 1:** Clasificación de la enfermedad renal crónica. Adaptada de referencia 9.

Manifestaciones inespecíficas	Manifestaciones específicas
Prurito urémico	Trastornos perforantes: - Enfermedad de Kyrle - Colagenosis perforante reactiva - Folliculitis perforante
Xerosis	
Trastornos pigmentarios	
Alteraciones ungueales y del cuero cabelludo	
Afectación de las mucosas	Trastornos de la calcificación: - Calcinosis cutis - Calcificaciones metastásicas - Calcifilaxis
Infecciones cutáneas	
	Dermatosis ampollares: - Porfiria cutánea tardía - Pseudoporfiria
	Fibrosis nefrogénica sistémica

**TABLA 2:** Manifestaciones dermatológicas en la enfermedad renal crónica. Clasificación. Adaptada de referencia 10.

Manifestaciones cutáneas específicas	Manifestaciones cutáneas inespecíficas
Dermatosis perforantes adquiridas 4,5-10%	Prurito 50-90%
Fibrosis nefrogénica sistémica rara	Xerosis 50-80%
Calcifilaxis 1-4%	Infecciones 40%
Porfiria cutánea tardía 1-18%	Escarcha urémica 1-3%
Pseudoporfiria 1-18%	Ungueales 30-60%
	Cuero cabelludo 30-50%
	Alteraciones mucosas 50-90%

**TABLA 3:** Prevalencia de las manifestaciones cutáneas en la enfermedad renal crónica. Adaptada de referencia 11.

Alteración del metabolismo fosfocálcico
Hiperparatiroidismo (mejora con la paratiroidectomía)
Malnutrición (hipoalbuminemia, aumento de PCR)
Deshidratación cutánea, atrofia de las glándulas sebáceas
Asociación con neuropatía
Adecuación de la diálisis
Desregulación del sistema opioide

**TABLA 4:** Factores asociados a la etiopatogenia del prurito urémico.

Manifestaciones de la mucosa bucal en pacientes con ERC en hemodiálisis	Prevalencia (%)
Hiperplasia gingival	63
Sangrado	55
Palidez	52,1
Lengua saburral	88
Petequias	23

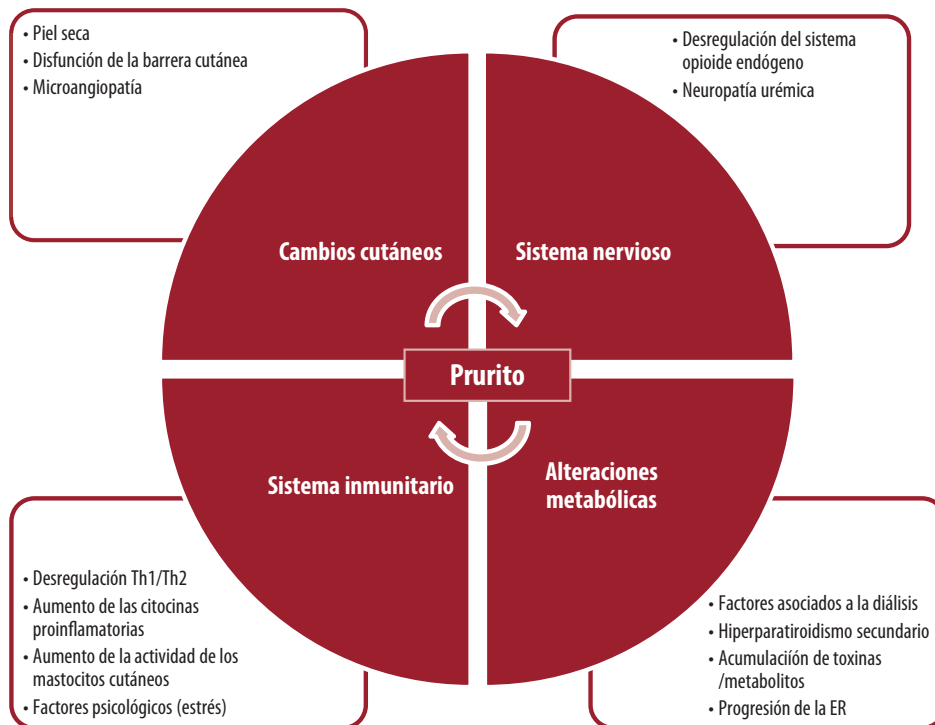
**TABLA 5:** Prevalencia de las manifestaciones mucosas en la enfermedad renal crónica. Adaptada de referencia 29.

Criterios clínicos	Criterio histológico
Paciente con ERC en hemodiálisis o con filtrado glomerular menor de 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Necrosis y ulceración de la piel con calcificación de la capa media y membrana elástica interna de las arteriolas de pequeño y mediano tamaño de la dermis y el tejido celular subcutáneo
Presencia de más de dos úlceras dolorosas asociadas a púrpura con falta de respuesta al tratamiento	
Presencia de úlceras dolorosas sin respuesta al tratamiento, localizadas en el tronco, las extremidades o el pene, asociadas a púrpura	
<i>El diagnóstico de calcifilaxis se puede realizar en presencia de los tres criterios clínicos, o de dos criterios clínicos y el criterio histológico.</i>	

**TABLA 6:** Criterios para el diagnóstico de la calcifilaxis. Adaptada de referencia 39.

<b>Tratamiento de las lesiones</b>	Analgésia
	Limpieza quirúrgica
	Manejo de las infecciones
	Cámara hiperbárica
<b>Modificación de los factores precipitantes</b>	Evitar análogos de la vitamina D
	Normalizar la PTH (paratiroidectomía)
	Mejorar el estado nutricional
	Evitar los análogos de la vitamina K
	Aumentar la dosis de diálisis
<b>Inhibición del proceso de calcificación</b>	Evitar los captadores de base cálcica
	Tiosulfato de Na
	Bisfosfonatos
	SFN472

**TABLA 7:** Manejo del tratamiento de la calcifilaxis. Adaptada de referencia 40.



**FIGURA 1:** Factores etiopatogénicos implicados en el prurito asociado a la enfermedad renal crónica.



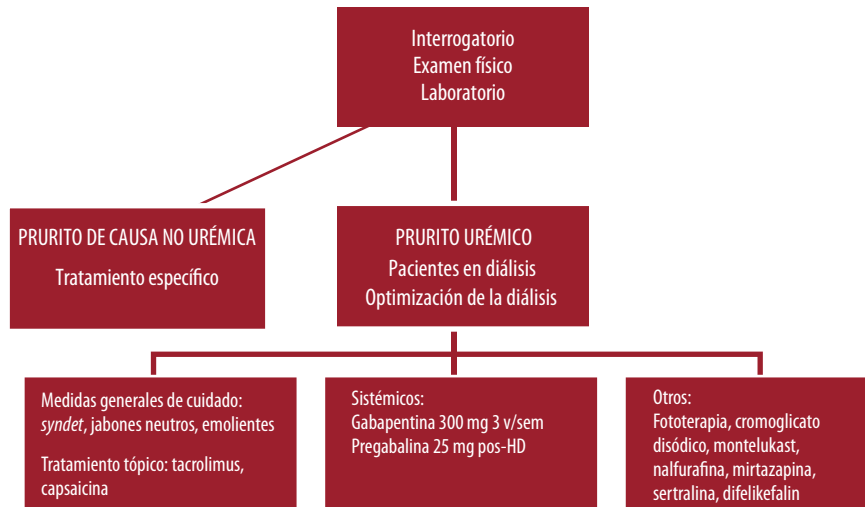


FIGURA 2: Algoritmo para el abordaje del prurito urémico.

## CONCLUSIONES

En los pacientes con una ERC, las manifestaciones cutáneas son comunes y diversas, sobre todo en los tratados con hemodiálisis. Estas pueden ser anteriores al inicio de la diálisis o ser precipitadas por ella. Algunas de las afecciones cutáneas desaparecen después del trasplante renal, lo que confirma que el

trastorno metabólico resultante de un funcionamiento defectuoso del riñón ocasiona varios de estos cambios. Los dermatólogos y los nefrólogos deben reconocer las dermatosis para realizar un abordaje precoz a fin de disminuir la morbimortalidad que provocan y mejorar así la calidad de vida de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wofford J, Fenves AZ, Jackson JM, Kimball AB, et al. The spectrum of nephrocutaneous diseases and associations: Genetic causes of nephrocutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:231-244.
- Pascoe V, Fenves AZ, Wofford J, Jackson J, et al. The spectrum of nephrocutaneous diseases and associations: Inflammatory and medication-related nephrocutaneous associations. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:247-270.
- Sellarés VL, Rodríguez LD. Enfermedad renal crónica (en línea) En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/13>. *Nefrología al día*. [Consultado mayo 2022]:2659-2606.
- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12:7-11.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012; 379:165-180.
- Escobar C, Aranda U, Palacios B, Capel M, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and two-year risk complications among patients with chronic kidney disease in Spain. *Nefrología (Engl Ed)*. 2021;41:670-688.
- Torales S, Vallejos A, Valenti L. Hacia un nuevo paradigma en la enfermedad crónica avanzada. *Rev Argen Salud Pública*. 2018;9:33-37.
- Marinovich S, Bisigniano L, Rosa-Diez G, Hansen-Krogh G, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2020 Informe 2021 [https://www.cadradialisis.org.ar/descargas/registro/Registro\\_Argentino\\_de\\_Dialisis\\_Cronica\\_2020\\_\(SAN-INCUCAI\).pdf](https://www.cadradialisis.org.ar/descargas/registro/Registro_Argentino_de_Dialisis_Cronica_2020_(SAN-INCUCAI).pdf). [Consultado agosto 2022].
- Aleman G, Celia E, Cusumano AM, Santos D, et al. Guía de práctica Clínica sobre Prevención y Detección precoz de la Enfermedad Renal Crónica en el Primer Nivel de Atención. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Marzo 2010. [rm-27-2011\(1\).pdf](https://www.msa.gov.ar/imagenes/2011/1/1/201111.pdf) [Consultado agosto 2022].
- Blaha T, Nigwekar S, Combs S, Kaw U, et al. Dermatological manifestations in end stage renal disease. *Hemodial Int*. 2019;23:3-18.
- Robles-Méndez JC, Vázquez-Martínez O, Ocampo-Candiani J. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:609-622.
- Wieczorek A, Krajewski P, Koziol-Gałczyńska M, Szepletowski JC. Opioid receptor expression in the skin of hemodialysis patients suffering from uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;34:2368-2372.
- Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci*. 2014;17:175-182.
- Santos-Alonso C, Maldonado-Martín M, Sánchez-Villanueva M, Álvarez-García L, et al. Pruritus in dialysis patients. Review and new perspectives. *Nefrología (Engl ed)*. 2022;42:15-21.
- Kfoury LW, Jurdi MA. Uremic pruritus. *J Nephrol*. 2012;25:644-652.
- Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:69-76.
- Tercedor J, López-Hernández B, Ródenas JM. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas Dermosifilogr*. 2016;107:363-364.
- Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, et al. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uremic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1895-1901.
- Ko MJ, Yang JY, Wu HY, Hu FC, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uremic pruritus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2011;165:633-639.
- Razeghi E, Eskandari E, Ganji MR, Meysamie AP, et al. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2009;31:85-90.

21. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, Askin N, et al. Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:638-655.
22. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, et al. A Phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med.* 2020;382:222-232.
23. Wala K, Szepietowski JC. Systematic review difelikefalin in the treatment of chronic kidney disease-associated pruritus: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15:934.
24. Neild GH, Alston H, Burns A. Half and half nails. *NDT Plus* 2011;4:361.
25. Raja SM. Chronic kidney disease entertained from Lindsay's nails: A case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2021;9:e04426.
26. Bhaskaran S, Chandrakala B, Heba A, Anubharathy V, et al. Deformities, dystrophies and discoloration of the nails. *Eur J Mol Clin Med.* 2020;7:1315-1320.
27. Honarmand M, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A, Sargolzaie F. Oral manifestation and salivary changes in renal patients undergoing hemodialysis. *J Clin Exp Dent.* 2017;9:207-210.
28. Patil S, Khaandelwal S, Doni B, Rahuman F, et al. Oral manifestations in chronic renal failure patients attending two hospitals in North Karnataka, India. *Oral Health Dent Manag.* 2012;11:100-106.
29. Lecca-Rojas MP, Meza-Mauricio J, Ríos-Villasis K. Manifestaciones bucales en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Rev Estomatol Herediana.* 2014;24:147-154.
30. González-Lara L, Gómez-Bernal S, Vázquez-López F, Vivanco-Allende B. Acquired perforating dermatosis: a report of 8 cases. *Actas Dermosifiliog.* 2014;6:39-43.
31. Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L. Diagnosis of common dermatopathies in dialysis patients: a review and update. *Semin Dial.* 2012;25:408-418.
32. Dhillon KS, Fatima U, Singh I, Singh T, et al. Reactive perforating collagenosis. *Int J Adv Med.* 2014;1:49-51.
33. Mehregan AH, Coskey RJ. Perforating folliculitis. *Arch Dermatol.* 1968;97:394-399.
34. Nair PA, Jivani NB, Diwan NG. Kyrle's disease in a patient of diabetes mellitus and chronic renal failure on dialysis. *J Family Med Prim Care.* 2015;4:284-286.
35. Espín MG, Marín CV, Beruchi M, Lago R, et al. Acquired perforating dermatosis. Case report of two patients with diabetes mellitus and chronic renal disease undergoing hemodialysis. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2018;38:222-229.
36. Saray Y, Seçkin D, Bilezikçi B. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:679-688.
37. Kim SW, Kim MS, Lee JH, Soon SJ, et al. A clinicopathologic study of thirty cases of acquired perforating dermatosis in Korea. *Ann Dermatol.* 2014;26:162-171.
38. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, et al. Calcinosi cutis: Part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1-12.
39. Jiménez-Gallo D, Ossorio-García L, Linares-Barrio L. Calcinosi cutis and calciphylaxis. *Actas Dermosifilog.* 2015;106:785-794.
40. Rick J, Strowd L, Pasiëka HB, Saardi K, et al. Calciphylaxis: Part I. Diagnosis and pathology. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:973-982.
41. Dobry AS, Ko LN, St John J, Sloan JM, et al. Association between hypercoagulable conditions and calciphylaxis in patients with renal disease: a case control study. *JAMA Dermatol.* 2018;154:182-187.
42. Bkiri S, Tlemsani Z, Khdach Y, Nmili Y, et al. Penile calciphylaxis in a patient with end-stage renal disease and chronic hemodialysis: a case report. *Pan Afr Med J.* 2022;43:136.
43. Chang JJ. Calciphylaxis: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Adv Skin Wound Care.* 2019;32:205-215.
44. Nigwekar SU. Calciphylaxis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26:276-281.
45. Hayashi M. Calciphylaxis: Diagnosis and clinical features. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:498-503.
46. Torregrosa Prats V, Cucchiari D. Calcifilaxis (en línea). En: Lorenzo V, López-Gómez JM (eds.). Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-calcifilaxis-183>. *Nefrología al día* [Consultado mayo 2022].
47. Buonsante-Feighelestein ME. Porfiria cutánea tarda. *Dermatol Argent.* 2008;14:22-34.
48. Bhat ZY, Abu Minshar M, Imran N, Thompson A, et al. Bullous dermatosis in an end-stage renal disease patient: a case report and literature review. *Case Rep Nephrol.* 2016;2016:6713807.
49. Massaki-Guiotoku M, de Paula-Pereira F, Amante-Miot H, Alencar Marques M. Pseudoporphyria induced by dialysis treated with oral N-acetylcysteine. *An Bras Dermatol.* 2011;86:383-385.
50. Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1104-1108.
51. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, et al. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35:238-249.
52. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, et al. Risk of nephrogenic systemic fibrosis in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease receiving a group II gadolinium-based contrast agent: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020;180:223-230.
53. Sarwal A, Gnanasekaran I. Nephrogenic systemic fibrosis. *Am J Med Sci.* 2021;361:e5-e6.
54. Ortega LM, Contreras G, Lenz O. Nephrogenic fibrosing dermopathy or nephrogenic systemic fibrosis? What we know and what we have to learn. *Nefrología.* 2009;29:109-117.
55. Maloo M, Abt P, Kashyap R, Younan D, et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant.* 2006;6:2212-2217.
56. Kay J, High WA. Imatinib mesylate treatment of nephrogenic systemic fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2543-2548.
57. Koratala A, Bhatti V. Nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Case Rep.* 2017;16:1184-1185.

## CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

1) En relación a la etiopatogenia del prurito urémico, indique las opciones correctas:

- A- Puede asociarse a hiperparatiroidismo.
- B- Se asocia a deshidratación y atrofia de glándulas sebáceas.
- C- Puede asociarse a neuropatía.
- D- Todas las opciones son correctas.

2) En el tratamiento del prurito urémico, marque la opción incorrecta:

- A- Los emolientes son importantes para restaurar la función de barrera cutánea.
- B- Puede utilizarse la capsaicina en forma tópica al 0,025% cuatro veces por día.
- C- Pueden utilizarse tacrolimus y pimecrolimus tópicos con buen resultado, pero con recidivas al suspenderlos.
- D- El tratamiento de referencia son los antihistamínicos orales.

3) En el manejo del prurito urémico, marque la opción correcta:

- A- La fototerapia es el tratamiento más utilizado.
- B- No se utiliza la fototerapia en los pacientes con prurito urémico y ERC.
- C- Debe evaluarse el costo/beneficio del uso de la fototerapia por el riesgo de cáncer cutáneo en los pacientes pasibles de trasplante renal.
- D- Ninguna opción es correcta.

4) Marque cuál de estas alteraciones no es una manifestación cutánea específica de la insuficiencia renal crónica:

- A- Calcifilaxis.
- B- Colagenosis perforante reactiva.
- C- Alteraciones pigmentarias.
- D- Todas las opciones son correctas.

5) Marque cuál es el porcentaje de pacientes con ERC que presentan prurito urémico:

- A- El prurito urémico se observa en el 30% de los pacientes con ERC.
- B- El prurito urémico afecta a menos del 30% de los pacientes con ERC.
- C- El prurito urémico afecta al 45% de los pacientes con ERC.
- D- El prurito urémico se observa en 50-90% de los pacientes con ERC.

6) De las siguientes afirmaciones, marque las opciones correctas con respecto a la calcifilaxis en la ERC:

- A- Se caracteriza por la calcificación de los vasos de pequeño y mediano calibre de la dermis y el tejido celular subcutáneo con necrosis secundaria a la isquemia.
- B- Afecta a pacientes con ERC con una prevalencia de 1-4%.
- C- Su mortalidad es alta y puede llegar al 80% de los casos en los cuadros más graves.
- D- Todas las opciones son correctas.

7) Marque la opción incorrecta sobre la fibrosis nefrogénica sistémica en la ERC:

- A- Es una entidad frecuente.
- B- Es una entidad fibrosante.
- C- Se asocia a la exposición de los pacientes con ERC en hemodiálisis al gadolinio utilizado en la resonancia magnética.
- D- Generalmente el cuadro se inicia entre las 2 y las 4 semanas de recibido el fármaco.

8) En la fibrosis nefrogénica sistémica puede hacerse el diagnóstico diferencial con:

- A- Esclerodermia.
- B- Escleromixedema.
- C- Fascitis eosinofílica.
- D- Todas las opciones son correctas.

9) Marque la opción correcta sobre las dermatosis perforantes adquiridas en la ERC:

- A- Incluyen un espectro de trastornos caracterizados por la eliminación transepidérmica de material dérmico.
- B- No se asocian a microtraumatismos por rascado.
- C- Las opciones A y B son correctas.
- D- Ninguna opción es correcta.

10) De las manifestaciones ampollares cutáneas en la ERC:

- A- La PCT afecta a entre un 1,2% y un 18% de los pacientes en hemodiálisis.
- B- La PCT se asocia a la ERC debido a una alteración en la depuración de las uroporfirinas.
- C- La PCT afecta a un 28% de los pacientes en hemodiálisis.
- D- Las opciones A y B son correctas.

---

### Respuestas correctas Vol. XXVIII, N.º2, 2022

1. B / 2. C / 3. D / 4. C / 5. B / 6. C / 7. D / 8. B / 9. D / 10. D