



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA**

**TITULO
LESIONES HISTOPATOLÓGICAS DE PIEL EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS**

T E S I S

**QUE PRESENTA:
DRA. ADRIANA CASTILLO RAMALES**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGIA**



ASESOR: DRA. OYUKI MATILDE FLORES CENTENO

MEXICO, DF.

FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
PEDRO TRINIDAD RAMOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION DE NEFROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
OYUKI MATILDE FLORES CENTENO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 02/06/2014

DR.(A). OYUKI MATILDE FLORES CENTENO

P R E S E N T E

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

LESIONES HISTOPATOLOGICAS DE PIEL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN DIALISIS

que 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-2014-3601-97

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis padres, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su amor y apoyo incondicional.

A mis compañeros, porque sin el equipo que formamos, no habiéramos logrado esta meta.

A mis amigas y hermanos que siempre me han acompañado desde la distancia, gracias por su apoyo.

INDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	3
III.	OBJETIVOS	16
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	17
V.	RESULTADOS	22
VI.	DISCUSIÓN.....	25
VII.	CONCLUSIONES.....	28
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	29
IX.	ANEXOS.....	32

I. RESUMEN

Título: Lesiones histopatológicas de piel en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis.

Introducción: Las manifestaciones clínicas dermatológicas son frecuentes en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en diálisis crónica e incluyen: hiperpigmentación principalmente en zonas fotoexpuestas, xerosis, salpullido, calcificaciones vasculares y cutáneas, así como alteraciones ungueales y en su mayoría prurito, independientemente de la etiología de la IRC. Los procedimientos de diálisis, han prolongado la expectativa de vida de los pacientes con IRC y estos pueden asociarse a otras lesiones cutáneas como amiloidosis, dermatosis perforantes y dermatosis ampollas. Sin embargo los informes de la histopatología de estas manifestaciones son escasos.

Objetivo: Conocer las lesiones histopatológicas en biopsia de piel en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica con hemodiálisis y asociarlas con las manifestaciones clínicas.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo en pacientes con Insuficiencia Renal crónica en hemodiálisis crónica (4.6 años en la terapia). Se determinó en sangre: Hemoglobina, creatinina, urea, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, Hormona paratiroidea, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, proteínas totales y albúmina; y se determinó dosis de diálisis a través de Kt/v de urea.

Subsecuentemente se les realizó biopsia de piel que fueron revisadas por dos patólogos.

Resultados: Se estudiaron 37 pacientes, con una tasa de respuesta del 100%. La edad promedio fue de 50.6 años \pm 16.5 años con predominio del género masculino en 51.4%, siendo la nefropatía diabética la principal causa de la IRC.

La manifestación cutánea más frecuente fue el prurito en el 59.5% de los pacientes, seguido de salpullido (29.7%) e hiperpigmentación (24.3%) (Grafico 1). Dichas manifestaciones se presentaron en el 27% como lesión aislada y en el 18.9% asociado a tres o más síntomas. Las lesiones histopatológicas más frecuentes fueron hiperplasia lineal de melanocitos en 32.4%, atrofia epidérmica leve en 13.5% e hiperqueratosis en 13.5%, dermatitis crónica perivascular 10.8%, Incontinencia de pigmento 5.4%, Queratosis seborreica hiperqueratósica 5.4%, Dermatitis de interfase 5.4%, amiloidosis 2.7%, dermatitis por estasis 2.7%, hipogranulosis 2.7%

Conclusiones: La manifestación clínica más frecuente en este grupo de pacientes fue el prurito en un 59.5%. Encontrando que la lesión histopatológica que se presentó en el mayor número de casos fue la hiperplasia lineal de melanocitos, seguido de atrofia epidérmica leve. Y se encontró que el 100% de los pacientes incluidos presentaron alteraciones histopatológicas de la piel.

1.-Datos del Alumno

Apellido paterno:	Castillo
Apellido materno:	Ramales
Nombre:	Adriana
Teléfono:	5519 52 8386
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Carrera:	Curso de Especialización en Nefrología
No. de cuenta	512225230

2.-Datos del Asesor

Apellido paterno:	Flores
Apellido materno:	Centeno
Nombre:	Oyuki Matilde

3.-Datos de la Tesis

Título:	Lesiones histopatológicas de piel en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis.
Subtítulo:	
No. de páginas:	34 páginas.
Año:	2015
Número de registro:	R-2014-3601-97

II. INTRODUCCION

En el 2001 más de 6 millones de personas tenían alguna forma de enfermedad renal crónica (ERC) definida por una creatinina sérica >1.5mg/dl. Actualmente más de 300 000 pacientes se encuentran con terapia sustitutiva en los Estados Unidos incrementándose continuamente¹.

La mejoría en la sobrevida de esta población ha condicionado un incremento en la incidencia de diversas complicaciones que se presentan durante su evolución siendo capaces de originar severas discapacidades, deformidades e invalidez del individuo, como son el caso la osteodistrofia renal, la hipertensión arterial, la disfunción sexual, la disminución de la dieta por anorexia generada por la uremia conduciendo a desnutrición, la anemia severa, susceptibilidad a procesos infecciosos, entre otros, los cuales son factores que conllevan a frecuentes hospitalizaciones y al aumento de la morbimortalidad.

Con la diálisis se ha logrado prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes debido a la reducción de toxinas responsables de provocar diferentes alteraciones, las cuales se pueden eliminar con la frecuencia, duración del tratamiento depurativo y flujo permitido por el acceso vascular. La diálisis es una alternativa de tratamiento cuando el deterioro de la función renal se hace irreversible, pero este proceso terapéutico crónico ha llevado a la aparición de diversas manifestaciones clínicas, que incluyen alteraciones cutáneas, algunas de las cuales influyen notablemente en la calidad de vida de estos pacientes,^{2,3} por ello es importante conocer e identificar las lesiones en piel y faneras asociadas a

la insuficiencia renal crónica (IRC), que muchas veces escapan a su detección y adecuado tratamiento.

Independientemente de la causa de la IRC, las manifestaciones en la piel suelen ser las mismas e incluyen: palidez de tegumentos, petequias y equimosis por disfunción plaquetaria, hiperpigmentación principalmente en zonas fotoexpuestas, xerosis, ictiosis, prurito, calcificaciones vasculares y cutáneas, así como alteraciones ungueales^{4,5}. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son procedimientos terapéuticos en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. Sin embargo, estos procedimientos no alivian las alteraciones cutáneas, incluso, pueden asociarse con otras, como amiloidosis, dermatosis perforantes y dermatosis ampollosas⁶.

Onelmis et al⁷, reportaron que el 100% de una población en hemodiálisis presentaban al menos una lesión dermatológica. Supriya et al⁸ reportaron que las alteraciones dérmicas con mayor incidencia en pacientes con hemodiálisis crónica corresponden a xerosis y prurito en el 80% y 65.71% de los casos respectivamente. Otros hallazgos con alta incidencia son hiperpigmentación, palidez y cambios en las uñas, coincidiendo con lo reportado en la literatura^{9,10,11}.

Prurito. El prurito es el síntoma más común en los pacientes con enfermedad renal terminal^{12,13}. Hasta el 90 % de los pacientes en diálisis puede experimentar prurito, y los pacientes que reciben hemodiálisis son más comúnmente afectados¹⁴.

El prurito puede ser definido como al menos tres episodios de picor en un período de 2 semanas que causan dificultades para el paciente, o como picazón que se produce durante un período de 6 meses. En cuanto a su intensidad puede ser leve, moderado o intenso¹⁵; de duración ocasional (21%), intermitente (25%) o persistente (54%) y localizado (30%) o generalizado (70%). Cuando está presente, las manifestaciones cutáneas son secundarias, las excoriaciones son el principal hallazgo; piel liquenificada, prurigo nodular, y signo de koebner también se han reportado. Factores desencadenantes incluyen el calor, la noche, la piel seca, y el sudor¹⁶.

La causa del prurito en la insuficiencia renal es poco clara y puede ser multifactorial¹⁷. Los factores de riesgo son el sexo masculino y los altos niveles de nitrógeno de urea en sangre, β_2 - microglobulina, calcio y fósforo. La disminución del gasto urinario, hiperparatiroidismo secundario, niveles anormales de magnesio y aluminio, aumento de los niveles de histamina y la vitamina A, el aumento de mastocitos, la xerosis y la anemia por deficiencia de hierro son otros factores propuestos¹⁸.

Xerosis. La xerosis es la lesión dermatológica más común en la población con ERC con una prevalencia entre 45-90%^{7,11,19}. La piel aparece seca, áspera, o brillante. Puede ser escamosa o agrietada con un aspecto agrietado. Puede o no ser pruriginosa. La afectación cutánea puede ser difusa, pero a menudo es más prominente en las superficies de extensión de las extremidades inferiores. La causa de la xerosis es desconocida. La disminución de la hidratación del estrato

córneo es un mecanismo propuesto, así como por función anormal de las glándula ecrinas. El pilar del tratamiento de la xerosis es la hidratación de la piel.

Ictiosis Adquirida. La ictiosis se relaciona con xerosis. Las características histopatológicas incluyen hiperqueratosis y ocasionalmente hipogranulosis¹⁹. La patogénesis de la ictiosis adquirida en la insuficiencia renal es desconocida, y el tratamiento consiste en la hidratación de la piel.

Alteración pigmentaria. Hasta el 70 % o más de los pacientes en diálisis pueden tener cambios en la pigmentación de la piel²⁰. La alteración más común es un tinte amarillento a la piel. Esto es más común entre los pacientes en hemodiálisis que en los pacientes en diálisis peritoneal. La hiperpigmentación puede ser secundaria a un aumento de la producción de melanina como resultado de niveles elevados de la hormona estimulante de melanocitos. La palidez de la piel secundaria a la anemia también es frecuente. También han sido asociados diversos factores como la retención de pigmentos liposolubles como lipocromos y carotinoides, tanto en epidermis como en tejido adiposo; hemosiderosis por reiteradas transfusiones a las que son sometidos estos pacientes y reacciones fotoalérgicas o fototóxicas a medicamentos utilizados frecuentemente como la furosemida y ácido nalidíxico, que pueden dejar hiperpigmentación residual.

Alteraciones ungueales: Son frecuentes y de diverso tipo. Las uñas mitad y mitad se caracterizan por ser la porción distal de color rosa, rojizo o amarronada y la porción proximal blanquecina. También se pueden encontrar otras alteraciones relacionadas a patologías renales crónicas como las estrías de Muercke (bandas

blancas paralelas que no llegan al borde libre de la uña) que se asocian con síndrome nefrótico y las bandas de Mees (blanquecinas y transversales, únicas) que se asocian a lesión renal aguda. Otras de las alteraciones descritas en estos pacientes son: leuconiquia, aumento de la fragilidad ungueal, estriaciones, platoniquia, distrofias y cambios pigmentarios así como onicomycosis¹². De cualquier manera, estas últimas alteraciones también se encuentran asociadas a otras patologías e incluso a veces en la población general, por lo que correspondería catalogarlas como inespecíficas.

Manifestaciones Específicas para la Enfermedad Renal

Algunos autores definen como propias de la enfermedad renal crónica la presencia de elastosis actínica, arteriopatía urémica calcificante, enfermedad de Kyrle, liquen plano, porfiria cutánea tarda, prurito crónico, escarcha urémica, uñas de Lindsay, xerosis cutis, fibrosis sistémica nefrogénica y a la colagenosis perforante adquirida^{13,17}.

Colagenosis perforante adquirida. Las enfermedades perforantes abarcan una variedad de trastornos caracterizados por el fenómeno de eliminación transepidérmica de diversos componentes dérmicos. Se conocen clásicamente cuatro tipos: elastosis perforante serpiginosa, colagenosis perforante reactiva, foliculitis perforante y enfermedad de Kyrle, agregándose en los últimos años la colagenosis perforante adquirida para denominar cualquier dermatosis perforante clásica que se presente en asociación con diabetes, insuficiencia renal o ambas^{9,11,13}. La prevalencia de la colagenosis perforante adquirida ha sido

reportada en el 17.4% de los casos⁸, con un rango variable reportado por otros autores hasta en las tres cuartas partes de los pacientes con terapia de reemplazo renal¹⁷.

Las lesiones son predominantemente en las piernas y los brazos, aunque el tronco y la cabeza también pueden estar involucrados. Las lesiones individuales son crateriforme, umbilicadas o pápulas hiperqueratósicas centralmente y/o con presencia de nódulos. Las lesiones pueden desarrollarse sin factor desencadenante y autolimitarse después de 6 a 8 semanas, con cicatrices. En pacientes susceptibles, el trauma superficial conduce a necrobiosis del colágeno en la dermis y su consecuente eliminación transepidérmica. En el caso de los diabéticos, un aumento del estrés por oxidación y la acumulación de productos finales de la glucosilación no enzimática, formarían puentes cruzados con el colágeno, alterándolo. También se ha postulado dentro de la fisiopatología que el infiltrado de leucocitos visto en las lesiones liberaría citocinas (IL-1 o TGF-beta) que modificarían la activación de las metaloproteinasas, las cuales a su vez, contribuirían a la formación de las lesiones mediante la digestión de los componentes de la matriz extracelular²¹.

Calcifilaxis (arteriopatía urémica). La calcifilaxis es más frecuente en pacientes con enfermedad renal terminal que están en hemodiálisis, generalmente con hiperparatiroidismo asociado o un producto de calcio/fósforo elevado. Se ha descrito una incidencia de aproximadamente el 4% de pacientes/año⁷. La morbilidad y la mortalidad son altas, especialmente una vez que se desarrolla la ulceración. Es importante destacar que, en ausencia de enfermedad renal en

etapa terminal y el hiperparatiroidismo, otros factores de riesgo son el sexo femenino, diabetes, obesidad, hipoalbuminemia, neoplasias, administración de esteroides sistémicos, uso de warfarina, la inflamación sistémica, insuficiencia hepática, pérdida rápida de peso, deficiencia de proteína C o S e infecciones.

Algunos autores sugieren que un desequilibrio de los inhibidores e inductores de la calcificación vascular conduce a la calcifilaxis. La evidencia de esta hipótesis incluye niveles elevados de osteopontina y proteína morfogénica ósea 2 (inductores de calcificación), y los niveles disminuidos de proteína de la matriz GLA, fetuina A, y pirofosfato (inhibidores de la calcificación). La vía final común parece implicar el factor nuclear kappa B. Deposición de metal anormal, especialmente de aluminio, también puede ser un factor en la incitación a la inflamación. Clínicamente, la calcifilaxis más comúnmente afecta a las zonas grasas de los muslos, el abdomen y las nalgas de forma simétrica. Las lesiones también pueden afectar a las extremidades inferiores. Las lesiones tempranas pueden ser firme con un color rosa o moteado o retiforme púrpura. Estos pueden progresar a úlceras dolorosas con una escara. De vez en cuando, bulas, placas y nódulos pueden ser vistos alrededor de las úlceras, así como la presencia de manchas de la piel con alteraciones de la pigmentación reticulada. La piel puede ser sensible. Los hallazgos histopatológicos de apoyo de la calcifilaxis incluyen la calcificación de los vasos de tamaño mediano con hiperplasia de la íntima y trombosis. Los estudios radiográficos también pueden mostrar depósitos de calcio lineales en la piel.

Porfiria cutánea tarda. Hasta el 18 % de los pacientes con insuficiencia renal puede tener porfiria cutánea tardía, con una deficiencia de la descarboxilasa uroporfirinógeno. Estos pacientes tienen niveles elevados de uroporfirina urinaria (si el paciente no es anúrico La patogénesis de la porfiria cutánea tardía en los pacientes renales es poco clara. El nivel de aluminio en suero puede ser un factor contribuyente. Otros factores de riesgo para el desarrollo de la porfiria cutánea tardía incluyen la hepatitis B y C, la administración de estrógenos, el consumo excesivo de alcohol y la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Los hallazgos cutáneos incluyen ampollas inflamadas, erosiones y costras, especialmente relacionados con dorso de manos y antebrazos. Las ampollas pueden curar con cicatrices o milia. La hiperpigmentación y placas esclerodermoides también se han descrito. Una biopsia de una ampolla en la porfiria cutánea tardía muestran una hendidura subepidermal con inflamación mínima. Puede haber festoneado de la dermis papilar en la base de la hendidura. Los estudios de inmunofluorescencia directa en la porfiria cutánea tardía espectáculo granular tinción lineal de inmunoglobulina G (IgG) y C3 en la unión dermo-epidérmica y, a veces, alrededor de los vasos.

Xantomas eruptivos. Son pápulas lisas de color naranja amarillento y placas que aparecen de repente en las nalgas y las extremidades proximales. El examen histopatológico de una lesión muestra lípido extracelular, así como macrófagos espumosos. Estas lesiones están asociadas con la hiperlipidemia, ya sea familiar o debido a otras causas como hipotiroidismo y síndrome nefrótico. En el síndrome nefrótico, los xantomas son probablemente secundarios a diversas anormalidades

en los lípidos, incluyendo los niveles elevados de colesterol y triglicéridos, la síntesis elevada de lipoproteínas, disminución del nivel de la lipoproteína lipasa y el incremento de apolipoproteína B-100. En general, los xantomas eruptivos se resuelven espontáneamente una vez que los niveles de lípidos se normalizan.

Escarcha urémica. Escarcha urémica se ha convertido en una presentación cutánea poco común de insuficiencia renal por la disponibilidad de un tratamiento sustitutivo. Cristales de urato de color blanco amarillento aparecen en la cara, el cuello y los brazos, y se debe a la deposición encima de cristales de urea. En la insuficiencia renal terminal se reduce el aclaramiento de urea y otros productos de desecho y como resultado estas sustancias son secretadas en el sudor y cristaliza tras la evaporación⁹.

Fibrosis sistémica nefrogénica. La fibrosis sistémica nefrogénica es una enfermedad fibrosante poco frecuente que ocurre en los pacientes con insuficiencia renal. El primer caso de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF), originalmente descrito en varios términos incluyendo cambios esclero-mixedema y la dermatopatía fibrosante nefrogénica, identificado en 1997^{22,23}. Mientras que sus características histológicas han sido bien descritas, la etiología y patogénesis no se han caracterizado completamente. Varios estudios recientes apoyan la teoría de que los agentes de contraste a base de gadolinio desempeñan un papel causal en el desarrollo de la enfermedad²⁴. Terapia con eritropoyetina y el daño endotelial de procedimientos quirúrgicos también se han sugerido como posibles factores que contribuyen²⁵.

Clínicamente, la piel puede tener una apariencia de adoquines. A principios de la NSF, los pacientes pueden tener edema, contracturas articulares y presencia de placas escleróticas amarillas. Histopatológicamente se observa aumento de la dermis y/o fibroblastos subcutáneos. Las células se tiñen con procolágeno I y CD34 por métodos inmunohistoquímicos. Se postula que estas células están circulando fibrocitos. La prevención de la fibrosis sistémica nefrogénica se ha documentado con la evitación de la administración de agentes que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal es la clave, porque no existe ningún tratamiento fiable para la enfermedad²⁶.

Hallazgos cutáneos relacionados con el tratamiento de hemodiálisis

Las intervenciones terapéuticas en la presencia de IRC pueden precipitar ciertas infecciones cutáneas. Bencini et al. han informado de la incidencia de la infección por hongos en pacientes sometidos a hemodiálisis en un 67%²⁷.

Complicaciones cutáneas originadas por derivación arteriovenosa incluyen infección, flebitis y hematoma. Sin embargo, la dermatitis derivación arteriovenosa (tanto irritante y alérgica) también se puede desarrollar. Las complicaciones vasculares de la construcción de la fístula arteriovenosa incluyen isquemia digital y la formación de aneurismas. La ginecomastia es el hallazgo observado especialmente en los casos que están en hemodiálisis y puede ser revertida por una dieta de bajo fósforo y el gel de hidróxido de aluminio. El síndrome de hipertensión venosa y el psuedo-sarcoma de Kaposi también ha sido descrito²⁸. Pozos queratósicos de palmas y plantas también se observan en los pacientes en

hemodiálisis. Alopecia difusa aguda después de unas semanas de diálisis ha sido reportada en algunos pacientes.

La entidad denominada enfermedad ampollosa de la diálisis, metabólicamente distintos de porfiria cutánea tarda, también está relacionada con la hemodiálisis debido a porfirinas circulantes en plasma de pacientes mal dializados. La porfiria cutánea tarda verdadera puede ocurrir debido a que estos pacientes tienen anemia relacionada con la uremia y necesitan transfusiones de sangre excesivas que pueden dar lugar a una considerable sobrecarga de hierro, lo que contribuye de manera significativa a su desarrollo. La eritropoyetina ha reducido su incidencia mediante la reducción del número de transfusiones en pacientes en hemodiálisis. La desferoxamina puede reducir los niveles de porfirina en suero en algunos pacientes, mientras que otros pueden necesitar un trasplante renal para lograr la resolución completa del problema.

JUSTIFICACIÓN

En pacientes con insuficiencia renal crónica que se encuentran en tratamiento con diálisis de forma crónica, se han observado frecuentemente síntomas cutáneos. En nuestro medio contamos con pocos recursos para su tratamiento por falta de certeza diagnóstica, ya que las medidas generales implementadas son insuficientes para el manejo de la sintomatología. Conocemos que el prurito, como uno de los principales síntomas de las manifestaciones cutáneas, puede tener múltiples factores asociados, como alteraciones bioquímicas y el propio procedimiento de diálisis; algunas de las manifestaciones cutáneas tienen evolución relativamente benigna, sin embargo, son causa de incremento en la morbilidad y mortalidad y disminución en la calidad de vida de estos pacientes. Existe poca referencia en nuestro medio sobre hallazgos histopatológicos en relación a la sintomatología dérmica, por lo que se busca para dar tratamiento dirigido y racional al paciente. De tal manera que un mejor conocimiento de las dermatosis más frecuentes en los pacientes con IRC bajo tratamiento sustitutivo de la función renal, será de utilidad con el fin de mejorar los cuidados a nivel cutáneo, para así, brindar un tratamiento óptimo y oportuno.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA GENERAL

¿Cuáles son los hallazgos histopatológicos más frecuentes en biopsia de piel en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis?

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas asociadas a los hallazgos histopatológicos encontrados más frecuentemente en nuestra población?

III.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar las lesiones histopatológicas de biopsias de piel más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal en diálisis crónica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Asociar las manifestaciones clínicas con los hallazgos histopatológicos más frecuentemente encontrados

Relacionar los hallazgos histopatológicos encontrados más frecuentemente con el prurito como principal síntoma dermatológico.

IV.- MATERIAL Y METODOS

Diseño de estudio: transversal descriptivo.

Población de estudio quedó comprendida por los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica en diálisis crónica del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" de la unidad Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieran con el criterio de inclusión y que aceptaran participar en el estudio.

Criterio de inclusión: Pacientes con IRC de cualquier etiología en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis crónica. Pacientes prevalentes de las unidades de diálisis peritoneal y hemodiálisis a los que se realice biopsia de piel.

Criterio de exclusión: No aceptación del procedimiento y que no firmen consentimiento informado. Pacientes con enfermedades dermatológicas ya establecidas al momento del estudio. Paciente en estado séptico o con proceso infeccioso activo con afectación sistémica. Pacientes con dermatosis medicamentosa de reciente aparición. Uso de medicamentos inmunomoduladores o esteroides.

Criterios de eliminación: Que no se concrete la toma de biopsia. Que no cuente con estudios bioquímicos completos. Defunción del paciente

LOGISTICA

Una vez seleccionado al paciente cumpliendo los criterios de inclusión, se realizó una evaluación de la población subsecuente de las unidades de diálisis y hemodiálisis con la finalidad de identificación de lesiones dérmicas, siendo propuesto al paciente la realización de biopsia de piel para complementación diagnóstica. Una vez que se le explicó la finalidad del estudio y firmar el consentimiento informado, se dio cita con estudios de laboratorio completos, en la cual se realizó exploración física completa y se procedió a la toma de biopsia a cargo del investigador llevándose a cabo el procesamiento de la muestra en el área de patología de la unidad médica.

Se realizaron biopsias cutáneas en sacabocados o punch dermatológico con medida de 5 mm a los pacientes prevalentes de las unidades de diálisis peritoneal y de hemodiálisis. Dicha biopsia se realizó en las lesiones dérmicas descritas por el paciente, las cuales pueden constituir maculas, liquenificación, eccema, lesiones con cambios de coloración a la piel.

Se realizaron las tinciones correspondientes para el estudio de microscopía óptica (hematoxilina y eosina) para ser procesadas en el área de patología de esta unidad. En los casos sugestivos de depósitos de amiloide en base a la microscopía óptica, se realizó tinción de rojo congo para búsqueda dirigida de amiloidosis. Las biopsias fueron revisadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" de la unidad Centro Médico Nacional Siglo XXI por dos diferentes patólogos adscritos a la unidad.

Se utilizó la hoja de recolección de datos en la cual se incluyeron las diferentes variables a considerar en el estudio, comprendiendo diagnóstico etiológico de la enfermedad renal, evolución y estados comórbidos de la misma, metabolismo óseo-mineral, estado nutricional, condiciones bioquímicas incluyendo reactantes de fase aguda así como ingesta de medicamentos. Con una exploración física detallada en busca de alteraciones dermatológicas asociadas.

Consideraciones éticas

Esta investigación se realizó de acuerdo con el título quinto, artículos 96 y 100 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud.

De acuerdo con el capítulo I, título segundo, artículos 13 al 18, y al capítulo II, artículos 28, 29 y 30, de esta Ley esta investigación se considera con riesgo mayor que el mínimo para los sujetos participantes.

Se solicitó el consentimiento bajo información por escrito de cada participante del estudio.

Las hojas de recolección de datos y listado de pacientes se mantienen en absoluta confidencialidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar) para los parámetros bioquímicos basales de la población, así como para incidencia de las principales entidades histopatológicas. Para los cálculos estadísticos fue empleado el programa especializado SPSS versión 22.

V.- RESULTADOS

En el periodo de estudio se recluto a un total de 37 pacientes para biopsia de piel. La edad promedio fue de 50.6 años, con predominio del género masculino (51.4%). La etiología de la enfermedad fue atribuida a nefropatía diabética en el 59.5% como la principal causa, seguida de glomerulonefritis crónica (18.9%), vasculitis (5.4%), nefroangioesclerosis (5.4%) y nefropatía lúpica (2.7%) (Tabla 1). Dicha población se encontraba en su totalidad en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis con un promedio de 4.6 años; con una duración promedio de 6.8 horas/semana y con un Kt/V de 1.5 ± 0.4 . Presentando infección por virus de hepatitis B (VHB) en el 8.1% y de virus de hepatitis C (VHC) en el 2.7%

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con biopsias de piel	
Variable	Media \pm DE
	N = 37
Masculino	19 (51.4%)
Edad	50.6 \pm 16.5
Tiempo de TRR (años)	4.6 \pm 4.0
Etiología de Enfermedad Renal	
Nefropatía Diabética	22 (59.5%)
Glomerulonefritis crónica	7 (18.9%)
Vasculitis	2 (5.4%)
Nefroangioesclerosis	2 (5.4%)
Nefropatía Lúpica	1 (2.7%)
GN Membranoproliferativa	1 (2.7%)
No determinada	2 (5.4%)
Terapia de reemplazo renal	
Hemodiálisis	37 (100%)
Horas / semana	6.8 \pm 1.5
KTV	1.5 \pm 0.4
Panel Viral	
VHB	3 (8.1%)
VHC	1 (2.7%)
Negativo	33 (89.2%)

Dentro de los parámetros bioquímicos se identificó reactantes de inflamación elevados con medias de 2.74 mg/dl y 20.6 mm/hr para proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular respectivamente. Los niveles de PTH con una media por encima de los valores recomendados con 417 ± 361 pg/dl. El resto de los parámetros bioquímicos medidos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Condiciones Bioquímicas basales de los pacientes con biopsia de piel	
Parámetro	Media \pm DE
Hb (g/dl)	10.55 \pm 2.0
Cr (mg/dl)	8.91 \pm 3.0
Urea (mg/dl)	115.35 \pm 55.8
PCR (mg/dl)	2.74 \pm 3.7
VSG (mm/hr)	20.60 \pm 17.3
PTH (pg/ml)	417.02 \pm 361.2
DHL UI/L	456.37 \pm 194.7
Fosf Alcalina mg/dl	165.05 \pm 96.8
Calcio (mg/dl)	8.79 \pm .95
Fósforo (mg/dl)	4.94 \pm 1.94
Prot Tot g/dl	6.97 \pm .89
Albumina g/dl	3.99 \pm .80

La manifestación cutánea más frecuente fue el prurito en 22 pacientes, que corresponde al 59.5% de los pacientes, seguido de salpullido 11 pacientes (29.7%) e hiperpigmentación 9 pacientes (24.3%) (Grafico 1). Se presentó xerosis en 6 pacientes (16.2%) de los casos, máculas en 2 (5.4%) y liquenificación en un paciente (2.7%).

Dichas manifestaciones se presentaron en el 27% como lesión aislada y en el 18.9% asociado a tres o más síntomas.

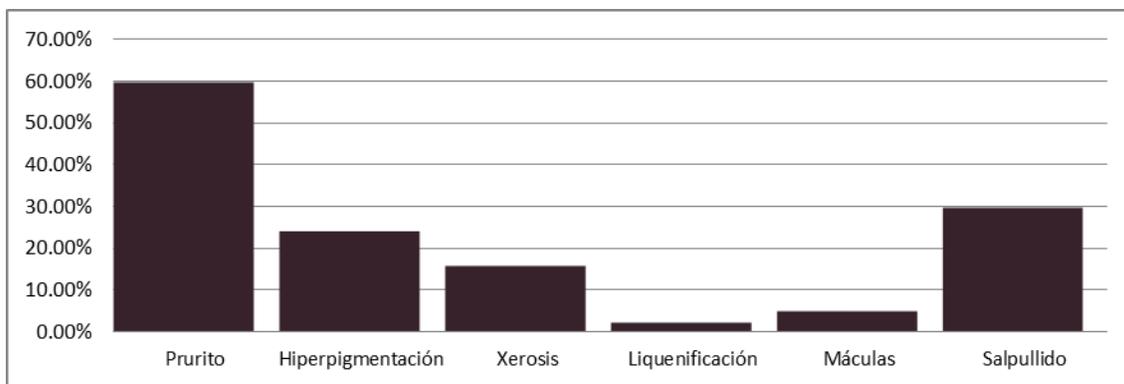


Grafico 1. Manifestaciones cutáneas

Las lesiones histopatológicas reportadas en orden de frecuencia fueron hiperplasia lineal de melanocitos (n=12, 32.4%), atrofia epidérmica leve (n=5, 13.5%) e hiperqueratosis (n= 5, 13.5%). Dermatitis crónica perivascular (n=4, 10.8%), incontinencia de pigmento (n=2, 5.4%), Queratosis seborreica hiperqueratósica (n=2, 5.4%), dermatitis de interfase (n=2, 5.4%), nevo intradérmico (n=2, 5.4%), amiloidosis (n=1, 2.7%), dermatitis por estasis (n=1, 2.7%), hipogranulosis (n=1, 2.7%)

Tabla 3. Lesiones Histopatológicas de los pacientes con biopsias de piel

Hiperplasia lineal de melanocitos	12 (32.4%)
Atrofia epidérmica leve	5 (13.5%)
Hiperqueratosis	5 (13.5%)
Dermatitis crónica perivascular	4 (10.8%)
Incontinencia de pigmento	2 (5.4%)
Queratosis seborreica hiperqueratósica	2 (5.4%)
Dermatitis de interfase	2 (5.4%)
Nevo intradérmico	2 (5.4%)
Amiloidosis	1 (2.7%)
Dermatitis por estasis	1 (2.7%)
Hipogranulosis	1 (2.7%)

VI.- DISCUSION

De los resultados obtenidos en el presente estudio, se observó que las manifestaciones dermatológicas, que se encontraron en el 100% de los pacientes estudiados concuerdan con lo reportado por Cuchía y Olnelmis ^{2,7}, siendo el prurito el síntoma más común en los pacientes con enfermedad renal crónica y terapia sustitutiva.

El prurito se ha relacionado como la manifestación cutánea más común encontrada en nuestro estudio 59.5%, lo que es semejante a lo reportado en el estudio de Olnelmis y colaboradores de 51%. El prurito que puede ser generalizado, se ha descrito con incremento durante y posterior a recibir las sesiones de hemodiálisis, lo que puede asociarse a las membranas y productos de diálisis. De igual forma se ha descrito que niveles incrementados de fósforo y calcio pueden contribuir a la presentación del prurito por microprecipitaciones de calcio o fosfato de magnesio.⁷

Nuestro estudio difiere de otras publicaciones respecto a la presentación de xerosis; en el estudio por Markova ⁸ se encontró hasta en el 79%, y es reportada por otros autores hasta 87%⁷ de la población con enfermedad renal estudiada, nosotros la identificamos en un porcentaje menor del 20%.

Olnelmis y colaboradores⁷ reportaron la presencia de más de dos lesiones dermatológicas en pacientes con IRC hasta el 45.2%, en nuestro estudio, se encontró más de dos lesiones únicamente en el 18.9%

Otras lesiones dermatológicas que han sido descritas como:

La hiperpigmentación cutánea ha sido reportada hasta en 20% de la población, en correlación a nuestro reporte de 23%. La hiperplasia lineal de melanocitos, el reporte histopatológico más frecuentemente encontrado en nuestro estudio y que como dato clínico puede presentarse hiperpigmentación; puede ser secundaria a un aumento de la producción de melanina como resultado de niveles elevados de la hormona estimulante de melanocitos secundario a la reducción de la función renal.²⁹

La calcifilaxis es reportada entre 1-4% de los pacientes en diálisis, asociada a hiperparatiroidismo severo e incremento del producto calcio*fosforo, sin embargo, a pesar de los niveles de PTH reportados en nuestro estudio, no se identificó dicha alteración dermatológica.⁸

Lesiones cutáneas propias de la población con IRC como fibrosis sistémica nefrogénica y dermatosis perforante adquirida ^{3,13} no se encontraron en el presente estudio.

Una paciente evaluada con diagnóstico de Lupus no presentó las lesiones dérmicas que se han asociado a dicha patología como eritema malar, fotosensibilidad, ni datos de vasculitis cutánea.

Otras manifestaciones que se han sido reportadas en menor frecuencia como ictiosis, purpura, porfiria cutánea tarda, calcificaciones nodulares benignas o dermatosis bulosa no se encontraron en nuestro estudio (18d, 16d, 11d, 34d)

También es descrito en la literatura la disminución de lesiones dermatológicas con menor presentación en relación al diagnóstico oportuno y disponibilidad de terapias de remplazo renal, como la escarcha urémica, misma que no se identificó en ninguno de los pacientes de nuestro estudio.

VII.- CONCLUSIONES

En el presente estudio se observó que la manidestación clínica más frecuente fue el prurito.

El hallazgo histopatológico encontrado en los pacientes con IRC en hemodiálisis crónica en este estudio fue hiperplasia lineal de melanocitos.

Se encontró que el 100% de los pacientes incluidos presentaron alteraciones en los reportes de biopsia de piel.

El prurito, como síntoma dermatológico más importante, no se relacionó con algún diagnostico histopatológico específico, encontrándose este de forma independiente a dicho reporte.

Estas alteraciones tienen una alta prevalencia con importante repercusión en la calidad de vida, por lo que la identificación y tratamiento oportuno de estas alteraciones, forma parte importante del manejo integral del paciente.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

1. Brewster U. Dermatologic Manifestations of End-Stage Renal Disease. Hospital Physician 2006; 31-35.
2. Cuchía H., Salamanca P., Peñaranda E. Dermatitis perforante adquirida: tratamiento con alopurinol. Rev Asoc Col Dermatol 2009; 17(2):134-137.
3. Brewster U. Dermatological Disease in Patients With CKD. Am J Kidney Dis 2008; 51(2): 331-344.
4. Knable A. Cutaneous nephrology. Dermatol Clin 2002; 20: 513-521.
5. Kolla P., Desai M., Pathapati R., et al. Cutaneous Manifestations in Patients with Chronic Kidney Disease on Maintenance Hemodialysis. ISRN Dermatology 2012; 1: 1-4.
6. Fernandez M., Orozco R. Dermatitis en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. Dermatología Rev Mex 2011; 55(6):352-358.
7. Onelmis H., Sener S., Sasmaz S., et al. Cutaneous changes in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Cutaneous and Ocular Toxicology, 2012; 31(4): 286-291.
8. Supriya D. Yugal S., Kedarnath N., et al. Clinicoepidemiological study of skin manifestations in patients of chronic renal failure on hemodialysis. Indian Dermatology Online Journal 2013; 4: 18-21.
9. Markova A., Lester J., Wang J., et al. Diagnosis of Common Dermopathies in Dialysis Patients: A Review and Update. Seminars in Dialysis 2012; 25: 408-418.

10. Alonso C., del Coro V., Di Nicolantonio A., et al. Manifestaciones cutáneas en pacientes hemodializados. Nuestra experiencia. Arch. Argent. Dermatol 2006; 56:17-22.
11. Avermaete A., Altmeyer P., Bacharach M. Skin changes in dialysis patients: a review. Seminars in Dialysis 2001; 16: 2293-2296.
12. Larrea N., Mestroni N., Sehtman A., et al. Colagenosis perforante reactiva. Arch. Argent. Dermatol 2011; 61:246-250.
13. Patel T., Freedman B., Yosipovitch G. An Update on Pruritus Associated With CKD. Am J Kidney Dis 2007; 50:11-20.
14. Etter L., Myers S. Pruritus in systemic disease: mechanisms and management. Dermatol Clin 2002; 20: 459–472.
15. Busatto C., Calvi B., Strogoff J., et al. Skin diseases in hemodialysis and kidney transplant patients. J Bras Nefrol 2011;33(2):268-275.
16. Chen S. Pruritus. Dermatol Clin 2012; 30: 309–321.
17. Gagnon A., Desai T. Dermatological diseases in patients with chronic kidney disease. J Nephropathology. 2013; 2(2): 104-109.
18. Feramisco J., Berger T., Steinhoff M. Innovative Management of Pruritus. Dermatol Clin 2010; 28: 467–478.
19. Udayakumar P., Belasubramanian S., Ramalingam K. et al. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006; 72 (2): 119-125.
20. Mirza R. Wahid Z., Talat H. Dermatological Manifestations in Chronic Renal Failure Patients on Haemodialysis. JLUMHS 2012; 11(1): 24-28.

21. Gambichler T., Birkner L., Stücker M., et al. Up-regulation of transforming growth factor- β 3 and extracellular matrix proteins in acquired reactive perforating collagenosis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(3): 463-469.
22. Steinhoff M., Cevikbas F., Yeh I., et al. Evaluation and management of a patient with chronic pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (4): 1015-1023.
23. Jan F., Mahboob H. A Hemodialysis Patient With Thickened Skin. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (2)33-34.
24. Swartz R., Crofford L., Phan S., et al. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy: A Novel Cutaneous Fibrosing Disorder in Patients with Renal Failure. *Am J Med* 2003; 114: 563–572.
25. Pryor J., Poggioli G., Galaria N., et al. Nephrogenic systemic fibrosis: A clinicopathologic study of six cases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:105-11.
26. Kuypers D. Skin problems in chronic kidney disease. *ncpneph* 2009; 5(3): 157-170.
27. Sanai M., Aman S., Nadeem M. Dermatologic manifestations in patients of renal disease on hemodialysis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2010; 20:163-168.
28. Petkov T., Dencheva R., Tsankov N. Skin Changes of Patients on Dialysis Treatment. *J Turk Acad Dermatol* 2010; 4(3): 1-6.
29. Morais C., Gerhardt B., Calvi-Gussao B, et al. Skin diseases in hemodialysis and kidney transplant patients. *J Bras Nefrol* 2011; 33(2) 268-275

IX.- ANEXOS

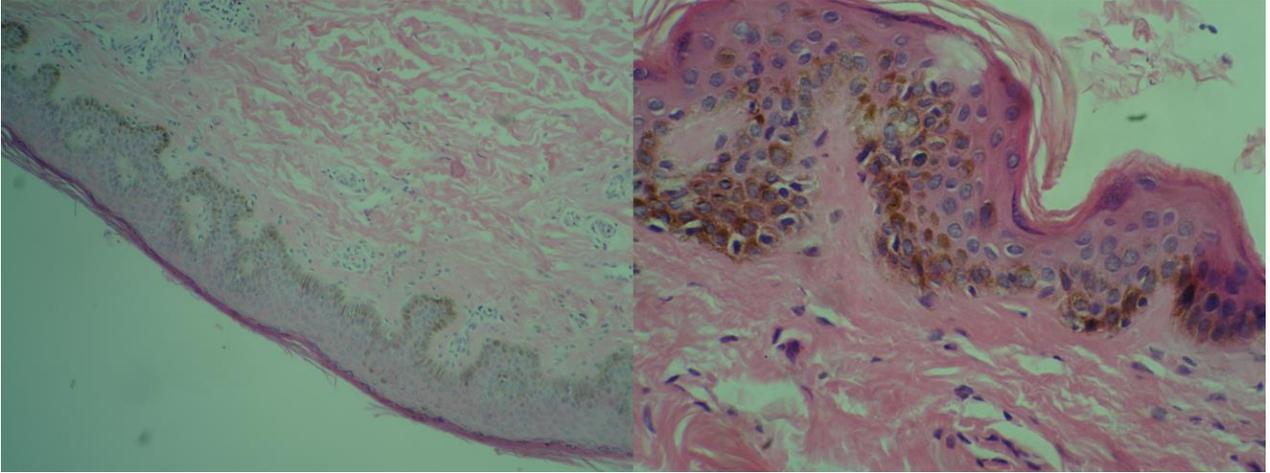


Imagen 1. Hiperplasia lineal de melanocitos.

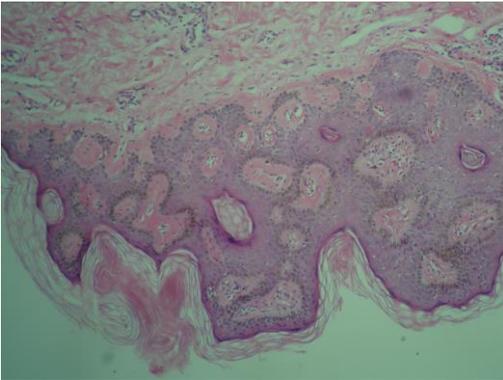


Imagen 2. Queratosis seborreica

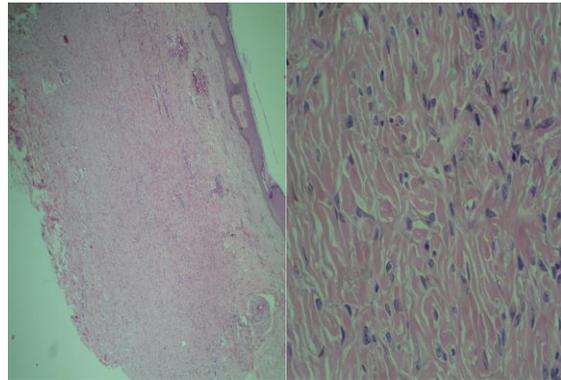


Imagen 3. Amiloidosis

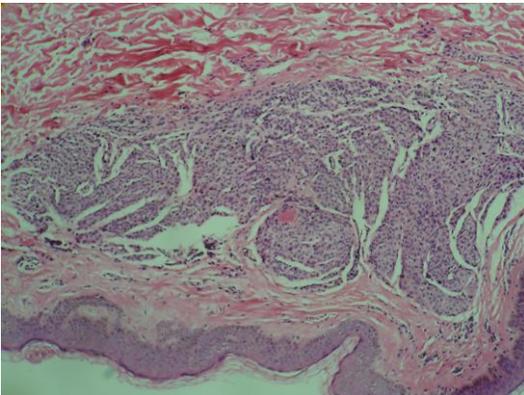


Imagen 4. Nevo intradérmico

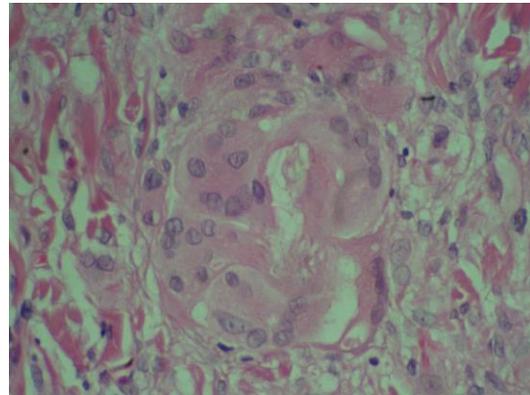


Imagen 5. Hipodermatitis granulosa

Consentimiento Informado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, padezco Insuficiencia Renal Crónica que me provoca acúmulo de toxinas y otras alteraciones, a pesar de que dializo en forma crónica se me ha explicado que requiero de una biopsia de piel que consiste en la toma de 6 mm de tejido cutáneo bajo anestesia local, con técnica de sacabocado, la cual se realiza con un instrumento esterilizado con movimientos rotatorios. La cual será realizada por la Dra. Adriana Castillo Ramales R5 Nefrología. En el entendido que cualquier complicación resultante de la toma notificaré a la Dra. Adriana Castillo Ramales y/o Dra. Oyuki Flores Centeno Médico adscrito al servicio de Nefrología, que se encontrarán localizables.

Dicha toma de biopsia tiene baja incidencia de infección o sangrado al momento de la toma, dentro de las cuales se encuentra el dolor a pesar de anestésico local, sangrado en el sitio de la toma, reacción a anestésico local.

Dicho procedimiento tiene como propósito conocer las alteraciones de mi piel y tener un diagnóstico y poder si fuera el caso, recibir un tratamiento más preciso.

En la Ciudad de México, D.F., en el día _____ del mes _____ del año 20____, y en pleno uso de mis facultades mentales, manifiesto que estoy enterado del procedimiento que se me realizará en esta institución en apoyo a realizar un diagnóstico, otorgar un pronóstico y establecer un tratamiento.

Se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivadas de la información recibida; por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho y he comprendido cabalmente la información proporcionada.

Nombre y firma del paciente

Nombre y matrícula del médico

Nombre y firma del testigo



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Nombre:		No Paciente	
Afiliación:		Peso:	Talla:
Edad:		IMC	
Genero:	Tabaquismo	Alcoholismo	FECHA

Etiología ERC:	HTA	DM2	GMNC	VASCULITIS	Otra
Duración:					

Terapia de remplazo renal				
T.TPR	KT/V	Horas/ semana	Ultrafiltración	Angioacceso

Comorbilidades:	HTA	DM2	HPT2	ICC	HEPATICAPULMONAR	VASCULITIS	OTRA
Duración:							

Tratamiento:	ARA2	IECA	B-Bloqueador	Inhibidor CC	Estatinas	Fibratos	Alopurinol	Pentoxifilina	AINES
Duración:									

Paraclínicos

DETERMINACIONES BIOQUIMICAS

FECHA	OBSERVACIONES
Creatinina Sérica (mg/dl)	
Urea sérica (mg/dl)	
Colesterol total (mg/dl)	
Colesterol HDL (mg/dl)	
Colesterol LDL (mg/dl)	
Triglicéridos (mg/dl)	
Proteínas Totales (mg/dl)	
Albumina (mg/dl)	
Acido Úrico (mg/dl)	
Glucosa (mg/dl)	
Hemoglobina (mg/dl)	
HTC (%)	
Leucocitos	

METABOLISMO MINERAL

PTH	
Fosfatasa Alc	
DHL	
Vitamina D	
Calcio (mg/dl)	
Fósforo (mg/dl)	
Índice Ca*P (mg/dLz)	

ESTADO INFLAMATORIO

Proteína C reactiva (mg/dl)	
Velocidad Sedimentación Globula	

SINTOMATOLOGÍA EN PIEL

DESCRIPCION DE LAS LESIONES DERMICAS

REPORTE HISTOPATOLÓGICO