

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**FIBROSIS NEFROGÉNICA SISTÉMICA EN AUTOPSIAS DE INSUFICIENTES  
RENALES CRÓNICOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
(DERMATOPATÍA FIBROSANTE NEFROGÉNICA)**

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA  
PRESENTA:  
**DR. JULIO JESÚS CEBALLOS ZAPATA**

TUTORA DE TESIS: DRA. MARÍA VIRGILIA SOTO ABRAHAM

ASESOR: DR. JUAN SORIANO ROSAS



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.

## **DEDICATORIA**

### **A mi madre**

Por darme su amor y comprensión durante toda mi vida y por haberme enseñado la importancia de la superación profesional.

### **A mi hermana**

Por ser una de las personas más generosas que he conocido.

### **A mis tíos Roger y Elda**

Por todo el cariño, apoyo y consejos que me han dado.

### **A Claudi e Hirian**

Por haber estado conmigo en todo momento, brindarme su amistad, su cariño, su apoyo y comprensión en los momentos difíciles y estimularme para ser una mejor persona cada día.

### **A Marusia, Ana, Dayana y Gabriel**

Por dejarme ser su amigo y compartir conmigo momentos buenos y no tan buenos, para finalmente construir una amistad perdurable.

### **A Efrén, Julián y Daniel**

Por ser mis amigos de toda la vida.

### **A la Dra. Patricia Alonso Viveros y al Dr. Juan Soriano Rosas**

Por ser ejemplos de profesionalismo y de vida.

### **A la Dra. Virgilia Soto Abraham**

**Por ser de las mejores docentes de esta especialidad, por su tiempo, dedicación, meticulosidad y por enseñarme que los objetivos se logran con disciplina y estudio.**

# ÍNDICE

	Pag.	
I	Abreviaturas	1
ii	Índice de tablas	2
iii	Índice de figuras	3
iv	Resumen	4
<b>1.</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>3.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>12</b>
<b>5.</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>13</b>
<b>6.</b>	<b>CASOS, MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>14</b>
6.1	Diseño del estudio	14
6.2	Universo de trabajo	14
6.3	Descripción de las variables	14
6.4.1	Selección de la muestra	15
6.4.2	Criterios de selección	16
6.4.2.1	Criterios de inclusión	16
6.4.2.2	Criterios de no inclusión	16
6.4.2.3	Criterios de eliminación	16
6.5	Procedimientos	17
6.5.1	Histopatología y morfometría	19
6.5.2	Estudios de inmunohistoquímica	20
6.6	Consideraciones éticas	21
6.7	Análisis estadísticos	21
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>22</b>
<b>8.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>32</b>
<b>9.</b>	<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>34</b>
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>35</b>

## ABREVIATURAS

**IRC:** Insuficiencia renal crónica.

**NFD:** Dermatopatía fibrosante nefrogénica.

**NSF:** Fibrosis nefrogénica sistémica.

**TGF  $\beta$ -1:** Factor transformador del crecimiento  $\beta$ -1

**NOS:** Sintetasa del óxido nítrico

**HD:** Hemodiálisis

**DP:** Diálisis peritoneal.

**IR:** Insuficiencia renal.

**TNF $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral- $\alpha$

**IL:** Interleucina

**IFN-  $\gamma$ :** Interferón  $\gamma$

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No 1:	Características demográficas (edad y género) de los 45 casos de autopsias de IRC	Pag 22
Tabla No. 2:	Características clínicas de los 45 casos de autopsias de IRC	23
Tabla No. 3:	Comorbilidad de los 45 casos de autopsias de IRC	24
Tabla No. 4:	Características microscópicas de las muestras cutáneas (fibrosis)	25
Tabla No. 5:	Características microscópicas de las muestras cutáneas (atrofia de anexos e infiltrado inflamatorio)	26
Tabla No. 6:	Características microscópicas de las muestras cutáneas (evaluación vascular)	27
Tabla No. 7:	Expresión cutánea del promedio de 10 campos medidos con TGF $\beta$ -1	28

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pag
Figura No. 1: Muestra de piel teñida con tricrómico de Masson (4X) con la profundidad suficiente (tejido celular subcutáneo) para evaluar la fibrosis dérmica.	17
Figura No. 2: Fotomicrografía de una muestra de músculo psoas teñido con tricrómico de Masson (10X) con fibrosis (azul), digitalizado y medido a través del analizador de imágenes en unidades píxel (amarillo).	18
Figura No. 3: Fotomicrografía de una muestra de piel teñida con tricrómico (10X) de Masson con fibrosis (azul), digitalizada. El espesor de la fibrosis está medido a través del analizador de imágenes en (amarillo) en micras.	19
Figura No. 4: Corte histológico de una muestra de piel con fibrosis marcada con TGFβ-1 (10X) en la que se seleccionó el color café de la inmunohistoquímica para obtener una medición en unidades píxel y en porcentaje de área con positividad para el anticuerpo.	20
Figura No. 5: Tres muestras teñidas con tricrómico de Masson digitalizadas a 10X en las que se observa la dermis de un caso con un espesor de 1000-1500 μ (A), 1501-2000 μ (B) y 2001 o más μ (C). Esta última es un ejemplo de los 7 casos considerados como NFD.	24
Figura No. 6: Cuatro diferentes muestras de piel teñidas con H y E de los casos considerados como NFD que tuvieron infiltrado inflamatorio en la dermis. En las figuras A, B y C es predominantemente perivascular y son células mononucleares. En la figura D el infiltrado tiene una localización "inespecífica" en la dermis, con mezcla de algunos neutrófilos.	26
Figura No.7: Fotomicrografías de vasos arteriolares dérmicos (H y E, 40X) que muestran diferentes grados de engrosamiento de la pared.	27
Figura No. 8: Gráfica que muestra la correlación entre la Fibrosis (verde) y el TGFβ-1 (rojo) para cada caso.	29
Figura No. 9: Fotomicrografía de cortes pulmonares teñidos con tricrómico de Masson. A B muestran dos campos de los casos medidos para fibrosis y C y D dos campos de los casos excluidos.	30
Figura No. 10: Se observan 4 campos teñidos con tricrómico de Masson de la fibrosis muscular. A y B son casos considerados sin fibrosis. C y D son campos de casos considerados con abundante fibrosis.	31

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Las manifestaciones clínicas cutáneas de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) son variadas. Van desde prurito, erupciones, edema, descamación superficial, hasta la recientemente descrita (1997) dermatopatía nefrogénica fibrosante (NFD) (1). Esta última, a partir de 2001 es conocida como fibrosis nefrogénica sistémica (NSF) ya que se ha sugerido que forma parte de la fibrosis multiorgánica (riñón, pulmón, corazón, músculo esquelético, nervio periférico, etc) asociada a IRC (2, 3). Aunque la etiopatogenia de esta fibrosis cutánea asociada a IRC se desconoce, recientemente, se han publicado descripciones de esta entidad (NSF), en las que se enfatiza la posibilidad de un proceso inflamatorio sistémico que incrementa moléculas profibróticas como el factor transformador del crecimiento  $\beta$ -1 (TGF  $\beta$ -1) como productor de la fibrosis de la piel y de otros tejidos (3).

**JUSTIFICACIÓN:** La fibrosis cutánea de los pacientes con IRC aparentemente forma parte de un cambio sistémico asociado a inflamación que finalmente afecta órganos vitales como el pulmón, riñón y corazón. Entender el mecanismo a través del cual se deposita la colágena en la piel y como contribuye esto en las manifestaciones clínicas cutáneas de los pacientes con IRC puede favorecer en un futuro, la posibilidad de alternativas terapéuticas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

**OBJETIVO:** Determinar la frecuencia de NFD/NSF, describir los cambios histológicos cutáneos (engrosamiento por tejido conectivo, profundidad de la fibrosis, atrofia de anexos cutáneos, infiltrado inflamatorio, cambios vasculares) y cuantificar a través de análisis histomorfométrico la expresión de TGF  $\beta$ -1 en autopsias de casos con IRC sometidos a HD y/o DP en el Hospital General de México.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se efectuó un estudio transversal descriptivo, con casos de autopsias del Hospital General de México con el diagnóstico de IRC, tratados con DP y/o HD. Se tomó una muestra cutánea, del músculo psoas y del pulmón. El tejido se fijó en formalina al 10% y se incluyó para su estudio en parafina. De todas las muestras se realizaron cortes histológicos a 2 micras y se tiñeron con hematoxilina y eosina y tricrómico de Masson. Con éstas se evaluaron los cambios histológicos tales como: fibrosis, espesor de la fibrosis, atrofia de anexos cutáneos, cambios en vasos de pequeño y mediano calibre, presencia de infiltrado inflamatorio y localización del mismo. Se realizó también TGF $\beta$ -1 a través de la técnica de inmunoperoxidasa indirecta convencional (ABC). El marcador de inmunohistoquímica y la fibrosis teñida con el tricrómico de Masson se cuantificó en unidades píxel/área a través de un analizador de imágenes (Image-Pro-Plus, versión 5.1).

**RESULTADOS:** Se evaluaron 45 casos de IRC, que incluyeron casos de todas las edades. El 73.33% (33 casos) recibieron tratamiento sustitutivo de la función renal, 12 casos no. En la evaluación de la piel, fueron consideradas con un espesor normal (1000-1500  $\mu$ ) 26 casos (57.7%). 12 de los 45 (26.66%) casos tuvieron un espesor limítrofe (1501-2000  $\mu$ ) y en 7 casos (15.55%) el espesor medio de la dermis sobrepasaba las 2001  $\mu$ , valor que ha sido considerado como NFD. En la medición de la fibrosis dérmica en unidades píxel se encontró que solo 3 de los 45 casos evaluados (6.66%) fueron clasificados con fibrosis mayor a la normal. La expresión cutánea del TGF $\beta$ -1, de cada muestra fue comparada y se efectuó correlación con el método de Spearman y se obtuvo un coeficiente de  $r= 0.707$ ,  $p= 0.01$ . Se revisaron las 45 muestras pulmonares, de las cuales fueron evaluables 33 casos, los cuales no mostraron diferencias significativas. Finalmente, se revisaron 22 muestras de músculo psoas, 3 casos (12%) mostraron fibrosis considerable (852 UP, 1002 UP y 1123 UP, respectivamente en cada uno de los 3 casos). Estos casos fueron catalogados inicialmente con NFD, la correlación con método de Spearman entre la fibrosis muscular y la expresión de TGF $\beta$ -1 fue  $r=0.674$ ,  $p= 0.01$ .

**CONCLUSIONES:** La frecuencia de NFD en una serie de 45 autopsias con IRC de diferentes etiologías fue de 15.55%. Los cambios histológicos de NFD son iniciales y sutiles y no siempre se correlacionan con las manifestaciones clínicas descritas en la literatura. El mejor parámetro para determinar la NFD es el espesor medio de la dermis. No hay correlación de la NFD con la fibrosis pulmonar intersticial. La fibrosis del músculo psoas fue el parámetro que mostró mayor correlación con la NFD.

## 1. ANTECEDENTES

Las manifestaciones clínicas cutáneas de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) son variadas. Van desde prurito, erupciones, edema, descamación superficial, calcificaciones cutáneas, hasta la recientemente descrita (1997) dermatopatía fibrosante nefrogénica (NFD) (1). Esta última, a partir de 2001 es conocida como fibrosis nefrogénica sistémica (NSF) ya que se ha sugerido que forma parte de la fibrosis multiorgánica (riñón, pulmón, corazón, músculo esquelético, nervio periférico, *rete testis*, etc) asociada a IRC (2, 3).

En 2000 Cowper y colaboradores publicaron la primera serie de 15 casos de pacientes sometidos a diálisis peritoneal (DP) y hemodiálisis (HD) por insuficiencia renal (IR) con lesiones cutáneas “tipo esclerodermia” (4). Clínicamente estas lesiones se manifestaron por placas induradas, pápulas y nódulos subcutáneos, hiperpigmentados de color café oscuro que afectaban principalmente las extremidades y el tronco. Son excepcionales los casos con afección en cabeza y cuello. Microscópicamente las zonas afectadas tenían datos que recordaban escleromixedema. Esta serie de casos fue publicada bajo el término de NFD (4).

En 2003 Streams y colaboradores (5) informaron dos casos de pacientes con historia clínica de IRC. El primer caso se trató de una mujer de 40 años, con diabetes mellitus insulino dependiente, con complicaciones crónicas de la enfermedad y que después de 9 meses de hemodiálisis desarrolló extensas zonas en la piel, induradas, difusas, no eritematosas, en el tórax, espalda, piernas. La piel de las manos estaba gruesa y edematosa, con limitación de la movilidad. El segundo caso se trató de un hombre de 37 años tratado con hemodiálisis durante un año y medio por IRC secundaria a una glomerulonefritis. Presentó una erupción cutánea con placas amarillas, localizadas en las palmas, plantas y en las extremidades inferiores. También presentaba nódulos en las manos que ocasionaban contracturas en los músculos flexores. Las biopsias cutáneas mostraron en ambos casos, una proliferación difusa de haces de células fusiformes, localizadas en la dermis

reticular, positivas para CD34, negativas para proteína S-100. El aspecto histológico de las lesiones, focalmente recordaba al escleromixedema ya que se observaba aumento importante en la mucina ácida en la dermis junto con la proliferación de colágena. También había un incremento en las fibras elásticas (5).

Posteriormente, en 2005 el International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research de la Universidad de Yale publicó un registro de 170 casos de NFD (3). En contraste con la primera serie publicada por Cowper en 2000, este grupo de pacientes además de las lesiones cutáneas, mostraron datos que sugerían un proceso fibrosante sistémico que involucraba órganos como pulmón, corazón, nervio, músculo esquelético y el mismo riñón.

En febrero de 2006 Mendoza y colaboradores publicaron una serie de 82 casos de NFD (12 casos propios y 70 obtenidos de 23 publicaciones previas de otros autores). Los casos propios fueron diagnosticados en biopsias por sacabocado de piel y se caracterizaron histológicamente por proliferación de haces de células fibrohistiocíticas con depósitos de colágena en la dermis y en el tejido celular subcutáneo, rebasando los anexos cutáneos (3). Los vasos sanguíneos de mediano y gran calibre estaban engrosados con datos de activación endotelial y se observaba infiltrado inflamatorio con la presencia de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y células dendríticas. También describieron aumento en las fibras elásticas y en la mucina ácida intersticial (3).

Los sitios más afectados de acuerdo a las diferentes series de NFD son las extremidades inferiores (en el 97% de los pacientes), las extremidades superiores (77%) y el tronco (30%), es infrecuente la afección facial y la del cuello (5).

En las descripciones histológicas de los primeros casos de NFD, se ha hecho hincapié en la necesidad de descartar otras lesiones que histológica y clínicamente se prestan a diagnóstico diferencial (5) tales como: escleromixedema, morfea, esclerosis sistémica progresiva, porfiria cutánea tarda, entre otras.

Jiménez y colaboradores (6) mencionan en su serie de casos de autopsias de pacientes con diagnóstico de NFD que las manifestaciones extracutáneas más frecuentes son: fibrosis y calcificación del diafragma y del psoas, fibrosis tubulointersticial renal y de la *rete testis*, fibrosis intersticial pulmonar y miocárdica. En este artículo se hace mención, que la fibrosis pulmonar y miocárdica se explican como lesiones co-morbidas de estos pacientes, más que como una manifestación extracutánea de la NSF. Sin embargo, esta serie de autopsias tiene el problema de ser pequeña y poco representativa (13 autopsias), sin significancia estadística.

Aunque la etiopatogenia de esta fibrosis cutánea y la sistémica asociadas a IRC se desconoce, recientemente, se han publicado descripciones de esta entidad (NSF), en las que se enfatiza la posibilidad de un proceso inflamatorio sistémico que incrementa moléculas profibróticas como el factor transformador del crecimiento  $\beta$ -1 (TGF  $\beta$ -1) y algunas otras citocinas como productores de la fibrosis de la piel y de otros tejidos (3). El TGF- $\beta$ 1 es una citocina profibrótica que produce aumento de la colágena intersticial a través de dos mecanismos: 1) estimulando la acción de los fibroblastos para la síntesis de colágena y fibronectina por incremento en la expresión de los genes encargados de la síntesis de estas (7) y 2) bloqueando la degradación de la matriz extracelular al inhibir la acción de las colagenasas, entre estas, los diferentes subtipos de gelatinasas (8). Además, se conoce que el TGF- $\beta$ 1 suprime la sintetasa del óxido nítrico (NOS) (9).

La NFD ha sido descrita en pacientes que reciben tratamiento para la IRC con hemodiálisis (HD), con diálisis peritoneal (DP), con IRC sin tratamiento sustitutivo, incluso en pacientes con trasplante renal. El tiempo de evolución de la enfermedad es muy variable (meses o años) después del diagnóstico de IRC. La etiología de la IRC en estos pacientes es muy diversa (diabetes mellitus, vasculopatías, glomerulopatías primarias, hipertensión arterial, nefrotoxicidad por ciclosporina, enfermedades autoinmunes sistémicas, etc) (3). Ante la diversidad de causas que llevan a la IRC en estos pacientes que cursan con NFD, se ha sugerido que la uremia es el mecanismo que desencadena la lesión. Algunas hipótesis mencionan que en la patogenia pudieran estar

implicados fibroblastos circulantes, procedentes de la médula ósea que anormalmente son reclutados en la piel y en otros tejidos afectados en la NSF. Estas células son CD34+/CD45RO+ y aumentan la expresión tisular y en suero de TGF  $\beta$ -1 y otras citocinas como factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleucinas 2, 4, 6, 10 (IL-2, IL-4, IL-6 IL-10), interferón  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ). También se ha visto que las células dendríticas cutáneas y las células CD68+ (macrófagos) se encuentran incrementadas en estas lesiones (1).

Con lo anterior se han propuesto dos vías de la patogénesis de la NFD:  
1) Que la uremia ocasiona una respuesta de las células dendríticas que a su vez incrementan la producción de TGF- $\beta$ 1. Este recluta y activa a las células presentadoras de antígenos y estimula la síntesis de tejido conectivo estimulando a fibroblastos. 2) Que la uremia ocasiona una respuesta de la médula ósea con diferenciación a células fibroblásticas que se acumulan en los órganos afectados y estas aumentan la producción de colágena en los órganos (3).

En el Hospital General de México, O. D. se realizan aproximadamente 163 autopsias al año (22% de las autopsias anuales) de pacientes con IRC de cualquier etiología (diabetes mellitus, HAS, glomerulopatías, litiasis renal, uropatía obstructiva, etc). De estos casos, la gran mayoría tienen el antecedente de tratamiento con DP y/o HD. Por lo tanto, contamos con la posibilidad de realizar un estudio descriptivo con un tamaño de muestra que resulte significativo de autopsias de pacientes con IRC, en donde además de estudiar los cambios cutáneos (NFD) también se pueden analizar dirigidamente los cambios en órganos como pulmones, corazón, músculos, diafragma, etc, que han sido discutidos en algunos artículos.

La frecuencia de NFD es muy variable en las diferentes series publicadas en la literatura (0.05% - 3% en pacientes con IRC). Muchos artículos incluso, hacen mención de esta entidad, como descripción de casos extraordinariamente raros en pacientes con IRC.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La fibrosis cutánea de los pacientes con IRC (NFD) aparentemente forma parte de un cambio sistémico (NSF) asociado a inflamación que finalmente afecta órganos vitales como el pulmón, riñón y corazón. Entender el mecanismo a través del cual se deposita la colágena en los órganos afectados y como contribuye esto en las manifestaciones clínicas de los pacientes con IRC puede favorecer en un futuro, la posibilidad de alternativas terapéuticas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

En el Hospital General de México, O. D. se realiza un número importante de autopsias de pacientes con IRC de muy diversas etiologías. Por lo tanto, contamos con la posibilidad de realizar un estudio descriptivo, prospectivo, con un tamaño de muestra que resulte significativo de autopsias de casos con IRC, en donde además de estudiar los cambios cutáneos (NFD) también se puedan analizar dirigidamente los cambios en órganos como pulmones, corazón, músculos, diafragma, etc, que han sido discutidos en algunos artículos.

Es importante recalcar que la posibilidad de describir más profundamente los cambios histológicos sistémicos de la NSF no resuelve el mecanismo a través del cual se deposita la colágena en varios órganos. Sin embargo, esta información junto con la determinación tisular y serológica de TGF- $\beta$ 1 pueden en un futuro contribuir a la aplicación de medidas terapéuticas (bloqueadores de la síntesis de TGF- $\beta$ 1) para evitar la NSF.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la frecuencia de la NFD/NSF en autopsias de casos con IRC sometidos a HD y/o DP en el Hospital General de México, O.D?

¿Existe correlación entre los niveles tisulares de tfg-B1 con la presencia de NSF en autopsias de casos con IRC sometidos a HD y/o DP en el Hospital General de México, O.D.?

#### **4. HIPÓTESIS**

En la fibrosis multiorgánica por NSF en autopsias de casos con IRC sometidos a HD y/o DP en el Hospital General de México hay correlación directamente proporcional con el nivel tisular de TGF- $\beta$ 1.

## 5. OBJETIVOS

1.- Determinar la frecuencia de NFD/NSF en autopsias de casos con IRC sometidos a HD y/o DP en el Hospital General de México.

2.- Describir los cambios histológicos cutáneos (engrosamiento por tejido conectivo, profundidad de la fibrosis, atrofia de anexos cutáneos, tipo de infiltrado inflamatorio, cambios vasculares) en las muestras de piel de casos de pacientes con IRC tratados con HD o DP en el Hospital General de México.

3.- Describir los cambios histológicos (depósito de colágena, localización de la fibrosis, tipo de infiltrado inflamatorio, cambios vasculares) en las muestras de pulmón y músculo psoas, de las autopsias de casos con IRC tratados con HD o DP en el Hospital General de México

4.- Cuantificar a través de análisis histomorfométrico, la expresión tisular de TGF  $\beta$ -1, en autopsias de casos con IRC tratados con HD y/o DP.

## **6. CASOS, MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se efectuó un estudio transversal descriptivo.

### **6.2. UNIVERSO DE TRABAJO**

Se incluyeron todos los casos de autopsias del Hospital General de México, O. D. de IRC de más de 6 meses de diagnóstico, con tratamiento de diálisis peritoneal y/o hemodiálisis por al menos 1 mes.

### **6.3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

#### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

1. Expresión de TGF- $\beta$ 1 en las muestras de piel, pulmón y músculo psoas.

#### **VARIABLE DEPENDIENTE**

1. Dermatopatía fibrosante nefrogénica y cambios histológicos cutáneos (engrosamiento por tejido conectivo, profundidad de la fibrosis, atrofia de anexos cutáneos, tipo de infiltrado inflamatorio, cambios vasculares), fibrosis pulmonar y en el músculo psoas.

### **DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

#### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

1. Expresión del factor transformador del crecimiento  $\beta$ 1 en tejido (muestras de piel, pulmón, músculo psoas): se utilizó un corte de tejido fijado en formalina/buffer de fosfatos al 10% e incluido en parafina, de 2 micras de espesor. A través de la técnica de inmunoperoxidasa indirecta convencional (ABC) se marcaron las zonas que expresaron positividad para TGF- $\beta$ 1. La positividad fue medida a través de un analizador de imágenes con el que se obtuvo un promedio de 10 campos no cruzados de dermis a un aumento de 400x.

Escala de medición: cuantitativa de razón.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

## VARIABLE DEPENDIENTE

Dermatopatía fibrosante nefrogénica y cambios histológicos cutáneos (engrosamiento por tejido conectivo, profundidad de la fibrosis, atrofia de anexos cutáneos, tipo de infiltrado inflamatorio, cambios vasculares), fibrosis pulmonar, miocárdica y en el músculo psoas.

Escala de medición: cualitativa nominal.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

## 6.4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

### 6.4.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Según los datos obtenidos de la literatura (3) la frecuencia de la NFD en las series más grandes muestra que se presenta en aproximadamente el 3% de los pacientes con IRC. En otras series (4) la frecuencia es menor (0.9%). La frecuencia de IRC en autopsias del Hospital General de México es de 22%. Se utilizó la frecuencia de NFD más alta informada en la literatura y se aplicó la siguiente fórmula para el cálculo de tamaño de muestra para estimar proporciones:

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2}$$
$$n = \frac{(1.96)^2 (0.03) (1-0.03)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.03) (0.97)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{(3.84) (0.03) (0.97)}{(0.0025)}$$

$$n = 44.69$$

Por lo tanto, para un nivel de alfa de 0.05% se estimó el tamaño de la muestra en 45 autopsias de pacientes con IRC.

Los casos que se incluyeron en el estudio fueron obtenidos por muestreo no probabilístico de casos consecutivos, hasta completar el tamaño de la muestra.

#### 6.4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

##### **6.4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Autopsias de casos del HGM, (hombres o mujeres) de cualquier de edad, incluyendo niños.
2. Autopsias de casos con IRC de al menos 6 meses de diagnóstico.
3. Autopsias de casos tratados con HD y/o DP al menos durante 1 mes.
4. Autopsias de casos que hayan fallecido cuando más 12 horas previas a la realización de la autopsia.

##### **6.4.2.2. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

1. Autopsias de casos con esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia).
2. Autopsias de casos con enfermedades cutáneas conocidas como: escleromixedema y porfiria cutánea tarda.
3. Autopsias de casos con síndrome de CREST (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias).

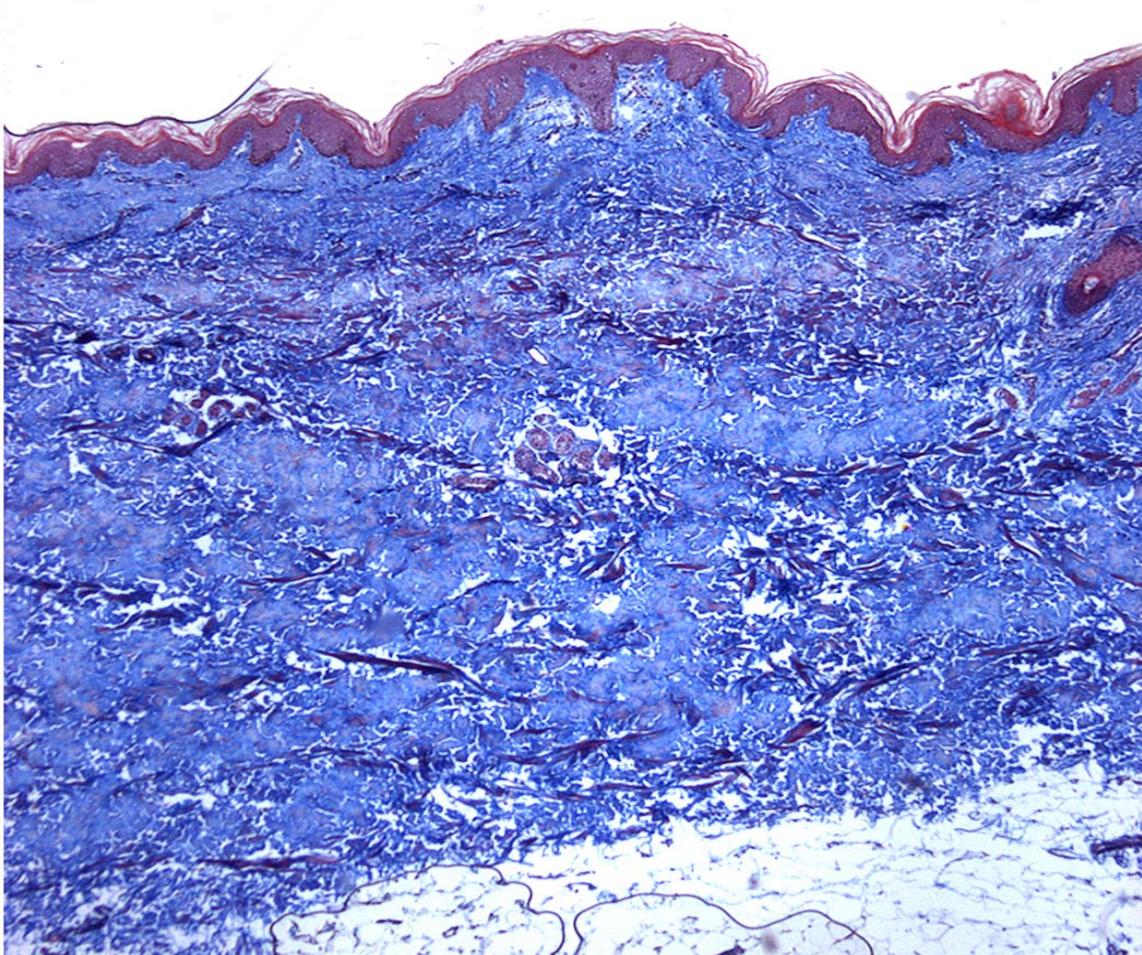
##### **6.4.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Cuando en las muestras obtenidas del estudio de autopsia (piel, pulmón, músculo) se obtuvieran datos histológicos de enfermedades no diagnosticadas previamente, que explicaran la presencia de fibrosis (a criterio del Patólogo revisor del estudio de autopsia).
2. Cuando en el estudio de autopsia no se obtuvieran todas las muestras de tejidos requeridos.

#### 6.5. PROCEDIMIENTOS

Se tomó una muestra de tejido de los siguientes órganos: 1) Piel (un huso de tejido con la profundidad suficiente para obtener tejido celular subcutáneo) (**Fig. 1**). La muestra se efectuó preferentemente del antebrazo o en su defecto de donde se observaran lesiones que macroscópicamente fueran

sugerentes de NFD. 2) Pulmón (un fragmento de tejido preferentemente de la periferia de los lóbulos superiores de cada pulmón). 3) Músculo psoas.

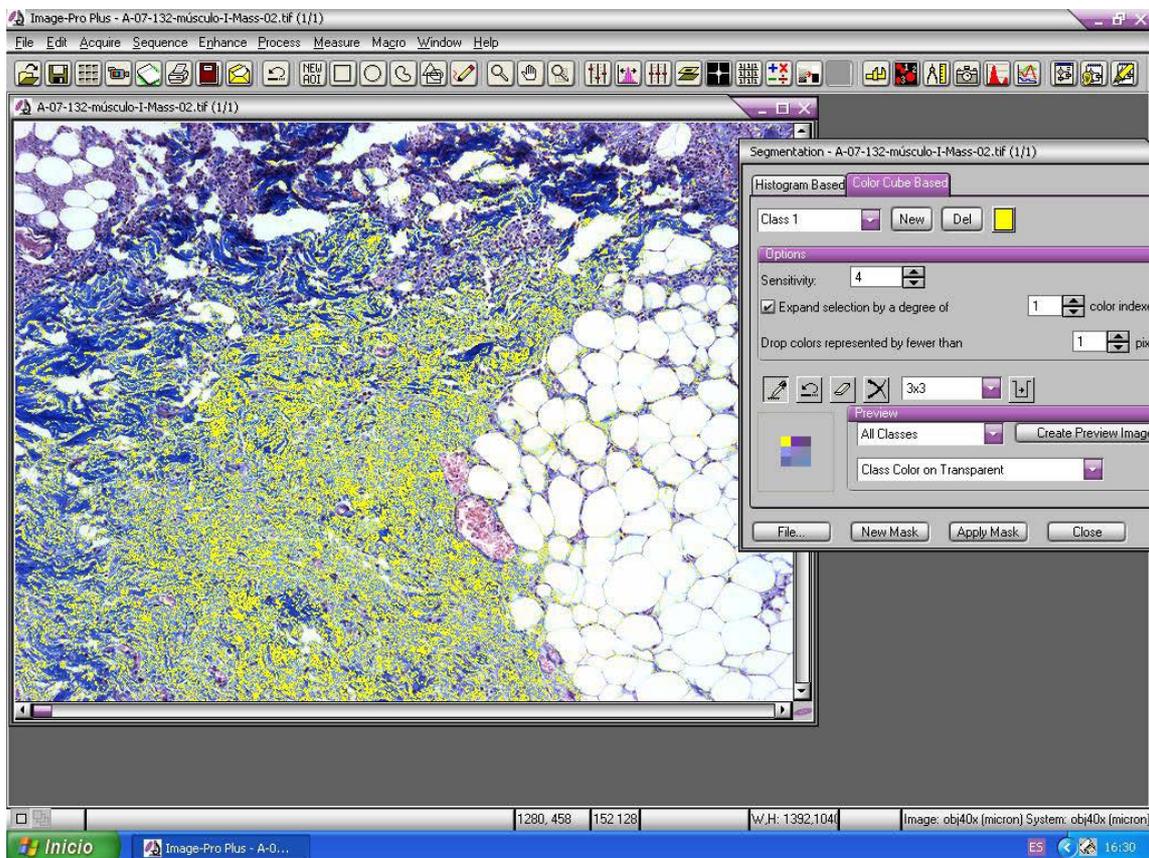


**Fig. 1:** Muestra de piel teñida con tricrómico de Masson (4X) con la profundidad suficiente (tejido celular subcutáneo) para evaluar la fibrosis dérmica.

El tejido se fijó en formalina al 10% y se incluyó para su estudio en parafina. De todas las muestras se realizaron cortes histológicos a 2 micras y se efectuaron tinciones de hematoxilina y eosina y tricrómico de Masson. Con estas se evaluaron los cambios histológicos tales como: fibrosis, espesor de la fibrosis, atrofia de anexos cutáneos, cambios en vasos de pequeño y mediano calibre, presencia de infiltrado inflamatorio y localización del mismo.

Se realizó también inmunohistoquímica a través de la técnica de inmunoperoxidasa indirecta convencional (ABC) con el anticuerpo primario TGF  $\beta$ -1 (molécula profibrótica). El marcador de inmunohistoquímica y la fibrosis teñida con el tricrómico de Masson se cuantificaron en unidades píxel/área a

través de un analizador de imágenes (Image-Pro-Plus, versión 5.1) (se especifica con más detalle en la sección de morfometría) (**Fig. 2**)

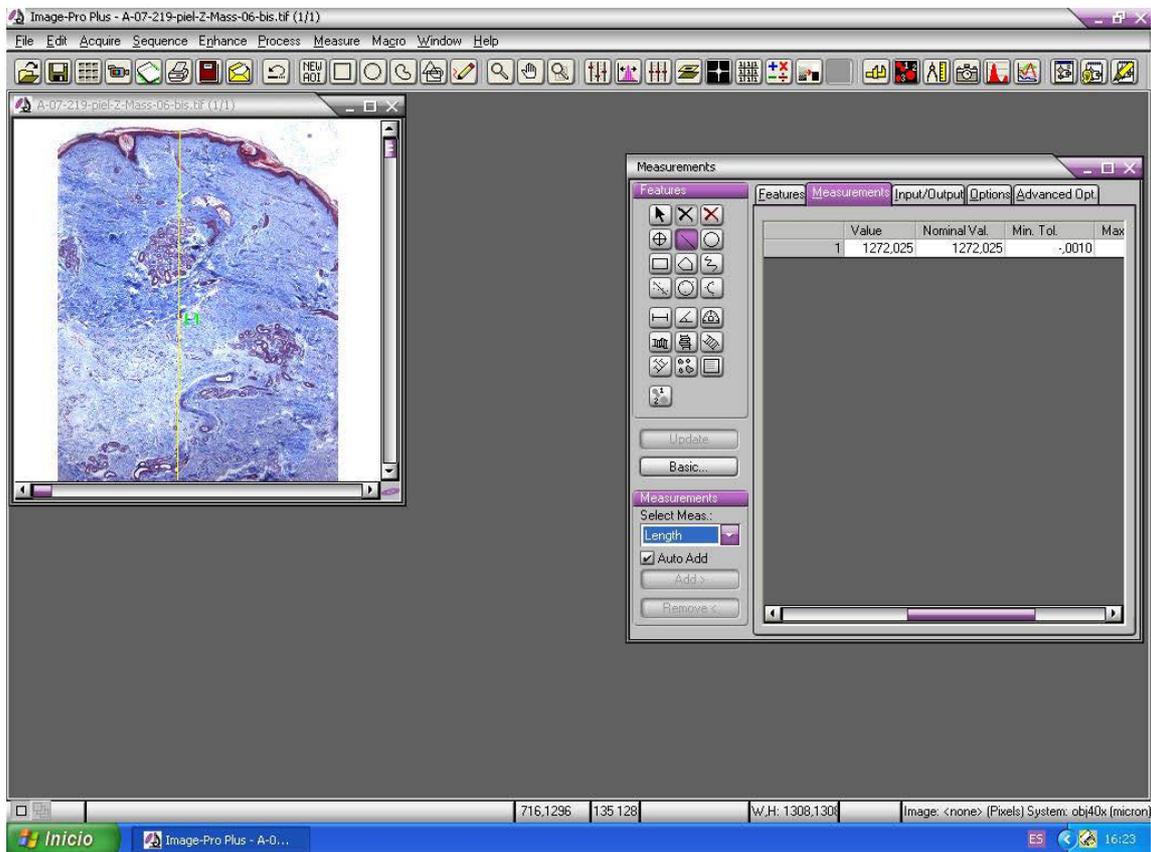


**Fig. 2:** Fotomicrografía de una muestra de músculo psoas teñido con tricrómico de Masson (10X) con fibrosis (azul), digitalizado y medido a través del analizador de imágenes en unidades píxel (amarillo).

### **6.5.2. MORFOMETRÍA**

La cantidad de fibrosis fue inicialmente evaluada con la tinción tricrómica de Masson de manera nominal. Para determinar la certeza de esta evaluación, la cantidad de fibrosis se cuantificó utilizando morfometría. Este método se basó en el análisis computarizado de imágenes. En concreto, cada muestra se digitalizó completamente a 100 aumentos, utilizando un microscopio de campo claro (Olympus BX51, objetivo 10X y oculares 10X). Cada campo se capturó con una cámara de vídeo digital (CoolSnap-Plus). Cada imagen fue procesada en una computadora usando Image-Pro-Plus versión 5.1, un software procesador de imagen (Image-Pro INC, Media Cybernetics). Utilizando

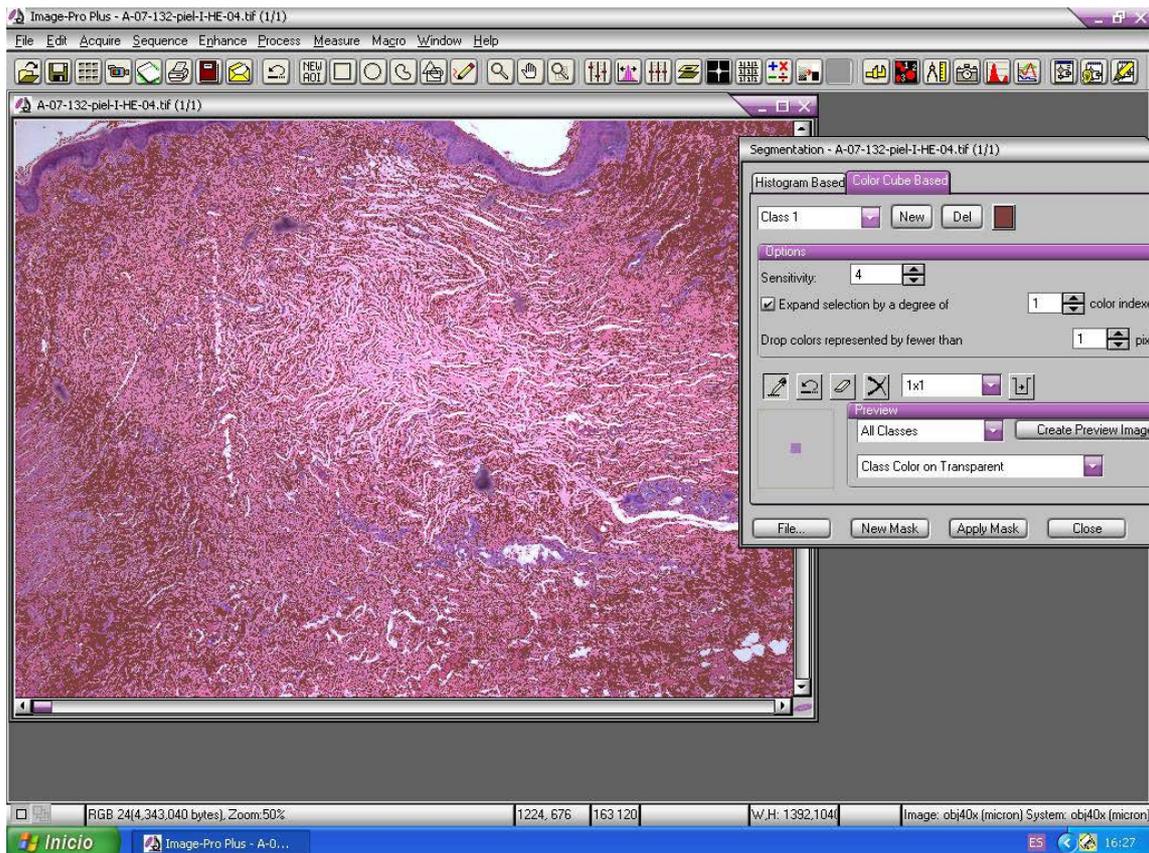
la capacidad de reconocimiento de color en este software y la especificidad hacia el azul de la colágena en los cortes teñidos con tricrómico de Masson, la fibrosis se cuantificó (en unidades pixel). También se midió en micras lineales el espesor de la fibrosis (profundidad) a través del mismo software de imagen para la piel. (**Fig. 3**)



**Fig. 3:** Fotomicrografía de una muestra de piel teñida con tricrómico (10X) de Masson con fibrosis (azul), digitalizada. El espesor de la fibrosis está medido a través del analizador de imágenes en (amarillo) en micras.

### **6.5.3. ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA**

De cada muestra se efectuaron cortes a 2 micras de tejido fijado en formalina al 10% y procesado en parafina para estudio de inmunohistoquímica por la técnica de inmunoperoxidasa indirecta convencional utilizando el complejo streptavidina-biotina-peroxidasa (ABC) con el anticuerpo primario TGF- $\beta$ 1 (Bioselc, Santa Cruz Biotechnology, Inc). La interpretación del resultado de la técnica de inmunoperoxidasa indirecta se llevó a cabo con el analizador de imágenes descrito anteriormente utilizando 10 campos no cruzados examinados a 100 aumentos. El resultado final de cada caso, se expresó en promedio de los 10 campos medidos. (**Fig. 4**)



**Fig. 4:** Corte histológico de una muestra de piel con fibrosis marcada con TGF $\beta$ -1 (10X) en la que se seleccionó el color café de la inmunohistoquímica para obtener una medición en unidades píxel y en porcentaje de área con positividad para el anticuerpo.

## 6.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización del estudio no implicó algún procedimiento extra al estudio de autopsia médica. Todos los estudios de autopsias practicados en el Hospital General de México, O. D. cuentan con previo consentimiento por escrito de los familiares responsables.

Se tomaron en cuenta los lineamientos para las investigaciones biomédicas vigentes en México, publicadas por la Secretaría de Salud a través del Diario Oficial de la Federación.

Además se tomaron en cuenta los artículos para el manejo, procesamiento y eliminación de tejidos y residuos biológicos, vigente, en la Ley General de Salud.

## **6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

Se expresaron las variables cuantitativas continuas en promedio, como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión. Se utilizó tanto el programa de Excel para el análisis estadístico, SPSS versión 10 para Windows y el programa GraphPad Prism 3.02, para la realización de figuras.

## 7. RESULTADOS

Se revisaron los protocolos de autopsias de IRC obtenidos por muestreo consecutivo no probabilístico, que reunieron los criterios de inclusión, hasta completar el tamaño de la muestra (45 casos). Los datos recolectados del resumen de la historia clínica (características clínicas y demográficas) fueron capturados inicialmente en una hoja de cálculo del programa Excel. Se codificó y ordenó la base de datos para posteriormente ser analizada en el programa SPSS 10.0 para Windows. Primero se efectuó un análisis exploratorio de la base para conocer las características clínicas y demográficas de los casos (**Tablas No. 1 y 2**).

De los 45 casos estudiados, el 33.33 % (15 casos) fueron mujeres y el 66.66% (30 casos) hombres. El grupo de edad más afectado fue el que comprende entre los 41-50 años. La edad promedio de toda la muestra (45 casos) al momento del fallecimiento fue de 53.57 años ( $\pm 17.83$ ). El caso con menor edad fue de 18 años y el de mayor 87. Lo que hace evidente que el muestreo aunque fue consecutivo no probabilístico incluyó casos de todas las edades. **Tabla No. 1**.

**TABLA No. 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS (EDAD Y GÉNERO) DE LOS 45 CASOS DE AUTOPSIAS DE IRC**

Intervalo de edad	Total de casos por intervalo de edad	Mujeres No (%)	Hombres No. (%)
11-20 años	2 casos	1 (2.22)	1 (2.22)
21-30 años	4 casos	3 (6.66)	1 (2.22)
31-40 años	2 casos	1 (2.22)	1 (2.22)
41-50 años	13 casos	5 (11.11)	8 (17.77)
51-60 años	7 casos	1 (2.22)	6 (13.33)
61-70 años	9 casos	3 (6.66)	6 (13.33)
71-80 años	5 casos	1 (2.22)	4 (8.88)
81-90 años	3 casos	0 (0)	3 (6.66)

En la **tabla No. 2** podemos observar que de los 45 casos estudiados el 73.33% (33 casos) recibieron tratamiento sustitutivo de la función renal (DP y/o HD). El tratamiento más utilizado en los casos de IRC en el Hospital General de

México es la diálisis peritoneal con catéter rígido. La evolución de la IRC es muy variable 14.77 meses en promedio con una DE de  $\pm 31.07$  meses. Hubo varios casos (5) que utilizaron diálisis peritoneal por primera vez en su último internamiento, es decir 0 meses de tratamiento con diálisis peritoneal y el caso que más tiempo de tratamiento con diálisis tuvo fue de 180 meses. Con lo anterior podemos ver que nuestra muestra es heterogénea con respecto a la evolución de la IRC y del tratamiento sustitutivo de la función renal. Incluso se incluyeron 12 casos que no requirieron tratamiento sustitutivo.

**TABLA No. 2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS 45 CASOS DE AUTOPSIAS DE IRC**

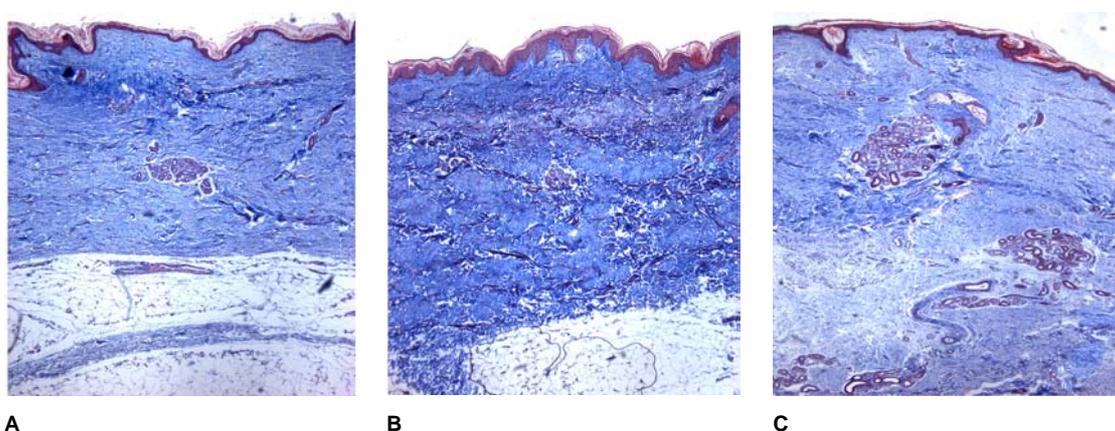
Característica	
Tiempo promedio en meses de la evolución de la IRC	14.77 $\pm$ 31.07 (0-180)
Tratamiento con DP o HD	33/45 casos
Tratamiento con exclusivamente con DP	21/33 casos
Tratamiento exclusivamente con HD	5/33 casos
Tratamiento con DP y HD	7/33 casos
Casos que no recibieron tratamiento sustitutivo de la función renal	12/45 casos

En la **tabla No. 3** observamos que las enfermedades que forman parte de la co-morbilidad de la IRC en nuestros casos son la HAS (en el 80% de los casos), DM tipo 2 (en el 57.77% de los casos) y la insuficiencia cardiaca congestiva que se encontró en 2 de los 45 casos. La HAS y la DM tipo 2 se consideraron como co-morbilidad a pesar de que en la mayor parte de los casos, la IRC, se debe a la DM tipo 2. Y la HAS es consecuencia en muchos casos de la IRC. Sin embargo, en la mayor parte de los artículos informados en la literatura de NSF se han considerado como co-morbilidad pues se consideran parte del espectro de lesiones que a través de diferentes mecanismos pueden contribuir a la expresión tisular de TGF $\beta$ -1 y por lo tanto a la fibrosis de los diferentes tejidos analizados.

**TABLA No. 3: COMORBILIDAD DE LOS 45 CASOS DE AUTOPSIAS DE IRC**

Características	No. de casos	Tiempo de evolución en meses	Intervalo en meses
Diabetes mellitus	26/45 (57.77%)	176 ( $\pm$ 107.56)	0-360
Hipertensión arterial sistémica	36/45 (80%)	35.9 ( $\pm$ 55.69)	0-180
Insuficiencia cardiaca	2/45 (4.44%)	Se desconocía el dato	—

En la evaluación microscópica de las muestras de piel (**Tabla No. 4**) se encontró, que el número de éstas, con un espesor considerado normal (1000-1500  $\mu$ ) fue de 26 casos (57.7%). 12 de los 45 (26.66%) casos tuvieron un espesor limítrofe (1501-2000  $\mu$ ) y en 7 casos (15.55%) el espesor medio de la dermis sobrepasaba las 2001  $\mu$ , valor que ha sido descrito como dato de engrosamiento fibroso de la dermis de tipo “esclerodermiforme” (3). Por lo anterior, consideramos que estos últimos casos tenían un criterio histológico importante para ser considerados como NFD. (**Fig. 5**).



**Fig No. 5:** Tres muestras teñidas con tricrómico de Masson digitalizadas a 10X en las que se observa la dermis de un caso con un espesor de 1000-1500  $\mu$  (A), 1501-2000  $\mu$  (B) y 2001 o más  $\mu$  (C). Esta última es un ejemplo de los 7 casos considerados como NFD.

En la medición de la fibrosis dérmica en unidades píxel se encontró que solo 3 de los 45 casos evaluados (6.66%) tenían una medición con los suficientes píxeles de azul para ser clasificados como muestras con más fibrosis de lo normal. El resto (42 casos) tuvieron una cantidad de píxeles como para ser considerados normales (28 casos) y limítrofes (14 casos). Sin embargo, el dato del espesor medio de la fibrosis es considerado de más valor que la medición en número de píxeles de la colágena dérmica, ya que este

último valor puede variar de acuerdo a la calidad de la tinción tricrómica de Masson. **Tabla No. 4.**

**TABLA No. 4: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS DE LAS MUESTRAS CUTÁNEAS (FIBROSIS)**

<b>Característica</b>	<b>1000-1500 μ</b>	<b>1501-2000 μ</b>	<b>2001 o más μ</b>
Espesor promedio de la fibrosis (micras)	26/45 casos (57.7%)	12/45 casos (26.66%)	7/45 casos (15.55%)
Fibrosis en Unidades píxel de la dermis	<b>2500-4500 UP</b> 28/45 casos (62.22%)	<b>4501-6500 UP</b> 14/45 casos (31.11%)	<b>6500 o más UP</b> 3/45 casos (6.66%)

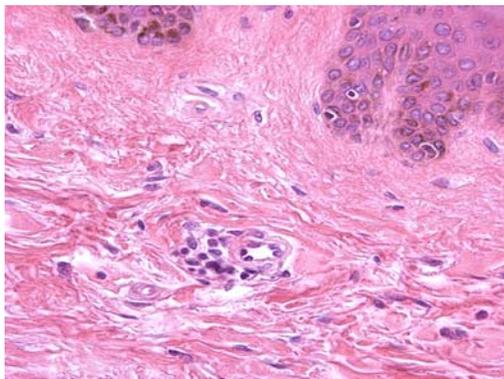
En la valoración de datos histológicos cutáneos tales como: atrofia de anexos cutáneos, presencia de infiltrado inflamatorio, tipo de células inflamatorias y localización de las mismas, se encontró lo siguiente: Las 7 muestras de piel consideradas por el espesor medio de la dermis como NFD tuvieron atrofia de anexos cutáneos, dato que apoya el diagnóstico de esta lesión. Los 38 casos con una medición del espesor medio de la dermis considerados como normales y limítrofes, no tuvieron atrofia de anexos. **Tabla No. 5.**

Se encontró infiltrado inflamatorio crónico en 5 casos, **Tabla No. 5**, predominantemente en forma de maguitos perivasculares de células mononucleares. Estos 5 casos fueron del grupo de los considerados previamente como NFD. Hubo infiltrado inflamatorio mixto agudo (neutrófilos) y crónico en 1 de éstos 7 casos de NFD. **(Fig. 6).**

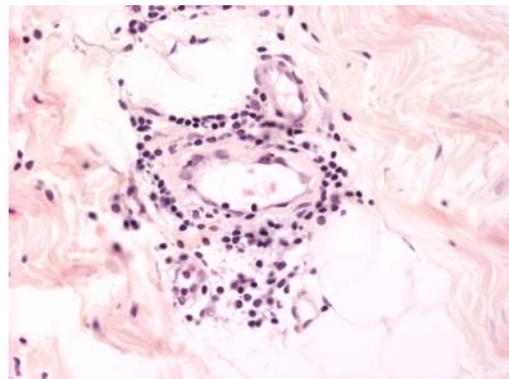
**TABLA No. 5: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS DE LAS MUESTRAS CUTÁNEAS (ATROFIA DE ANEXOS E INFILTRADO INFLAMATORIO)**

<b>Característica</b>	<b>Sin atrofia</b>	<b>Con atrofia</b>
Atrofia de los anexos cutáneos	38/45 casos	7/45 casos

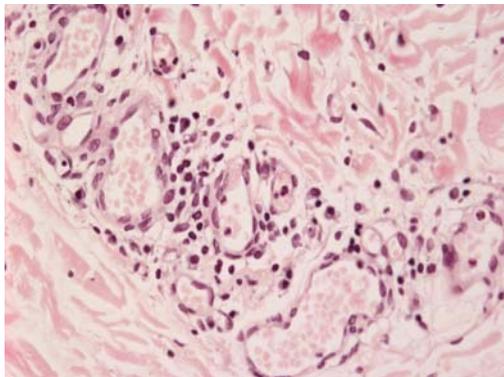
Infiltrado inflamatorio	<b>Sin infiltrado</b> 40/45 casos	<b>Con infiltrado</b> 5/45 casos
Tipo del infiltrado inflamatorio	<b>Mixto (agudo y crónico)</b> 1/5 casos	<b>Crónico</b> 5/5 casos
<b>Localización del infiltrado inflamatorio</b>		
Perivascular	0 casos	3/5 casos
Perianexial	0 casos	1/5 casos
Inespecífico	1/1 caso	1/5 casos



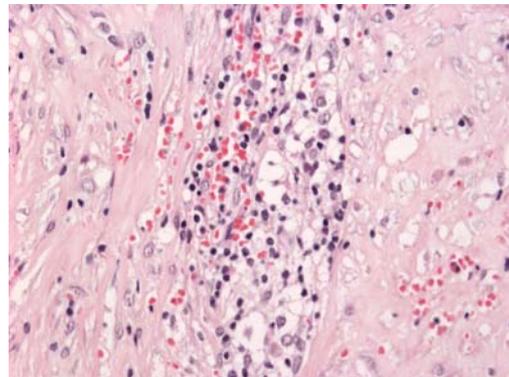
A



B



C



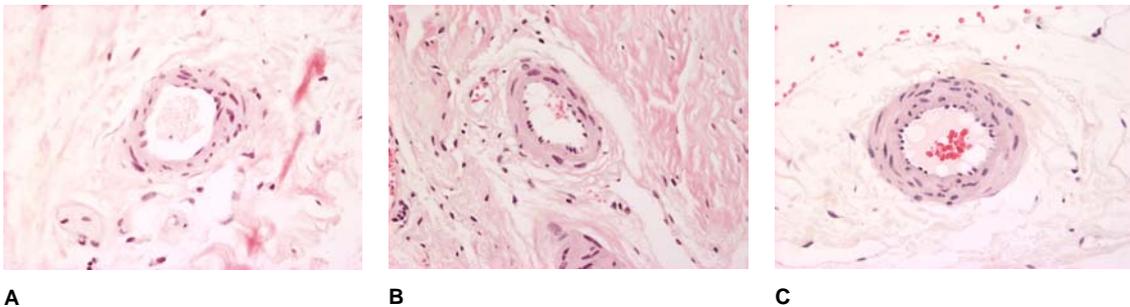
D

**Fig. 6:** Cuatro diferentes muestras de piel teñidas con H y E de los casos considerados como NFD que tuvieron infiltrado inflamatorio en la dermis. En las figuras A, B y C es predominantemente perivascular y son células mononucleares. En la figura D el infiltrado tiene una localización “inespecífica” en la dermis, con mezcla de algunos neutrófilos.

Continuando con la evaluación de las muestras cutáneas, se encontró que al revisar los vasos arteriolares de la dermis, hubo 20 casos con engrosamiento de la pared, principalmente por esclerosis de la misma. Se categorizó el daño en leve, moderado y grave. En promedio, el número de arteriolas engrosadas en los 20 casos fue de  $6.15 \pm 1.11$ . **Tabla No. 6.**

**TABLA No. 6: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS DE LAS MUESTRAS CUTÁNEAS (EVALUACIÓN VASCULAR)**

<b>Característica</b>	
Casos con arteriolas engrosadas	20/45 casos
No. de arteriolas engrosadas en promedio en los 20 casos.	6.15 ± 1.11
No. de arteriolas con engrosamiento leve	1.10 ± 0.85
No. de arteriolas con engrosamiento moderado	2.40 ± 1.01
No. de arteriolas con engrosamiento grave	2.73 ± 1.03



**Fig. 7:** Fotomicrografías de vasos arteriulares dérmicos (H y E, 40X) que muestran diferentes grados de engrosamiento de la pared.

Hay una asociación alta entre los casos con engrosamiento vascular y la diabetes mellitus ( $X^2= 11.66$ ,  $p= 0.001$ ) entre los casos con engrosamiento vascular y la diabetes mellitus. Con otras variables tales como HAS, infiltrado inflamatorio y fibrosis dérmica no se observó asociación con el engrosamiento vascular. Es decir, la mayor parte de los casos estudiados en los que se encontró engrosamiento vascular eran diabéticos 15/20 casos.

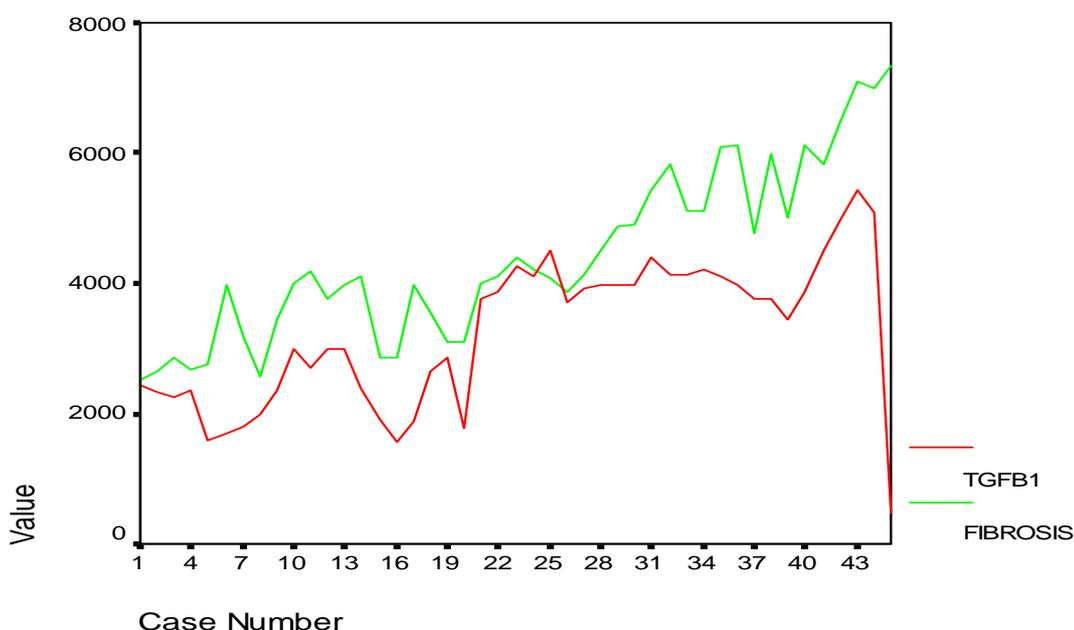
La expresión cutánea del TGF $\beta$ -1 a través de la técnica de inmunohistoquímica (inmunoperoxidasa indirecta) fue cuantificada en unidades píxel, aprovechando la capacidad de reconocimiento de color del software (Image-Pro-Plus). Las muestras se digitalizaron y se midieron 10 campos no cruzados examinados a 100 aumentos, de los cuales se sacó un promedio para

cada muestra. Las muestras se dividieron arbitrariamente en 3 intervalos de unidades píxel para mostrarse en la **Tabla No. 7**: 1500-3000 UP, 3001-4500 UP y 4501 o más UP.

Se comparó la medición final de cada muestra (promedio de 10 campos del TGFβ-1 con la fibrosis expresada de la misma manera, obtenida de la medición del tricrómico de Masson referida en la **Tabla No. 4**. Se efectuó correlación con el método de Spearman y se obtuvo un coeficiente de  $r= 0.707$ ,  $p= 0.01$ . (**Fig. 8**)

**TABLA No. 7: EXPRESIÓN CUTÁNEA DEL PROMEDIO DE 10 CAMPOS MEDIDOS CON TGFβ-1**

Característica	1500-3000 UP	3001-4500 UP	4501 o más UP
TGFβ-1 en unidades píxel de la dermis	20/45 casos (44.44%)	20/45 casos (44.44%)	5/45 casos (11.11%)



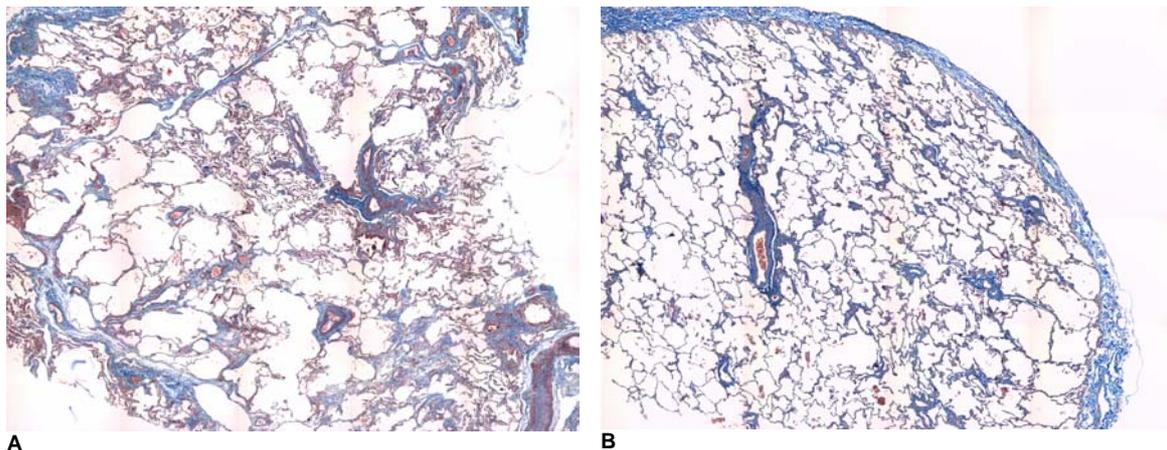
**Fig. 8:** Gráfica que muestra la correlación entre la Fibrosis (verde) y el TGFβ-1 (rojo) para cada caso.

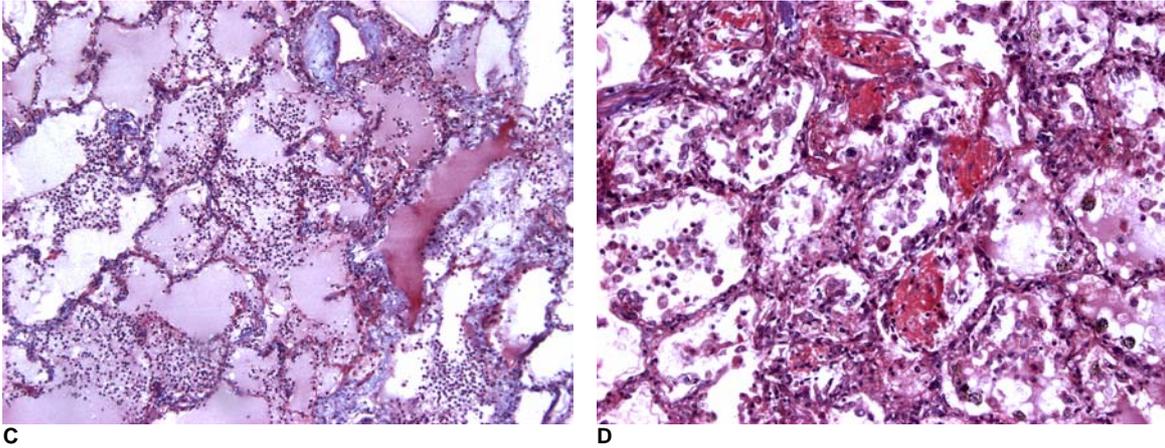
Se revisaron las 45 muestras pulmonares con H y E, tricrómico de Masson y con TGF $\beta$ -1. Se tuvieron que excluir de la medición de fibrosis y de TGF $\beta$ -1 12 muestras, pues tenían datos histológicos de neumonía de focos múltiples (5 casos), antracosis con fibrosis asociada (3 casos), neumonitis probablemente urémica (3 casos) y en un caso una metástasis pulmonar. Se decidió no cuantificar estos casos ya que los cambios antes mencionados, son variables que modifican la cuantificación (en unidades píxel) del color a través del software de imagen, del color azul (tricrómico de Masson) o café ocre (inmunohistoquímica).

De los 33 casos analizables la fibrosis ni la expresión del TGF $\beta$ -1 no mostró diferencias significativas.

Todas las muestras (32) con excepción de 1 tuvieron una medición en pixeles de fibrosis muy parecida. Con un intervalo de 1500-1600 UP. (**Fig. 9**) La expresión del TGF $\beta$ -1 estuvo en las 33 muestras entre 2700-3100 UP.

Se efectuó correlación con el método de Spearman con las mediciones de fibrosis y de TGF $\beta$ -1 de la piel y se obtuvo un coeficiente de  $r=0.1$ ,  $p=0.05$ .



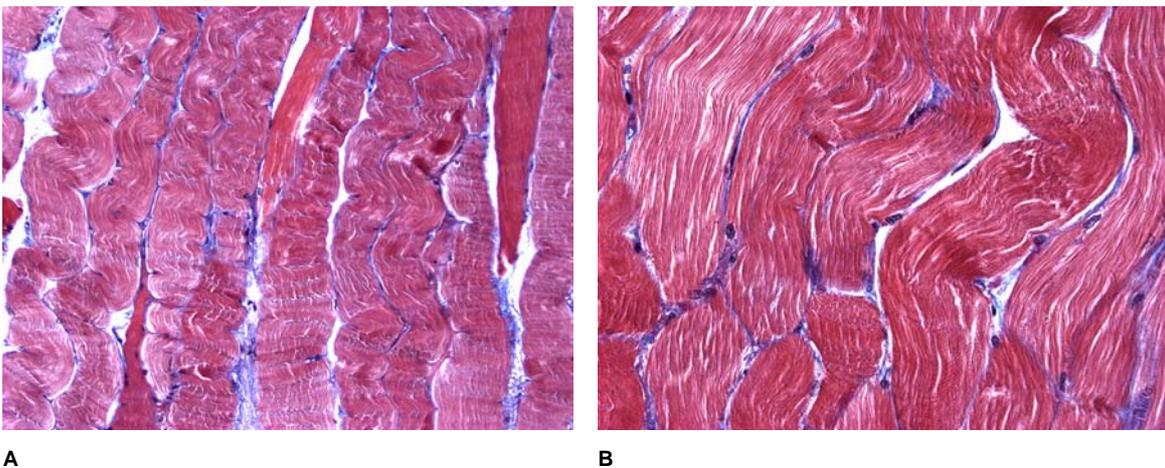


**Fig. 9:** Fotomicrografía de cortes pulmonares teñidos con tricrómico de Masson. A B muestran dos campos de los casos medidos para fibrosis y C y D dos campos de los casos excluidos.

Finalmente, se revisaron las muestras de músculo psoas. De los 45 casos estudiados obtuvimos 25 muestras analizables del músculo. Se observó que en 22 casos (88%) la fibrosis medida en unidades píxel era mínima o inexistente, con un intervalo de (0-35 UP). Pero en los 3 casos restantes (12%) se observó una fibrosis considerable (852 UP, 1002 UP y 1123 UP, respectivamente en cada uno de los 3 casos). (**Fig. 10**).

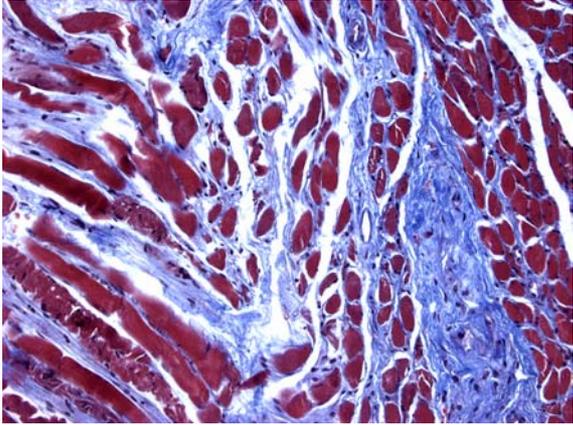
Los 3 casos con fibrosis en el músculo psoas, son casos que catalogamos inicialmente con NFD.

La correlación con método de Spearman entre la fibrosis muscular y la expresión de TGF $\beta$ -1 fue  $r=0.674$ ,  $p= 0.01$ .

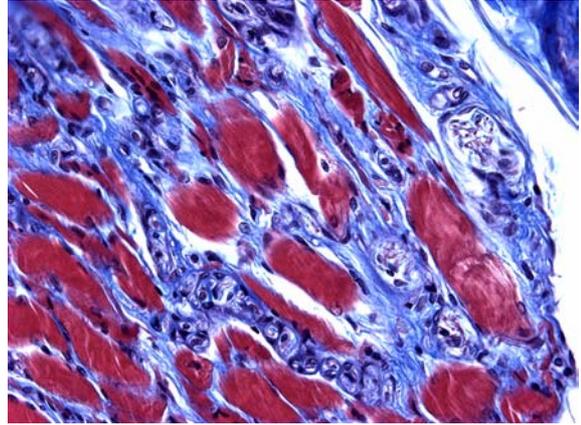


A

B



C



D

**Fig. 10:** Se observan 4 campos teñidos con tricrómico de Masson de la fibrosis muscular. A y B son casos considerados sin fibrosis. C y D son campos de casos considerados con abundante fibrosis.

## 8. DISCUSIÓN

Las manifestaciones cutáneas de los pacientes con IRC, han llamado recientemente la atención por la descripción de la NFD (1, 4). Las publicaciones al respecto, son prácticamente descripciones de casos aislados y algunas series pequeñas que no permiten con facilidad darse cuenta de la frecuencia de NFD. Nosotros mostramos en nuestra serie de 45 casos, 7 (15.55%) que consideramos compatibles histológicamente con NFD. Lo anterior basado en dos cambios: 1) Que el espesor medio de la dermis era mayor de 2001  $\mu$ , considerado como valor útil en las descripciones de fibrosis dérmica de tipo "esclerodermiforme". 2) Que en los mismos 7 casos hay atrofia de anexos cutáneos, cambio que clásicamente se observa en las biopsias de piel con más fibrosis de lo normal.

Consideramos como fue mencionado previamente, que la medición de fibrosis dérmica a través del software de imagen, no correlacionó con los casos que habíamos catalogado con el espesor medio de la dermis como NFD porque la diferencia tintorial que existe en el tricrómico de Masson entre las muestras. La mayor parte de las muestras de piel (42 casos, 93.33%) tuvieron una medición en pixeles considerada normal.

También es de llamar la atención que los casos que contaron con infiltrado inflamatorio dérmico y engrosamiento de los vasos arteriolares de la piel, ( $X^2= 11.66$ ,  $p= 0.001$ ) eran casos con diabetes mellitus. En la mayor parte de las revisiones esta enfermedad (DM) es considerada precursora de muchos de los cambios histológicos en diferentes tejidos que posteriormente ocasionan fibrosis de los mismos. Por lo que no se puede perder de vista que la fibrosis de la piel y otros órganos en pacientes con IRC puede tratarse de un fenómeno multifactorial, en el que enfermedades como la DM contribuyan directamente.

La correlación directa que encontramos entre el TGF $\beta$ -1 con la fibrosis dérmica ( $r= 0.707$ ,  $p= 0.01$ ) era esperada, pues se trata de una molécula profibrótica. El TGF $\beta$ -1 ha sido descrito como el mecanismo a través del cual muchos tejidos presentan fibrosis. La importancia de esta asociación, no está solamente en la descripción del mecanismo fisiopatogénico de la fibrosis, si no de la posibilidad futura de bloquear terapéuticamente al TGF $\beta$ -1 para evitar la fibrosis.

Desafortunadamente la correlación de la fibrosis pulmonar no fue significativa y válida para la comparación con la fibrosis dérmica, ya que se ha descrito (4) que se trata de un fenómeno sistémico NSF que afecta órganos muy variados como el pulmón, corazón, músculo y nervio, entre otros tejidos. Era importante analizar la fibrosis de órganos como el pulmón, porque el acceso a tejidos como este en pacientes con IRC es prácticamente nulo.

Sin embargo, obtuvimos una mejor correlación entre la fibrosis dérmica y la del músculo psoas. Ya que de los 3 casos dañados, eran de los catalogados previamente como NFD.

## **9. CONCLUSIÓN**

1. La frecuencia de NFD en una serie de 45 autopsias con IRC de diferentes etiologías fue de 15.55%.
2. Los cambios histológicos de NFD son iniciales y sutiles y no siempre se correlacionan con las manifestaciones clínicas descritas en la literatura.
3. El mejor parámetro para determinar la NFD es el espesor medio de la dermis.
4. No hay correlación de la NFD con la fibrosis pulmonar intersticial.
5. La fibrosis del músculo psoas fue el parámetro que mostró mayor correlación con la NFD.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Cowper SE, Boyer PJ. Nephrogenic system fibrosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2006 Apr;8 (2):151-7.
2. Kim RH, Ma L, Hayat SQ, Ahmed MM. Nephrogenic fibrosing dermatopathy/nephrogenic systemic fibrosis in 2 patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Rheumatol.* 2006 Jun; 12 (3): 134-6.
3. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Description of twelve cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 February; 35(4): 238–249.
4. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356:1000-1.
5. Stream B, Liu V, Liégeois N. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermatopathy: A report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:42-7.
6. Jimenez SA, Arlett CM, Sandorfi N, Derk C, Latinis K, Sawaya H. Dialysis-Associated Systemic Fibrosis (Nephrogenic Fibrosing Dermatopathy). *Arthritis Rheum* 2004; 50:2660-66.
7. Shihab FS, Andoh TF, Tanner AM, Noble NA, Border WA, Franceschini N, Bennett WM. Role of transforming growth factor-beta 1 in experimental chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int.* 1996; 49: 1141-1151.

8. Mo W, Brecklin C, Garber S, Song RH, Pegoraro AA, Au J, Arruda J, Dunea J, Singh A. Changes in collagenases and TGF- $\beta$  precede structural alterations in a model of chronic renal fibrosis. *Kidney Int.* 1999; 56: 145-153.
  
9. Wolf G, Thaiss F, Rolf A, Stahl K. Cyclosporine stimulates expression of transforming growth factor- $\beta$  in renal cells. *Transplantation* 1995;60: 237-241.