

**MANIFESTACIONES CUTANEAS EN PACIENTES
EN HEMODIALISIS PERIODICA
POR INSUFICIENCIA RENAL CRONICA**

Jesús Tercedor Sánchez

Marzo, 1992

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN

Medicina

Curso de 19 91 a 19 92

Folio 128^{sta}

Número 257

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Juan Torcedor Sorecher, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente habla elegido: Manifiestas Cautelas de parientes de Alendolís perdidos por Intemperie Real Cueva

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apt. cum laude por unanimidad.

Granada 3 de Abril de 19 92

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal.

Fdo.: Gonzalo Montes

Fdo.: Alejo Cochazo

EL VOCAL.

EL VOCAL.

EL VOCAL.

Fdo.: Federico Rodriguez

Fdo.: Ortega del Olmo

Fdo.: Ureña Garcia

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Compu... y con...
con e...
Granada

FIRMA DEL GRADUANDO.



DEDICATORIA

A Begoña y Alejandro

AGRADEDIMIENTOS

A los enfermos en hemodiálisis periódica.

Al Profesor Serrano Ortega que me enseñó el método científico y me inculcó rigor en su uso y, no ha escatimado tiempo y apoyo.

Al Profesor Cerezo Morales en quien he encontrado comprensión y ayuda en cada momento.

Al Profesor Caridad y Ocerín, director del Departamento de Estadística de la Universidad de Córdoba, por haberme brindado muchas horas de su trabajo.

A todo el personal del Servicio de Dermatología por su ánimo constante.

Al Servicio de Nefrología en su conjunto, por su colaboración inestimable, y en especial al doctor Antonio Navas-Parejo Casado.

Al Profesor Juan Linares Solano, a la Dra. Rodrigo Moreno y al Servicio de Bioquímica por su ayuda en distintas fases de este trabajo.

A Juan López Ewert quién me tradujo los trabajos en alemán.

A mis padres por haberme inculcado amor al estudio, y cuyo estímulo me ha permitido llegar hasta aquí.

I. INTRODUCCION

I.1.	<u>Insuficiencia renal crónica</u>	5
I.2.	<u>Hemodiálisis</u>	18
I.2.1	Concepto	18
I.2.2	Antecedentes históricos	18
I.2.3	Técnica de la hemodiálisis	20
I.2.4	Fundamentos fisicoquímicos de la hemodiálisis	26
I.2.5	Tipos de hemodiálisis y otras técnicas sustitutivas	29
I.2.6	Biocompatibilidad en hemodiálisis	33
I.2.7	Efectos adversos de la hemodiálisis	39
I.3.	<u>Alteraciones cutáneas en pacientes hemodializados</u>	40
I.3.1	Prurito	41
I.3.2	Xerosis	47
I.3.3	Onicopatías	49
I.3.4	Dermatosis ampollosas	51
I.3.5	Dermatosis perforantes adquiridas	59
I.3.6	Envejecimiento cutáneo	66
I.3.7	Otras alteraciones cutáneas en hemodializados	71

II. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS 78

III.	MATERIAL Y METODOS	80
III.1	Estudio clínico	82
III.2	Técnicas histológicas	87
III.3	Técnicas de diálisis	88
III.4	Técnicas de ensayo	89
III.5	Método estadístico	95
	<i>Addendum</i>	101
IV.	RESULTADOS	104
IV.1.	<u>Análisis univariante</u>	105
IV.1.1	Caracteres básicos de los enfermos	105
IV.1.2	Síntomas cutáneos	106
IV.1.3	Datos del sistema de hemodiálisis y p. analíticos	111
IV.2.	<u>Análisis bivalente</u>	113
IV.2.1	Caracteres básicos de los enfermos	113
IV.2.2	Síntomas cutáneos	116
IV.2.3	Datos del sistema de hemodiálisis y p. analíticos	125
IV.3.	<u>Tablas y figuras</u>	126

V.	DISCUSION	153
V.1.	Prurito	154
V.2.	Xerosis	160
V.3.	Onicopatías	161
V.4.	Dermatosis ampollosas	164
V.5.	Dermatosis perforantes adquiridas	165
V.6.	Envejecimiento cutáneo	166
V.7.	Hiperpigmentaciones	171
VI.	CONCLUSIONES	172
VII.	BIBLIOGRAFIA	174

I. INTRODUCCION

I.1. INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un proceso continuo que comienza cuando se destruyen algunas nefronas y finaliza cuando la población de nefronas remanentes no es suficiente para el mantenimiento de las funciones vitales (Brenner,1988), con deterioro progresivo del filtrado glomerular, generalmente irreversible (Bonet,1990).

Este síndrome lo pueden causar gran número de enfermedades. Las más frecuentes se expresan en la tabla 1:

*Etiología no filiada	19,8%
*Glomerulonefritis crónica	19,4%
*Pielonefritis crónica	17%
*Nefropatía diabética	11,9%
*Nefropatía vascular	11,2%
*Nefropatía quística	10,4%
* Otras causas	10.3%

Causas de Insuficiencia renal crónica (Bonet Sol,1990)

La rapidez en la instauración del fallo renal según su causa puede oscilar entre varios meses y años pasando por cuatro estadios evolutivos :

1) Primer estadio: insuficiencia renal leve. Se caracteriza por una disminución a la mitad del filtrado glomerular, afectándose solamente la reserva renal. La parte aún funcionante del riñón es suficiente para que no se produzcan manifestaciones clínicas.

2) Segundo estadio: insuficiencia renal moderada. El filtrado glomerular suele situarse alrededor de 30 ml/min. Ya aparecen una discreta retención de sustancias tóxicas, sobretodo la urea y creatinina. El síntoma clínico más importante es la nicturia al afectarse la capacidad de concentración de la orina y puede aparecer una moderada anemia.

3) Tercer estadio: insuficiencia renal avanzada. El filtrado glomerular se mantiene entre 10-15 ml/min. Hay un deterioro importante de la función renal, pudiendo observarse, además de los datos anteriores, anemia severa, hipocalcemia, hiperfosforemia, acidosis metabólica e hiperpotasemia.

4) Cuarto estadio: insuficiencia renal terminal o estado urémico. El filtrado glomerular es inferior a 10 ml/min. El deterioro de la función renal llega a su máxima expresión, presentándose las manifestaciones y complicaciones clínicas más severas con trastornos digestivos, cardiovasculares, neurológicos, hematológicos y cutáneos. En este estadio debe iniciarse cuanto antes el tratamiento sustitutivo para evitar complicaciones graves que llevarían a la muerte del paciente. Aproximadamente un tercio de los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica son diagnosticados en ésta situación (Bonet, 1990).

1.1.1. Fisiopatología de la Insuficiencia renal crónica.

Basicamente las funciones renales son:

- 1) Depurar sustancias tóxicas de la sangre, procedentes del catabolismo y de la dieta.
- 2) Mantener un balance hidroelectrolítico y del equilibrio ácido-base constante.
- 3) Organo diana de numerosas funciones endocrinas: a) secreción de eritropoyetina que estimula la formación de hematíes en la médula ósea; b) hidroxilar a la 25-OH D₃ y pasarla a 1-25(OH)₂ D₃ que es la verdadera hormona; c) participar en el control de la tensión arterial a través de la secreción de la renina y angiotensina II, estimulando la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal formando el eje renina-angiotensina-aldosterona; d) síntesis de prostaglandinas y del sistema calicreína-quinina que participan en el control de la tensión arterial y de la excreción renal de sodio.

En la insuficiencia renal crónica todos estos mecanismos funcionales fallan de forma paulatina y progresiva, aunque se generan mecanismos compensatorios y de adaptación que permiten un estado de salud aceptable hasta que el filtrado glomerular se sitúa entre 10-15 ml/min. Los cambios en todo el organismo incluyen trastornos en la composición de los líquidos corporales, alteración de las funciones endocrinas (aumento de la insulina y de parathormona entre otras) y cambios en la función cardiovascular (Klahr, 1990). La población de nefronas remanente tiene que modificar las características de transporte de

algunos solutos. Así la urea y creatinina, que son básicamente eliminados por filtración glomerular, son retenidos en la sangre. Cuando el filtrado glomerular disminuye a menos del 25%, otros solutos que normalmente son filtrados, reabsorbidos o segregados, también pueden quedar retenidos en los líquidos corporales (fósforos, sulfatos y uratos) y, al final cuando la enfermedad renal está muy avanzada se acumulan ácidos orgánicos, compuestos fenólicos, indoles, guanidinas, y algunos péptidos.

I.1.2. Limitaciones funcionales en la insuficiencia renal crónica.

A medida que la función renal disminuye y se reduce la población de nefronas se limita progresivamente la capacidad del paciente para tolerar cambios en el ingreso dietético de sodio, potasio y agua. Aunque la intensidad de excreción por la nefrona puede aumentar para un soluto específico mediante la regulación renal, cuanto menor es el número de nefronas, el límite de eliminación que se logra por la población de nefronas que aún quedan funcionando también es menor. Así pues, el límite superior de eliminación para muchos solutos, y para el agua, es menor que en los individuos normales, por lo que las personas con insuficiencia renal crónica tienen disminuida la flexibilidad del ingreso dietético a medida que avanza la enfermedad (Klahr, 1990).

I.1.2.1. Agua.

Con la insuficiencia renal progresiva se desarrolla una incapacidad de concentrar la orina que, a pesar de la deshidratación, da lugar a nicturia, poliuria y una osmolalidad baja y fija en orina.

La capacidad de dilución urinaria se mantiene hasta que la insuficiencia renal crónica es avanzada, presentando entonces un entortecimiento en la eliminación de sobrecarga de agua que favorece la aparición de edemas.

I.1.2.2. Sodio.

A medida que avanza la insuficiencia renal la eliminación de sodio aumenta adecuadamente, y se conserva el balance externo hasta etapas tardías. Sin embargo los límites de la eliminación son estrechos, variando poco la eliminación a pesar de que haya grandes oscilaciones en el aporte dietético. Esto puede llevar a una deplección de sodio, y mucho más frecuentemente a una retención del mismo con las consecuencias patológicas pertinentes.

I.1.2.3. Potasio.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica aumenta la fracción de potasio eliminada por las heces como consecuencia de un mecanismo de compensación que implica un incremento de la secreción intestinal de este ión (hasta un 20-25 % de la cantidad ingerida) . Pero cuando la tasa de filtrado glomerular desciende por debajo de 10 ml/min este mecanismo compensatorio ya no es suficiente. Situaciones como la oliguria, brusco aumento en la ingesta de potasio o aparición de acidosis metabólica, pueden poner en peligro la vida al desencadenar una hiperpotasemia.

I.1.2.4. Equilibrio acidobásico.

El riñón es el principal órgano encargado del mantenimiento del equilibrio ácido-base, mediante la reabsorción de bicarbonato sódico en el túbulo distal y la eliminación de hidrogeniones. Estos mecanismos se mantienen en la mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica hasta que la tasa de filtrado glomerular no desciende por debajo de 20 ml/min. A partir de ese momento aparecerá la acidosis metabólica porque no se puede compensar la producción de ácidos con su eliminación y/o con el sistema tampón (Bonet ,1990).

I.1.2.5. Fósforo y calcio.

Los niveles séricos de fósforo dependen de la relación entre su absorción intestinal y su eliminación en el riñón. A partir de filtrados glomerulares inferiores a 20 ml/min empieza a elevarse su concentración plasmática.

La hipocalcemia es debida al déficit en su absorción intestinal por la falta de hidroxilación renal de la vitamina D. Además la capacidad de la parathormona para movilizar calcio puede alterarse y esta resistencia esquelética a la acción de la parathormona puede contribuir a la hipocalcemia. Junto al déficit de 1,25 Dihidroxitamina D³, la hipocalcemia da lugar a la aparición de hiperparatiroidismo.

I.1.2.6. " Toxinas urémicas " .

La responsabilidad de la nueva homeóstasis y de las manifestaciones clínicas de la uremia han sido atribuidas a una serie de toxinas que se acumulan en sangre y cuya reducción se acompaña de una mejoría de la sintomatología que producen. El número de toxinas es elevado y se dividen según su peso molecular en pequeñas, medianas y grandes. De las pequeñas, con peso molecular inferior a 300, las más conocidas son la urea, creatinina, urato, compuestos guanidínicos, indoles y fenoles; todas ellas procedentes del catabolismo proteico e implicadas en manifestaciones digestivas, neurológicas, hematológicas y articulares. Las moléculas medianas, con peso molecular

entre 300 y 5000, cuya naturaleza exacta no está definida y su papel como toxina no está demostrado, se han asociado con la aparición de neuropatía (Klahr, 1990).

I.1.2.7. Hormonas.

Son múltiples y variadas las alteraciones endocrinas que pueden aparecer en la insuficiencia renal crónica. Algunas tienen una repercusión clínica importante como sucede con la disminución de la síntesis de eritropoyetina por el riñón que se traduce en anemia. La alteración del metabolismo de la vitamina D, por su deficiente hidroxilación renal, favorece la aparición de hiperparatiroidismo compensatorio. También pueden aparecer hiperreninemia e hiperaldosteronismo secundario que inducen hipertensión arterial, e intolerancia hidrocarbonada por un trastorno en los receptores periféricos de insulina. También pueden alterarse otras hormonas como las tiroideas, la hormona del crecimiento, glucagón, y gastrina originando una sintomatología variopinta (Bonet, 1990).

En los hombres se produce un alteración de la relación estrógenos/andrógenos con pérdida de la libido, impotencia y ginecomastia. También hay una elevación de la prolactina y de la LH (Carlström, 1990).

I.1.2.8. Lípidos.

Las modificaciones del metabolismo lipídico suelen ser frecuentes en la insuficiencia renal crónica, y en dos tercios de los pacientes puede aparecer hipertrigliceridemia y elevación de las lipoproteínas de baja densidad, disminución de las de alta densidad y de

la actividad de la lipoproteinlipasa. Estas alteraciones están implicadas en la aparición de arterioesclerosis precoz y severa en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

I.1.3. MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones que se producen en las etapas iniciales de la insuficiencia renal crónica suelen estar relacionadas con el agente etiológico de la enfermedad, mientras las manifestaciones que aparecen en estadios más avanzados son complicaciones debidas a la uremia y otras alteraciones propias de la insuficiencia renal crónica.

I.1.3.1. Cardiovasculares.

Aparecen frecuentemente: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, pericarditis e hipertensión arterial.

La cardiopatía isquémica está favorecida por las alteraciones del metabolismo lipídico y la alta incidencia de hipertensión arterial que presentan los pacientes con insuficiencia renal crónica.

La isquemia miocárdica, la hipertensión arterial y la hiperhidratación pueden favorecer la aparición de insuficiencia cardiaca y edema agudo de pulmón.

La pericarditis puede observarse en estadios terminales de la insuficiencia renal crónica. De etiología desconocida, su aparición es motivo suficiente para iniciar la diálisis.

La hipertensión arterial aparece en casi todos los enfermos con insuficiencia renal crónica como consecuencia del aumento de la secreción de renina por el riñón y/o la retención hídrica (Bonet Sol, 1990).

I.1.3.2. Osteodistrofia renal.

Bajo este término se engloban los cambios esqueléticos secundarios a la uremia. Se produce por un déficit de los metabolitos activos de la vitamina D que originan secundariamente un aumento de parathormona, a lo que se añade la existencia de acidosis metabólica de forma permanente. La parathormona se eleva por el descenso del calcio iónico, por la hiperfosforemia y por la disminución de los derivados hidroxiados de la vitamina ya que el paso de la 25-hidroxivitamina D a 1-25-dihidroxivitamina ocurre en la corteza renal y su déficit será paralelo al avance de la enfermedad renal.

Desde el punto de vista clínico se produce una osteítis fibrosa, osteomalacia, osteoporosis y osteoesclerosis con dolores óseos junto a debilidad muscular y fracturas espontáneas. Cuando el producto fosfocálcico es muy alto pueden observarse calcificaciones vasculares y periarticulares (calcificaciones metastásicas) (Rodríguez Puyol, 1986).

Como marcadores de la osteodistrofia se utilizan la fosfatasa alcalina, la parathormona y la osteocalcina, que ha mostrado ser un marcador sensible del recambio óseo (Gundberg, 1985).

I.1.3.3. Hematológicas.

Las manifestaciones hematológicas aparecen en todos los enfermos con una tasa de filtración glomerular inferior a 20 ml/min (Brenner,1988). Se deben a un déficit en la síntesis de eritropoyetina por los riñones, aunque también pueden contribuir factores tales como la pérdida de sangre, deficiencia de hierro y folatos, así como los efectos tóxicos del suero urémico sobre la médula ósea y el acúmulo de aluminio. La anemia suele ser normocítica y normocrómica con marcada anisocitosis (Bonet Sol,1990).

La insuficiencia renal crónica también interfiere con la función plaquetaria disminuyendo su adherencia, por lo que pueden aparecer hematomas subcutáneos, epistaxis, metrorragias y sangrado digestivo (Klahr,1983).

I.1.3.4. Inmunológicas.

Es un hecho evidente que los pacientes con insuficiencia renal crónica son más propensos a padecer infecciones. Existen indicios de reducción en la formación de rosetas de células T y de la migración leucocitaria (Brenner,1988). La disminución de la

diferenciación y proliferación de las células T está reducida por el déficit de interleuquina-2 (Wakabayashi,1989). La producción de anticuerpos frente a ciertos antígenos (tétanos y difteria) es normal mientras que la respuesta frente a otros (tifoideos O y H e influenza) está claramente reducida (Klahr,1983).

I.1.3.5. Gastrointestinales.

La insuficiencia renal crónica terminal se asocia con náuseas ,hipo y vómitos . Existe una mayor incidencia de hernia de hiato, ulcera gastroduodenal y dislaceraciones esofágicas con tendencia a la hemorragia digestiva. También hay una mayor incidencia de estreñimiento que hace que exista un aumento de diverticulosis del intestino grueso (Bonet,1990).

I.1.3.6. Neurológicas.

Aparecen con más frecuencia accidentes cerebrovasculares por la alta incidencia de hipertensión arterial y de arterioesclerosis. Puede aparecer una encefalopatía metabólica con fases de agitación y delirio junto a otras de estupor, y convulsiones. Además puede haber una polineuropatía mixta sensitivo-motora que causa calambres, parestesias, piernas inquietas, arreflexia y, en las fases avanzadas, atrofia muscular (Rodríguez Puyol,1986).

I.1.3.7. Oncológicas.

Recientemente se ha encontrado un aumento importante de aminos heterocíclicas en el plasma de pacientes con uremia (Yanagisawa, 1989) que podrían estar implicadas en la mayor incidencia de cáncer que se observa en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódica (Robles, 1990).

1.2. HEMODIALISIS.

Los pacientes con insuficiencia renal terminal pueden tratarse con diversas técnicas sustitutivas de depuración o bien con trasplante renal.

1.2.1. CONCEPTO.

La hemodiálisis es una técnica de depuración extracorpórea, que se efectúa a través de una membrana semipermeable llamada dializador que separa la sangre del líquido de diálisis, para conseguir eliminar solutos, líquido retenido y regular el equilibrio electrolítico y ácido-base del organismo.

1.2.2. ANTECEDENTES HISTORICOS.-

La práctica de la hemodiálisis se remonta a principios de siglo. El primer "riñón artificial" fue desarrollado por Abel y cols., que realizaron diálisis experimentales en 1913 con la técnica que denominaban vividifusión y que se corresponde con la Hemodiálisis actual (Abel, 1914). La primera diálisis en humanos se efectuó por G. Haas que empleó la heparina por primera vez en 1928 (McBride, 1979), aunque la falta de apoyo y las dificultades técnicas hicieron que se parara su proyecto. La diálisis en humanos no se consiguió con éxito hasta 1945 en que WJ Kolff consiguió mantener en vida a una paciente con fracaso renal agudo (Bonal, 1990).

La generalización de su práctica vino con el desarrollo del dializador de Alwall (1947) en Suecia y el de Murray en Canada (1947).

La aparición en 1960, del shunt arteriovenoso de Scribner, que se inserta entre la arteria radial y la vena cefálica, permitió el acceso repetido a la circulación y, poco después, el nacimiento en 1961 del primer programa de hemodiálisis periódica para pacientes con insuficiencia renal crónica. En 1962, se creó la primera unidad de hemodiálisis ambulatoria en Seattle (Sanz Guajardo, 1990).

En 1966 se produce un acontecimiento histórico, cuando Cimino y Brescia describen la fístula arteriovenosa interna, que resolvió los problemas que planteaba el shunt de Scribner, sobretodo infecciones y trombosis. A partir de ese momento, la evolución natural de la insuficiencia renal crónica, ya no volvería a ser la misma, al conseguir estandarizar un procedimiento capaz de sustituir la función depuradora del riñón y mantener en vida a estos pacientes durante largo tiempo (Sanz Guajardo, 1990). Este procedimiento terapéutico se extendió con una rapidez extraordinaria y en pocos años se crearon numerosas unidades de hemodiálisis en todo el mundo.

I.2.3.TECNICA DE LA HEMODIALISIS.-

La sangre del paciente, tratada previamente con heparina, es impulsada desde un acceso vascular por una bomba rotatoria, circulando a un flujo de 250 ml/min por un circuito extracorpóreo. Pasa por un filtro donde, a través de una membrana semipermeable, se pone en contacto con el líquido de diálisis y una vez depurada, vuelve de nuevo al paciente (Bonafant, 1990).

Los elementos necesarios para efectuar una hemodiálisis son básicamente:

- * Dializador.
- * Líquido dializante.
- * Sistema de tubos extracorpóreos.
- * monitorización del sistema.
- * Accesos vasculares

I.2.3.1. DIALIZADORES

Son membranas sintéticas semipermeables que se interponen entre la sangre y el líquido de diálisis. Permiten el paso de agua y solutos de un cierto peso molecular e impiden la transferencia de células y proteínas sanguíneas de peso molecular más elevado. El paso de agua se lleva a cabo mediante ósmosis y ultrafiltración y el de solutos, mediante transporte difusivo y activo de los mismos.

La eficacia del dializador depende su naturaleza, tamaño del poro, grosor y tratamiento dado a la membrana, estructura y condiciones de almacenamiento.

Las membranas más utilizadas son las de cuprofán que son membranas de celulosa tratadas y regeneradas con hidróxido de sodio, disulfito de carbono y una solución amoniacal de óxido cúprico. Son membranas de baja permeabilidad. Las membranas de celulosa más avanzadas, son las de acetato de celulosa, especialmente las ultrafinas, que presentan una mayor permeabilidad para los solutos de pequeño y alto peso molecular y una mayor capacidad de ultrafiltración que las membranas de cuprofán.

Entre las membranas no celulósicas se encuentran las de los polímeros hidrosolubles de Poli-N-vinil-pirrolidona, poli-vinil-alcohol o polielectrolitos precipitados, las de polipéptidos, a base de polialfaaminoácidos o de colágeno, y las de copopolímeros, con copoli-ester, copoliuretano o copoli-eter-policarbonato, que ofrecen mejores resultados que las de cuprofán (Sanz Guajardo, 1990).

Las membranas de desarrollo más reciente como las de poliacrilonitrilo, polisulfonas, polimetilmetacrilato, copolieter-carbonato y las de acetato de celulosa y celulosa regenerada ultrafina, ofrecen sobre el cuprofán clásico, las ventajas de una mayor permeabilidad y biocompatibilidad (Simon, 1987).

Los dializadores se pueden dividir en tres grandes grupos según la estructuración que adoptó la membrana dialítica:

- * Dializadores de bobina.

- * Dializadores de placas.

- * Dializadores capilares.

* Dializadores de bobina. Son aquellos cuya membrana tiene forma de tubo, de celofán, que da varias vueltas alrededor de un núcleo central y está mantenida por una red o malla plástica. Por el interior del tubo circula la sangre y el exterior está en contacto con el líquido de diálisis. El volumen de sangre necesario para llenar el compartimento sanguíneo es muy grande, por lo que su relación superficie efectiva/volumen de sangre es la más deficiente. Como ofrecen gran resistencia al paso de la sangre, son dializadores que traumatizan en exceso la sangre. Sin embargo tienen un buen poder de depuración, aunque no son flexibles en cuanto a ultrafiltración ya que se adaptan poco a los requerimientos mínimos.

* Dializadores de placas. La membrana está formada láminas rectangulares que, en grupos de dos, limitan el espacio por donde circula la sangre. La relación superficie efectiva/volumen es mucho mayor que en los de bobina ya que la sangre circula con un flujo laminar ofreciendo una resistencia mínima. Son eficaces en su poder de depuración y muy flexibles a todos los niveles en cuanto a ultrafiltración. Por el contrario, el resto sanguíneo

no recuperable es algo inferior al de los dializadores de bobina.

* Dializadores de fibra hueca o capilares. La membrana tiene forma de tubos muy finos de 10000 ó mas fibras, dispuesta en haces de fibras alojados en una una caja de plástico de tal manera que el líquido dializante baña la superficie externa de los tubos mientras la sangre circula por su interior. Precisan un volumen de cebado muy pequeño y ofrece una baja resistencia al flujo sanguíneo (Sanz Guajardo, 1990). Son muy eficaces, flexibles a niveles bajos de ultrafiltración, con capacidad para llegar a niveles muy altos y muy manejables por su poco peso y tamaño.

I.2.3.2. LIQUIDO DE DIALISIS

Es una solución acuosa no estéril de composición electrolítica similar a la del líquido extracelular . Está desprovisto de todos aquellos solutos cuya eliminación se pretende.

La solución está formada por sodio, potasio, calcio y acetato o bicarbonato disueltos en agua (Bonai, 1990). Habitualmente se sustituye el bicarbonato por acetato dada su mayor estabilidad. El acetato es metabolizado por el hígado produciendo bicarbonato. La cantidad de acetato que contiene el líquido de diálisis es la necesaria para corregir la acidosis metabólica de la insuficiencia renal. Para elevar su osmolaridad se añade glucosa y en los diabéticos se sustituye por sorbitol.

El agua para diálisis debe ser tratada para eliminar el aluminio, compuestos clorados, microorganismos, partículas en suspensión, nitratos, cobre, zinc, arsénico, formaldehído, y pirógenos, siendo el método más eficaz el de ósmosis inversa (Sanz Guajardo, 1990).

I.2.3.3. EQUIPOS EXTRACORPÓREOS PARA HEMODIALISIS

Constituidos por el conjunto de tubos sintéticos que conducen la sangre del paciente en todo su recorrido extracorpóreo. El material con que están elaborados suele ser de PVC (cloruro de polivinilo) atóxico y controlado para su empleo en medicina. Constan de una rama arterial, que conduce la sangre del enfermo al dializador, y otra, llamada "rama venosa", que devuelve la sangre desde el dializador hasta el enfermo.

En un extremo de cada rama existe un conector para adaptarse al acceso vascular del enfermo, y en el otro conecta al dializador.

I.2.3.4. MONITORES

La técnica de la hemodiálisis conlleva una serie de riesgos para el paciente que se intentan disminuir al máximo con un control cada vez más exhaustivo de todos los factores que intervienen en la misma.

Para llevar a cabo este cometido existen los monitores que cumplen las siguientes funciones:

- * Medición de todas las variables, a fin de informar constantemente de la situación del paciente.

- * Sistema de alarma, que detecta las anomalías que puedan presentarse de acuerdo con unos límites de alarma, que pueden ser fijos o seleccionables a voluntad.

- * Sistema automático de seguridad que, ante una variación peligrosa detectada por el sistema de medición toma las medidas, previamente programadas, para proteger al paciente.

1.2.3.5. ACCESOS VASCULARES

Para hacer pasar la sangre a través del dializador y eliminar o equilibrar los productos de desecho, electrolitos y agua, debe existir un acceso fácil a la circulación corporal, de tal manera que sea estable y pueda utilizarse en cada sesión de diálisis, sin repetir el acto quirúrgico (Polo, 1990).

Se usan básicamente tres procedimientos:

* Fístula arteriovenosa interna (Cimino-Brescia, 1966) que logra una dilatación venosa importante y, por tanto, de fácil acceso mediante la venoclisis. Es el acceso ideal para la hemodiálisis (Sanz Guajardo, 1990).

* Cortocircuitos arteriovenosos externos. Sólo se suelen utilizar en enfermos agudos o cuando no es posible la realización de fístulas internas (Sánchez Crespo, 1986).

* Injertos vasculares. Los más usados actualmente son los injertos sintéticos de politetrafluoroetileno expandido.

I.2.4. FUNDAMENTOS FISICOQUIMICOS DE LA HEMODIALISIS.-

Las técnicas de diálisis actuales se basan en los siguientes principios:

- a) Se denomina diálisis a la difusión de los solutos a través de una membrana porosa colocada entre dos soluciones. Es un procedimiento utilizado frecuentemente para purificar soluciones mediante el empleo de una membrana semipermeable cuyos poros permitan solamente el paso de las sustancias de pequeño tamaño molecular, siendo retenidas aquellas cuyo diámetro excede al de los poros. La cantidad de soluto transferido desde el interior de la membrana al exterior depende de la superficie de la membrana, del tamaño de sus poros y del gradiente de concentración de cada uno de los solutos.

- b) Osmosis: consiste en el paso de agua a través de una membrana semipermeable, como consecuencia de un gradiente de concentración.
- c) Ultrafiltración: es el movimiento neto de agua como consecuencia de una presión hidrostática.

Son diversos los componentes de los que dependen estos principios:

I.2.4.1. Membrana.

La permeabilidad de la membrana a los diferentes solutos desciende a medida que los solutos son de mayor peso molecular. El tamaño de los poros debe permitir el paso de iones y toxinas urémicas, siendo impermeable para las proteínas. Cuando la tasa de ultrafiltración aumenta el transporte difusivo desciende .

La presencia de burbujas de aire en el líquido originan una pérdida sustancial de la superficie útil de la membrana (Aljama, 1990).

I.2.4.2. Gradiente de concentración.

La difusión es el principio físico por el que las moléculas de un soluto se mueven en el seno del solvente hasta alcanzar una concentración uniforme (Aljama, 1990). En el "riñón artificial" el líquido dializante está libre de determinadas moléculas, por consiguiente las que contiene la sangre y son capaces de atravesar la membrana tienden a distribuirse por toda la sangre y el líquido dializante, hasta igualar

sus concentraciones a ambos lados de la membrana. Esta diferencia de concentración entre la sangre y el líquido de diálisis, que pone en movimiento a las moléculas entre los dos compartimentos (difusión), es conocida como gradiente de concentración.

I.2.4.3. Aclaramiento.

Es la capacidad que tiene un dializador de extraer moléculas de la sangre. Se mide por los milímetros de sangre que el dializador es capaz de depurar en un minuto.

I.2.4.4. Eliminación de agua.

Al líquido de diálisis se le añaden algunas sustancias, como la glucosa, para aumentar su concentración. De esta forma la concentración de solutos en la sangre es más baja que en el líquido de diálisis por lo que se establece un gradiente de concentración cuyo resultado es un neto movimiento de agua desde la sangre hacia el líquido de diálisis (ósmosis).

I.2.4.5. Ultrafiltración.

Consiste en hacer pasar una solución a través de una membrana semipermeable aplicando una presión al fluido para producir un transporte activo. La cantidad de líquido que atraviesa la membrana dependerá de la presión que haya sido aplicada y su composición de la relación existente entre el tamaño de los poros de la membrana y el

peso molecular de los solutos (Sánchez Crespo, 1986). La diferencia de presión entre los dos compartimentos (gradiente de presión) se mide como presión transmembrana, es decir, como la suma de dos fuerzas que inciden sobre la membrana desde los dos compartimentos del dializador.

La ultrafiltración es mucho más efectiva que la ósmosis para la eliminación del exceso de agua. La diferencia de presión en el dializador puede ser ajustada para eliminar variablemente el exceso de agua.

I.2.4.6. Retrofiltración.

Consiste en el paso de ultrafiltrado desde el líquido de diálisis a la sangre, como consecuencia de la generación de una presión transmembrana negativa (Sprenger, 1983). Este fenómeno se observa con membranas de muy alta permeabilidad. De esta manera cierta cantidad de líquido no estéril ingresa en la circulación del enfermo.

I.2.5. TIPOS DE HEMODIALISIS Y OTRAS TECNICAS SUSTITUTIVAS.-

I.2.5.1. Hemodiálisis convencional.

El intercambio de solutos se realiza entre la sangre del enfermo y el baño de diálisis en una maquina que se conoce como "riñón artificial" o hemodializador (Sánchez Crespo, 1986). La sangre del paciente previamente tratada con heparina se impulsa por una bomba rotatoria desde el acceso vascular y circula a un flujo de 250

ml/min por el circuito extracorpóreo. Pasa por un filtro de hemodiálisis donde, a través de una membrana semipermeable, se pone en contacto con el líquido de diálisis. La sangre, sin toxinas urémicas y perdida el agua excedente, vuelve al paciente (Bonafant, 1990).

Dependiendo del tipo de membrana que se utilice podemos dividirla en dos modalidades fundamentales.

1.2.5.1.1. *Con membranas celulósicas.*

Son membranas tratadas y regeneradas con hidróxido de sodio, disulfito de carbono y un baño ácido, para conseguir las láminas de celofán.

Cuando la celulosa regenerada se trata con una solución amoniacal de óxido cúprico se obtiene la membrana de cuprofán, que es la membrana celulósica utilizada en la mayoría de los sistemas de hemodiálisis (Sanz Guajardo, 1990).

1.2.5.1.2. *Con membranas especiales.*

Son membranas de alta permeabilidad para aumentar la eficacia de la diálisis. Las que más se usan son las de poliacrilonitrilo y las de polisulfona. Ofrece sobre el cuprofán las ventajas de una mayor permeabilidad y biocompatibilidad (Simon, 1987). La permeabilidad al agua de la membrana de poliacrilonitrilo es 10 veces superior a la de cuprofán.

I.2.5.2. Biofiltración.

Es una técnica de depuración con membrana de alta permeabilidad (poliacrinilonitrilo) más biocompatible que la hemodiálisis. A pesar de usar un baño de diálisis con acetato, se realiza una administración suplementaria de bicarbonato sódico (3 litros/sesión), ayudando a mantener más estable el equilibrio ácido-base y aportando un volumen adicional que permite conseguir una ultrafiltración más elevada y evitar el paso de endotoxinas del líquido de diálisis a la sangre.

I.2.5.3. Hemofiltración.

La hemofiltración o ultrafiltración aislada se realiza con el mismo monitor y circuito que la hemodiálisis, pero sin circular líquido de diálisis, infundiendo en el retorno venoso 20 a 30 litros de una solución estéril de composición parecida al líquido de diálisis, durante la sesión. Si se controla la presión hidrostática transmembrana media puede ajustarse el volumen de ultrafiltrado aislado deseado, el cual se recoge en un recipiente graduado.

Esta técnica sirve para efectuar un balance negativo de líquido en poco tiempo con muy buena tolerancia hemodinámica y sin cambiar la concentración de solutos del plasma . Produce un aclaramiento más eficaz de solutos de peso molecular medio (Henderson, 1990) .

I.2.5.3. Hemodiafiltración.

Es un método de diálisis intermitente con filtro de alta permeabilidad, que se realiza con un circuito similar al de la hemodiálisis, pero infundiendo en el retorno venoso de 9 a 12 litros de una solución de composición parecida al líquido de diálisis. Se pretende arrastrar por convección un mayor número de toxinas urémicas de peso molecular alto (Bonai, 1990).

I.2.5.4. Hemofiltración arteriovenosa continua.

Consiste en un circuito extracorpóreo, sin bomba, en el que la sangre fluye por diferencia de presiones, proporcionando un ultrafiltrado continuo a su paso por un filtro de pequeña superficie y elevada permeabilidad.

I.2.5.5. Hemoperfusión.

Consiste en la adsorción de toxinas por carbón activado microencapsulado. Eficaz para tratar intoxicaciones y fijar las moléculas medias urémicas, no es útil para corregir las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base (Bonai, 1990).

I.2.5.6. Plasmaféresis.

Consiste en la depuración sanguínea mediante un circuito extracorpóreo, que se separa el plasma por centrifugación. Para sustituir al plasma se usa albumina diluida y gammaglobulinas, que junto a las células retorna al paciente. Es útil para disminuir los niveles de anticuerpos circulantes por lo que se usa para algunas enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos (Shumak, 1984). Entre sus efectos secundarios destaca el que provoca una disminución de los factores de la coagulación, trastornos electrolíticos, sobrecarga de líquidos que lleva a edema pulmonar, reacciones alérgicas a las gammaglobulinas, infecciones y dificultades con el acceso vascular (Bystryn, 1988).

I.2.6. BIOCOMPATIBILIDAD EN HEMODIALISIS

Las investigaciones en los años 70 y 80 se han caracterizado por el incremento en la atención prestada a varios tipos de reacciones biológicas y clínicas resultado de la exposición de la sangre a superficies extrañas durante la hemodiálisis (Basile, 1989). La biocompatibilidad puede definirse como la suma de interacciones específicas e inespecíficas que tienen lugar entre el paciente y la técnica de diálisis (Hakim, 1990).

I.2.6.1. Biocompatibilidad de las membranas.

La membrana más utilizada para hemodiálisis es la membrana celulósica de cuprofán. Estructuralmente, la membrana consiste en unidades repetidas de polisacáridos, análogos a los componentes de los lipopolisacáridos de la pared de las bacterias y de las levaduras. Por tanto durante la diálisis con estas membranas se activan las vías humorales y celulares que participan en la defensa contra las infecciones bacterianas (Hakim,1990).

Los pacientes dializados con membrana de cuprofán tienen hipotensión dos veces más frecuentemente y generan una hospitalización tres veces mayor, que los pacientes dializados con una membrana que activa menos al complemento como la de poliacrilonitrilo (Held,1987).

I.2.6.1.1. Coagulación.

Quizas la manifestación más común de la bioincompatibilidad es la capacidad de las superficies extrañas para iniciar la coagulación (Basile,1989). Se ha sugerido un aumento de la coagulación sanguínea en presencia de cuprofán en comparación con el poliacrilonitrilo (Adler,1981). Además se produce una activación plaquetaria y trombocitopenia transitorias durante la hemodiálisis con cuprofán (Hakim,1985). En un estudio retrospectivo se encuentra una disminución del riesgo de trombosis y tromboembolismo en los pacientes urémicos dializados con membranas de poliacrilonitrilo comparados con los dializados con membranas de cuprofán, sugiriendo que la

activación plaquetaria será menor con la membrana de poliacrilonitrilo (Simon, 1987).

1.2.6.1.2. *Complemento y leucopenia.*

La activación del sistema del complemento por la vía alternativa es la causa de la neutropenia que se observa durante la diálisis con membranas de cuprofán (Hakim, 1990). Otras membranas como el poliacrilonitrilo y la polisulfona originan grados menores de activación del complemento (Hakim, 1984). También se cree que la diálisis modifica distintos componentes del sistema del complemento que alterarían el sistema de defensa del huésped (Ohi, 1990).

1.2.6.1.3. *Hipoxemia.*

Los pacientes hemodializados presentan con frecuencia una reducción importante de la tensión arterial de oxígeno producida por una alteración del cociente ventilación/perfusión, consecuencia de la agregación leucocitaria y activación del sistema del complemento. Dicha hipoxemia empeora a lo largo de cada sesión de hemodiálisis. Además, hay hipocapnia inducida por la pérdida de dióxido de carbono a través del dializador y por su consumo en el metabolismo del acetato; por tanto se producirá hipoventilación e hipoxemia refleja que empeora la situación del paciente. En conclusión la hipoxemia en hemodiálisis se debe a la hipoventilación por la hipocapnia y a la interacción membrana-sangre (Basile, 1989).

1.2.6.1.4. *Síndrome del primer uso (First-use syndrome).*

Un pequeño porcentaje de pacientes experimentan reacciones tempranas a los dializadores nuevos de cuprofán. Puede manifestarse como urticaria, estornudos y conjuntivitis, broncoespasmo y colapso cardiovascular en los primeros momentos de la diálisis (Nicholls, 1982). Aunque su origen es motivo de controversia, se cree debido a una hipersensibilidad al óxido de etileno empleado para esterilizar el dializador (Basile, 1989).

De hecho la morbilidad en pacientes que reutilizan el dializador es estadísticamente menor que la de aquellos que no lo reutilizan, y probablemente refleja una mejoría en la biocompatibilidad con el uso repetido (Held, 1987).

1.2.6.1.5. *Alteraciones granulocitarias relacionadas con la diálisis.*

Además de la activación del complemento y la neutropenia, aparecen cambios en el metabolismo oxidativo de los leucocitos polimorfonucleares. Se observan aumentos en la quimiotaxis, adherencia y fagocitosis en los pacientes tratados con membrana de cuprofán (Basile, 1989). La hemodiálisis también se asocia con una liberación de la elastasa granulocítica independientemente del tipo de membrana usada (Horl, 1985). Por ello es comprensible que los neutrófilos en los pacientes en hemodiálisis tengan una vida más corta y/o no sean efectivos para combatir infecciones (Basile, 1989).

I.2.6.1.6. Monocitos.

En pacientes hemodializados hay un aumento en la síntesis y liberación de interleuquina-1 por los monocitos promovido por la elevación de los niveles de endotoxinas debido al crecimiento de microorganismos en el líquido de diálisis (Bernick, 1979). El dializado no es estéril, luego puede ocurrir paso de endotoxinas al compartimento sanguíneo. La liberación de interleuquina-1 se ha sugerido como factor para explicar la fiebre e hipotensión que suelen presentarse en la fase tardía de cada sesión de hemodiálisis (Hakim, 1990).

I.2.6.1.7. Amiloidosis asociada a la hemodiálisis.

Recientemente se ha descrito un nuevo tipo de amiloidosis en los pacientes hemodializados causada por la B-2-microglobulina (Fuchs, 1987). Esta amiloidosis se desarrolla más frecuentemente en pacientes dializados con membranas de cuprofán que en los tratados con otras membranas (Bommer, 1987) ya que durante la diálisis con membrana de cuprofán aumentan los niveles séricos de B-2-microglobulina, mientras que en la diálisis con poliacrilonitrilo o polisulfona disminuyen (Floge, 1987).

I.2.6.2. Agente esterilizante.

Algunas de las reacciones adversas durante la diálisis pueden no depender de la interacción entre sangre y membranas, sino de la presencia del agente esterilizante, óxido de etileno. En algunos pacientes sometidos a diálisis, es posible observar aumento

de la concentración de IgE específica frente al óxido de etileno (Caruana,1985). El óxido de etileno actuaría como hápteno, que al unirse a proteínas sanguíneas adquiriría capacidad inmunológica y desencadenaría la respuesta inmune mediada por la IgE . La exposición repetida originaría la activación de los mastocitos por vía de la IgE específica con la consiguiente aparición de reacciones de hipersensibilidad (Hakim,1990).

Estas alteraciones no se suele observar en pacientes dializados con membranas que no activan el complemento.

I.2.6.3. Biocompatibilidad del líquido de diálisis.

En general se ha comprobado una mejor tolerancia a la diálisis con el empleo de soluciones ricas en sodio (Henrich,1982). Se ha discutido el empleo de acetato o bicarbonato como base del líquido de diálisis . Los pacientes jóvenes, sin afección miocárdica, muestran un ligero aumento de la tolerancia a la diálisis con bicarbonato, mientras que los de mayor edad y los que tienen miocardiopatías la toleran mucho mejor (Hakim,1985).

I.2.6.4. Biocompatibilidad de las técnicas de depuración extrarrenal.

La tolerancia es mejor con la técnica de hemofiltración, que consigue una extracción equivalente de moléculas pequeñas, pero una eliminación mayor de moléculas grandes (Hakim,1990).

1.2.7. EFECTOS ADVERSOS DE LA HEMODIALISIS

La hemodiálisis periódica para el tratamiento de la uremia ha alterado de forma dramática el desenlace de la enfermedad renal progresiva. La experiencia clínica y los avances tecnológicos han reducido muchas de las dificultades y problemas asociados a la técnica. Sin embargo, la hemodiálisis asocia una serie de síntomas que aparecen durante la sesión de diálisis. Entre ellos se encuentran calambres musculares dolorosos, hipotensión, distress respiratorio, náusea y vómitos que afectan a un tercio de los pacientes (Eknoyan, 1984).

Por otro lado, el uso de antiácidos con aluminio para el control de la hiperfosfatemia (Sherrard, 1991) y la contaminación de los líquidos de diálisis con pequeñas cantidades de aluminio (Cannata, 1991), pueden condicionar una lenta pero progresiva acumulación del mismo con aparición de sintomatología (Salusky, 1991). El aluminio es un tóxico reconocido sobre el sistema nervioso central, metabolismo óseo, función paratiroidea y eritropoyesis. Además, el aluminio se deposita en otros muchos órganos, en donde la comprobación de sus efectos es escasa (Cannata, 1991). Su concentración en la piel es más alta en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódica que en los no dializados (Subra, 1991).

I.3. ALTERACIONES CUTANEAS EN PACIENTES HEMODIALIZADOS

La aparición de sintomatología dermatológica en pacientes con insuficiencia renal se conoce desde hace años y ya fue bien caracterizada por Chargin y Keil en 1932. Los hallazgos descritos por estos autores incluían escarcha urémica, eritema papuloso, necrosis cutáneas, roseola urémica, xerosis y prurito. Muchos de esos síntomas desaparecieron con la introducción de las técnicas de diálisis, mientras otros permanecieron a pesar del tratamiento y aparecieron otros nuevos.

La coloración pálida-amarillenta de la piel es debida a la anemia y a los altos niveles plasmáticos de lipocromos. La alteración de la secreción sebácea origina la sequedad cutánea que favorece la descamación (Velasco,1987). El prurito estaba presente en menos del 20% de los pacientes antes de la introducción de la diálisis (Chargin,1932). La aparición de eritema urémico papuloso, que se creía que solo aparecía en la uremia, se reportaba en el 15% de los pacientes de algunas series y presagiaba la muerte . Las lesiones características eran nódulos eritematosos coalescentes que, se volvían hemorrágicos y a veces se ulceraban. Se localizaban en las palmas, plantas ,antebrazos, y ocasionalmente en la cara. Esta enfermedad considerada rara en el siglo XX, hoy día no se observa. Otras afecciones dermatológicas tales como el "erisipeloide urémico" y la "roseola urémica" tampoco se aprecian en la actualidad (Gilchrest, 1987) y mantienen sólo un significado histórico (Bencini, 1987). Sin embargo, se han ido describiendo nuevas patologías o asociaciones desde que se generalizó el uso de la hemodiálisis periódica en la insuficiencia renal crónica.

La frecuencia de patología cutánea en pacientes sometidos a diálisis periódica por insuficiencia renal crónica oscila entre un 50% (Velasco,1987) ,un 79% (Bencini,1985) e incluso puede llegar al 100% en una serie de pacientes que llevaban más de 8 años en hemodiálisis (Altmeyer,1982) .

I.3.1. PRURITO

Es uno de los síntomas más frecuentes y desagradables de la insuficiencia renal crónica. Afecta del 43 al 80% de los pacientes (Altmeyer, 1982; Bruni, 1989; Gilchrest, 1982; Mettang, 1990; Stahle-Bäckdahl, 1988). Antes de la introducción de la diálisis, su incidencia se estimaba que era menor del 20% (Chargin ,1932). Se desconoce si el aumento de la frecuencia del prurito se debe a la modificación de la historia natural de la insuficiencia renal por la mayor supervivencia, o si refleja un efecto adverso de la diálisis. Su incidencia aumenta conforme lo hace el tiempo en hemodiálisis (Altmeyer,1982). Se considera que la presencia de prurito es un indicador de mal pronóstico (Carmichael,1991).

Gilchrest y cols(1982) describieron la aparición del prurito principalmente durante las sesiones de diálisis. Sin embargo otros autores (Stahle-Bäckdahl, 1988), en un estudio sobre 29 pacientes en hemodiálisis periódica, no hallaron un patrón consistente de la clínica del prurito, e incluso otros (Mettang,1990) no lo relacionaban con la diálisis. Se han descrito enfermedades pruriginosas como la escabiosis, que puede aparecer en estos enfermos, simulando al prurito urémico ,y pueden dar lugar

a una epidemia (Lempert, 1985). El rascado crónico puede dar lugar a la aparición de hiperpigmentación lineal (Gilchrest, 1987).

Aunque la etiología del prurito en los pacientes hemodializados por insuficiencia renal crónica sigue siendo desconocida, se han propuesto varias hipótesis:

A) *Mastocitos e histamina.*

Matsumoto y cols (1985) hallaron un aumento en el número de mastocitos dérmicos en hemodializados en comparación con los pacientes en insuficiencia renal crónica sin dializar, aunque no pudieron correlacionar el prurito con el recuento de mastocitos. Sugirieron que estímulos externos, a través de la circulación extracorpórea, acelerarían la proliferación de mastocitos en la dermis. En otro trabajo (Ichimaru, 1987) la proliferación de mastocitos no coincidía con la presencia de prurito en los pacientes en hemodiálisis periódica. Diversos autores (Stockenhuber, 1987; Francos, 1991) han encontrado un aumento de los niveles plasmáticos de histamina en los pacientes en hemodiálisis periódica con prurito. Sin embargo otro estudio reciente (Metta, 1990) no demuestra una correlación entre los niveles de histamina plasmáticos, el número de mastocitos cutáneos y el prurito. Estos autores piensan que el contacto de la sangre con el material extracorpóreo (membrana de diálisis y partículas de plástico) no modifica la histaminemia. En este sentido un estudio reciente, para evaluar la existencia de hipersensibilidad retardada mediante pruebas epicutáneas con distintos componentes del sistema de hemodialisis, no ha encontrado resultados positivos (Rollino, 1991).

B) *Hormona paratiroidea.*

Aunque en los resultados de una serie ,los niveles de parathormona-media molécula (m-PTH) están elevados en los pacientes hemodializados con prurito, no se ha hallado correlación entre el grado de prurito y las tasas séricas de PTH (Stahle-Bckdahl ,1988), ni se ha podido detectar PTH en las biopsias cutáneas, ni ha sido posible provocar ninguna reacción cutánea mediante la inyección intradérmica de fragmentos de PTH (Stahle-Bäckdahl, 1989). Por todo ello, parece poco probable que la PTH actúe como mediador en el prurito urémico. Además, aunque se han publicado casos de una curación espectacular del prurito urémico despues de la paratiroidectomía (Massey,1968), no todos ios pacientes con hiperparatiroidismo secundario tienen prurito (Bencini,1985), y se ha observado la recurrencia del prurito despues de la paratiroidectomia incluso con niveles de PTH normales (Young,1973).

C) *Iones.*

En un estudio previo (Blachley,1985) se han detectado en los pacientes con prurito un aumento en el contenido cutáneo de calcio, fósforo y magnesio, implicando a la microprecipitación de calcio y fosfato magnésico en su patogénesis. Al ser el fósforo el principal anión intracelular, un reducción de su contenido tisular debería inhibir o disminuir la precipitación. Sin embargo, esto implicaría que cualquier enfoque terapéutico que disminuya el calcio (paratiroidectomía), fósforo (hidróxido de aluminio) o el magnesio tisular (líquido de diálisis con baja concentración en magnesio) debería reducir el prurito (Blachley, 1985), lo que no siempre ocurre. También se ha

encontrado una correlación significativa del prurito urémico con las concentraciones séricas de fósforo, magnesio y especialmente de sus productos iónicos antes de la diálisis (Carmichael,1988). Aunque la hiperfosforemia aislada en el fallo renal no se asocia con prurito (Massey,1968), el fosfato podría actuar como un marcador de la diálisis de un agente inductor del prurito todavía desconocido (Carmichael,1988). Sin embargo, otros autores (Stähle Bäckdahl,1988) hallan concentraciones de fósforo significativamente más bajas en los pacientes con prurito. El magnesio induciría el prurito por mediación neurogénica (Graf,1979), o mediante el estímulo para la liberación de histamina (Carmichael,1988). Pero los resultados del tratamiento del prurito con un líquido de diálisis con baja concentración de magnesio son contradictorios, con autores que encuentran una mejoría con desaparición del prurito (Graf,1979), mientras otros no observan modificaciones (Carmichael,1988).

D) *Sequedad cutánea.*

La xerosis ha sido propuesta como un posible desencadenante del prurito (Young,1973), aunque no se ha confirmado por otros autores (Bencini,1985;Stähle-Bäckdahl,1988).

E) Hipervitaminosis A.

Algunos autores (Yatzidis, 1975; Shmunis, 1979) habían sugerido el posible papel de niveles altos de vitamina A en la patogénesis del prurito urémico, sin embargo estudios posteriores (de Kroes,1983) no han encontrado correlación entre la presencia

de niveles altos de vitamina A y prurito. Se ha observado que todos los pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica presentan unos niveles séricos elevados de vitamina A (de Kroes 1983) y de la proteína transportadora de retinol (Menni, 1987). Se piensa que podría existir una anomalía en el proceso de utilización de la vitamina A en las células (Delacoux, 1984; Menni, 1987).

F) Neuropatía.

Se han encontrado, en los pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica, fibras nerviosas atravesando las capas de la epidermis, hallazgo que no se observa en personas sanas. La observación de fibras nerviosas reactivas frente a la enolasa neuroespecífica ocurrió solo en 12 pacientes urémicos y no se halló en ninguno de los 15 controles (Stahle-Bäckdahl, 1990). No obstante dicho hallazgo era independiente de la presencia de prurito.

G) Psicosomático.

Se ha propuesto que factores psicológicos podrían explicar, al menos en parte, el aumento del prurito durante la inactividad forzada de la sesión de diálisis (Bencini, 1987).

Tratamientos.

Se han indicado diversos tratamientos, sin que ninguno parezca el ideal. Rivory y Maheut (1984) usaron la nicergolina (bloqueante alfa adrenérgico) basandose en un posible estado hiperalfa adrenérgico crónico en los pacientes con prurito crónico. La nicergolina se mostró eficaz en 8 de 8 pacientes con prurito intenso o insoportable.

Graf H, y cols (1979) obtuvieron una buena respuesta mediante la disminución de los niveles de magnesio en el concentrado de diálisis, sin embargo un estudio posterior (Carmichael 1988) no obtuvo resultados positivos. El carbón activado por vía oral (Pederson, 1980) y la colestiramina (Silverberg, 1977) han sido ensayados con éxito en algunos pacientes. También se ha usado la terfenadina (Russo, 1986) y el ketotifeno (Francos, 1991).

No obstante, de todos los tratamientos usados, el que se ha mostrado más efectivo es la fototerapia. Se han utilizado tanto rayos UVA (Manjon García, 1984) como los UVB (Gilchrest, 1979) que han demostrado mayor eficacia. Así, en un reciente estudio en el que se realiza un metaanálisis de los trabajos publicados sobre modalidades terapéuticas del prurito urémico, la fototerapia con rayos ultravioleta B se muestra como el tratamiento más eficaz (Tan, 1991).

Lesiones secundarias al rascado.

Además de las lesiones iniciales al rascado, eritema, folículos prominentes, excoriaciones e impetiginización secundaria, es, sin lugar a dudas, la liquenificación (Liquen simple crónico) la reacción secundaria al rascado más frecuente en los enfermos dializados. Liquen simple crónico es el término que se aplica al engrosamiento de la piel que resulta tras el rascado crónico. El rascado persistente engrosa a la epidermis y a la dermis papilar, provocando una lesión clínica liquenificada. Las lesiones nodulares que aparecen también tras el rascado crónico se denominan prurigo nodular y presentan hallazgos histopatológicos similares a los del liquen simple crónico, pero focales (Ackerman, 1978), y que se caracterizan por acantosis e hiperqueratosis localizadas (Lindley, 1989).

I.3.2. XEROSIS

Es una de las alteraciones cutáneas más frecuente y característica en los pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica (Bencini, 1985). Afecta entre un 50% (Velasco, 1987) y un 60 % de todos los pacientes (Gilchrest, 1980).

Se caracteriza por la presencia de una piel seca y escamosa generalizada que puede llegar, en algunos pacientes, a una descamación lamelar (Bencini, 1985). En ocasiones se asocia a queratosis pilar, relacionándose esta asociación con la gravedad de la insuficiencia renal (Gilchrest, 1980). La presencia de xerosis se asocia con la aparición de prurito (Bernhard, 1987; Young, 1973).

Aunque su causa es desconocida, es posible que este relacionada con una alteración funcional de las glándulas ecrinas (Cawley, 1961). También se ha implicado a un trastorno en el metabolismo de la vitamina A. En los pacientes urémicos, se han observado niveles plasmáticos elevados de vitamina A y de la proteína transportadora de retinol, así como aumento en el contenido cutáneo de vitamina A (Yatzidis, 1975). Sin embargo, otros autores (Delacoux, 1984), a pesar de hallar niveles elevados de retinol y de su proteína transportadora, cuando hacen microscopía electrónica de las lesiones cutáneas no observan cambios de hipervitaminosis A. Además, esos autores no encuentran diferencias en los niveles séricos de retinol entre los pacientes con y sin lesiones cutáneas. Tampoco se han podido relacionar los niveles de proteína transportadora de retinol con la presencia e intensidad de lesiones cutáneas (Menni, 1987). Se ha sugerido que puede que exista un cambio en los receptores cutáneos de la vitamina A o en su transporte, que reduzca su entrada al interior de las células (Bencini, 1985).

La xerosis también se ha achacado a la malabsorción y malnutrición que puede aparecer en los pacientes urémicos, ya que el estado ictiosiforme es parecido al que aparece en la malnutrición crónica o el que se asocia a tumores del aparato digestivo (Bencini, 1987).

Por último se ha postulado que la inmunodeficiencia presente en la uremia podría predisponer a estos pacientes al estado ictiosiforme (Bencini, 1987).

I.3.3. ONICOPATIAS

La aparición de anomalías ungueales en enfermos en hemodiálisis periódica es un hecho frecuente. Es común observar un enlentecimiento en el crecimiento ungueal (Leyden, 1972), aunque de difícil evaluación.

La onicodistrofia más característica es la denominada *uñas mitad y mitad* (*Half and half nail*). Bean (1963) fue quien primero prestó atención a la pigmentación marrón-rojiza de las uñas que aparecía en pacientes que sufrían trastornos renales. Está presente entre un 20% (Bencini, 1985), 43% (Daniel, 1975) y un 62% (Lubach, 1982) de los pacientes en hemodiálisis periódica y es un marcador bastante específico de enfermedad renal ya que sólo se halló en un paciente sin patología renal de una serie de 1500 consultas (Lindsay, 1967). Se caracterizan por una pigmentación roja, rosa o marrón de la porción distal del lecho ungueal, que está bien delimitada de la zona proximal, que muestra un color normal (Stewart, 1972). La longitud de la banda distal comparada con la totalidad de la uña varía entre 20-60% (Leyden, 1972). A la vitropresión no desaparece completamente. No se asocia a onicolisis ni a pigmentación cutánea generalizada (Stewart, 1972). Y, según Lubach y cols (1982), se afectan por igual tanto las uñas de los dedos de las manos como las de los pies.

La causa de las uñas mitad y mitad es desconocida, aunque desaparecen completamente después de 2-3 semanas de realizar un transplante renal (Lubach, 1982), por lo que se piensa que son inducidas por la uremia (Bencini, 1985). Una vez que

aparecen no se modifican con la diálisis (Baran, 1984). No se han encontrado diferencias significativas en los niveles séricos de urea, proteínas totales, albumina y enfermedades asociadas entre los pacientes con uñas mitad y mitad y los que no la presentan (Stewart, 1972). El estudio histológico ha demostrado gránulos de melanina en la capa basal del lecho ungueal (Stewart, 1972) y en la placa ungueal (Leyden, 1972). También se ha observado un aumento en el número de capilares del lecho ungueal y engrosamiento de sus paredes (Kint, 1974). No tiene tendencia a modificarse con el crecimiento de la uña (Leyden, 1972).

La aparición de hemorragias subungueales en astilla aparece, en ocasiones, en los pacientes en hemodiálisis periódica y se halló en cuatro pacientes de una serie de 20 que fueron seguidos durante dos años, aunque no se pudo relacionar con ninguna enfermedad de base (Bium, 1978). Se cree que es una patología frecuente y plurietiológica ya que se encontraron hemorragias subungueales en astilla en un 10.3% de pacientes hospitalizados por diferentes motivos (Kilpatrick, 1965).

Con menor frecuencia pueden aparecer uñas quebradizas, platoniquia (pérdida de la curvatura ungueal y ablandamiento) y coiloniquia (uñas concavas en cuchara). Entre las causas de uñas quebradizas están la anemia hipocrómica y las enfermedades crónicas como la insuficiencia renal crónica (Baran, 1984).

La ausencia de lúnula, que se observa frecuentemente en los pacientes hemodializados por insuficiencia renal crónica, se cree que es expresión de la anemia (Stewart, 1972; Velasco, 1987).

I.3.4. DERMATOSIS AMPOLLOSAS

I.3.4.1. PORFIRIA CUTANEA TARDA.

La porfiria cutánea tarda (PCT) es la forma más frecuente de porfiria en humanos, y su incidencia general se cifra en 1:25000 en Estados Unidos (Harber, 1984). Descrita en 1937 por primera vez (Waldenström, 1937), la porfiria cutánea tarda se debe a un trastorno de la biosíntesis hepática del heme. Se produce como consecuencia de un déficit de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (UPD) hepática, que da lugar a una sobreproducción de los precursores oxidados del heme, las porfirinas fotoactivas (Harlan, 1983). Se clasifica en esporádica, si la enzima solo es deficitaria en el hígado, y familiar que se hereda de forma autosómica dominante. En esta última, se distinguen una forma en la que sólo hay déficit de la enzima hepática (Elder, 1988), y otra en que la uroporfirinógeno decarboxilasa (UPD) es también deficiente en tejidos no hepáticos como los hematíes. El aumento del contenido de hierro en el hígado es el principal factor desencadenante tanto en la forma esporádica como en la familiar, siendo, en algunos pacientes, la exposición al alcohol, estrógenos, hexaclorobenceno, fenoles clorados o tetraclorodibenzo-p-dioxina la causa desencadenante de la sintomatología (Bickers, 1987).

Desde 1978, en que se publicaron los dos primeros casos de porfiria cutánea tarda en pacientes hemodializados (Poh-Fitzpatrick, 1978), se observa un aumento progresivo del número de pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica que desarrollan porfiria cutánea tarda. Debido a que el exceso de porfirinas no

se excretan en la orina y no se aclaran completamente por la diálisis, los niveles plasmáticos de porfirinas están muy elevados (Poh-Fitzpatrick,1978; Day,1981; Topi,1981) y como consecuencia la fotosensibilidad cutánea es más intensa que en los pacientes con porfiria cutánea tarda no sometidos a diálisis (Anderson,1990). Para algunos autores (García Parrilla,1980) la hemodiálisis actuaría como desencadenante en aquellos individuos con un déficit enzimático oculto. Dos hechos experimentales tratan de explicar la mayor incidencia de porfiria cutánea tarda en hemodializados. Por una parte, se ha demostrado que la insuficiencia renal crónica disminuye la actividad de la uroporfirinógeno decarboxilasa(UPD) y por otro lado, en ratas parcialmente nefrectomizadas, la inyección de aluminio produce una excreción urinaria de porfirinas similar a la de la porfiria cutánea tarda. Estos resultados implican que los factores precipitantes en la porfiria cutánea tarda incluyen tanto al aluminio como a la insuficiencia renal crónica, teniendo un efecto aditivo reversible en reducir la actividad de la UPD (Day,1981). Además, un mecanismo oxidativo, dependiente del hierro, inactiva la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa y su déficit reduce la decarboxilación del uroporfirinógeno a coproporfirinógeno (Anderson,1990).

Las porfirinas absorben la luz en una banda "banda de Soret" que se sitúa entre 400 y 410 nm . Cuando esta luz incide sobre la piel de estos pacientes, la absorben las moléculas de porfirinas, produciéndose un estado excitado con formación de radicales libres de oxígeno, en forma de peróxidos, que provocan el daño en las células (Callen, 1988). Otra hipótesis patógena propuesta es la activación del complemento por las porfirinas y la radiación, y este a su vez activaría a los mastocitos con liberación de proteinasas que inducirían el desarrollo de ampollas y fragilidad cutánea al facilitar la

separación dermoepidérmica (Varigos,1982).

Desde el punto de vista clínico, la porfiria cutánea tarda se caracteriza por ampollas y vesículas sobre todo en zonas sometidas a traumas repetidos. El paciente nota un aumento gradual de la fragilidad cutánea, habitualmente en el dorso de las manos y, a veces también en los pies. Los microtraumatismos dan también lugar a erosiones, que curan lentamente con cicatrices atróficas. Pueden aparecer numerosos quistes de milium sobre todo en los dedos de las manos. La fotosensibilidad causa empeoramiento de las lesiones en primavera y verano. La hipertriosis no virilizante es un signo útil de diagnóstico, siendo más marcada en pómulos y sienes, y a menudo es el signo de debut en mujeres con porfiria cutánea tarda (Bickers,1987) . Aunque su mecanismo fisiopatológico no se conoce con exactitud, se cree que puede deberse a un aumento de la sensibilidad de los folículos pilosebáceos a la acción de la dihidrotestosterona (Callen, 1988; Derksen, 1990). También puede aparecer hiperpigmentación sobre todo en zonas fotoexpuestas (Disler ,1982), que cuando alterna con hipopigmentación recuerda al melasma (Bickers,1987). Con menor frecuencia se observan melanosis difusas que recuerdan a la enfermedad de Addison (Keczkes,1976), o hiperpigmentación localizada en las manos (Held,1989). Las alteraciones producidas en los fibroblastos, se traducen en modificación de la síntesis de colágeno (Lim,1989), responsables del estado esclerodermiforme característico de los enfermos con porfiria cutánea tarda. La aparición de estos cambios esclerodermiformes suele ser mucho más rápida que en la PCT no asociada a hemodiálisis, y se han hallado a los pocos meses del diagnóstico de porfiria cutánea tarda en pacientes en hemodiálisis periódica (Topi,1981). Se relaciona con el aumento de la síntesis de colágeno que

induce la uroporfirina I (Varigos,1982) y con el posible papel de los mastocitos en su génesis (Torinuki,1989).

Se han descrito varias anomalías hepáticas en los pacientes con porfiria cutánea tarda. Algunos creen que, en raras ocasiones, la PCT es un marcador cutáneo de neoplasias internas ya que se han descrito su asociación a tumores hepáticos malignos (Keczkes,1976) y benignos (Callen,1988). La asociación con enfermedades hepáticas es muy común, fundamentalmente con las de origen etílico. Se ha estimado que dos tercios de los pacientes con porfiria cutánea tarda pueden desarrollar cirrosis hepática. También se ha descrito su asociación a distintos tipos de Lupus eritematoso (Callen,1988).

El estudio histológico de las ampollas pone de manifiesto ampollas subepidérmicas con preservación de las papilas dérmicas, lo que le confiere al fondo de la ampolla un aspecto festoneado (Herrero Mateu,1986). El infiltrado mononuclear es leve o nulo con disposición perivascular alrededor del plexo superficial, hay abundante material elastótico en la dermis superficial y a veces eritrocitos dentro de las ampollas (Ackerman,1978). Se observa un engrosamiento de las paredes de los capilares dérmicos por depósito de un material PAS positivo (Herrero Mateu,1986). La histología de las lesiones hiperpigmentadas muestra resultados dispares y no concluyentes (Held, 1989). Con la inmunofluorescencia directa se observan depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos (Bickers, 1987).

Los pacientes con porfiria cutánea tarda excretan grandes cantidades de porfirinas en la orina, y su medición es principal dato de diagnóstico y seguimiento (Callen, 1988), aunque en los pacientes en hemodiálisis este hallazgo no es útil (Harlan, 1983). La actividad plasmática de la uroporfirinógeno decarboxilasa suele estar disminuida en la mayoría de los casos, pero en ocasiones puede ser normal (Harlan, 1983; Held, 1989; Anderson, 1990). Aunque en todos los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis los niveles plasmáticos de porfirinas pueden ser altos (Seubert, 1985), en los que tienen una porfiria cutánea tarda habitualmente son extremadamente altos (Poh-Fitzpatrick, 1978; Seubert, 1985). El aumento de las isocoproporfinas en heces se considera diagnóstico de déficit de uroporfirinógeno decarboxilasa hepática (Elder, 1977). Los valores plasmáticos de porfirinas previos y posteriores a la hemodiálisis no muestran diferencias significativas (Day, 1980, 1981; Poh-Fitzpatrick, 1980; Gebril, 1990). Hay que ser cautos en el diagnóstico de PCT en pacientes con función renal alterada por haberse hallado una gran variabilidad en los niveles plasmáticos y grado de anomalía de las porfirinas en pacientes con insuficiencia renal crónica (Gebril, 1990).

El tratamiento de elección de la porfiria cutánea tarda son las flebotomías (Callen, 1988), que se han usado en pacientes hemodializados (Lichtenstein, 1981; Riccioni, 1987). Hoy no se aconseja su uso en la porfiria cutánea tarda de los enfermos con insuficiencia renal crónica porque la mayoría tienen una anemia importante (Harber, 1984; Enríquez de Salamanca, 1990). La administración de pequeñas dosis de cloroquina, como alternativa terapéutica (Bickers, 1987), es también inefectiva, al parecer por la falta de eliminación de la sangre de las porfirinas extraídas del hígado

por la cloroquina (Anderson,1990). Asimismo el uso de hemoperfusión no sirvió para disminuir los niveles de uroporfirinas en un paciente (McColl,1986),ya que estas circulan en su inmensa mayoría unidas a proteínas (Enríquez de Salamanca,1990). Se han propuesto la plasmaféresis (Disler,1982) y la desferroxamina (Praga,1987; Stockenhuber,1990). Recientemente (Anderson ,1990), el empleo de la eritropoyetina recombinante en el tratamiento de la PCT, produce una importante mejoría clínica con reducción de los niveles séricos de porfirinas. Para el hirsutismo asociado a la porfiria cutánea tarda se ha usado con éxito la espironolactona (Derksen ,1990).

Las prendas protectoras y la drástica reducción de la exposición a la luz solar son medidas que mejoran la sintomatología. Respecto a los fotoprotectores tópicos se deben usar pantallas de óxido de zinc y dióxido de titanio. No ha resultado útil la utilización de fotoprotectores sistémicos como los betacarotenos o la vitamina E (Enríquez de Salamanca,1990).

I.3.4.2. PSEUDOPORFIRIA CUTANEA TARDA

Las pseudoporfirias son un grupo de enfermedades ampollosas por fotosensibilidad que semejan a la porfiria cutánea tarda (Baker,1989), con una clínica e histología parecidas pero sin niveles de porfirinas elevados. Pueden aparecer asociadas al tratamiento con técnicas de diálisis o tras exposición a diferentes fármacos, exposición solar u otras fuentes artificiales de radiación ultravioleta.

I.3.4.2.1.DERMATOSIS AMPOLLOSA ASOCIADA A HEMODIALISIS

Algunos pacientes en hemodiálisis periódica desarrollan lesiones clínicas e histológicamente parecidas a la porfiria cutánea tarda, con ampollas subepidérmicas y erosiones en zonas fotoexpuestas, preferentemente en el dorso de las manos (Gilchrest,1975). Al no detectarse en estos pacientes niveles anormales de porfirina, este cuadro se denominó pseudoporfiria cutánea tarda (Korting,1975) o dermatosis ampollosa asociada a hemodialisis (Gilchrest,1975).

El número de casos de esta dermatosis ampollosa varía entre 6 de 500 pacientes (Brivet,1978) y 9 de 100 (Thivolet,1977).

En la mayoría de los casos los síntomas aparecen entre los 6 y los 24 meses después de iniciada la hemodiálisis (Herrero Mateu,1986). Se caracteriza por la aparición de ampollas en zonas fotoexpuestas, sobre todo en el dorso de las manos. Aumenta la fragilidad cutánea y las ampollas, cuando se rompen, dejan erosiones, cicatrices atróficas y pseudoquistes de milium (Thivolet,1977). Recientemente se ha descrito en la dermatosis ampollosa asociada a hemodialisis la presencia de ampollas en los pulpejos de los dedos (Shelley,1989) y de fotooncolisis bullosa (Guillaud,1990).

La histopatología muestra ampollas subepidérmicas con festoneado de las pápilas, escaso infiltrado, engrosamiento de las vénulas, mastocitos hipogranulados y con la inmunofluorescencia directa se ven depósitos perivenulares de inmunoglobulinas (Gilchrest,1975).

El estudio fotobiológico es normal (Gilchrest, 1975), o muestra una disminución de la mínima dosis de eritema (MED) a los rayos ultravioleta A (Anderson, 1985), aunque el paciente en que se realizó dicho estudio estaba tomando furosemida, medicamento que puede modificar el MED.

El mecanismo de formación de las ampollas en la dermatosis ampollosa de la hemodiálisis es desconocido (Matarredonda, 1985), aunque podría estar relacionado con fuerzas de fricción en trabajos manuales (Shelley, 1989). Posiblemente la caída en un 48% de la tensión subcutánea de oxígeno, que ocurre durante la hemodiálisis (Jensen, 1987), pueda ser importante para disminuir la adherencia dermo-epidérmica (Shelley, 1989). También se ha sugerido que los tubos de plástico u otros materiales empleados en el proceso de hemodiálisis liberarían alguna sustancia fotosensibilizadora, responsable de las lesiones ampollosas (Thivolet, 1977). La curación, que acompañó a la disminución del hierro sérico en dos pacientes, planteó el posible papel del hierro (Olmstead, 1981).

Su tratamiento se basa en la fotoprotección (Callen, 1988).

I.3.4.2.2. PSEUDOPORFIRIA CUTANEA TARDA POR FARMACOS

Se ha descrito la aparición de ampollas y fragilidad cutánea, similares a las de la porfiria cutánea tarda con niveles de porfirinas normales en pacientes expuestos a diversos tratamientos. Se ha asociado con la exposición a lámparas que emitan UVA

(Stenberg,1990) y tras exposición solar intensa (Poh-Fitzpatrick,1989). La lista de fármacos capaces de inducir un cuadro de pseudoporfiria aumenta continuamente y se han implicado al ácido nalidíxico (Birket,1969), naproxeno (Farr, 1985), furosemida (Burry,1976), bumetanida (Leitao, 1990), tetraciclina (Epstein, 1976) y clortalidona (Baker, 1989) medicamentos que se emplean ocasionalmente en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis periódica. En la pseudoporfiria cutánea tarda por fármacos no aparecen la hipertricosis, hiperpigmentación ni los cambios esclerodermiformes que se observan en la PCT (Baker,1989).

I.3.4.3.DERMATITIS HERPETIFORME

Hasta el momento actual, se ha descrito un solo caso de dermatitis herpetiforme en una paciente con insuficiencia renal crónica, por poliquistosis renal, en programa de hemodiálisis periódica (Joly,1987).

I.3.5. DERMATOSIS PERFORANTES ADQUIRIDAS.

Son un grupo de dermatosis que aparecen en pacientes con insuficiencia renal crónica y/o diabetes mellitus y que presentan como hallazgo histopatológico común la eliminación transepitelial de algunos componentes de la dermis (Patterson,1984). Bajo este concepto se engloban la colagenosis perforante reactiva, elastosis perforante serpiginosa, foliculitis perforante y la enfermedad de Kyrle (Rapini,1989). Aunque dichas enfermedades tienen diferencias clínicas e histológicas, en el contexto de la insuficiencia renal crónica o/y diabetes mellitus se

consideran diferentes patrones de lesiones dentro del espectro de la misma enfermedad (Patterson, 1989).

Clinicamente se caracterizan por pápulas hiperqueratósicas de 2-10 mm de diámetro, a menudo con un tapón hiperqueratósico central. El fenómeno de Köebner puede estar presente, y el intenso prurito y rascado pueden llevar a la coalescencia de las lesiones. Estas pápulas se localizan en las extremidades, sobre todo en las inferiores, aunque pueden también hallarse en el tronco o la cara (Rapini, 1989).

El estudio histopatológico muestra eliminación transepidérmica de fibras colágenas, elásticas o de ambas, junto a la presencia de material basófilo (Rapini, 1989; Asensio Sánchez, 1990). Las lesiones pueden estar centradas por un folículo piloso (García-Bravo, 1985; Rapini, 1989). Recientemente, se ha estudiado la composición del material basófilo que se elimina junto a las fibras de colágena y elásticas, y se ha detectado su origen nuclear (Zelger, 1991). Estos autores creen que la liberación de enzimas secundaria a la acumulación y desintegración de los polimorfonucleares puede representar un mecanismo importante de la eliminación transepidérmica.

El tratamiento es a menudo frustrante (Patterson, 1989; Rapini, 1989). Se han empleado tópicamente el ácido salicílico, ácido retinoico y PUVA.

1.2.5.1. ENFERMEDAD DE KYRLE.

Es una enfermedad rara de etiología desconocida (González Fernández, 1988). Se caracteriza por la aparición de una erupción asintomática de pápulas diseminadas de 1 a 8 mm, con centro queratósico. Tienen predilección por las superficies de extensión de las extremidades inferiores, aunque también puede afectar a las superiores, cabeza, cuello y tronco. Las lesiones pueden coalescer, y ,en ocasiones, presentar fenómeno de Köebner. Siempre se respetan las mucosas, palmas y plantas (McKee, 1989). Además de a la insuficiencia renal crónica, la enfermedad de Kyrle puede asociarse a la diabetes mellitus, insuficiencia hepática y cardíaca (Salomon, 1986).

Aunque en una serie de 200 pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódica la enfermedad de Kyrle se halló en 9 pacientes (Hood, 1982), en otra de 68 sólo se encontró en uno (Bencini, 1985). La frecuencia y severidad de la enfermedad aumenta con la edad y con la duración de la diálisis (Hood, 1982). El estudio histológico pone en evidencia un tapón queratósico que rellena una invaginación epidérmica (González Fernández, 1988). Este tapón, tiene paraqueratosis y restos celulares basófilos sin tejido elástico. En dermis, hay a menudo, un infiltrado granulomatoso junto a los restos de material queratinizado . En casos más avanzados, se incorporan los restos basófilos queratinizados que alcanzan la epidermis y se eliminan al exterior (McKee, 1989).

Su etiopatogenia es desconocida. Se ha sugerido que las lesiones se desarrollan como consecuencia de una queratinización rápida y anormal de todas las capas epidé-

micas. Estos cambios se asocian a una destrucción de la membrana basal que permite el paso de restos queratinizados a la dermis (McKee, 1989). En pacientes con insuficiencia renal crónica se cree que las anomalías de la vía Calcio-Vitamina D-Parathormona permitiría el acúmulo de restos de queratina característicos de la enfermedad de Kyrle (Brand, 1981).

1.2.5.2.FOLICULITIS PERFORANTE.

Es una dermatosis habitualmente asintomática, que recuerda a la enfermedad de Kyrle. Es la dermatosis perforante más frecuente en pacientes hemodializados (Hurwitz, 1982; White, 1982; López Correcher, 1986; Rapini, 1989). Afecta al 10% de los pacientes (Hurwitz, 1982). Se caracteriza por el desarrollo de pápulas foliculares eritematosas de 2 a 8 mm, con un pequeño centro queratósico que se localizan principalmente en las extremidades, con predilección por las zonas pilosas de los brazos, antebrazos y muslos. A diferencia de la enfermedad de Kyrle, la aparición del fenómeno de Köebner no es frecuente (McKee, 1989).

Los hallazgos histopatológicos consisten en folículos pilosos dilatados que contienen queratina orto y paraqueratósica, restos necróticos basófilos, y un pelo rizado. Una imagen típica es la ruptura de la pared lateral del folículo en uno o varios puntos. Los componentes de la dermis adyacente degenerada, incluyendo fibras colágenas y elásticas, pueden penetrar en el folículo perforado. La epidermis circundante puede mostrar hiperplasia pseudocarcinomatosa. Cada lesión sigue la evolución histopatológica siguiente: inicialmente hay una pústula folicular que tras pasar por el

estadio de foliculitis adquiere aspecto de prurigo nodular (Hurwitz, 1985).

Aunque la etiopatogenia es desconocida, la observación frecuente de un pelo rizado dentro del folículo dilatado, asociada a menudo con la ruptura del epitelio, y la presencia ocasional de fragmentos pilosos en la dermis, sugieren que la ruptura mecánica del epitelio folicular por el pelo es la causa de la foliculitis perforante (McKee, 1989). Otros proponen a la disqueratosis como causante de la perforación (Combemale, 1990).

1.2.5.3. COLAGENOSIS PERFORANTE REACTIVA.

Es una enfermedad muy rara de etiología desconocida en la que los pacientes muestran una respuesta cutánea exagerada a pequeños traumas eliminando colágeno a través de la epidermis. La variante no asociada a otras enfermedades, se cree que es hereditaria, habiéndose descrito formas autosómicas recesivas y dominantes, aunque también hay casos esporádicos (McKee, 1989).

La colagenosis perforante reactiva se ha descrito asociada a insuficiencia renal crónica y /o diabetes mellitus (Poliak, 1982) e insuficiencia renal terminal y Sida (Bank, 1989).

Después de un pequeño trauma, como rascado o picadura de insecto, aparecen pápulas rosadas de 1 a 2 mm de diámetro que crecen, se umbilican y después de unas cuatro semanas, crecen hasta alcanzar un diámetro entre 5 y 10 mm. La zona

umbilicada contiene restos queratinizados, es muy adherente y sangra al eliminarla (Mehregan,1967). Las lesiones se desarrollan después de trauma leve (Bovenmyer,1970) y si se hacen heridas profundas, éstas cicatrizan normalmente (Fretzin,1980). El fenómeno de Köebner es positivo. Habitualmente se observan lesiones en distintos estadios evolutivos (Weiner,1970) en extremidades y cara, aunque también puede afectarse el tronco.

En la histología de las lesiones recientes no umbilicadas hay un engrosamiento de la dermis papilar que contiene colágeno basófilo degenerado. La epidermis suprayacente está atrófica y en su parte central hay una capa fina de material paraqueratósico con acantosis en los márgenes (McKee,1989). En las lesiones plenamente establecidas el tapón central está compuesto de restos paraqueratósicos, colágeno degenerado y células inflamatorias (Weiner,1970). La epidermis subyacente al tapón, está muy adelgazada y es atravesada por numerosas fibras colágenas orientadas verticalmente. No se observan fibras elásticas dentro del material eliminado. La epidermis adyacente es acantósica e hiperqueratósica. En la dermis superficial hay un infiltrado linfocitario.

El estudio ultraestructural pone de manifiesto una fibras de colágeno intactas que muestran periodicidad normal (Fretzin,1980). Tampoco se han hallado anomalías en el colágeno mediante técnicas de inmunohistoquímica (Millard,1986).

I.3.5.4. ELASTOSIS PERFORANTE SERPIGINOSA.

Es una dermatosis rara con eliminación transepidérmica de tejido elástico anormal. Más frecuente en hombres, relación 4:1, suele aparecer en la segunda década de la vida. La lesión primaria es una pápula queratósica de 2-5 mm de diámetro con un tapón adherente (McKee, 1989). Dichas lesiones se agrupan en un patrón serpiginoso o arqueado, aunque a veces están dispersas. La localización más común es en la nuca aunque también puede también afectar las extremidades, cara y abdomen. Suelen ser asintomáticas.

En una alta proporción de los casos se asocia a síndrome de Down (Bosch, 1988), síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan, pseudoxantoma elástico, acrogeria y síndrome de Rothmund-Thomson (McKee, 1989). También se ha descrito en un paciente con insuficiencia renal crónica (Scharroth, 1986).

El estudio histopatológico de las lesiones bien desarrolladas pone de manifiesto un aumento del tejido elástico en la dermis reticular y papilar, con engrosamiento de la fibras verticales de la dermis papilar que atraviesan la epidermis a través de un canal (Bosch, 1988). El contenido de este canal está constituido por una masa basófila de células epidérmicas degeneradas, restos inflamatorios y numerosas fibras elásticas. La epidermis adyacente es acantótica y puede haber hiperplasia pseudocarcinomatosa (McKee, 1989).

I.3.6. ENVEJECIMIENTO CUTANEO

El envejecimiento cutáneo precoz consiste en un desarrollo anticipado de los cambios involutivos fisiológicos que acontecen en la piel con la edad (Giménez Arnau, 1990). Los cambios cutáneos asociados con el proceso de envejecimiento son diseminados y extensos. Afectan a la epidermis, dermis, anejos, tejido subcutáneo y al funcionamiento fisiológico integrado de la piel (Balin, 1989).

Propiedades biomecánicas y contenido hidrolipídico de la piel.

Las propiedades biomecánicas de la piel son la resultante de numerosos factores que influyen en las estructuras dérmicas y epidérmicas como son la hidratación del estrato córneo, la integridad de las fibras elásticas y colágenas, y la cantidad y calidad de la sustancia fundamental de la dermis (Pierard, 1989). En años recientes, se ha prestado atención a la importancia de los lípidos cutáneos para la cohesión celular y el proceso de descamación (Elias, 1983). Los lípidos intercelulares del estrato córneo sirven para: barrera frente a la pérdida transcutánea de agua, imbibir agua en la piel, barrera selectiva interna, prevenir la entrada de xenobióticos y formar parte del proceso fisiológico de la descamación (Schürer, 1991). Histológicamente, se ha observado en la piel urémica atrofia epidérmica (Gilchrest, 1980) y atrofia de las glándulas sudoríparas ecrinas, pero no hay estudios previos sobre los lípidos epidérmicos en esos pacientes.

En un estudio de la hidratación del estrato córneo en pacientes sometidos a hemodiálisis periódica se han encontrado unos niveles más bajos en los pacientes con prurito (Stähle-Bäckdahl, 1988).

Los pacientes afectos de insuficiencia renal crónica grave presentan una retención de líquidos con un aumento de peso, que se reduce tras la sesión de hemodiálisis. Durante la sesión de hemodiálisis no solo se depura la sangre, sino que se corrige el contenido hídrico para devolver al paciente su peso seco (Berardesca, 1989).

El contenido hídrico de la dermis también puede influenciar la distensibilidad de la piel. Así en pacientes hemodializados con más de 60 años se ha constatado una disminución significativa de la distensibilidad cutánea con respecto a un grupo control. En los ancianos la dermis está menos hidratada y por tanto su contenido hídrico es más influenciado por las variaciones inducidas por el acumulo de líquido (Berardesca, 1989). Estos autores han observado que la deshidratación dérmica inducida durante la sesión de hemodiálisis produce la aparición de una distensibilidad similar a la del grupo control.

El envejecimiento cutáneo clínicamente se caracteriza por la aparición de sequedad, arrugas, elastosis, efélides, léntigos, queratosis actínicas, telangiectasias, púrpura y cáncer cutáneo (Taylor, 1990). En un estudio sobre más de 20000 personas se apreció que la exposición solar a lo largo de toda la vida estaba también positivamente asociada con xerosis, queratosis seborreicas, rosacea, arañas vasculares

y telangiectasias (Engel, 1988).

Se ha estimado que el fotoenvejecimiento es el causante del 90% de los problemas cosméticos cutáneos asociados con la edad, aunque los datos disponibles no permiten una relación específica proporcionada entre la edad real y el fotoenvejecimiento (Taylor, 1990).

El envejecimiento cutáneo es el hallazgo más característico en una serie de pacientes hemodializados por insuficiencia renal crónica (Altmeyer, 1982), manifestándose principalmente por elastosis. Su incidencia se relacionaba con los años de hemodiálisis. También existía una correlación, en dicha serie, entre el tiempo en diálisis y el grado de pigmentación de la piel. La aparición de contracturas de Dupuytren y síndrome del túnel carpiano junto a la elastosis, implican alteraciones sistémicas del metabolismo del colágeno en los pacientes en hemodiálisis de larga duración (más de 8 años)(Altmeyer, 1982).

La presencia de lesiones precancerosas y cancerosas es del 4,5%, inferior a la observada en pacientes trasplantados (Bencini, 1985).

En otro estudio realizado en Australia sobre 79 pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica, se encontró mayor daño actínico en comparación con un grupo control apareado por edad y sexo con diferencias estadísticamente significativas, siendo ésta diferencia más pronunciada entre los pacientes de 35 a 64 años (Anderson, 1988).

Habitualmente el envejecimiento cutáneo está determinado por la edad y precipitado por la exposición al sol, sobre todo en personas con fototipos bajos, en los que aumenta el riesgo relativo de cáncer cutáneo (Taylor, 1990). Además, en los pacientes en hemodiálisis periódica, se ha encontrado una alteración precoz de los vasos dérmicos, similar a la observada en los coronarios (Gilchrest, 1980), que también estaría implicada en el envejecimiento cutáneo precoz que se produce en estos pacientes.

Al margen de los aspectos cosméticos que determina el envejecimiento cutáneo, aparecen una serie de tumores cutáneos, unos benignos como acrocordones, angiomas seniles, queratosis seborreicas, léntigos e hiperplasia sebácea presentes en muchos individuos de más de 65 años (Gilchrest, 1987), así como un aumento en la incidencia de queratomas actínicos, carcinomas espinocelulares y epitelomas basocelulares (Bencini, 1985). Aunque hay estudios sobre el aumento de la incidencia de neoplasias malignas en pacientes en hemodiálisis periódica, en ellos se excluyen los tumores cutáneos (Lindler, 1981; Robles, 1990).

La aparición de arrugas es un fenómeno que se observa comunmente en las personas de edad, y se cree que es debida al descenso progresivo del colágeno soluble frente al insoluble y a la disminución progresiva del contenido de mucopolisacaridos, especialmente de ácido hialurónico (Gilchrest, 1987). La causa de esos cambios estructurales es desconocida, aunque se ha relacionado con el viento, la exposición solar, proceso de envejecimiento y exposición al tabaco (Daniell, 1971). En una serie previa (Altmeyer, 1982) se detectaron en el 100% de los pacientes que llevaban más de 8 años en diálisis.

La púrpura senil o púrpura de Bateman es frecuente en la piel expuesta de los ancianos. Las lesiones suelen aparecer en el dorso de las manos y antebrazos. La piel es delgada y muestra arrugas finas. Junto a ello hay maculas purpúricas que pueden ser pequeñas o grandes (Brodin, 1987). En el estudio histopatológico hay engrosamiento y rigidez de las paredes de los vasos dérmicos que determina una menor resistencia a pequeños traumas lo que ocasiona la púrpura senil (Gilchrest, 1987). Asimismo, se observa una atrofia dermoepidérmica (Bonnetblanc, 1991).

Elastoidosis senil a quistes y comedones. En los pacientes ancianos es frecuente la aparición de hiperplasia de glándulas sebáceas de etiología desconocida (Kumar, 1987). Los comedones seniles se creía que se desarrollaban en áreas de degeneración elastótica solar (Favre, 1951), sin embargo en un estudio posterior no se encuentra relación entre el grado de elastosis solar y la presencia de comedones seniles (Kumar, 1987). Se ha descrito la asociación de los comedones periorbitarios con la presencia de patología renal (Agius, 1961), atribuyéndose a los cambios endocrinometabólicos el papel de inductores de la formación de comedones.

Léntigos seniles. La exposición repetida al sol a lo largo de la vida provoca, entre otras, la respuesta de los melanocitos de la epidermis que originan léntigos solares o seniles que son máculas pigmentadas circunscritas únicas o múltiples, inducidas por fuentes naturales o artificiales de radiación ultravioleta (Pathak, 1987). Consisten en la proliferación benigna de melanocitos intraepidérmicos dentro de las crestas interpapilares. Habitualmente aparecen como máculas pigmentadas circunscritas en las

zonas expuestas. Su superficie puede ser levemente escamosa o más intensamente si se asocia con atrofia y telangiectasias en piel dañada por la exposición solar. La mayoría tienen menos de 5 mm de diámetro, aunque pueden crecer o coalescer (Rhodes, 1987).

I.3.7. OTRAS ALTERACIONES CUTANEAS EN HEMODIALIZADOS

I.3.7.1. CALCIFICACIONES CUTANEAS Y SINDROME DE GANGRENA UREMICA

La calcificación tisular es un proceso derivado de la precipitación o depósito de sales cálcicas insolubles en los tejidos. Cuando estos depósitos aparecen en la piel se denominan calcinosis cutis.

Su etiología es muy variada y se dividen en idiopáticas y secundarias. Las secundarias a su vez pueden ser distróficas, en las que existe un daño hístico previo, y metastásicas, que responden a una alteración del metabolismo fosfocálcico.

En la insuficiencia renal crónica se observa calcinosis cutánea metastásica en el 1.2 por 100 de los enfermos (Kuzela, 1977).

La aparición de un síndrome de calcificación progresiva de vasos y de tejidos blandos con necrosis isquémica de la piel se conoce con el nombre de calcifilaxis (Seley, 1964). Para que se desarrolle calcifilaxis se requiere sensibilización previa o un medio químico apropiado que es proporcionado por diferentes factores como la

parathormona, las sales de fosfato y calcio, la vitamina D y la azoemia (Asensio Sánchez, 1990). Recientemente se ha sugerido que una disminución en los niveles de proteína C funcionante puede ser un elemento importante en la patogénesis de la calcifilaxis (Mehta, 1990).

La mayoría de las calcificaciones cutáneas metastásicas se presentan clínicamente como nódulos, pápulas o placas, de consistencia dura, cubiertas por piel normal, eritematoviolácea o hiperpigmentada (Posey, 1967). A veces se rompen las lesiones eliminando los depósitos. En ocasiones evolucionan hacia la necrosis tisular (Laurent, 1987; Asensio Sánchez, 1990; Toda, 1991). Un dolor lancinante es un síntoma de presentación frecuente (Mehta, 1990). Recientemente se ha propuesto el nombre de síndrome de la gangrena urémica para las lesiones de gangrena cutánea y calcinosis vascular que aparecen en algunos pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario (Török, 1991).

En el estudio histológico se aprecian depósitos basófilos en la dermis o hipodermis, rodeados de granulomas con células multinucleadas que con la tinción de Von Kossa se tiñen de negro (Lever, 1983). En los vasos se observa intensa calcificación de sus paredes (Török, 1991). Dicha calcificación suele estar localizada en la media (Toda, 1991). Se ha observado la eliminación transepidérmica de los depósitos cálcicos (Patterson, 1984). Los estudios cristalográficos, con microscopía de luz polarizada y con difracción de rayos-X, realizados en tres pacientes demostraron que los depósitos eran de oxalato cálcico (Reginato, 1986).

Los tratamientos empleados incluyen los quelantes del fósforo para disminuir sus niveles ,la propia hemodiálisis (Almagro,1986) y la paratiroidectomía subtotal (Török, 1990).

I.3.7.2.HIDRADENITIS ECRINA INFECCIOSA

Se ha descrito un paciente en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica que desarrolló lesiones de hidradenitis neutrofilica en las que crecieron Serratias (Moreno,1985).

I.3.7.3. PSEUDOXANTOMA ELASTICO

La aparición de pseudoxantoma elástico perforante en un paciente en hemodiálisis por insuficiencia renal crónica se ha descrito sólo en una ocasión (Nickoloff,1985).

I.3.7.4. DISCROMIAS

La presencia de hiperpigmentación difusa, acentuada en áreas expuestas, es característica de los pacientes urémicos. La melanogénesis se incrementa en la epidermis como resultado del aumento de los niveles de la beta-MSH, que no se dializa y no se excreta normalmente en la uremia (Velasco,1987) . El tono grisáceo que se observa en los pacientes urémicos se atribuye a la retención de carotenos, urocromos y lipocromos, así como a la relativa falta de tonos rojos en los pacientes con anemia

severa. La hiperpigmentación lineal que a veces se observa, es debida al rascado (Gilchrest, 1987). En una serie previa se observaron, además del cambio homogéneo de color, una hiper o hiperpigmentación reticular en el 34.8% en los pacientes en diálisis de menos de 3 años de evolución ,y en el 62% de los pacientes que llevaban más de 8 años en diálisis (Altmeyer, 1982).

I.3.7.5. XEROSTOMIA

Es la manifestación oral más frecuente, y probablemente sea debida a la respiración bucal o a la deshidratación que tienen la mayoría de los pacientes. Raramente puede aparecer una estomatitis que responde rápido a la diálisis y que parece deberse a una quemadura química por amoniaco por la descomposición de la urea de la saliva (Gilchrest, 1987).

I.3.7.6. ALOPECIA

Durante la hemodiálisis la alopecia puede instaurarse en los primeros meses en forma de efluvio telógeno debida a la heparina (Velasco, 1987). No obstante también se ha demostrado alopecia debida a hipervitaminosis A que remitió tras suspender el aporte de dicha vitamina (Smunes, 1979).

I.3.7.7. PSORIASIS

Durante la década de los setenta hubo cierta controversia sobre la influencia de la hemodiálisis sobre el psoriasis. Así algunos autores observaron la mejoría de las lesiones de psoriasis con la diálisis, e incluso se propuso la diálisis peritoneal para su tratamiento (Twardowski, 1978). Sin embargo otros autores describieron la aparición de psoriasis tras el inicio del tratamiento sustitutivo con hemodiálisis (Peserico, 1979).

I.3.7.8. DERMATITIS POR NIQUEL

La administración parenteral de una solución que contenía níquel en una paciente hemodializada dió lugar a la aparición de un eczema generalizado, siendo positivas las pruebas epicutáneas para el sulfato de níquel, y desapareciendo la sintomatología cuando se eliminó la solución que contenía níquel (Olerud, 1984). Ese caso parece ser esporádico, ya que no se han comunicado más, y en un estudio reciente para evaluar la existencia de hipersensibilidad retardada en hemodializados no ha encontrado resultados positivos (Rollino, 1991).

I.3.7.9. PSEUDOSARCOMA DE KAPOSI

El sarcoma de Kaposi y el pseudosarcoma de Kaposi son enfermedades angiomasas que muestran ciertas características clínicas e histológicas. Ambas pueden presentar nódulos hemorrágicos en las extremidades y tener intensa proliferación vascular. Sin embargo difieren en su comportamiento biológico, ya que el sarcoma de

Kaposi es una neoplasia multifocal de bajo grado de malignidad mientras que el pseudosarcoma de Kaposi es un proceso reactivo autolimitado relacionado con malformaciones arteriovenosas.

El pseudosarcoma de Kaposi se ha descrito en pacientes con insuficiencia venosa crónica, malformaciones arteriovenosas congénitas, cambios paralíticos, síndrome de Klippel-Trenaunay y después de hacer shunt arteriovenosos para hemodiálisis (Headley, 1980; Landthaler, 1989).

Se cree que el flujo sanguíneo retrógrado, el aumento de la presión venosa y capilar junto al edema pueden estimular la proliferación de capilares y fibroblastos (Landthaler, 1989).

I.3.7.10. SINDROME DEL TUNEL CARPIANO

Aunque la aparición del síndrome del tunel carpiano en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis es frecuente y se presenta en un 12% de los pacientes (Spertini, 1984), las formas ulceromutilantes son raras (Adoue, 1984). Se ha descrito un paciente en hemodiálisis periódica que presentó síndrome del tunel carpiano con úlceras tórpidas, periungueales y palmares, diseminadas por el territorio sensitivo del nervio mediano y que resultaron rebeldes a todos los tratamientos (Adoue, 1984). El síndrome del tunel carpiano es, en la mayoría de los casos, resultado de la amilodosis sistémica (Spertini, 1984).

I.3.7.11. POROQUERATOSIS

Recientemente (Nakazawa, 1991) se ha descrito un caso de poroqueratosis desarrollada en la cara ventral del antebrazo cerca del acceso vascular para la hemodiálisis.

I.3.7.12. NECROSIS CUTANEA POR HEPARINA

La necrosis cutánea asociada con el uso de anticoagulantes orales se observa ocasionalmente, siendo más raro el observarla tras terapia con heparina (Isaacs, 1982). Se ha descrito la aparición de necrosis cutánea tras el uso de heparina intravenosa en un paciente en hemodiálisis periódica. En ese caso se ha implicando a un posible defecto adquirido de antitrombina III como mecanismo desencadenante (Humphries, 1991).

II. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Conocemos que los individuos sometidos a programa de hemodiálisis periódica, independientemente de las causas que motivaron al insuficiencia renal, padecen una serie de manifestaciones cutáneas que, sin ser exclusivas, son mucho más frecuentes en ellos. Estas dermatosis son de intensidad variable, aún en individuos con los que se está empleando una técnica de diálisis similar, y molestan, preocupan o, a veces, desfiguran al individuo.

En el Hospital Universitario de Granada disponemos de una Unidad de diálisis que nos permite seguir de cerca a estos pacientes.

Hemos realizado un estudio trasversal con los siguientes objetivos:

1. Conocer las enfermedades cutáneas que padecen los pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica.
2. Establecer posibles factores que motivan estas enfermedades. Para lo que realizamos un análisis estadístico para evaluar las relaciones entre los parámetros clínicos, de laboratorio y otros propios de la técnica de diálisis.

III. MATERIAL Y METODOS

Para desarrollar nuestro trabajo y alcanzar los objetivos marcados, realizamos un estudio de los 114 pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a tratamiento sustitutivo con distintos programas de hemodiálisis periódica, en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Granada.

A todos ellos les aplicamos un protocolo (*addendum*) de recogida de datos, previo consentimiento, mientras estaban siendo dializados. Examinamos toda la superficie cutánea con luz natural adecuada y realizamos biopsias de las lesiones cuyo diagnóstico lo necesitaba. Las biopsias se procesaron en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Granada.

Los datos bioquímicos y hormonales fueron procesados en el Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Granada y los estudios de porfirinas en la Catedra de Medicina Legal de la Universidad de Granada.

Se aplicó un análisis estadístico para establecer las relaciones entre los diferentes criterios clínicos, bioquímicos y hormonales en los pacientes estudiados.

Previo a la elaboración del protocolo de recogida de datos y planteamiento de la hipótesis y objetivos realizamos una minuciosa búsqueda bibliográfica con el propósito de revisar los estudios publicados sobre las manifestaciones cutáneas en enfermos hemodializados por insuficiencia renal crónica (González de Zarate Apiñañiz, 1990).

La identificación de datos incluye una búsqueda bibliográfica de una parte del archivo particular de los directores y del autor, y de otra mediante una búsqueda informatizada realizada en el Medline (Años 1983-1991) utilizando como encabezamientos "hemodial;sis, kidney failure, skin diseases, skin manifestations" y como idiomas el español, inglés, francés, alemán e italiano. Seleccionamos aproximadamente 350 artículos, libros y capítulos para análisis, de los que una vez revisados (extracción de datos) seleccionamos 252 artículos como los más representativos .

III.1. ESTUDIO CLINICO

Según el protocolo establecido para la recogida de datos, obtenemos información por la exploración clínica y con ayuda instrumental.

III.1.1. FOTOTIPO

Para evaluar el fototipo utilizamos la clasificación de trabajo de Fitzpatrick (1975) modificada por Pathak y cols (1987), que se basa en el eritema y reacción de bronceado a las primeras exposiciones a tres dosis de eritema mínimo. De este modo se distinguen los siguientes fototipos:

Tipo I. Siempre se quema. Nunca se broncea.

Tipo II. Se quema con facilidad. Se broncea mínima mente.

Tipo III. Se quema moderadamente. Se broncea ligeramente.

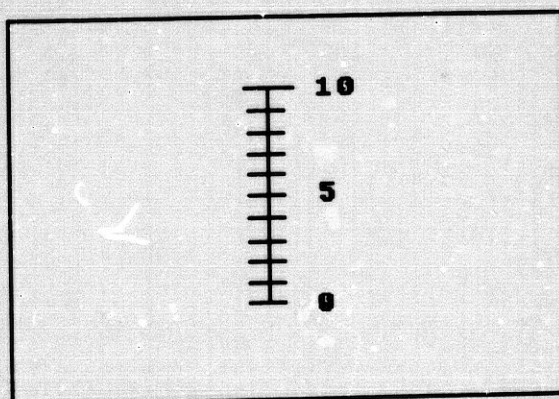
Tipo IV. Se quema poco. Se broncea con facilidad.

Tipo V. Se quema rara vez. Se broncea intensamente.

Tipo VI. No se queman nunca. Su piel de zonas cubiertas es negra.

III.1.2. PRURITO

El prurito es un síntoma definido como una forma leve de dolor; por ello la valoración es muy subjetiva y hay que recurrir a la autoevaluación. Empleamos la escala analógico-visual similar a la empleada para el dolor, y que ya ha sido utilizada por otros autores (Blachley, 1985). En la sesión de diálisis se le dá al paciente un folio donde está representada la gráfica siguiente:



indicándole al paciente que valore la intensidad del prurito de forma que 0 representaría la ausencia del mismo y 10 sería un prurito irresistible. En base a esta escala hacemos tres categorías de intensidad del prurito: leve (1 a 4), moderado (5 a 8) y severo (9 o

10) como ha sido previamente usado por otros autores (Gupta, 1989) .

III.1.3. XEROSIS CUTANEA

La intensidad de la xerosis ha sido evaluada en leve, moderada y grave a partir de una escala de seis puntos usada anteriormente (Rogers, 1989).

0: Piel normal sin signos de sequedad.

Leve (1,2). 1: Apariencia "empolvada" o con alguna escama diminuta. 2: Aspecto "empolvado" difuso o presencia de numerosas partículas de pequeñas escamas.

Moderada (3,4). 3: Escamas definidas (habitualmente circulares). 4: Escamas bien definidas con bordes elevados.

Grave (5,6). 5: Grandes placas escamosas con aumento de la elevación de los bordes y pequeñas fisuras entre las placas. 6: Placas escamosas con gran elevación de los bordes y fisuras profundas eritematosas entre las placas.

III.1.4. ARRUGAS

Para valorar la intensidad de las arrugas se observaron las zonas de los cantos externos oculares, utilizando la escala de Daniell para su graduación (Daniell, 1971).

Grado I. Esencialmente sin arrugas. Puede haber de dos a tres arrugas poco profundas de menos de 1.5 cm de largo en cada zona periorbitaria externa.

Grado II. Algunas arrugas, cada una puede tener 3 cm de largo. El número de arrugas significativas a cada lado puede estar entre 2 y 6.

Grado III. Varias arrugas prominentes a cada lado, de 3 a 4 cm de largo. Puede haber muchas arrugas pequeñas también. Puede verse un aumento de arrugas en la frente, pero pocas arrugas en los pómulos.

Grado IV. Las arrugas se extienden desde el canto externo del ojo 5 cm o más hacia arriba y abajo. Si las arrugas son de profundidad inusual deben tener 4 cm de largo. Las arrugas se extienden sobre los pómulos (cresta zigomática). Los hombres con ese grado presentan con frecuencia arrugas prominentes en la frente y en la nuca.

Grado V. Las arrugas se extienden desde el canto externo sobre los pómulos y frente siendo prominentes.

Grado VI. Presencia de profundas arrugas en casi toda la cara.

III.1.5. HIPERPIGMENTACIONES

Solo hemos considerado como hiperpigmentación la que se desvie del tono grisáceo que es común a los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada.

III.1.6. TECNICAS INSTRUMENTALES

Empleamos técnicas instrumentales para medir el contenido hídrico de la capa córnea (CACC) y el contenido de sebo de la superficie cutánea (CLSC).

La hidratación del estrato córneo se ha investigado con el Corneometer CM 820 PC (Schwartzhaupt, Medizintechnik GmbH 5000, Köln 30, Alemania) mediante un método de capacitancia basado en las diferentes constantes dieléctricas del agua y otras sustancias. La superficie del transductor capta cambios en las constantes dieléctricas del material con el que está en contacto. En la piel, el agua tiene la constante dieléctrica más alta y un aumento en el contenido acuoso aumentará la capacitancia del Corneometer. Los valores se muestran en una pantalla digital en unidades arbitrarias (AU). Los valores altos reflejan altos niveles de contenido hídrico (Stähle-Bäckdahl, 1988). Realizamos tres mediciones en la glabella, y en ambas sienes, obteniendo la media de las tres.

El contenido de sebo se ha analizado con el Sebumeter SM 810 PC (Schwartzhaupt, Medizintechnik GmbH 5000, Köln 30, Alemania) mediante fotometría en cinta plástica especial con reflectometría indirecta, según descripciones previas (Schäfer, 1970). Para ello, se aplicaba en todos los pacientes la cinta de contacto en el punto glabellar a la hora de haber limpiado la superficie cutánea con alcohol de 70 grados. En esencia, tras la aplicación de una cinta plástica durante 30 segundos sobre la superficie cutánea el aparato realiza la medición automática según las variaciones de transmisión de la luz a través de dicha cinta. Los resultados son evaluados por un

microprocesador y expresados en microgramos por centímetro cuadrado. Se considera normal entre 99 y 220. Las condiciones de medida fueron similares en todos los pacientes: a mitad de la sesión de hemodiálisis, con temperatura ambiente de 23-28 grados centígrados, y con una humedad entre 45-60% .

III.2. TECNICAS HISTOLOGICAS

Sólo fué preciso confirmación histológica en 20 pacientes. En los demas la evidencia clínica nos aconsejó no realizar biopsia.

Tallado y procesado según la técnica habitual, en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Granada (fijación en formol al 10%, inclusión en parafina, cortes de 5 micras y tinción con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y Orceña). También realizamos técnicas de inmunofluorescencia directa en los casos de dermatosis ampollosa asociada a hemodiálisis y en el caso de penfigoide ampoloso.

Todas las preparaciones fueron examinadas en un microscopio NIKON HFX-

IIA.

III.3. TECNICAS DE DIALISIS

III.3.1. SELECCION DE LA MEMBRANA

La selección de la membrana se realiza en base a los siguientes criterios:

- * Tiempo en diálisis
- * Tolerancia a la diálisis
- * Sintomas debidos a las moléculas medias
- * Tensión arterial
- * Fosforemia

III.3.2. CARACTERISTICAS DE LAS MEMBRANAS

Composición	Superficie (m ²)	Tipo	Cr Creatinina (ml/minuto)	Cr Vit B ¹²
Cuprofán	1.3-1.8	Capilar	162-174	48-72
Polimetacrilato	1.2	Capilar	147	62
Polisulfona	1-1.8	Capilar	150-175	47-76
Acrilonitrilo	1	Placa	130	65

III.3.3. CARACTERISTICAS DEL LIQUIDO DE DIALISIS

El líquido con acetato una tiene la siguiente concentración electrolítica en mEq/l:

Na^+ 138, Ca^{++} 3.5, Mg^{++} 1.5, K^+ 1.5, Cl^- 109.5, Acet 35 y Dextrosa 1 g/l.

El líquido de hemodiálisis con bicarbonato tiene los siguientes valores electrolíticos en mEq/l:

Na^+ 139, Ca^{++} 3.5, Mg^{++} 1, K^+ 1.5, Cl^- 106, HCO_3^- 39, CH_3COO^- 4 y Glucosa 1.5 g/l.

III.4. TECNICAS DE ENSAYO

Hemograma completo mediante autoanalizador SMA 12/60 Technicon España.

Calcio total en suero. Se determinó mediante el método Complejo-fluorométrico (Hill, 1965). El complejo formado por la calceína, un derivado de la fluoresceína, y el calcio es fluorescente. Posteriormente se titula con EDTA, un quelante del calcio, hasta el nivel mínimo de fluorescencia inherente a la calceína. El equipo utilizado es el *Calcímetro Corning 940*. Los valores de referencia del laboratorio se encuentran entre 8.8 y 10.5 mg/dl.

Calcio iónico en suero. Se determinó con el analizador Space Stat 20 ionized calcium de la casa Orion biomedical mediante un método de potenciales eléctricos (Osuna Carrillo de Albornoz, 1982). Los valores normales en suero se encuentran entre 1.12-1.23 mmol/L.

Fósforo inorgánico en suero. Su determinación fue realizada mediante un método colorimétrico basado en la formación del compuesto fosfomolibdato en un medio de ácido nítrico, previa desproteinización con ácido tricloroacético (Sunderman, 1973). El equipo utilizado fue el *Spectronic 70 de Baush and Lomb*. El rango normal en suero era de 2.5-5 mg/dl.

Magnesio en suero. Se realizó mediante el método colorimétrico del amarillo titán (Alcock, 1960). Previa desproteinización con ácido tricloroacético, en medio alcalino, se determina el complejo formado por partículas coloidales de hidróxido de magnesio, mantenidas en solución con alcohol polivinílico, mediante el colorante amarillo titán. Se utilizó el equipo *Spectronic 70 de Baush and Lomb*. Los valores de referencia oscilan entre 1.7 y 2.9 mg/dl.

Creatinina en suero. Se aplicó un método de determinación cinética (25.6 seg.), que emplea reactivo de Jaffé modificado (complejo de picrato alcalino de creatinina) (Larsen, 1972). El equipo utilizado fue el Analizador 2 de creatinina Beckman. El rango de normalidad del laboratorio se situaba entre 0.5 y 1.5 mg/dl.

Proteínas totales en suero. Se determinaron por el método de Biuret (Weichselbaum, 1975). Las sustancias con un mínimo de dos uniones peptídicas y sales de cobre rinden, en solución alcalina, un complejo de iones cobre-II con 4 átomos de nitrógeno peptídico de absorbancia máxima para las proteínas de 456 nm. Se usó el equipo LKB, Bromma Ultalab System 7400. Los valores normales se hallaban comprendidos entre 6.8-8.9 gr/dl.

Acido úrico en suero. Se determinó mediante el método enzimático-colorimétrico (Young, 1975). La uricasa cataliza la oxidación del ácido úrico a peróxido de hidrógeno y alantoína. El peróxido de hidrógeno, en presencia de peroxidasa, cede el oxígeno a la diclorofenolampirona y rinde una quinona de absorbancia máxima a 540 nm. El equipo utilizado fue el LKB, Bromma Ultralab System 7400. El rango de normalidad establecido en el laboratorio fue de 2.7-7.0 mg/dl.

Actividad de fosfatasa alcalina. Se utilizó el método cinético-colorimétrico basado en la formación de p-nitrofenol a partir de p-nitrofenilfosfato, catalizada por las fosfatasas alcalinas en medio alcalino (Bessey, 1946). Se usó el equipo *Enzyme Activity Analyzer system TR, Beckman*. Los valores de referencia se situaban entre 34-108 UI/L.

Aluminio en suero. Sus niveles los hemos estudiado mediante un test no invasivo basado en la habilidad de la desferoxamina (desferin) de quelar el aluminio tisular.

Test del desferin:

- 1.- Se realiza una determinación de aluminio al inicio de la sesión de hemodiálisis (Al-1).
- 2.- En la última hora de la sesión se administran dos gramos de desferoxamina intravenosa, y se determina el aluminio a las cuatro horas (Al-2) de Al-1, a las 48 horas (Al-3) que corresponde al principio de la siguiente diálisis y a las 52 horas (Al-4) .

- 3.- Sí el gradiente:

$$\frac{AL_3 - AL_1}{AL_1}$$

es superior a 1, es decir el Al-3 es el doble de Al-1, se considera que existe intoxicación alumínica. Sí Gra-Al es menor que 1 se considera que no hay intoxicación alumínica (Milliner, 1984).

Las determinaciones de aluminio se llevaron a cabo mediante la técnica de espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito, con el espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 3030 equipado con un horno de grafito HGA-400 y un registrador modelo 56 (Xiao-quan, 1988). Los valores de referencia están entre 60 y 70 microgramos por litro.

Parathormona media molécula (PTH-m). Se determinó mediante kit para radioinmunoensayo suministrado por Inmuno Nuclear Corporation (Cat. No. 5100R Minnesota 55082.USA). Esta técnica mide específicamente el fragmento de la

parathormona humana que contiene la secuencia de aminoácidos comprendida entre 44-68, basandose en un anticuerpo sensible a dicha región (Aaron,1981). Los valores normales proporcionados oscilan entre 29-85 pmol/L.

Parathormona intacta. Fué determinada mediante un kit de radioinmunoensayo suministrado por Inmuno Nuclear Corporation (Cat. No. 11507 Minnesota 55082,USA). El test utiliza dos anticuerpos policlonales frente a la región 39-84 y frente a la 1-34. La PTH intacta 1-84 contiene ambas secuencias de aminoácidos y es la única forma de PTH que se unirá a los dos anticuerpos en el marcaje con anticuerpo marcado con yodo-125. La determinación de la PTH intacta es la más indicativa, en los pacientes con insuficiencia renal crónica, de los niveles de PTH con actividad biológica (Cohen Solal,1991). Los valores normales proporcionados para este kit se encuentran entre 10 y 55 pg/ml.

1,25 dihidroxivitamina D. Se determinó mediante un kit de radioinmunoensayo proporcionado por Inmuno Nuclear Corporation (Cat. No. 6000. Stillwater, Minnesota 55082 USA). El método utilizado requiere la extracción de los metabolitos de la vitamina D en acetonitrilo, una purificación a través de cartuchos de Sep-Pack C-18 y de sílice, y una cuantificación posterior mediante un radiorreceptor análisis, utilizando citorreceptor de timo de ternera altamente específico para la 1,25 Dihidroxivitamina D (Reinhardt, 1984). Los coeficientes de variación intra e interanálisis para este método son 6.8 y 11 % respectivamente. Los valores de referencia suministrados para este kit fueron de 15.1-49.9 pg/ml.

Osteocalcina (BGP). Fué determinada mediante un kit de radioinmunoensayo suministrado por Inmuno Nuclear Corporation (Cat. No. 1500, Stillwater, Minnesota 55082 USA). En esta técnica se utiliza como estandar y trazador BGP bovina, y como antisuero anti-BGP bovina. El antisuero anti-BGP bovino reconoce a la BGP humana de modo totalmente homólogo a la bovina (Gundberg, 1985). Los valores de referencia suministrados para este kit se encuentran entre 1.8 y 6.6 ng/ml.

Porfirinas. Se determinaron en el Departamento de Medicina Legal de la universidad de Granada. En los pacientes en que se sospechaba la presencia de porfiria o de dermatosis ampollosa asociada a hemodiálisis se realizaron estudios de porfirinas en sangre, líquido de diálisis y heces mediante la técnica de espectrofotometría de llama, aprovechando la absorción de la luz por las porfirinas en la banda de Soret (400-410 nm) (Fernández, 1970). Se utilizó el espectrofotómetro modelo 25 de Beckman. Los valores de referencia son los siguientes:

Heces: Coproporfirinas 5 a 12 gammas/gr

Protoporfirinas 6 a 41 gammas/gr

Uroporfirinas < 0.05 gammas/gr

Sangre: Protoporfirinas < 79 gammas%

Líquido de diálisis:

Coproporfirinas 25 a 50 gammas/litro

III.5. METODO ESTADISTICO

Una vez recogidos los datos con nuestro protocolo los codificamos numericamente en forma de matriz X, y sobre dicha matriz realizamos el estudio estadístico. Para eso las variables son univocas, o sea que en cada caso cada variable toma uno y solo un valor numérico o código. La edad la hemos codificado en años. Hemos clasificado los datos según la escala de medida categórica (nominales) y numérica (Caridad y Ocerin, 1986).

Recogida y codificación de datos:

Los resultados se archivaron en un ordenador personal BONDWELL B310 Plus utilizando para ello el programa SIGMA versión 1987. Posteriormente usando el lenguaje Turbo Pascal se realizó un programa para pasar la base de datos al paquete BMDP.

Creación de un fichero BMDP permanente: Con la matriz de datos modificada mediante el programa en TURBO PASCAL, y utilizando la orden SAVE del editor SED, los datos han sido archivados en un fichero externo tipo BMDP permanente adjudicandole códigos y nombres a las distintas variables. Con el editor de pantalla SED hemos realizado los ficheros de control para ejecutar los programas del paquete BMDP. Previa depuración de los valores erróneos introducidos en el fichero, realizamos un estudio estadístico completo.

Los datos se analizaron a partir del paquete BMDP (Biomedical Programs, Statistical Software INC) versión 1988, ejecutado en el ordenador Data General 15000 MV del Departamento de Estadística de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos de la Universidad de Córdoba, y con el programa Sigma versión 1987.

III.5.1. Análisis univariante (estadística descriptiva).

Consiste en el estudio de las variables individualmente para describir la información recogida. Para ello hemos utilizado los programas 1D y 5D de BMDP y las ordenes BAS y FRE del SIGMA.

Como medidas descriptivas de las variables numéricas hemos usado la media (\bar{X}), la desviación típica (DS), y el rango (r).

Para la descripción de las variables categóricas hemos utilizado las frecuencias absolutas representandolas posteriormente mediante diagramas de sectores en los que las porciones de cada clase de la variable son proporcionales a ellas (Moreno, 1990).

III.5.2. Análisis bivalente.

El segundo nivel del análisis estadístico ha consistido en estudiar cada par de variables X e Y con el objetivo de describir la información conjunta, así como descubrir y medir las posibles relaciones entre las variables.

Las medidas de asociación a aplicar dependen de la escala de medida en que estén las variables X e Y.

III.5.2.1. TEST DE COMPARACION DE MEDIAS

Para comparar variables numéricas entre dos grupos se utilizaron tests no paramétricos (Mann-Whitney) y paramétricos (T de Student). Para ello se ha usado el programa 3D del paquete BMDP. Con este obtenemos :

- * Histogramas de los datos de cada grupo, que nos permite una rápida visión de la distribución.

- * Para cada grupo el programa 3D calcula la media, desviación estandar, error estandar de la media, tamaño de la muestra, máximo (su "puntuación Z", y número de ese caso) y mínimo valor observado.

- * La T de Student clásica agrupada que asume que las varianzas poblacionales de ambos grupos son iguales y el test T para varianzas separadas (Welch) que parte de que las varianzas sean distintas, y que tiende a ser conservador si las varianzas son iguales.

- * Cuando tenemos valores extremos podemos realizar el test T "trimmed" que reduce la influencia de los valores extremos de cada grupo.

* El test de Mann-Whitney compara dos grupos ordenandolos por tamaño y asignando una puntuación a cada observación individual. Su uso también nos permite reducir los efectos de los datos extremos en el análisis.

El nivel de significación prefijado fue de $p < 0.05$ (equivalente a un nivel de confianza superior al 99.5%) (Sookne, 1990).

III.5.2. TABLAS DE CONTIGENCIA

La asociación entre variables categóricas, y entre variables categóricas y numéricas se estudió mediante la construcción de tablas de contingencia. Para ello hemos utilizado el programa 4F del paquete BMDP. Con él podemos generar una tabla de contingencia y analizar la tabla previamente generada. Se comparan las frecuencias observadas en la tabla con las que cabría esperar si no existiera asociación.

Se usaron los siguientes estadísticos:

Test χ^2 de independencia de Pearson (P): El programa 4F nos da el valor de este estadístico, los grados de libertad y la probabilidad (p).

Cociente de Verosimilitud (G): es una alternativa al test de Pearson. Se basa en la teoría de la máxima verosimilitud y es el estadístico más usado en el análisis de tablas de contingencia. Cuando la hipótesis nula de independencia no es apropiada (hay asociación entre las filas y las columnas), el valor esperado del estadístico χ^2 es

proporcional al tamaño de la muestra. De tal modo, los resultados de la χ^2 no son comparables para tablas basadas en diferentes tamaños de la muestra.

Las medidas de asociación indican la magnitud de la relación entre dos variables X e Y, que están relacionadas, o sea hasta que punto ocurren simultáneamente las distintas categorías o valores de ambas variables. Las medidas de asociación no dependen del tamaño de la muestra y son útiles para comparar tablas con muestras de distinto tamaño. Como medidas de asociación se han evaluado las siguientes:

Phi que toma valores entre -1 y 1.

V de Cramer que oscila entre 0 y 1.

Coefficiente de contingencia (C): con valores entre 0 y 1 (C.707 en las tablas 2x2).

Los valores próximos a 0 indican asociación débil, mientras que valores próximos a 1 o -1 representan una relación fuerte.

En los casos que se detectó asociación se han evaluado las celdas que originan la asociación mediante la construcción de la tabla de residuos. Para ello el programa 4F nos da la tabla de diferencias entre los valores observados y los esperados para cada celda. Valores positivos nos indican una asociación directa, y valores negativos nos indican una relación inversa (Espejo Mohedano, 1990).

III.5.3. CORRELACION

La relación entre las variables numéricas se ha estudiado mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Para ello hemos utilizado el programa 8D del BMDP y la orden COR del Sigma. De este modo estudiamos la presencia de relación lineal entre las variables numéricas. Los valores oscilan entre -1 (relación inversa) y 1 (relación directa) (Engelman, 1990). El nivel de significación prefijado fue de $p < 0.05$.

Addendum

PROTOCOLO: DERMATOSIS EN HEMODIALIZADOS

NOMBRE Y APELLIDOS	
---------------------------	--

<input style="width: 50px; height: 20px; margin-bottom: 10px;" type="checkbox"/> EDAD <input style="width: 50px; height: 20px;" type="checkbox"/> NIVEL CULTURAL: 1- Analfabeto 2- Estudios primarios 3- E. Medios 4.- E. Superiores	<input style="width: 50px; height: 20px; margin-bottom: 10px;" type="checkbox"/> SEXO: 1- Varón 2- Hembra
---	--

RASGOS FENOTIPICOS:

<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	COLOR DEL PELO: 1- Negro 2- Castaño 3- Rubio 4- Rojo 5- Blanco
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	COLOR DE OJOS: 1- Pardos 2- Negros 3- Verdes 4- Azules
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	RAZA: 1- Caucasiana 2- Gitana
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	FOTOTIPO: I II III IV V VI
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	LESIONES CUTANEAS: 1- Si 2- No
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	PRURITO: 1- Si 2- No
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	RELACION DEL PRURITO CON LA HD: 1- Durante HD 2- Justo después 3- Empeorado 4- Continuo 5- Nocturno 6- Diurno 7- Mejora con HD 8- Esporádico
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	LOCALIZACION prurito: 1- Localizado 2- Generalizado
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	INTENSIDAD prurito: 1- Leve (1 a 4) 2- Moderado (5-8) 3- Severo (9-10)
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	Variación ESTACIONAL prurito: 1- Empeora en verano 2- Empeora en invierno 3- Todo el año
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	TIEMPO con PRURITO
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	XEROSIS
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	INTENSIDAD XEROSIS: 1- Leve 2- Moderada 3- Grave
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	TIEMPO CON XEROSIS
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	ONICOPATIA: 1- Si 2- No
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	TIPO ONICOPATIA: 1- Fragilidad ungual 2- Uñas mitad (Prox(%): Dist(%)) 3-Ausencia de lúnula 6-Otra
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	LOCALIZACION ONICOPATIA: 1- Pies 2- Manos 3- Todas 4- Alguna
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	TIEMPO CON ONICOPATIA
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	LESIONES AMPOLLOSAS: 1 -Si 2- No
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	TIPO AMPOLLAS: 1- Porfiria 2- Dermatitis ampollosa del HD 3- Otras:
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	TIEMPO CON AMPOLLAS
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	HIPERPIGMENTACION: 1- Si 2- No
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	TIPO HIPERPIGMENTACION: 1- Hiperpigmentación difusa 2- Hiperpigmentación lineal
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	TUMORES CUTANEOS: 1- Si 2- No
<input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	ARRUGAS: 1- Si 2- No

- GRADO DE ARRUGAS: I II III IV V VI
- QUERATOSIS ACTINICAS: 1- Si 2- No
- LENTIGOS SENILES: 1- Si 2- No
- PURPURA SENIL: 1- Si 2- No
- ENFERMEDAD DE FAVRE Y RACOUCHOT: 1-Si 2-No

A	B	C	HIDRATACION CUTANEA(CACC)
---	---	---	---------------------------

CONTENIDO SEBACEO(CLCS)

DATOS DEL SISTEMA DE HEMODIALISIS Y PARAMETROS ANALITICOS:

- ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA:
 1- Glomerulonefritis 2- Pielonefritis crónica 3- Esclerosis (causa desconocida) 4- Nefropatía diabética
 5- Nefropatía de reflujo 6- Amiloidosis primaria 7- Poliquistosis 8- Otras:
- TIPO DE MEMBRANA EMPLEADA EN LA DIALISIS:
 1- Cuprofán 2- Polisulfona 3- Acrilonitrilo 4- Polimetilmetacrilato
- TIPO DE SOLUCION TAMPON: 1- Acetato 2- Bicarbonato
- TIEMPO EN DIALISIS (Años):
- DIURESIS RESIDUAL (ml/día):
- DOSIS DIALISIS (horas/semana):

DATOS DE LABORATORIO:

Hematocrito	Hemoglobina	Urea	Creatinina
Proteinas totales	Calcio	Calcio iónico	Fósforo
Magnesio	Fosfatasa alcalina	PTHmm (media molécula)	PTH intacta
TEST DEL DESFERIN: Aluminio-1 (basal)	Aluminio-2 (4h)	Aluminio-4 (48h)	Aluminio-4(52h)
Grad-Al			

TRATAMIENTOS:

- HEPARINA
- HIDROXIDO DE ALUMINIO: 1- No 2- Si Dosis:
- FUROSEMIDA: 1- No 2- Si Dosis:
- VITAMINA D3: 1- No 2- Si Dosis:
- CARBONATO DE CALCIO: 1- No 2- Si Dosis:
- ERITROPOYETINA: 1- No 2- Si Dosis:
- DESFERROXIAMINA: 1- No 2- Si Dosis:

IV. RESULTADOS

IV.1. ANALISIS UNIVARIANTE.

La muestra está formada por 114 enfermos con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis periódica que, durante el año 1990, se controlaban en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Granada. Obtenemos los siguientes resultados:

IV.1.1. CARACTERES BASICOS DEL ENFERMO

IV.1.1.1. Edad. $X=51.78$ $DS=14.45$ rango(14-78)(Gráfico 1).

IV.1.1.2. Sexo. Hombres 63(55%) y mujeres 51(44%).(Gráfico 2).

IV.1.1.3. Nivel cultural: 26 de los enfermos eran analfabetos(22.8%), 64 tenían estudios primarios (56.2%), 21 estudios medios (18.4%) y tres estudios superiores (2.6%)(Gráfico 3).

IV.1.1.4. Rasgos fenotípicos:

Color del pelo: 38 pacientes (33%) tenían pelo negro, 63 (55%) castaño, 11 (10%) rubio y 2 (2%) rojo (Gráfico 4).

Color de ojos: 73 pacientes con ojos pardos (64%), 11 negros (10%), 20 verdes (17%) y 10 pacientes tenían ojos azules (9%)(Gráfico 5).

Raza: 110 pacientes eran de raza caucasiana(96%) y 4 de raza gitana(4%).

Fototipo: 3 pacientes tenían el II(2.6%), 56 pacientes con el III (49.1%), 51 el IV (44.8%) y 4 con el V (3.5%)(Gráfico 6).

IV.1.2.SINTOMAS CUTANEOS

Estaban presentes en el 88.5% (101) de los pacientes (excluyendo las arrugas).

IV.1.2.1.Prurito.

IV.1.2.1.1. Presentaban prurito 57 (50%) de los pacientes.

IV.1.2.1.2. Tiempo con prurito: $X=3.56$ $DS=3.37$ rango(0.05-13.8).

IV.1.2.1.3. El intervalo entre el inicio de la hemodiálisis y la aparición del prurito varía entre pacientes en los que había aparecido un año antes de empezar la hemodiálisis y pacientes en los que apareció a los 8 años de entrar en programa de diálisis. $X=1.07$ $DS=1.67$.

IV.1.2.1.4. Características del prurito (Gráfico 7):

Durante la sesión de hemodiálisis: 3 pacientes (5.1%).

Después de la sesión: 5(9%).

Empeorado con la hemodiálisis: 17 (30%).

Mejorado con la hemodiálisis: 3 (5.1%).

Diurno: 2 (3.5%).

Nocturno: 8 (14%).

Continuo: 13 (22.8%).

Esporádico: 6 (10.5%).

IV.1.2.1.5. Localización de prurito:

Localizado: 22 (39%).

Generalizado: 35(61%).

Localizaciones (Gráfico 8): cara 2 pacientes (9.1%), torax 3 (13.6%), miembros superiores 2 (9.1%), miembros inferiores 14 (63.6%) y genitales 1(4.6%)

IV.1.2.1.6. Intensidad del prurito (Gráfico 9):

Leve: 4 pacientes(7%).

Moderado: 33 (58%).

Intenso: 20 (35%).

IV.1.2.1.7. Predominio estacional (Gráfico 10):

Verano: 6 (10.2%).

Invierno: 1 (1.8%).

Todo el año:50 (88%).

IV.1.2.1.8. Lesiones secundarias al rascado.

En cuatro pacientes apareció liquenificación (Figuras 1 y 2).

IV.1.2.2. Xerosis.

La mitad de nuestros pacientes presentaban xerosis.

En 20 pacientes (35%) la intensidad era leve, moderada en 23 (40.3%) y grave en 14 (24.5%).

El tiempo medio con xerosis era de 4.57 años oscilando entre 0.3 y 15. (DS=3.87).

El intervalo entre el inicio de la hemodiálisis y la aparición de la xerosis variaba entre -4 y 5 años con $X = 0.29$ y $DS = 1.44$.

IV.1.2.3. Onicopatías.

Estaba presente en 58 enfermos (51%).

Tipos de onicopatía (Gráfico 11):

Ausencia de lúnula: 32 (55%). (Figura 3).

Uñas mitad y mitad: 15 (26%). (Figura 4).

Fragilidad ungueal: 11 (19%).

Características uñas mitad y mitad : En todos los pacientes la parte proximal era blanquecina y la distal era rojiza. El tamaño de cada porción se especifica aparte (Tabla 1).

Localización de las onicopatías:

Todas las uñas: 44 (83%)

Pies: 5 pacientes (9%)

Manos: 4 (7%)

IV.1.2.4. Dermatosis ampollas.

6 pacientes (5.4%) presentaban dermatosis ampollosa asociada a hemodiálisis (Figuras 5 y 6) y 1 penfigoide ampolloso (Figuras 7 y 8). La inmunofluorescencia directa confirmó el diagnóstico en todos los casos.

Los niveles de porfirinas en los pacientes con dermatosis ampollosa asociada a hemodiálisis se especifican aparte (Tabla 2).

IV.1.2.5. Dermatosis perforantes adquiridas.

Se observó en dos pacientes (Figuras 9, 10, 11 y 12).

IV.1.2.6. Envejecimiento cutáneo.

Contenido acuoso de la capa córnea medido con Corneometer (CACC): X=82.6

DS=16.3 N=114 rango (37.33-139.33).

Contenido lipídico cutáneo medido con Sebameter (CLCS): X=60.1 DS=44.9

N=114 rango(1-203).

Tres pacientes con epitelomas basocelulares, 12(10%) con queratosis actínicas, léntigos seniles en 19 (16.6%), púrpura senil en 15(13%) y 6(5%) con elastoidosis senil a quistes y comedones.

Arrugas : 107 (94%).

Grado de las arrugas (Gráfico 12): I:11 (10%)

II:10 (9%)

III:17 (16%)

IV:19 (18%)

V:38 (35%)

VI:12 (11%)

IV.1.2.7. Discromias. Cinco pacientes (4%).

Hiperpigmentación difusa 3 e hiperpigmentación lineal 2.

IV.1.3. DATOS DEL SISTEMA DE HEMODIALISIS Y PARAMETROS ANALITICOS.

IV.1.3.1. Etiología de la insuficiencia renal crónica (Gráfico 13).

En 32 pacientes la insuficiencia renal era de causa desconocida (28.1%), 26 por glomerulonefritis (22.8%), 21 por pielonefritis crónica (18.4%), 9 por nefropatía diabética (8%)³ por nefropatía de reflujo (7%) ,1 por amiloidosis primaria (0.9%), 11 por poliquistosis renal(9.6%) y 6 por otras causas(5.2%).

IV.1.3.2. Tipo de membrana empleada en la diálisis (Gráfico 15).

Cuprofan en 77 enfermos (67%), 24 estaban con polisulfona(21%), 11 con acrilonitrilo (10%) y 2 con polimetilmetacrilato.

IV.1.3.3. Tipo de solución tampón. Acetato en 109 (96%) y 5(4%) con bicarbonato.

IV.1.3.4. Tiempo en diálisis.

X=4.1 DS=3.56 N=114 rango(0.1-14)

IV.1.3.5. Diuresis residual. X=619.3 DS=613 N=66 rango(0-2600)

IV.1.3.6. Datos de laboratorio.

Hematocrito: X=27.67 % DS=6.16 N=94 rango (16.2-40)
Hemoglobina: X=9 g/100 ml DS=1.85 N=93 rango (5.4-12.6)
Urea : X=1.93 g/L DS=0.5 N=94 rango (1-3.02)
Creatinina: X=12.32 mg/dl DS=3.75 N=94 rango (3.8-21.8)
Proteínas totales X=6.97 g/dl DS=0.69 N=87 rango (3.9-7.8)
Calcio X=9.99 mg/dl DS=1.04 N=95 rango (6.23-12.57)
Calcio iónico X=1.18 mmol/L DS=0.18 N=86 rango (0.82-2.4)
Fosforo X=5.93 mg/dl DS=2.17 N=94 rango (1.94-12.17)
Magnesio X=2.73 mg/dl DS=0.4 N=81 rango (0.96-3.5)
Fosfatasa alcalina X=333 UI/L DS=354 N=89 rango (30-1703)
PTHmm X=1218 pmol/L DS=1018 N=90 rango (50-4000)
PTH intacta X=218 pg/ml DS=271 N=84 rango (4-1468)
Osteocalcina X=15.44 ng/ml DS=11.5 N=87 rango (0.68-58.06)
Vitamina D₃ X=20 pg/ml DS=9.39 N=23 rango (10-42)
Aluminio basal X=71.6 mg/L DS=55.6 N=87 rango (7.2-290.6)
Test desferin X=1.91 DS=1.5 N=87 rango (0.54-7.88)

IV.1.3.7. Tratamientos.

Resincalcio(Poliestireno sulfonado cálcico): 51 pacientes (44.8%).X=66.76 gr/día
DS=39.82 rango (20-180).

Tiempo con resincalcio: $X=3.73$ $DS=3.02$ rango(0.5-14).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: 17 (14.9%). $X=65.88$ mg/día
 $DS=39.81$ rango(20-150).

Tiempo con IECA: $X=1.66$ $S=1.02$ rango(1-5).

Furosemida: 44 (38.6%). $X=103.18$ mg/día $S=40.62$ rango(40-250).

Tiempo con furosemida: $X=2.73$ $S=1.41$ rango(0.5-6).

Hidroxido de aluminio: 104 (91.2%). $X=4.8$ $S=2.28$ cucharadas/día rango(1.5- 12).

Carbonato cálcico: 16 (14.1%). $X=1.67$ gr/día $S=0.61$ rango(0.5-3).

Vitamina D₃: 46 (40.4%). $X=0.2$ mcg/día $S=0.08$ rango(0.125-0.5).

IV.2. ANALISIS BIVARIANTE

IV.2.1. CARACTERES BASICOS DEL ENFERMO

IV.2.1.1. Edad.

Existe una asociación significativa entre edad y sexo, y así, en el grupo de pacientes entre 47 y 62 años hay un predominio de hombres y cuando analizamos globalmente la relación entre el sexo y la edad obtenemos una P con $p=0.046$ y G con $p=0.043$ (Anexo 1).

La edad se relaciona inversamente con los niveles de hidratación de la capa córnea (Coef. cor. -0.21009) y de sebo cutáneos (Coef. cor. -0.19121).

Los pacientes con onicopatías tienen una media más alta (55.103) que los que no muestran alteraciones ungueales (48.357) siendo $p=0.0107$. Esta diferencia de medias es aún mayor si comparamos la de los pacientes con uñas mitad y mitad (61.666) frente a los pacientes sin onicopatías (48.357) donde $p=0.0013$.

Los pacientes con léntigos simples tienen una media de edad más alta (58.368) que los que no los presentan (50.473) siendo $p=0.0135$. Asimismo la púrpura de Bateman se observa en pacientes con una media de edad mayor (58.933) que los que no la tienen (50.707) con $p=0.0185$. La presencia de arrugas se da en pacientes con media más alta (53.635) que en los que no (23.571) donde $p=4.284E-08$.

Los pacientes mas jovenes usan más dializadores con membranas de cuprofán y los más mayores las otras membranas, con P con $p=0.0249$ y G con $p=0.0225$ (Anexo 2).

Existe relación inversa entre la edad y los niveles séricos de creatinina (Coef. cor. -0.35193) , de fósforo (Coef. cor. -0.33048) y de osteocalcina (Coef. cor -0.21429). Hemos hallado relación directa entre la edad y el nivel sérico de calcio iónico (Coef. cor. 0.21724).

IV.2.1.2. Sexo.

No hay relación con el nivel cultural, color de pelo, color de ojos ni con el fototipo.

No hay diferencias en la distribución por sexo del prurito y su intensidad.

La xerosis es más frecuente en las mujeres que en los hombres (P con $p=0.0383$ y G con $p=0.0376$)(Anexo 3), pero su intensidad no es diferente entre ambos sexos. No existen diferencias en los niveles medios de hidratación entre ambos sexos. La media de contenido de sebo es más alta en los varones (73.69) que en las hembras (43.35) ($p=0.0001$). Existen frecuencias similares de onicopatías en ambos sexos.

Aunque los epitelomas basocelulares y los queratomas actínicos son más frecuentes en los hombres, las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas.

Los léntigos simples son más frecuentes en las mujeres que en los hombres (P con $p=0.001$ y G con $p=0.0008$)(Anexo 4). Las efélides, la púrpura y elastoidosis senil aparecen con frecuencias similares en ambos sexos.

No hay diferencias en las frecuencias por sexo en ninguno de los datos del sistema ni parámetros analíticos del enfermo.

IV.2.1.3. Nivel cultural.

No hemos hallado relación entre el nivel cultural y la presencia de algún tipo de sintomatología cutánea ni ningún dato del sistema de hemodiálisis ni analítico.

IV.2.1.4. Rasgos fenotípicos.

*Color del pelo: No hay relación entre el color del pelo y los síntomas de envejecimiento cutáneo.

*Color de ojos: no se relaciona con ningún síntoma en especial.

*Raza: No hay variación en la frecuencia de prurito ni xerosis y sus intensidades entre las personas con raza caucasiana y gitana. La media de hidratación cutánea es más alta en los pacientes de raza gitana (88.22) que en los de caucasiana (82.42) ($p=0.0397$). No hay diferencia en las frecuencias de onicopatías entre ambas razas. Los síntomas de envejecimiento cutáneo se observaban con frecuencia similar en la raza caucasiana y en la gitana.

*Fototipo: No se asocia a ningún síntoma cutáneo en particular.

IV.2.2. SINTOMAS CUTANEOS

IV.2.2.1. Prurito.

Hay más pacientes con xerosis entre los que tienen prurito que lo que cabría esperar por el azar (P con $p=0.0149$ y G con $p=0.144$)(Anexo 5). Sin embargo, no hemos hallado relación entre la xerosis y la intensidad del prurito, ni entre la intensidad de la xerosis y la del prurito.

Los pacientes con prurito tienen una concentración hídrica cutánea inferior (79.86) a los pacientes sin prurito (85.38) ($p=0.0340$). Sin embargo, el contenido de sebo no difiere significativamente entre los pacientes con y sin prurito ni entre los pacientes con distintas intensidades de prurito.

El prurito no se relaciona con las onicopatías.

No hemos hallado relación con los diferentes parámetros clínicos de envejecimiento cutáneo.

En nuestra muestra, podemos afirmar que los pacientes en hemodiálisis con membranas especiales presentan prurito más frecuentemente que los dializados con membranas de Cuprofan (P con $p=0.0278$ y G con $p=0.0269$) (Anexo 6). Los pacientes que llevan menos de un año dializándose presentan menos prurito que los que llevan más tiempo en diálisis (P con $p=0.0103$ y G con $p=0.0090$) (Anexo 7). Sin embargo si comparamos las medias de tiempo en diálisis, no había diferencias significativas entre los pacientes con y sin prurito. La diuresis residual por debajo de 500 ml/día se asocia significativamente a la presencia de prurito (P con $p=0.021$ y G con $p=0.020$) (Anexo 8), siendo las medias de diuresis residual más bajas (420) que en los pacientes que están sin prurito (844.35) ($p=0.0028$).

En los parámetros analíticos hemos encontrado una relación entre la presencia de prurito y niveles elevados de magnesio (P con $p=0.0247$ y G con $p=0.0236$) (Anexo 9). El calcio iónico está más bajo en los pacientes con prurito aunque las diferencias

no llegan a ser estadísticamente significativas ($p=0.0674$). No hemos detectado asociación entre la presencia de prurito y los niveles de parathormona intacta y media molécula, calcio, fósforo, osteocalcina, fosfatasa alcalina, urea, creatinina, proteínas totales, hematocrito y hemoglobina.

No hay relación entre la presencia de prurito y la ingesta de algún fármaco en particular.

IV.2.2.2 Xerosis.

Hay una relación entre el contenido de sebo y la xerosis (P con $p=0.0114$ y G con $p=0.0095$)(Anexo 10). Los niveles de hidratación cutánea (78.65)($p=0.0038$) y los de lípidos cutáneos (49)($p=0.0033$) son más bajos en los pacientes con xerosis que en los que no la tienen (86.59) y (71.24) respectivamente. Sin embargo no existe relación con la intensidad de la xerosis.

Ni las onicopatías, queratosis actínicas, epitelomas basocelulares, léntigos, elastoidosis senil, púrpura de Bateman ni arrugas se relacionan con la xerosis ni su intensidad.

No existe relación con la causa de la insuficiencia renal.

Al comparar la membrana de cuprofán frente a las otras membranas no se observa diferencia en la frecuencia de xerosis entre ambos grupos. El tiempo en diálisis

tampoco se asocia con la xerosis, aunque si hay relación entre la intensidad de la xerosis y el tiempo con menor intensidad en los pacientes que llevan menos de un año en diálisis (P con $p=0.0375$ y G con $p=0.0413$)(Anexo 11). No hay relación con los niveles de diuresis residual.

De los parámetros analíticos el único que se relaciona con la xerosis es el nivel de proteínas totales (P con $p=0.0094$ y G con $p=0.0089$)(Anexo 12).

No hemos hallado relación con ninguno de los fármacos empleados.

IV.2.2.3. Onicopatías.

No se asocian con la presencia de dermatosis ampollosas ni con ninguno de los parámetros de envejecimiento cutáneo.

Hay relación entre el tiempo en diálisis y la presencia de onicopatías, siendo estas menos frecuentes en los pacientes que llevan menos de un año en diálisis (P con $p=0.0283$ y G con $p=0.0279$)(Anexo 14). No existe relación con la dosis de diálisis ni con la cantidad media de heparina administrada por sesión.

La presencia de onicopatía se relaciona con el tipo de membrana empleada, de tal modo que son más frecuentes en pacientes con membranas especiales que en los que se dializan con membranas de cuprofán (P con $p=0.0135$ y G con $p=0.0127$) (Anexo

15).

La media de diuresis residual es más baja en los pacientes con onicopatías (515 ml/día) que en los pacientes sin onicopatías (737 ml/día) ($p=0.0715$).

No se relaciona con ninguno de los siguientes parámetros analíticos hemoglobina, hematocrito, calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, parathormona intacta, parathormona media, osteocalcina, 1,25 vitamina D, aluminio basal, ni con los niveles de aluminio con el test del desferin. Si hemos hallado relación entre los niveles de calcio iónico y la presencia de onicopatía, de tal modo que hay más pacientes con onicopatía entre los que tienen un calcio iónico mayor de 1.24mmol/L de los que cabría esperar por el azar (P con $p=0.0232$ y G con $p=0.0215$) (Anexo 16).

* Ausencia de lúnula: Aunque la media del hematocrito es más baja en los pacientes con ausencia de lúnula (26.24) que en los que no tienen onicopatía (28.35) la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ($p=0.0599$), y no hay diferencias en las medias de hemoglobina.

No hay diferencias en las medias de los parámetros analíticos al comparar la ausencia de lúnula con los otros tipos de onicopatías.

*Uñas mitad y mitad: La media del tiempo en diálisis es mayor (6.72) que en los pacientes sin onicopatías (3.35) con $p=0.0107$. Dicha media también es mayor que en los pacientes con otro tipo de onicopatías (4.16) siendo $p=0.0296$. Las medias de

hemoglobina y hematocrito (8) y (25.25) son más bajas que en los pacientes sin onicopatía (9.91) y (28.35) con $p=0.0134$ y $p=0.0420$ respectivamente. La media de fósforo sérico es más baja en los pacientes con uñas mitad y mitad (5.03) que en los que no tienen onicopatía (6.16) con $p=0.0492$. Asimismo la media de calcio es más alta (10.57) que en los pacientes sin onicopatía (9.91) $p=0.0112$.

Al comparar las medias de los parámetros analíticos de los pacientes con uñas mitad y mitad frente a los enfermos con otros tipos de onicopatías encontramos una media de calcio más alta (10.57) que en los que tienen otras onicopatías (9.90) siendo $p=0.0431$.

No hemos hallado relación de las onicopatías con la ingesta de fármacos.

IV.2.2.4. Dermatosis ampollosas.

No se relacionan con ningún parámetro de envejecimiento cutáneo ni a ningún dato del sistema de hemodiálisis ni parámetro analítico.

IV.2.2.5. Envejecimiento cutáneo.

*Hidratación cutánea. La media de contenido hídrico del estrato córneo es menor en los pacientes que padecen púrpura senil (75.76) que en los que no la tienen (83.66) con $p=0.0389$. Aunque la media de hidratación cutánea es más baja en pacientes con arrugas grados IV, V y VI (80.95) que en los que tienen grado I, II y III

(85.33) la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ($p=0.096$).

Hay una relación estadísticamente significativa entre la hidratación cutánea y el tipo de membrana siendo más frecuente el encontrar niveles más elevados en los pacientes dializados con membranas de cuprofán (P con $p=0.0012$ y G con $p=0.012$)(Anexo 13). La hidratación cutánea de nuestros enfermos en hemodiálisis periódica es inversamente proporcional al tiempo en diálisis con resultados estadísticamente significativos (Coef. cor -0.2337) ($p<0.05$).

*Contenido de sebo. Los pacientes con onicopatías tienen una media de contenido de sebo cutáneo medido con Sebumeter más baja (51.67) que los que no tienen alteraciones ungueales (68.87) ($p=0.0197$).

Aunque no se relaciona con la presencia de arrugas, sí hemos encontrado una media más baja en los pacientes con arrugas grados IV, V y VI (70.26) frente a los pacientes con grados I, II y III (52.76) con $p=0.0251$.

* Tumores cutáneos.

La presencia de epitelomas basocelulares en nuestros pacientes no se asocia a la ningún otro parámetro de envejecimiento cutáneo ni a datos del sistema de hemodiálisis.

Queratomas actínicos.

Los queratomas actínicos no se relacionan con la aparición de léntigos simples, púrpura ni elastoidosis senil.

No hemos hallado relación entre la presencia de queratosis actínicas y los datos del sistema de diálisis y parámetros analíticos del enfermo.

* Léntigos seniles.

No hay asociación con la púrpura, elastoidosis senil, ni con la presencia de arrugas, ni con el grado de estas. No se relacionan con ninguno de los datos del sistema de hemodiálisis ni con los parámetros analíticos.

* Púrpura senil.

No se relaciona con la elastoidosis senil, arrugas ni grado de estas. Hemos encontrado una media de proteínas totales más baja (6.91) en los pacientes con púrpura que en los que no la tenían (7.37) siendo $p=0.0318$. La media de fósforo sérico era también más baja (4.35) que en los pacientes sin púrpura (6.18) con $p=0.0044$. También la osteocalcín tenía una media más baja en los pacientes con púrpura senil (9.65) que en los pacientes sin ella (16.45) siendo $p=0.0069$.

No se relaciona con el resto de parámetros del sistema de hemodiálisis ni con ningún otro dato analítico.

* Elastoidosis senil a quistes y comedones.

No se relaciona con las arrugas ni el grado de estas.

El tiempo en diálisis es mayor en los pacientes que la padecen (6.75) que en los que no (3.95) con $p=0.0295$. No existe relación con el resto de parámetros del sistema y datos analíticos.

* Arrugas.

No se relacionan con el tipo de membrana. La media de tiempo en diálisis es mayor (4.25) en los pacientes con arrugas que en los pacientes sin estas (1.81) siendo $p=0.00002$. Sin embargo no existen diferencias significativas de tiempo en diálisis entre los pacientes con grados bajos de arrugas (I,II y III) y altos (IV,V y VI). No existe relación entre las arrugas y el resto de parámetros del sistema y datos analíticos. Tampoco se relacionan con los tratamientos empleados.

IV.2.3. DATOS DEL SISTEMA DE HEMODIALISIS Y PARAMETROS ANALITICOS.

IV.2.3.1. Etiología de la insuficiencia renal crónica.

No se relaciona con ningún dato del sistema de hemodiálisis ni con parámetros analíticos.

IV.2.3.2. Tipo de membrana empleada.

Si comparamos la membrana de cuprofán frente a las otras membranas usadas en nuestros pacientes la media de tiempo en diálisis es mayor (5.73) en los pacientes con otras membranas que en los que estaban con cuprofan (3.31) con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0012$). Estudiando los datos de laboratorio de ambos grupos, los pacientes con cuprofan tienen una proteínas totales más altas (7.11) que los otros (6.77) con $p=0.0077$. La media de potasio sérico es menor en los enfermos con cuprofán (5.27) que en los de otras membranas (5.68) diferencia que es estadísticamente significativa ($p=0.0352$). No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las medias del resto de variables analíticas.

EDAD

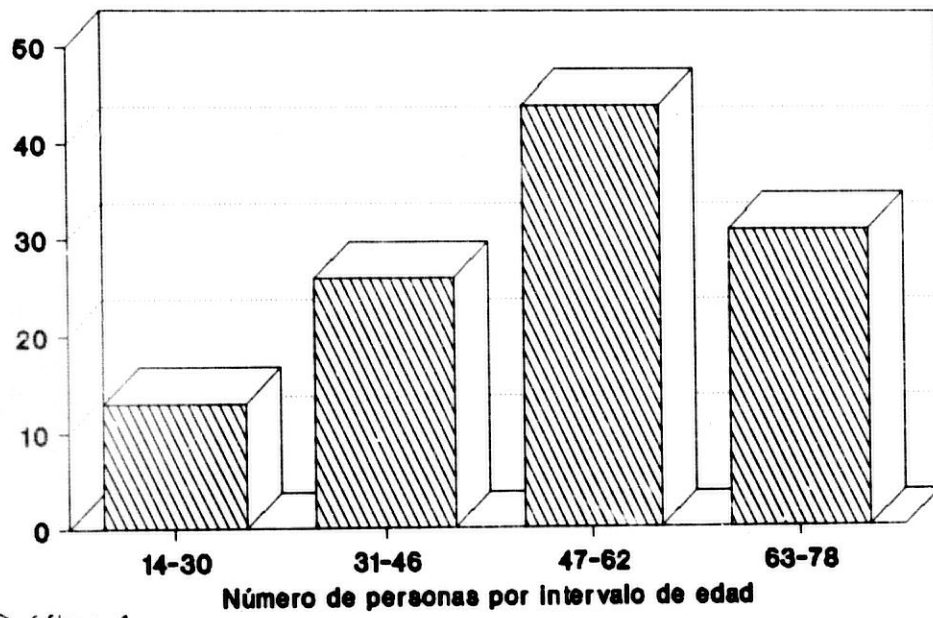


Gráfico 1

SEXO

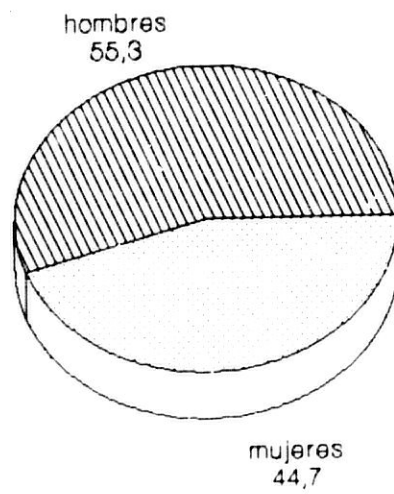


Gráfico 2

NIVEL CULTURAL

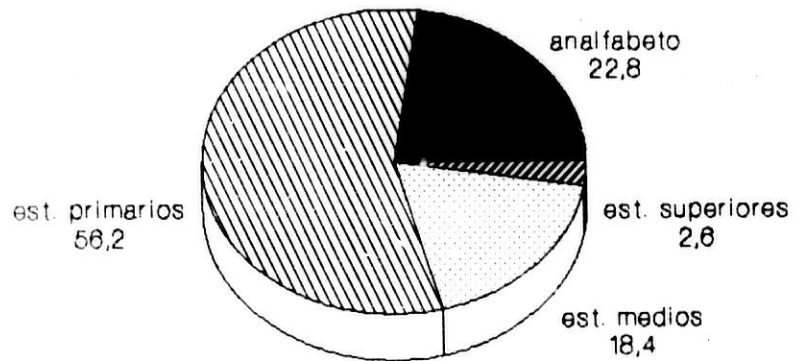


Gráfico 3

COLOR DEL PELO

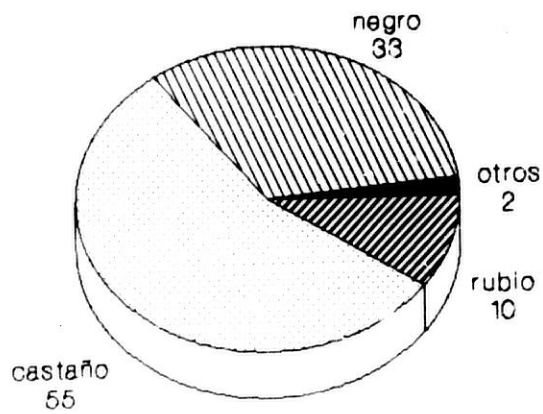


Gráfico 4

COLOR OJOS

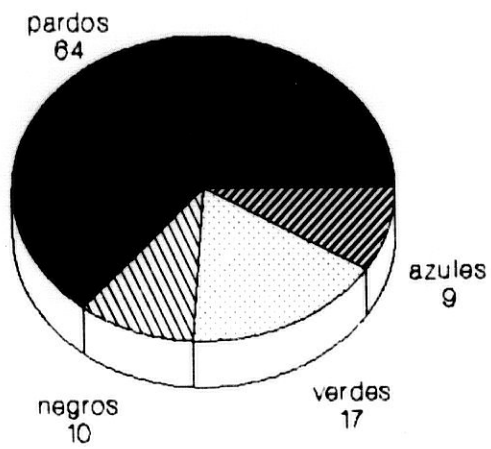


Gráfico 5

FOTOTIPO

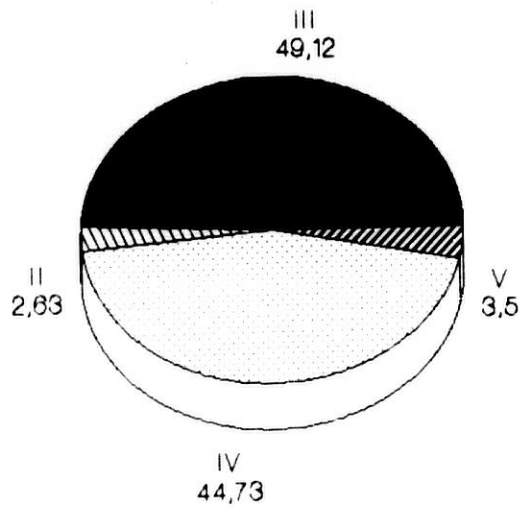


Gráfico 6

CARACTERES PRURITO

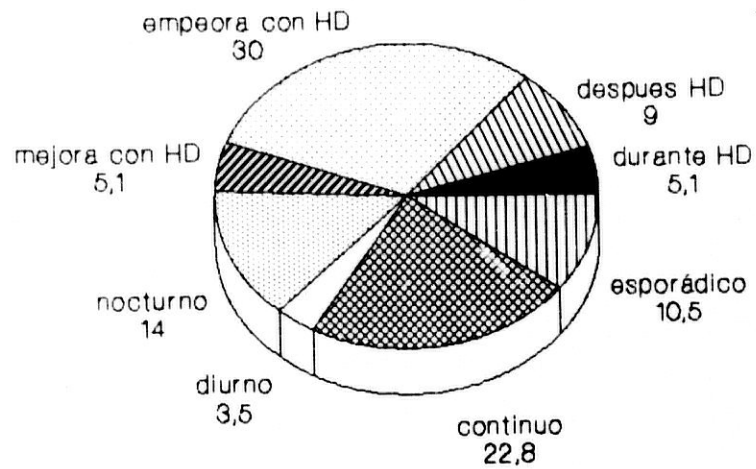


Gráfico 7

LOCALIZACIONES DEL PRURITO

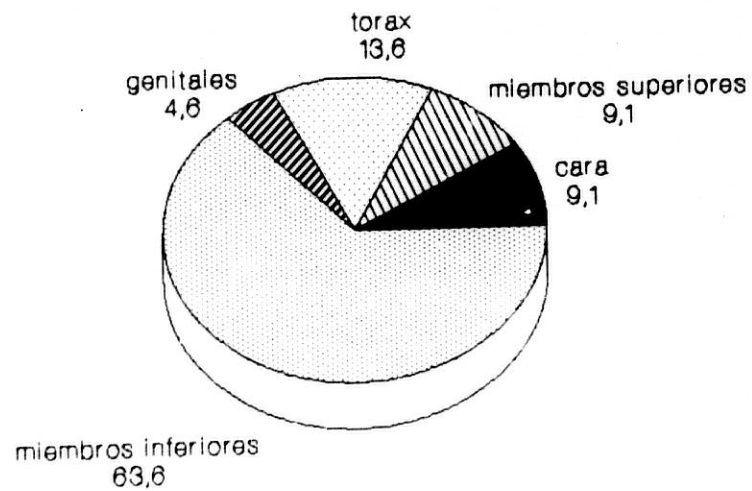


Gráfico 8

INTENSIDAD DEL PRURITO

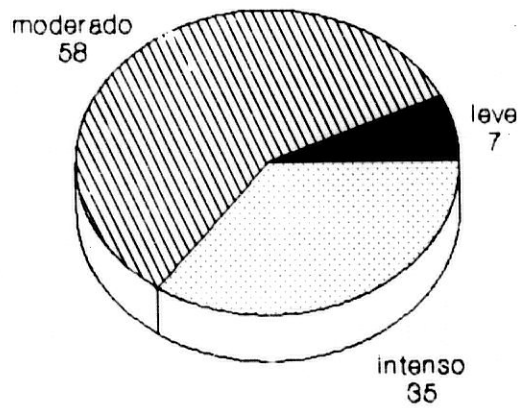


Gráfico 9

PRURITO PREDOMINIO ESTACIONAL

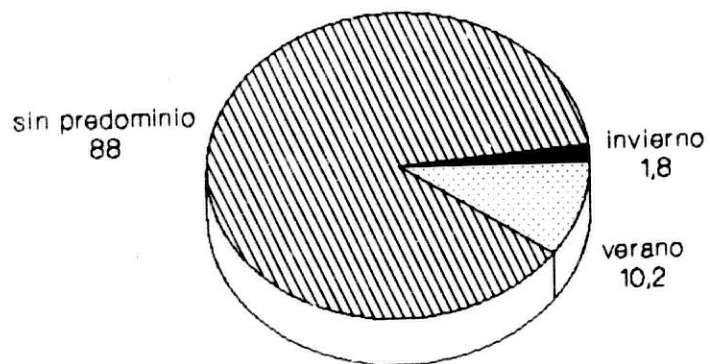


Gráfico 10

TIPOS DE ONICOPATIA

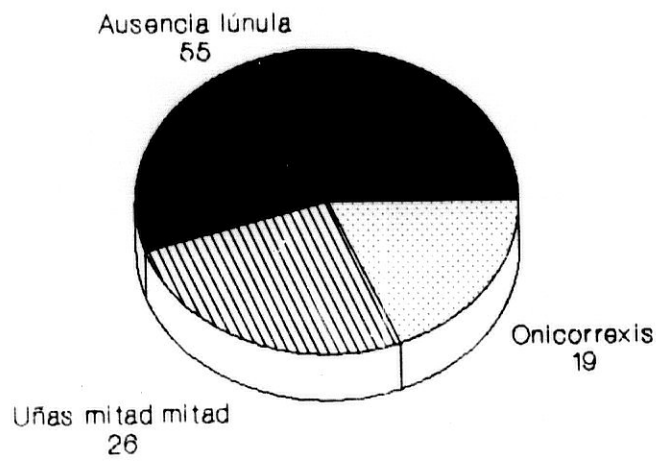


Gráfico 11

ARRUGAS. GRADO

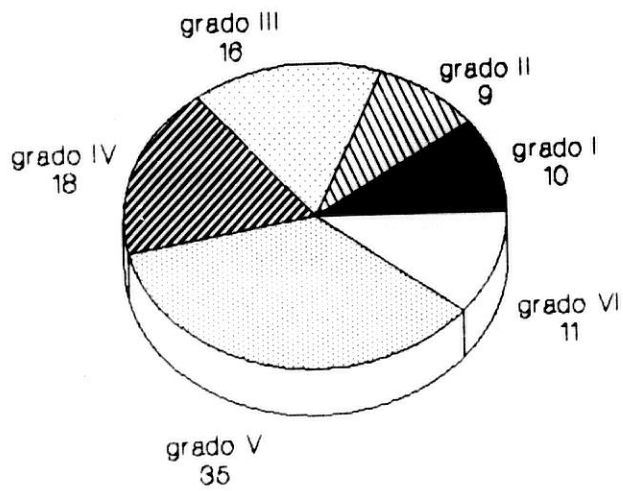


Gráfico 12

ETIOLOGIA Insuficiencia renal

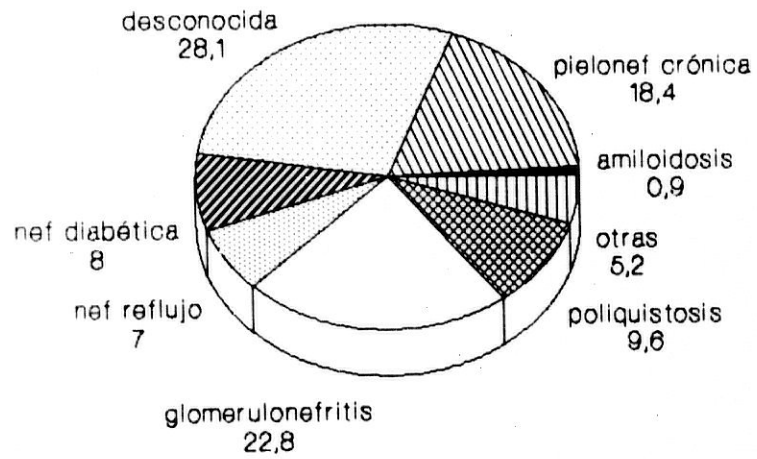


Gráfico 13

MEMBRANAS

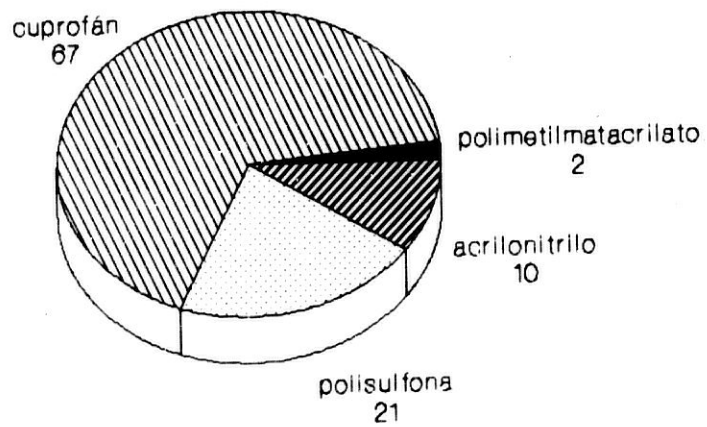


Gráfico 14

PACIENTE	13	14	19	24	26	31	35	38	48	54	75
% Distal	50	40	50	30	40	40	50	50	20	20	40
% Proximal	50	60	50	70	60	60	50	50	80	80	60

Tabla 1.- UÑAS MITAD Y MITAD

PACIENTE	SANGRE	LIQ. DIALISIS	HECES COPRO.	HECES PROTO.	HECES URO.
1	33.8	N.S.D.	1.6	1.0	0
14	41	N.S.D.	0.2	0.6	0
43	81.9	N.S.D.	8.7	11.7	0
59	68.9	0.8	0.6	5.9	0
68	113.2	6.9	0.1	0.4	0.1
78			0.1	4.3	0

Tabla 2.- PORFIRINAS

* N.S.D. No se detecta

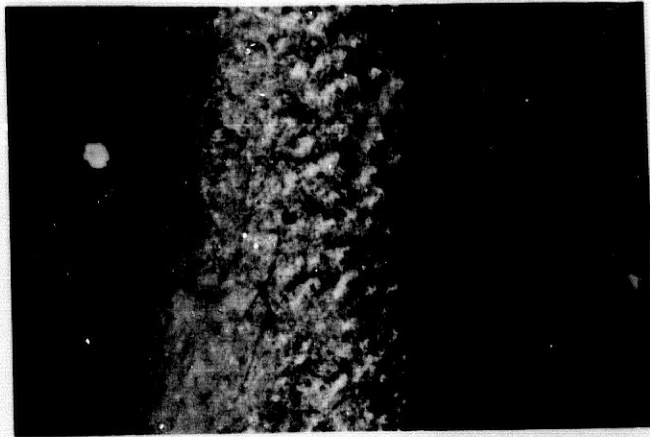


Figura 1.
Liquenificación secundaria al rascado



Figura 2.
Hiperplasia epidémica irregular (H. E.
x 20)



Figura 3.
Ausencia de lúnula: uñas con color
homogéneo donde no se observa el arco
blanquecino proximal.



Figura 4. Uñas mitad y mitad

Dermatosis ampollosa asociada a hemodialisis



Figura 5.
Ampolla tensa de pequeño tamaño en
dorso de la mano

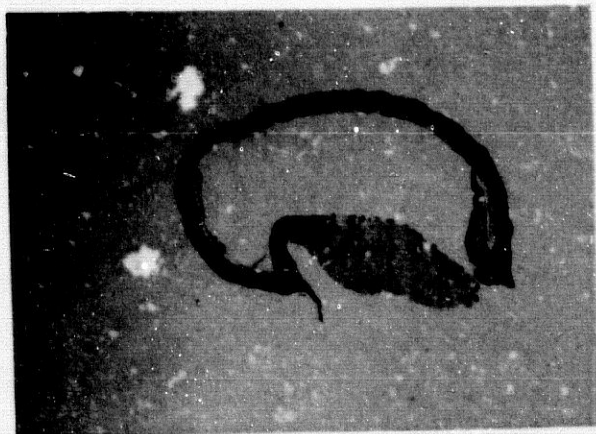


Figura 6.
Ampolla subepidérmica, sin células ni
fibrina en su interior, con papilas
dérmicas intactas (festoneado) y
dilatación de vénulas. (H.E. x4)

Penfigoide ampollosa

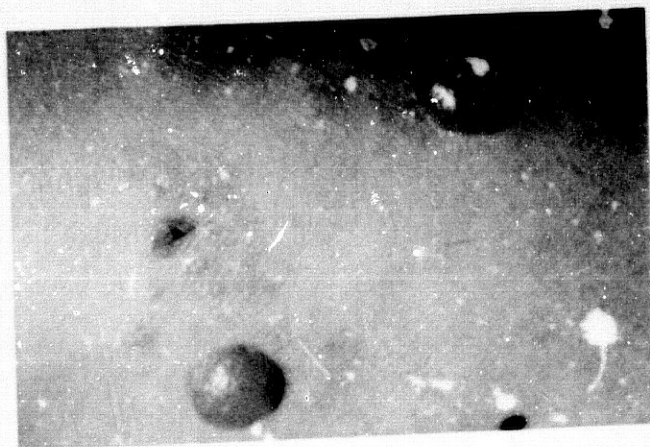


Figura 7.
Ampollas tensas de diverso tamaño.

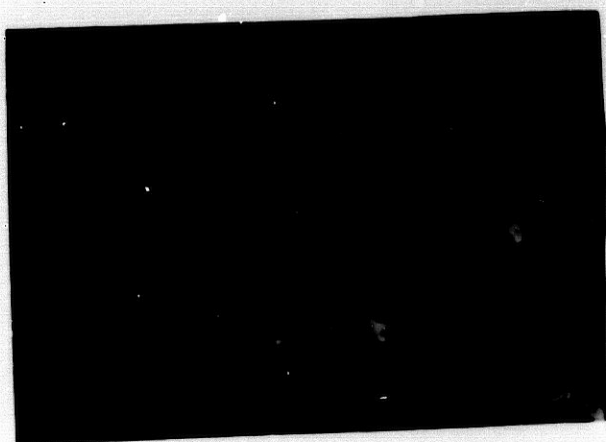


Figura 8.
Ampolla subepidérmica con fibrina,
neutrofilos y eosinofilos. (H.E. x 10)

Dermatosis perforante adquirida

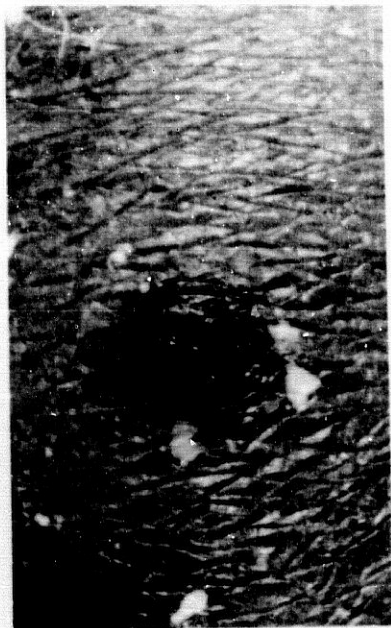


Figura 9.
Pápula eritematosa con tapón necrótico central



Figura 10.
Restos basófilos en superficie con protusión de los componentes de la dermis hacia la epidermis (H.E. x 10)

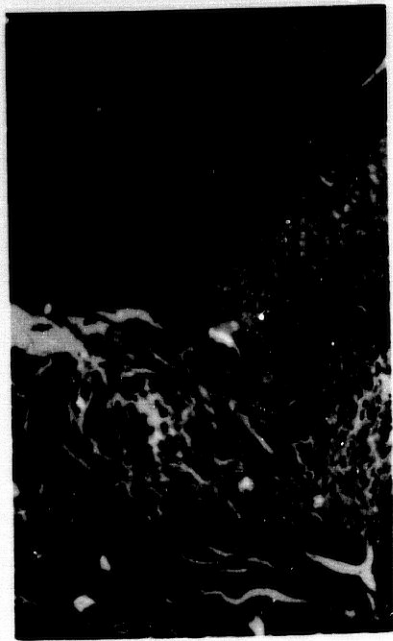


Figura 11.
Fibras colágenas perforando la epidermis. (Tricrómico x 40)

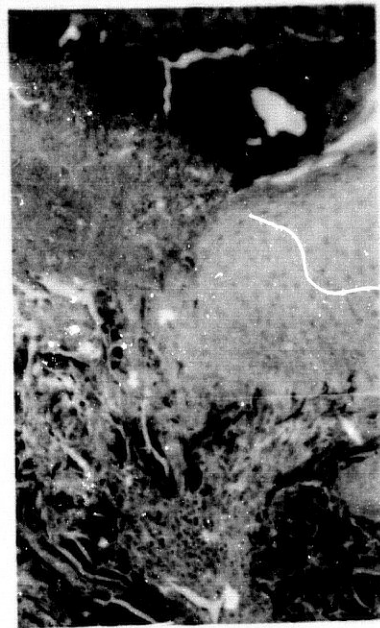


Figura 12.
Fibras colágenas y elásticas perforando la epidermis. (Orceína x 40)

EDAD vs SEXO (Anexo 1)

	VARON	HEMBRA	TOTAL
14-30	6	7	13
31-46	14	12	26
47-62	31	13	44
63-78	12	19	31
TOTAL	63	51	114

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson (P)	8.001	0.046
Cociente de verosimilitud(G)	8.144	0.043
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	0.265	
Coefficiente de contigencia	0.256	
V de Cramer	0.265	

RESIDUOS DE LA TABLA

	VARON	HEMBRA	TOTAL
14-30	-0.4	0.5	0.0
31-46	-0.1	0.1	0.0
47-62	1.4	-1.5	-0.2
63-78	-1.2	1.4	0.1
TOTAL	-0.4	0.5	0.0

EDAD vs MEMBRANA (Anexo 2)

	CUPROFAN	OTRAS	TOTAL
14-30	11	2	13
31-46	15	11	26
47-62	35	9	44
63-78	16	15	31
TOTAL	77	37	0.0

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson	9.359	0.0249
Cociente de verosimilitud	9.584	0.0225
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	0.287	
Coficiente de contigencia	0.275	
V de Cramer	0.287	

RESIDUOS DE LA TABLA

	CUPROFAN	OTRAS	TOTAL
14-30	0.7	-1.1	-0.3
31-46	-0.6	0.9	0.3
47-62	-1.4	1.0	-0.4
63-78	-1.1	1.6	0.5
TOTAL	0.0	-0.0	0.0

SEXO vs XEROSIS (Anexo 3)

	SI	NO	TOTAL
HOMBRE	26	37	63
MUJER	31	20	51
TOTAL	57	57	114

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	4.293	0.0383
Cociente de verosimilitud(G)	4.322	0.0376
Corrección de Yates	3.548	0.0596
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	-0.194	
Valor máximo para PHI	-0.900	
Coefficiente de contingencia	0.191	
Valor máximo para Cc	0.669	

RESIDUOS DE LA TABLA

	SI	NO	TOTAL
HOMBRE	-1.0	1.0	0.0
MUJER	1.1	-1.1	0.0
TOTAL	0.1	-0.1	0.0

SEXO vs LENTIGOS (Anexo 4)

	SI	NO	TOTAL
HOMBRE	4	59	63
MUJER	15	36	51
TOTAL	19	95	114

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	10.793	0.0010
Cociente de verosimilitud(G)	11.141	0.0008
Corrección de Yates(Y)	9.197	0.0024

MEDIDAS DE ASOCIACION

PHI	-0.308
Valor máximo para PHI	-0.497
Coefficiente de contingencia	0.294
Valor máximo para Cc	0.445

RESIDUOS DE LA TABLA

	SI	NO	TOTAL
HOMBRE	-2.0	0.9	-1.1
MUJER	2.2	-1.0	1.2
TOTAL	0.2	-0.1	0.1

PRURITO VS XEROSIS (Anexo 5)

	SI	NO	TOTAL
SI	35	22	57
NO	22	35	57
TOTAL	57	57	114

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	5.930	0.0149
Cociente de verosimilitud(G)	5.982	0.0144
Corrección de Yates(Y)	5.053	0.0246
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	0.228	
Valor máximo para PHI	1.000	
Coficiente de contingencia	0.222	
Valor máximo para Cc	0.707	

RESIDUOS DE LA TABLA

	SI	NO	TOTAL
SI	1.2	-1.2	0
NO	-1.2	1.2	0
TOTAL	0	0	0

PRURITO vs MEMBRANA (Anexo 6)

	CUPROFAN	OTRAS	TOTAL
SI	33	24	57
NO	44	13	57
TOTAL	77	37	114

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	4.842	0.0272
Cociente de verosimilitud(G)	4.897	0.0269
Corrección de Yates(Y)	4.001	0.0455
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	-0.206	
Valor máximo para PHI	-0.693	
Coficiente de contigencia	0.202	
Valor máximo para Cc	0.570	

RESIDUOS DE LA TABLA

	CUPROFAN	OTRAS	TOTAL
SI	-0.9	1.3	0.4
NO	0.9	-1.3	-0.4
TOTAL	0.0	0.0	0.0

PRURITO vs TIEMPO EN HEMODIALISIS (Anexo 7)

	< o = 1 año	> 1 año	TOTAL
SI	6	51	57
NO	17	40	57
TOTAL	23	91	114

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	6.591	0.0103
Cociente de verosimilitud(G)	6.815	0.0090
Corrección de Yates(Y)	5.447	0.0196
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	-0.240	
Valor máximo para PHI	-0.503	
Coefficiente de contingencia	0.234	
Valor máximo para Cc	0.449	

RESIDUOS DE LA TABLA

	< o = 1 año	> 1 año	TOTAL
SI	-1.6	0.8	-0.8
NO	1.6	-0.8	0.8
TOTAL	0.0	0.0	0.0

PRURITO vs DIURESIS RESIDUAL (Anexo 8)

	< o = 500	>500	TOTAL
SI	20	15	35
NO	9	22	31
TOTAL	29	37	66

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	5.274	0.0215
Cociente de verosimilitud(G)	5.381	0.0207
Corrección de Yates(Y)	4.194	0.0405
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	0.282	
Valor máximo para PHI	0.593	
Coefficiente de contingencia	0.272	
Valor máximo para Cc	0.579	

RESIDUOS DE LA TABLA

	< o = 500	> 500	TOTAL
SI	1.2	-1.1	0.1
NO	-1.2	1.1	-0.1
TOTAL	0.0	0.0	0.0

PRURITO vs MAGNESEMIA (Anexo 9)

	< o = 2.7	>2.7	TOTAL
SI	20	24	44
NO	26	11	37
TOTAL	46	35	81

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD	
Pearson(P)	5.044	0.0247	
Cociente de verosimilitud(G)	5.125	0.0236	
Corrección de Yates(Y)	4.083	0.0433	MEDIDAS
DE ASOCIACION			
PHI	-0.250		
Valor máximo para PHI	-0.800		
Coficiente de contingencia	0.242		
Valor máximo para Cc	0.625		

RESIDUOS DE LA TABLA

	< o = 2.7	>2.7	TOTAL
SI	-1.0	1.1	0.1
NO	1.1	-1.2	-0.1
TOTAL	0.1	-0.2	-0.0

XEROSIS vs CONTENIDO DE SEBO (Anexo 10)

	< 99	> 99	TOTAL
SI	52	4	56
NO	43	14	57
TOTAL	95	18	113

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	6.400	0.0114
Cociente de verosimilitud(G)	6.729	0.0095
Corrección de Yates(Y)	5.165	0.0230
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	0.238	
Valor máximo para PHI	0.431	
Coficiente de contigencia	0.232	
Valor máximo para Cc	0.396	

RESIDUOS DE LA TABLA

	< 99	> 99	TOTAL
SI	0.7	-1.6	-0.9
NO	-0.7	1.6	0.9
TOTAL	0.0	-0.0	-0.0

TIEMPO EN HEMODIALISIS vs INTENSIDAD XEROSIS (Anexo 11)

	LEVE	MODERADA	SEVERA	TOTAL
< o=1 año	6	1	1	8
> 1 año	14	22	13	49
TOTAL	20	23	14	57

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	6.565	0.0375
Cociente de verosimilitud(G)	6.372	0.0413
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	0.339	
Coficiente de contigencia	0.321	
V de Cramer	0.339	

RESIDUOS DE LA TABLA

	LEVE	MODERADA	SEVERA	TOTAL
< o=1 año	1.9	-1.2	-0.7	-0.0
> 1 año	-0.8	0.5	0.3	0.0
TOTAL	1.1	-0.7	-0.4	-0.0

XEROSIS vs PROTEINAS TOTALES (Anexo 12)

	< o =6.5	> 6.5	TOTAL
SI	13	32	45
NO	3	39	42
TOTAL	16	71	87

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	6.844	0.0094
Cociente de verosimilitud(G)	6.929	0.0089
Corrección de Yates(Y)	5.472	0.0193
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	0.277	
Valor máximo para PHI	0.631	
Coficiente de contigencia	0.267	
Valor máximo para Cc	0.696	

RESIDUOS DE LA TABLA

	< o =6.5	> 6.5	TOTAL
SI	1.6	-0.7	0.9
NO	-1.7	0.8	-0.9
TOTAL	-0.1	0.1	0.0

HIDRATACION CUTANEA vs MEMBRANA (Anexo 13)

	CUPROFAN	OTRAS	TOTAL
Seca <80	23	23	46
Normal >80	53	14	67
TOTAL	76	37	113

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	10.491	0.0012
Cociente de verosimilitud(G)	10.456	0.0012
Corrección de Yates(Y)	9.211	0.0024
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	-0.305	
Valor máximo para PHI	-0.842	
Coefficiente de contingencia	0.291	
Valor máximo para Cc	0.644	

RESIDUOS DE LA TABLA

	CUPROFAN	OTRAS	TOTAL
Seca <80	-1.4	2.0	0.6
Normal >80	1.2	-1.7	-0.5
TOTAL	-0.2	0.3	0.1

ONICOPATIA vs TIEMPO EN DIALISIS (Anexo 14)

	< 0 =1 año	> 1 año	TOTAL
SI	7	51	58
NO	16	40	56
TOTAL	23	91	114

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	4.817	0.0283
Cociente de verosimilitud(G)	4.908	0.0279
Corrección de Yates(Y)	3.847	0.0498
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	-0.215	
Valor máximo para PHI	-0.651	
Coefficiente de contingencia	0.201	
Valor máximo para Cc	0.513	

RESIDUOS DE LA TABLA

	< 0 =1 año	> 1 año	TOTAL
SI	-1.3	0.7	-0.6
NO	1.3	-0.7	0.6
TOTAL	0.0	0.0	-0.0

ONICOPATIA vs MEMBRANA (Anexo 15)

	CUPROFAN	OTRAS	TOTAL
SI	33	25	58
NO	44	12	56
TOTAL	77	37	114

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	6.106	0.0135
Cociente de verosimilitud(G)	6.208	0.0127
Corrección de Yates(Y)	5.157	0.0232
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	-0.231	
Valor máximo para PHI	-0.681	
Coficiente de contingencia	0.225	
Valor máximo para Cc	0.563	

RESIDUOS DE LA TABLA

	CUPROFAN	OTRAS	TOTAL
SI	-1.0	1.4	0.4
NO	1.0	-1.4	-0.4
TOTAL	0.0	0.0	-0.0

ONICOPATIA vs CALCIO IONICO (Anexo 16)

	< 1.24	> 1.24	TOTAL
SI	27	17	44
NO	35	7	42
TOTAL	62	24	86

ESTADISTICOS	VALOR	PROBABILIDAD
Pearson(P)	5.155	0.0232
Cociente de verosimilitud(G)	5.285	0.0215
Corrección de Yates(Y)	4.121	0.0424
MEDIDAS DE ASOCIACION		
PHI	-0.245	
Valor máximo para PHI	-0.608	
Coefficiente de contingencia	0.238	
Valor máximo para Cc	0.519	

RESIDUOS DE LA TABLA

	< 1.24	> 1.24	TOTAL
SI	-0.8	1.3	0.5
NO	0.9	-1.4	-0.5
TOTAL	0.1	-0.1	-0.0

V.-DISCUSSION

Globalmente encontramos una prevalencia alta (88.5%) de lesiones cutáneas en pacientes hemodializados de forma periódica por padecer insuficiencia renal crónica. Esta prevalencia aumenta con la edad y no se relaciona con el nivel cultural de los pacientes ni con los rasgos fenotípicos de los enfermos. Otros autores encuentran prevalencias que oscilan entre el 79% (Bencini, 1985) y el 100% (Altmeyer, 1982).

Para realizar la discusión de cada uno de nuestros resultados, comparándolos con los reflejados en la bibliografía, procederemos ordenadamente:

V.1. PRURITO.

Encontramos prurito en el 50% de nuestros pacientes, resultado similar al de otros autores (Gilchrest, 1980; Matsumoto, 1985; Velasco, 1987; Bruni, 1989). En general la incidencia oscila entre un 5.8% (Menni, 1987) y un 86% (Young, 1973).

El momento en que aparece el prurito es variable, y como describen otros autores (Bruni, 1989), hay enfermos que lo presentaban antes de entrar en programa de hemodiálisis, mientras que en otros aparece años después de iniciarla.

El 43% de nuestros pacientes referían que el prurito le aparecía durante o inmediatamente después de la sesión de hemodiálisis o que le empeoraba con ésta. Estos resultados son comparables a los de otros autores (Gilchrest, 1982; Rojeau, 1986). Sin embargo, hay quienes no encuentran relación entre el prurito (Altmeyer, 1982; Mettang, 1990) ni de su intensidad (Stähle-Bäckdahl, 1989) con la sesión de hemodiálisis.

Ahora bien, esta última autora encuentra niveles de prurito más altos los días de diálisis que en los días sin tratamiento dialítico. El empeoramiento en relación con la sesión de diálisis puede deberse a la disminución del umbral sensitivo para los estímulos nociceptivos que podría explicar el agravamiento de los síntomas durante la sesión. De todas formas, los diferentes resultados encontrados en las distintas series, pueden deberse a que el prurito es una sensación subjetiva, difícil de cuantificar, y que se ha estudiado de diversas formas y con distintas técnicas de hemodiálisis en centros diferentes. Así Gilchrest y colaboradores(1982) realizaron un cuestionario a pacientes que estaban siendo dializados en diferentes regiones de los Estados Unidos de América, mientras que Stähle-Bäckdahl (1988) estudiaba enfermos de una sola unidad de hemodiálisis y siempre interrogados por el mismo dermatólogo.

En el 61% de los pacientes de nuestra serie el prurito era generalizado frente al 44% (Gilchrest,1982) y 31.5% (Blachley,1985) de otros autores. En los pacientes con prurito localizado, las extremidades inferiores eran la localización más frecuente, dato en el que coincidimos con otras series (Gilchrest,1980). Creemos que la xerosis, más frecuente en esta localización, puede estar implicada en la génesis del prurito localizado en las extremidades inferiores.

En nuestros pacientes el prurito era más intenso que en otras series, ya que sólo el 7% tenían un prurito leve frente al 22.5% (Gilchrest,1982) y 34%(Stähle-Bäckdahl,1988) de otras.

Como otros autores (Gilchrest,1982), no hemos encontrado predominio estacional del prurito, aunque un 10.2% referían un empeoramiento en verano frente al 23% de Gilchrest y cols.

En nuestra serie el prurito se relaciona significativamente con la presencia de xerosis, coincidiendo así con otros autores (Young, 1973; Bruni, 1989), aunque otros (Bencini, 1987; Stähle-Bäckdahl, 1988) no encuentran relación entre el prurito y la xerosis, si bien en esos dos trabajos no se realizan estudios estadísticos al respecto. Los niveles de concentración acuosa de la capa córnea, medida con un Corneometer (CACC), más bajos en los pacientes con prurito, creemos que corroboran la relación entre la xerosis y el prurito. En un estudio previo (Stähle-Bäckdahl, 1988) también se hallaron niveles más bajos de CACC en pacientes en hemodiálisis con prurito, aunque sus resultados no llegaban a ser estadísticamente significativos. Pensamos, de acuerdo con otros (Blank,1952), que el contenido acuoso del estrato córneo influye en las propiedades mecánicas y en la apariencia externa de la piel, y que su disminución está relacionada con la aparición de prurito. A pesar de todo, la intensidad de prurito y xerosis en nuestros pacientes, no alcanzan significación estadística, resultado similar al de otros autores (Young,1973; Gilchrest,1980).

Igual que otros (Gilchrest,1980; Stähle-Bäckdahl,1988) no hemos encontrado relación entre la etiología de la insuficiencia renal y la presencia de prurito.

En nuestra serie, los pacientes con membranas especiales presentan más prurito que los que se dializan con membranas de cuprofan. Creemos que los pacientes con

membranas especiales están más deteriorados (son mayores tanto la media de edad como el tiempo medio en diálisis, tienen las proteínas totales más bajas y el potasio sérico más alto, todo ello con diferencias estadísticamente significativas) que los pacientes que se dializan con membranas de cuprofán, lo que explicaría la presencia de más sintomatología. Así, en un trabajo en el se compara la sintomatología intradialítica en pacientes dializados con membranas de cuprofán y polisulfona no encuentran diferencias en la presencia de prurito y otros síntomas en contra de lo que cabría esperarse (Bergamo collaborative dialysis study group, 1991).

Encontramos una relación estadísticamente significativa entre el tiempo en diálisis y la presencia de prurito, siendo este menos frecuente en los pacientes que llevan menos de un año en hemodiálisis, en contra de lo observado por Gilcrest y cols(1982) que no encuentran relación entre ambos parámetros y hallan una tendencia a la curación espontánea. Sin embargo, como otros autores (Stähle-Bäckdahl, 1988), no hemos encontrado diferencias entre las medias del tiempo en diálisis entre los pacientes con y sin prurito. El empeoramiento progresivo de la insuficiencia renal con la aparición de la microangiopatía dérmica con el engrosamiento progresivo de la membrana basal (Ichimaru, 1987) hace que algunos signos de uremia aumenten su prevalencia con la evolución de la enfermedad (Gilcrest, 1980), lo que podría explicar la asociación del prurito con el tiempo en hemodiálisis periódica.

Al igual que otros autores (Bruni, 1989) hemos encontrado una incidencia significativamente mayor de prurito entre los pacientes con diuresis residual menor de 500 ml/día. La presencia de una diuresis residual mayor presupone una masa renal

funcionante mayor, que permite una eliminación más óptima de moléculas medias, mejor catabolismo de la parathormona y aumento de la capacidad para hidroxilar la 1-alfa-25-OHcolecalciferol. Como otros (Stähle-Bäckdahl, 1988), creemos que la función renal residual es esencial para la excreción de cualquier sustancia pruritígena y la fluctuación de la intensidad del prurito en relación con las sesiones de diálisis podrían deberse a la liberación de sustancias pruritígenas o bien a la depuración de tales sustancias durante el tratamiento.

Bruni(1989) encuentra una relación entre la ausencia de prurito con niveles de hematocrito más altos, nosotros no hemos podido comprobarlo.

No evidenciamos ninguna correlación entre el prurito y la retención nitrogenada, consecuencia más evidente de la insuficiencia renal crónica, coincidiendo con otros autores (Carmichael, 1988; Bruni, 1989). Tampoco se relaciona, ni la presencia de prurito ni su intensidad, con las niveles de creatinina o parathormona y, en contra de lo observado por Young(1973) no demostramos relación entre la presencia de prurito y los niveles de fosfatasa alcalina. En estudios previos se hallaron niveles de PTH-media molécula significativamente más elevados en los pacientes con prurito(Stähle-Bäckdahl, 1988, 1989), sin embargo nosotros, al igual que otros autores (Altmeyer, 1982; Matsumoto, 1985; Carmichael, 1988), no hemos podido corroborar esos resultados.

Igual que Carmichael(1988) hemos encontrado una relación entre la presencia de prurito y niveles elevados de magnesio, que podrían tener implicaciones tanto en la patogenia como en el tratamiento del prurito, ya que se ha postulado que el magnesio

induciría prurito por estimulación neurogénica(Graf, 1979), y se ha observado la desaparición del prurito al disminuir la cantidad de magnesio del concentrado de diálisis(Graf,1979). Sin embargo, en otro estudio sobre utilización de un líquido de diálisis con baja concentración de magnesio, que consigue corregir la hipermagnesemia, no se logró mejorar el prurito (Carmichael,1988).

No encontramos diferencias significativas entre los pacientes que tomaban distintas dosis de hidróxido de aluminio respecto al prurito, por lo que no creemos que la microprecipitación cutánea de fósforo, propuesta por otros autores (Blachley,1985), este implicada en la patogénesis del prurito de los pacientes hemodializados. Además, coincidiendo con otros (Carmichael,1988; Stähle-Bäckdahl,1988) no hemos encontrado relación entre los niveles basales de aluminio y la presencia de prurito, y los resultados del test del desferin no eran significativamente distintos en nuestros pacientes con prurito.

Igual que otros autores (Stähle-Bäckdahl,1988),no hemos encontrado ninguna medicación cuya ingesta discrimine a los pacientes con prurito de los que no lo presentan. Por lo que creemos, como otros autores (Rollino,1991), que el prurito de los pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica no está relacionado con la administración de fármacos.

Estamos de acuerdo con de Kroes(1983) en que la causa del prurito de los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódica es multifactorial, y es solo parcialmente conocida. Y entre estos factores, el psicológico puede influir en la percepción del prurito (Stähle-Bäckdahl,1989). Creemos que la biocompatibilidad de

los métodos de diálisis puede tener importancia en la aparición y mantenimiento del prurito.

V.2. XEROSIS.

La mitad de nuestros pacientes presentaban xerosis. Nuestros resultados son similares a los de otros autores (Velasco,1987). En otras series el 66% (Bencini,1985) y el 69% (Altmeyer,1982) de los pacientes lo presentaban. Su prevalencia llegaba al 96.1% en un grupo de 26 pacientes que llevaban más de ocho años en programa de hemodiálisis (Altmeyer,1982).

La xerosis se relaciona significativamente con el contenido lipídico de la superficie cutánea medido con el Sebumeter (CLCS). En un trabajo previo (Altmeyer,1982) se ha relacionado a la xerosis con la disminución de la secreción de las glándulas sebáceas, aunque sin realizar estudio estadístico al respecto. Las medias de CACC y CLCS son menores en los pacientes con xerosis. Los lípidos del estrato córneo actúan como barrera frente a la pérdida trascutánea de agua y juegan un papel importante en el proceso de la descamación (Schürer,1991), por lo que su déficit podría estar implicado en la disminución del CACC y la aparición de xerosis. Por otro lado, las alteraciones observadas en las glándulas sudoríparas ecrinas en los pacientes urémicos (Cawley,1961) podrían también estar implicadas en la aparición de déficit hídrico del estrato córneo.

La menor intensidad de la xerosis en pacientes que llevan menos de un año en diálisis, nos lleva a pensar que se va agravando conforme evoluciona la insuficiencia renal crónica, como han observado otros autores (Gilchrest, 1980).

Hemos encontrado una relación entre la xerosis y los niveles de proteínas totales. Pensamos que la hipoproteinemia puede ser un factor importante. Los pacientes con insuficiencia renal crónica están predispuestos a la malnutrición (Lipschitz, 1991), que ha sido implicada en la aparición de xerosis (Bencini, 1987).

Creemos que la presencia de xerosis en los pacientes dializados es el resultado, por una parte del aporte deficiente de la secreción ecrina y por otra, de la incapacidad de retener agua del manto lipídico, alterado cuantitativamente, como hemos demostrado, y, posiblemente, cualitativamente, situación que requiere un estudio detallado de la composición de ácidos grasos de la superficie cutánea. La hipoproteinemia ayudaría a perpetuar esta situación.

V.3. ONICOPATIAS

La mitad (51%) de nuestros pacientes presentaban onicopatías. Su frecuencia en otra serie es del 43% para pacientes que llevaban menos de tres años en diálisis y del 71.4% en pacientes hemodializados periódicamente durante más de 8 años (Altmeyer, 1982). La más frecuente en nuestra serie es la ausencia de lúnula que se ha observado en el 55% de los pacientes con lesiones ungueales. En nuestros pacientes con onicopatías hemos encontrado una media significativamente más baja de CLCS (con-

tenido lipídico de la superficie cutánea medido con el Sebumeter) que en los pacientes sin alteraciones ungueales. La placa ungueal contiene cantidades importantes de fosfolípidos que confieren flexibilidad a la uña (Baran, 1984), por lo que puede que la disminución de CLCS se asocie o induzca la aparición de onicopatías. No obstante, nuestros pacientes con onicopatías tienen una media de edad significativamente más alta, y la edad se correlaciona inversamente con el CLCS, por lo que puede que se comporte como un factor de confusión.

Uñas mitad y mitad: Hemos encontrado uñas mitad y mitad en el 26% de los pacientes con onicopatías (un 11% del total de pacientes en estudio). Otros autores sitúan la frecuencia de esta alteración entre el 24% (Bencini, 1985), 35% (Stewart, 1972), 40% (Linsay, 1967), 41% (Millan Parrilla, 1989) y el 50.6% (Lubach, 1982). De acuerdo con otro autor (Stewart, 1972) no hemos encontrado relación entre la etiología de la insuficiencia renal y la presencia de uñas mitad y mitad. Al igual que otros autores (Millan Parrilla, 1989) no hemos hallado relación estadísticamente significativa entre la presencia de las uñas mitad y mitad y el tipo de membrana empleada, aunque en los pacientes con membranas especiales eran más frecuentes. Los pacientes con uñas mitad y mitad llevaban más tiempo en diálisis que los pacientes sin onicopatías, por lo que creemos, de acuerdo con otros autores (Millan Parrilla, 1989) que las uñas mitad y mitad aparecen en pacientes que llevan mucho tiempo en programa de hemodiálisis periódica. En general y de acuerdo con otros autores (Stewart, 1972), los pacientes con uñas mitad y mitad están más deteriorados. Así hemos constatado medias de hematocrito y hemoglobina más bajas y niveles de calcio más altos. Sin embargo, otros autores (Lubach, 1982) creen que las uñas mitad y mitad aparecen

pronto, e incluso antes del inicio de la diálisis. Pero ese trabajo no se apoya en ningún estudio estadístico.

Ausencia de lúnula: La encontramos en el 28% de nuestros pacientes, mientras que otros autores (Velasco,1987) la observan en un 11%. En nuestros pacientes con ausencia de lúnula no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con los niveles de hemoglobina ni del hematocrito frente a los pacientes sin onicopatías, por lo que, en contra de otros autores (Stewart,1972; Velasco,1987) no podemos achacar esta patología a la anemia. La anemia es un rasgo común a los pacientes en hemodiálisis crónica, y sin embargo no todos los pacientes hemodializados presentan ausencia de lúnula. Creemos que en su etiología deben estar implicadas las "toxinas urémicas" u otros factores aún no esclarecidos.

Uñas quebradizas: Las hallamos en el 9.6% de nuestros pacientes. Nivel similar al 11.7% de otros autores (Velasco,1987). En una serie previa en que se hallaron onicopatías en el 71.4% de los casos, se consideraron a las uñas quebradizas como la patología ungueal más frecuente (Altmeyer,1982). No se relacionaban significativamente con la edad, ni con ninguno de los parámetros clínicos ni analíticos, por lo que en nuestra serie la presencia de uñas quebradizas no presenta ningún rasgo o asociación distintiva. No hemos hallado estudios previos en ese sentido.

V.4. DERMATOSIS AMPOLLOSAS

V.4.1. DERMATOSIS AMPOLLOSA ASOCIADA A HEMODIALISIS (DAHD)

En nuestra serie la incidencia de DAHD es de un 5.4%. En otros trabajos oscila entre 9% (Thivolet, 1977), 5.1% (Amblard, 1981) y 1.2% (Brivet, 1978).

Los niveles normales de porfirinas en sangre, heces y líquido de diálisis excluyen el diagnóstico de porfiria cutánea tarda. La posibilidad de una reacción adversa a algún fármaco se descarta, ya que no hemos encontrado relación entre la presencia de DAHD y la administración de alguna medicación en especial.

Nuestros resultados no apoyan el posible papel patógeno del aluminio en la génesis de la DAHD (Brivet, 1978), ya que los niveles basales y tras el test del Desferin no diferían en los pacientes con DAHD frente al resto de pacientes hemodializados.

El hecho de que la dermatosis ampullosa del hemodializado no se haya observado en paciente en diálisis peritoneal, apoya la hipótesis de un posible papel patogénico de los materiales plásticos que se usan en la hemodiálisis (Bencini, 1987), y que se cree que juegan un importante papel en la biocompatibilidad de la hemodiálisis (Anónimo, 1991).

V.4.2. PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Solo una de nuestras pacientes presentaba ampollas tensas diseminadas por brazos, antebrazos, piernas y abdomen. El estudio histológico reveló ampolla subepidérmica ocupada por fibrina, neutrófilos y eosinófilos; infiltrado inflamatorio de distribución perivascular; la inmufluorescencia directa mostraba depósitos de IgG, IgM y C₃ en la membrana basal. Todos estos datos nos permiten descartar la dermatosis ampollosa de la hemodiálisis y la porfiria cutánea tarda. Dicha paciente tampoco tomaba ningún fármaco que induzca penfigoide. La ausencia de trabajos previos en los que se hallen pacientes en hemodiálisis periódica y penfigoide ampoloso nos permiten pensar que este hallazgo ha sido por coincidencia más que por asociación patogénica, aunque habrá que esperar los resultados de otros estudios.

V.5. DERMATOSIS PERFORANTE ADQUIRIDA

La hemos observado en dos de nuestros pacientes (1.75%). Otros autores la hallaron en el 4.5% de sus pacientes (Hood, 1982), sin embargo en otra serie solo se observó en un paciente de 68 (Bencini, 1985). Estamos de acuerdo con Rapini en que en el estudio histológico se puede observar la eliminación conjunta de fibras colágenas y elásticas (Rapini, 1989). Dada la baja frecuencia de esta patología, no hemos podido relacionarla con otros parámetros clínicos, analíticos o con algún tratamiento.

V.6. ENVEJECIMIENTO CUTANEO

El estudio de los diversos parámetros clínicos propios del envejecimiento cutáneo prematuro no se han tratado de forma extensa, ni se le ha prestado la atención adecuada, e incluso en algun trabajo previo sobre prurito en pacientes en hemodiálisis periódica (Stähle-Bäckdahl,1988) se consideran a los tumores como hallazgos dermatológicos no relacionados con la uremia. Y en otro estudio de la incidencia de cáncer en pacientes en hemodiálisis no se incluyen a los epitelomas basocelulares en el estudio estadístico (Lindner,1981).

En nuestros enfermos la concentración acuosa de la capa córnea medida con el Corneometer (CACC) se relaciona inversamente, de forma significativa, con la edad, lo que concuerda con un estudio previo en la población general en el que se encontraron concentraciones hídricas menores en los ancianos (Potts,1984), y otro en el que se encontro un descenso significativo de la CACC en personas sanas con más de 60 años (Schmidt,1991). También hemos encontrado una relación inversa, significativa, entre la CACC y tiempo en hemodiálisis, dato que no hemos podido comparar al no encontrar estudios previos.

En nuestros pacientes la concentración lipídica cutánea medida con Sebumeter (CLCS) se relaciona inversamente con la edad, como ha observado otro autor en población sana (Schmidt,1991). La CLCS es significamente más baja en pacientes con grados altos de arrugas (IV, V y VI), por que pensamos que la disminución de los lípidos de la capa córnea, que son muy importantes para mantener su integridad

(Schürer,1991), puede estar implicada en el agravamiento de las arrugas.

* Precáncer y cáncer cutáneo.

La media de epitelomas basocelulares observada es similar a la de otras series (Bencini,1985) y superior a la observada en la población general (Registro de Cáncer de Granada,1985-1987). Este hallazgo concordaría con el aumento global en la incidencia de neoplasias malignas en los pacientes en hemodiálisis periódica detectado por otros(Lindner,1981; Robles,1990). Nosotros hemos encontrado queratosis actínicas en un 10% de nuestros pacientes, dato que es superior al de otras series (Bencini,1987) y mayor que la frecuencia esperada en la población general. Nuestros pacientes con queratosis actínicas tienen mayor edad que los pacientes sin ellas, aunque la diferencia no llega a ser significativa. Asimismo, los pacientes con queratosis actínicas llevan más tiempo en diálisis (5.85 años) que los pacientes sin ellas (3.89) pero sin llegar a ser significativas estas diferencias. En los pacientes en hemodiálisis periódica se ha encontrado un aumento del daño actínico comparado con la población general (Anderson,1988), por lo que creemos que la alta prevalencia de queratosis actínicas y de epitelomas basocelulares en nuestra serie es un claro ejemplo de envejecimiento cutáneo precoz.

* Léntigos seniles.

Hemos encontrado léntigos seniles en el 16.6% de nuestros pacientes. Los pacientes que los presentaban tenían una media de edad significativamente más alta. No

hemos encontrado datos concretos previos con los que comparar nuestros resultados. Sólo en estudios realizados en población general de más de 60 años se encontraron léntigos seniles en el 35% (Young, 1965) y en el 51% (Tindall, 1963). Por lo que podemos afirmar, aunque nuestra población de enfermos es más joven, que la proporción de enfermos con léntigos seniles es menor a la de la población general.

* Púrpura senil.

La frecuencia de púrpura de Bateman en la población general se sitúa entre un 4 y 6% (Colomb, 1985). Nosotros la hemos observado en el 13 % de nuestros pacientes. La media de edad de los pacientes que la presentaban era más alta que en los pacientes sin púrpura con significación estadística. No obstante, nuestros pacientes con púrpura senil tenían una media inferior a la edad en que se suele observar dicha enfermedad (Colomb, 1985).

La media de CACC así como la media de proteínas totales séricas es significativamente menor en los pacientes con púrpura senil. Pensamos que las medias más bajas de CACC y de proteínas totales en estos pacientes pueden contribuir a la aparición de la púrpura senil ya que la menor resistencia de los capilares dérmicos característicos de la púrpura senil (Gilchrest, 1987), podría ser inducida o agravada por la hipoproteinemia. La deshidratación también podría contribuir a la piel atrófica típica de esta enfermedad. No obstante, nuestros pacientes con púrpura senil tenían una media de edad más alta y la hidratación cutánea se correlacionaba inversamente con la edad, por lo que es probable que las medias de hidratación más bajas en los pacientes con

púrpura senil sea debida a la mayor edad de estos pacientes, comportándose la edad como un factor de confusión.

* Elastoidosis senil a quistes y comedones.

Nuestros pacientes con elastoidosis senil a quistes y comedones llevan significativamente más tiempo en diálisis que los que no la padecen. No hemos encontrado trabajos previos sobre la relación entre la enfermedad de Favre-Racouchot y la hemodiálisis, aunque un estudio previo sobre la incidencia de comedones periorbitarios en adultos encontró una alta prevalencia (81.4%) de enfermedades nefrourológicas con uremia en el 9% de los casos (Agius, 1961). En dicho trabajo se sugiere que cambios metabólicos o endocrinos que alteren la composición bioquímica del sebo provocan la formación de comedones. Queremos resaltar, que la alta prevalencia (26%) en pacientes hospitalizados con más de 65 años encontrada en otra serie (Kumar, 1987), no concuerda con nuestros resultados, ya que no hemos encontrado una prevalencia tan elevada en ese grupo de edad, y además no hemos encontrado una diferencia de edad significativa en nuestros pacientes con Favre-Racouchot. Por todo ello creemos que la relación con el tiempo en diálisis y la presencia de elastoidosis senil en pacientes más jóvenes, implican un posible papel inductor o favorecedor de la hemodiálisis periódica en la aparición de esta patología.

En contra de lo observado en la población general por otros autores (Marrón Gasca, 1989), no hemos encontrados diferencias significativas en su prevalencia por sexo.

En nuestra serie la presencia de Favre-Racouchot no se relaciona con la de arrugas, ni con la intensidad de estas. Las arrugas son un marcador de elastosis actínica (Kumar, 1987). Creemos, de acuerdo con Hassounah (1987), que la elastosis actínica puede no estar relacionada con la presencia de quistes y comedones típicos del Favre-Racouchot.

* Arrugas.

Nuestros pacientes con arrugas tienen una media de edad significativamente más alta que los que no presentan arrugas. La media de tiempo en hemodiálisis de nuestros pacientes con arrugas es significativamente mayor que en los pacientes sin arrugas. Las arrugas son un marcador de elastosis actínica (Kligman, 1985; Kumar, 1987), y aunque no hay estudios previos de la intensidad de las arrugas en pacientes hemodializados, otros autores (Altmeyer, 1982) han encontrado una relación entre la presencia de elastosis actínica y la duración de la diálisis, observando una prevalencia del 100% en los pacientes que llevaban más de 8 años en hemodiálisis. Podemos afirmar que el tiempo en hemodiálisis influye en la aparición de las arrugas.

Nuestros pacientes con arrugas más marcadas (grados IV, V y VI) tienen una media de CLCS significativamente más baja que los pacientes con grados menores de arrugas. La disminución de la secreción sebácea se ha observado que va paralela al tiempo en diálisis (Altmeyer, 1982).

V.7. DISCROMIAS

Las alteraciones pigmentarias, cuando estaban presentes, eran difíciles de interpretar ya que en los pacientes con uremia suele haber una hiperpigmentación difusa (Scoggins, 1967). Solo hemos tenido en cuenta cambios pigmentarios que se desviaran de la pigmentación grisácea típica de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La frecuencia observada en nuestra serie (4%) es mucho menor a la de otros autores (20% Bencini, 1985; 34.8% Altmeyer, 1982). Creemos que esta frecuencia tan dispar puede deberse a los criterios de diagnóstico empleados.

VI.- CONCLUSIONES

1. Los pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica presentan una alta prevalencia de enfermedades cutáneas.

2. Las manifestaciones cutáneas son independientes del tipo de membrana utilizado en la hemodiálisis.

3. El prurito es muy frecuente. Su origen es multifactorial, estando implicados en nuestra serie la hipermagnesemia y la xerosis.

4. La xerosis, en íntima relación con el prurito, se relaciona con déficit hidrolipídicos de la superficie cutánea y con la hipoproteinemia.

5. Las onicopatías son muy frecuentes. La ausencia de lúnula no se relaciona con la anemia y las uñas mitad y mitad aparecen en los pacientes más deteriorados.

6. El envejecimiento cutáneo precoz es una realidad, estando en nuestra serie, representado por la alta frecuencia de precáncer y cáncer cutáneo, púrpura de Bateman y arrugas.

7. La dermatosis ampollosa asociada a hemodiálisis y la dermatosis perforante adquirida, aunque bastante características de los pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica, son poco frecuentes en nuestra serie.

VII.- BIBLIOGRAFIA

1. Aaron DC, Lindall AV, Huber MB, y cols. Detection and characterization of small mid-region parathyroid hormone fragments in normal and hyperparathyroid glands and serum by immunoextraction and region specific radioimmunoassay. Clin Research 1981;Abstract 400.
2. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. The removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. J Pharmacol Exp Ther 1914;5:275-316.
3. Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philadelphia. Lea & Febinger 1978.
4. Adler AJ, Berlyne GM. Beta-thromboglobulin and platelet factor-4 levels during hemodialysis with polyacrylonitrile. Asaio J 1981;4:100-102.
5. Adoue D, Arlet P, Giraud P, Giraud M, Bories P, Bonafe J-L. Syndrome du canal carpien avec ulcérations digitales chez un insuffisant rénal en hémodialyse périodique. Ann Dermatol Veneréol 1984;111:1019-1021.
6. Aguis JRG. Grouped periorbital comedones. Br J Dermatol 1964;76:158-164.
7. Alcock NW, MacIntyre I. Methods of biochemical analysis. New York. Interscience Pub. 1960.
8. Aljama P. Fundamentos biofísicos y principios cinéticos de la diálisis. En: Llach F, Valderrábano F, eds. Insuficiencia renal crónica. Madrid. Ed. Norma. 1990:483-520.
9. Almagro Sánchez M, Casado Jiménez M, Miguel Alonso JL, Miranda Fonts M, Alzate Sáez de Heredia C, Fonseca Capdevilla E. Calcinosis cutis metastásica e insuficiencia renal crónica. Actas Dermo-Sif 1986;77:19-25.
10. Altmeyer P, Kachel H-G, Jünger M, Koch KM, Holzmann H. Hautveränderungen bei langzeitdialysepatienten. Hautarzt 1982;33:303-309.
11. Alwall N. On the artificial kidney. Apparatus for dialysis of the blood in vivo. Acta Med Scand 1947;128:317-325.

12. Amblard P, Cordonnier D, Reymon J-L, Beani JC, Elsener M, Guffon M-P. La Pseudo-pseudo-porphyrine tardive chez l'hémodialysé. *Ann Dermatol Venereol* 1981; 108: 1019-1020.
13. Anderson CD, Gibson IM, Rossi E. Actinic damage in the skin of patients on haemodialysis for chronic renal failure. *Photodermatol* 1988;5:12-24.
14. Anderson CD, Larsson L, Skogh M. UVA photosensitivity in photosensitive bullous disease of chronic renal failure. *Photodermatol* 1985;2:111-114.
15. Anderson KE, Goeger DE, Carson RW, Lee S-MK, Stead RB. Erythropoietin for the treatment of porphyria cutanea tarda in a patient on long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1990;322:315-317.
16. Anónimo. Improving hemodialysis biocompatibility. *Dialysis Transplantation* 1991;20:610-613.
17. Asensio Sánchez MJ, Martínez Díaz A, Arnaíz Esteban JF, Del Pozo Hernando LJ. Calcifilaxis sistémica y enfermedad perforante adquirida en paciente urémico. *Med Cut ILA* 1990;18:89-95.
18. Baker EJ, Reed KD, Dixon SL. Chlorthalidone-induced pseudoporphyria: Clinical and microscopic findings of a case. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1026-1029.
19. Balin AK, Lin AN. Skin changes as a biological marker for measuring the rate of human aging. En: Balin AK, Kligman AM, ed. *Aging and the skin*. New York. Raven Press. 1989:43-75.
20. Bank DE, Cohen PR, Kohn SR. Reactive perforating collagenosis in a setting of a double disaster: Acquired immunodeficiency syndrome and end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:371-374.
21. Baran R, Dawber RPR. *Diseases of the nails and their management*. Oxford. Blackwell Scientific Pub 1984:213-216.
22. Basile C, Dreke T. Dialysis membrane biocompatibility. *Nephron* 1989;52:113-118.
23. Bencini PL, Montagnino G, Citterio A, Graziani G, Crosti C, Ponticelli C. Cutaneous abnormalities in uremic patients. *Nephron* 1985;40:316-321.
24. Bencini PL, Valeriani DE, Bianchini E, Sala F, Graziani G, Crosti C. Alterazioni cutanee nell'uremia. *G Ital Dermatol Venereol* 1987;122:407-412.

25. Berardesca E, Brazzelli V, Borroni G, Cavagnino A, Rabbiosi G. Variazioni delle proprietà biomeccaniche della cute in seguito a terapia emodialitica. *G Ital Dermatol Venereol* 1989;124:257-259.
26. Bergamo collaborative dialysis study group. Acute intradialytic well-being: Results of a clinical trial comparing polysulfone with cuprophan. *Kidney Int* 1991;40:714-719.
27. Bernard JD. Clinical aspects of pruritus. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*. New York. McGraw-Hill Book Company. 1987:78-90.
28. Bessey OA, Lowry OH, Brock MA. A method for rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeter of serum. *J Biol Chem* 1946;164:321-323.
29. Bickers DR, Pathak MA. The porphyrias. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*. New York. McGraw-Hill Book Company. 1987:1666-1715.
30. Birket DA, Garretts M, Stevenson CJ. Phototoxic bullous eruptions due to nalidixic acid. *Br J Dermatol* 1969;81:342-344.
31. Blachley JD, Blankenship M, Menter A, Parker TF, Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis* 1985;5:237-241.
32. Blank J. Factors which influence the water content of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1952;433-441.
33. Blum M, Aviram A. Splinter haemorrhages in patients receiving regular haemodialysis. *JAMA* 1978;239:47.
34. Bommer J, Seeling P, Seeling R, Geerlings W, Bommer G, Ritz E. Determinants of plasma B₂-microglobulin concentration: possible relation to membrane biocompatibility. *Nephrol Dial Transpl* 1987;2:22-25.
35. Bona! J, Teixidó J. Métodos de tratamiento substitutivo renal. En: *Medicine*. Quinta edición. Madrid. Idepsa. 1990:2237-2245.
36. Bonet Sol, I. Insuficiencia renal crónica. En: *Medicine*. Quinta edición. Madrid. Idepsa. 1990:2228-2236.

37. Bonnetblanc JM, Bedane C. Purpuras. En: Editions techniques. Encycl Méd Chir (Paris, France) Dermatologie 12270 A10 1991, 6p.
38. Bosch RJ, Crespo A, Sanz A, Crespo V, Ocaña J. Elastosis perforante serpiginosa diseminada. Dos casos en pacientes mongólicos. Actas Derm-Sif 1988;79:312-316.
39. Bovenmyer DA. Reactive perforating collagenosis. Arch Dermatol 1970;102:313-317.
40. Brand A, Brody N. Keratotic papules in chronic renal disease. Cutis 1981;28:637-639.
41. Brenner BM, Coe FL, Rector FC. Nefrología. Buenos Aires. Ed. médica Panamericana. 1988:257-269.
42. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 1966;275:1089-1095.
43. Brivet F, Dreke T, Guillermette J, Zingraff J, Crosnier J. Porphyria cutanea-like syndrome in hemodialyzed patients. Nephron 1978;20:258-266.
44. Brodin MB, Zucker-Franklin D. The skin and the hematopoietic system. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine. New York. McGraw-Hill Book Company. 1987:1909-1916.
45. Bruni A, Dos Ramos Farias R, Heguilen R, y cols. Prurito en la insuficiencia renal crónica. Med Cut ILA 1989;17:349-353.
46. Burry JN, Lawrence JR. Phototoxic blisters from high furosemide dosage. Br J Dermatol 1976;94:495-499.
47. Bysryn JC. Plasmapheresis therapy of pemphigus. Arch Dermatol 1988;124:1702-1704.
48. Callen JP. Cutaneous nephrology. En: Callen JP, Jorizzo J, Greer KE, Penneys N, Piette W, Zone JJ, eds. Dermatological signs of internal medicine. Philadelphia. W.B. Saunders company. 1988:300-305.
49. Callen JP. Porphyrias. En: Callen JP, Jorizzo J, Greer KE, Penneys N, Piette W, Zone JJ, eds. Dermatological signs of internal medicine. Philadelphia. W.B. Saunders company. 1988:206-211.

50. Cannata JB, Olaizola I, Menéndez Rodríguez P, Alonso M, Díaz López JB. Reducir la intoxicación aluminica: Un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 1990;10:120-125.
51. Caridad y Ocerín JM, López del Río RM. Análisis de datos en ciencias sociales y experimentales. Córdoba. ETSIA. 1986.
52. Carlström K, Pousette A, Stege R, Lindholm A. Serum hormone levels in men with end stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 1990;24:75-78.
53. Carmichael AJ, Dickinson F, McHugh MI, Martin AM, Farrow M. Magnesium free dialysis for uraemic pruritus. *Br Med J* 1988;297:1584-1585.
54. Carmichael AJ, McHugh MI, Martin AM. Renal itch as an indicator of poor outcome. *Lancet* 1991;337:1225-1226.
55. Carmichael AJ, McHugh MM, Martin AM, Farrow M. Serological markers of renal itch in patients receiving long term haemodialysis. *Br Med J* 1988;296:1575.
56. Cawley EP, Hoch-Ligeti C, Bond GM. The eccrine sweat glands of patients in uremia. *Arch Dermatol* 1961;84:51:889-897.
57. Cerio R, Calnan Cd, Wilson-Jones E. A clinicopathological study of reactive perforating collagenosis: report of 10 cases. *Br J Dermatol* 1987;117:16-17.
58. Chan YL, Mahony JF, Turner JJ, Posen S. The vascular lesions associated with skin necrosis in renal disease. *Br J Dermatol* 1983;109:85-95.
59. Chargin L, Keil H. Skin diseases in nonsurgical renal disease. *Arch Dermatol Syph* 1932;26:314-335.
60. Cohen Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, y cols. Comparison of intact, mid-region and carboxiterminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:516-524.
61. Colomb D. La peau sénile. *Encycl Méd Chir (Paris, France) Dermatologie* 12650 A10 1985, 6p.

62. Combemale P, Courtois D, Chouvet B. La folliculite perforante. *Ann Dermatol Venerol* 1990;117:515-520.
63. Daniell HW. Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of "Crow's feet". *Ann Intern Med* 1971;75:873-880.
64. Day RS, Eales L. Porphyrins in chronic renal failure. *Nephron* 1980;26:90-95.
65. Day RS, Eales L, Disler PB. Porphyrins and the kidney. *Nephron* 1981;28:261-267.
66. Delacoux E, Evstigneeff T, Leclercq M, y cols. Skin disorders and vitamin A metabolism disturbances in chronic dialysis patients: the role of zinc, retinol-binding protein, retinol and retinoic acid. *Clin Chim Acta* 1984;137:283-289.
67. Derksen J, Krulder JWM. Spironolactone for porphyria cutanea tarda associated hirsutism. *Lancet* 1990;i:1094.
68. Disler P, Day R, Burman N, Blekkenhorst G, Eales L. Treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with plasma exchange. *Am J Med* 1982;72:989-993.
69. Eknoyan G. Side effects of hemodialysis. *N Engl J Med* 1984;311:915-917.
70. Elder GH. Porphyrin metabolism in porphyria cutanea tarda. *Semin Hematol* 1977;14:227-242.
71. Elder GH. Human uroporphyrinogen decarboxylase defects. En: Orfanos CE, Stadler R, Gollnick H, eds. *Dermatology in five continents: proceeding of the 17th World Congress of Dermatology, Berlin, May 24-29, 1987*. Berlin. Springer-Verlag. 1988:857-860.
72. Elias PM. Epidermal lipids, barrier function and desquamation. *J Invest Dermatol* 1983;80:44-49.
73. Engel A, Johnson ML, Haynes SG. Health effects of sunlight exposure in the United States. *Arch Dermatol* 1988;124:72-79.
74. Engelman L. Correlation with missing data. En: Dixon WJ, Brown Mb, Engelman L, Jenrich RI. *BMDP statistical software*. Berkeley. University of California Press 1990:711-720.

75. Enríquez de Salamanca R, Muñoz JJ, Valls V. Tratamiento de las porfirias. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1990;14:197-214.
76. Epstein JH, Tuffanelli DL, Seibert JS, y cols. Porphyrin-like cutaneous changes induced by tetracycline hydrochloride photosensitization. *Arch Dermatol* 1976;112:661-666.
77. Espejo Mohedano AR, López del Río RM. Introducción al análisis de datos estadísticos. Córdoba. Servicio de publicaciones de la Universidad de Córdoba. 1990.
78. Farr PM, Diffey BL. Pseudoporphyria due to naproxen. *Lancet* 1985;i:1166-1167.
79. Fernández A, Jacobs SL. Porphyrins, porphobilinogen and aminolevulinic acid in urine. En: Mac Donald RP. Standard methods of clinical chemistry. Volumen 6. New York. Academic Press. 1970:57-71.
80. Fitzpatrick TB. Soleil et peau. *J Med Esthet* 1975;2:33-34.
81. Floge J, Granolleras C, Bingel M, Koch KM, Shaldon S. B2 microglobulin kinetics during hemodialysis and hemofiltration. *Nephrol Dial Transpl* 1987;1:223-228.
82. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, y cols. Elevated plasma histamine level in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol* 1991;30:884-889.
83. Fretzin DF, Beal DW, Jao W. Light and ultrastructural study of reactive perforating collagenosis. *Arch Dermatol* 1980;116:1054-1058.
84. Fuchs A, Jagirdar J, Schwartz IS. Beta-2-Microglobulin Amyloidosis (AB2M) in patient undergoing long-term hemodialysis. *Am J Clin Pathol* 1987;88:302-307.
85. García-Bravo B, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Uraemic follicular hyperkeratosis. *Clin Exp Dermatol* 1985;10:448-454.
86. García Parrilla J, Ortega R, Pena ML, y cols. Porphyrin cutanea tarda during maintenance haemodialysis. *Br Med J* 1980;i:1358.
87. Gebril M, Weinkove C, Ead R, McDonald K, Morton R. Plasma porphyrins in chronic renal failure. *Nephron* 1990;55:159-163.

88. Gilchrest BA. Aging of skin. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*. New York. McGraw-Hill. 1987:146-153.
89. Gilchrest BA, Rowe JW. Cutaneous aspects of renal diseases. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*. New York. McGraw-Hill. 1987:1977-1980.
90. Gilchrest BA, Rowe JW, Brown BS, y cols. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus: Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 1979;91:17-21.
91. Gilchrest BA, Rowe JW, Mihm MC. Bullous dermatosis of hemodialysis. *Ann Intern Med* 1975;83:480-483.
92. Gilchrest BA, Rowe JW, Mihm MC. Clinical and histological skin changes in chronic renal failure: evidence for a dialysis-resistant, transplant-responsive microangiopathy. *Lancet* 1980;ii:1271-1275.
93. Gilchrest BA, Stern RS, Steinman TI, Brown RS, Arndt KA, Anderson WW. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol* 1982;118:154-156.
94. Giménez Arnau AM, Giménez Camarasa JM. Envejecimiento cutáneo. *Piel* 1990;5:305-310.
95. González de Zárate Apiñániz P, García Martín MA, Aguirre Errasti C. Búsqueda, selección crítica y cita de referencias bibliográficas en los artículos médicos. *Med Clin (Barc)* 1990;95:39.
96. González Fernández A, Soler Sánchez T. Enfermedad de Kyrle en un paciente con insuficiencia renal terminal. *Actas Derm-Sif* 1988;79:131-134.
97. Graf H, Kovarik J, Stummvoll HK, Wolf A. Disappearance of uraemic pruritus after lowering dialysate magnesium concentration. *Br Med J* 1979;ii:1478-1479.
98. Guillaud V, Moulin G, Bonnefoy M, Cognat T, Balme B, Barrut D. Photo-onycholyse bulleuse au cours d'une pseudoporphyrie des hémodialysés. *Ann Dermatol Venerol* 1990;117:723-725.
99. Gundberg CM, Wilson PS, Gallop PM, Parffit AM. Determination of osteocalcin in human serum: results with two kits compared with those by a well-characterized assay. *Clin Chem* 1985;31:1720-1725.

100. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, y cols. Pruritus associated with nocturnal awakenings: organic or psychogenic? *J Am Acad Dermatol* 1989;21:479-484.
101. Hakim R, Schulman G. Problemas de biocompatibilidad en hemodiálisis. En: Llach F, Valderrábano F, eds. *Insuficiencia renal crónica*. Madrid. Ed. Norma 1990:681-689.
102. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibility of dialysis membranes: Effects of chronic complement activation. *Kidney Int* 1984;26:194-220.
103. Hakim RM, Pontzer MA, Tilton D, Lazarus JM, Gottlieb M. effects of acetate and bicarbonate dialysate in stable chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1985;28:535-540.
104. Hakim RM, Schafer AI. Hemodialysis-associated platelet activation and thrombocytopenia. *Am J Med* 1985;78:575-580.
105. Harber LC, Bickers DR. Porphyrin and pseudoporphyria. *J Invest Dermatol* 1984;82:207-209.
106. Harlan SL, Winkelmann RK. Porphyrin cutanea tarda and chronic renal failure. *Mayo Clin Proc* 1983;58:467-471.
107. Hassounah A, Pirard GE. Keratosis and comedos without prominent elastosis in Favre-Racouchot disease. *Am J Dermatopathol* 1987;9:15-17.
108. Headley JL, Cole GW. The development of pseudo-Kaposi's sarcoma after placement of a vascular access graft. *Br J Dermatol* 1980;102:327-331.
109. Held JL, Sassa S, Kappas A, Harber LC. Erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda: a study of 40 consecutive patients. *J Invest Dermatol* 1989;93:332-334.
110. Held JL, Silvers DN, Grossman ME. Hyperpigmentation of the lower extremities associated with porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 1989;125:297-299.
111. Held PJ, Pauly MV, Diamond L. Survival analysis of patients undergoing dialysis. *JAMA* 1987;257:645-663.
112. Henderson LW. Ultrafiltración, hemofiltración y hemoperfusión en la insuficiencia renal crónica. En: Llach F, Valderrábano F, eds. *Insuficiencia renal crónica*. Madrid. Ed. Norma. 1990:611-648.

113. Henrich WL, Woodard TD, McPhaul JJ. The chronic efficacy and safety of high sodium dialysate. *Am J Kid Dis* 1982;2:349-353.
114. Herrero Mateu C. Porfíria y pseudoporfíria. *Piel* 1986;1:249-252.
115. Hill JB. Automated fluorometric method for determination of serum calcium. *Clin Chem* 1965;11:122-128.
116. Hood AF, Hardegen GL, Zarate AR, Nigra TP, Gelfand MC. Kyrle disease in patients with chronic renal failure. *Arch Dermatol* 1982;118:85-88.
117. Humphries JE, Kaplan DM, Bolton WK. Heparin skin necrosis: Delayed occurrence in a patient on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1991;17:233-236.
118. Hurwitz RM. The evolution of perforating folliculitis in patients with chronic renal failure. *Am J Dermatopathol* 1985;7:231-239.
119. Hurwitz RM, Melton ME, Creech FT, Weiss J, Handt A. Perforating folliculitis in association with hemodialysis. *Am J Dermatopathol* 1982;4:101-108.
120. Ichimaru K, Horie A. Microangiopathic changes of subepidermal capillaries in end-stage renal failure. *Nephron* 1987;46:144-149.
121. Isaacs P, Vollum D, Price TML. Skin necrosis after heparin injection. *Br Med J* 1982;284:201.
122. Jensen JA, Goodson WH, Omachi RS, y cols. Subcutaneous tissue oxygen tension fall during hemodialysis. *Surgery* 1987;101:416-421.
123. Joly P, Soubrane JC, Thomine E, Chazerain V, Lauret P. Dermatitis herpetiformis and hemodialysis. *Dermatologica* 1987;175:249-252.
124. Keczkés K, Barker DJ. Malignant hepatoma associated with acquired hepatic cutaneous porphyria. *Arch Dermatol* 1976;112:78-82.
125. Kint A, Bussels L, Fernández M, Ringoir S. Skin and nail disorders in relation to chronic renal failure. *Acta Derm Venereol (Stock)* 1974;54:137-140.

126. Kilpatrick ZM, Greenberg PA, Sanford JP. Splinter hemorrhages: their clinical significance. *Arch Intern Med* 1965;115:730-735.
127. Klahr S. Insuficiencia renal crónica. En: Stein JH, ed. *Medicina Interna*. Barcelona. Salvat. 1983. 722-733.
128. Klahr S. Insuficiencia renal crónica. Consideraciones generales y fisiopatología. En: Llach F, Valderrábano F, eds. *Insuficiencia renal crónica*. Madrid. Ed. Norma. 1990:1-18.
129. Korting GW. Über porphyria-cutanea-tarda-artige hautveränderungen bei langzeithämodialysepatienten. *Dermatologica* 1975;150:58-61.
130. Kroes S. Serum vitamin A levels and pruritus in patients on hemodialysis. *Dermatologica* 1983;166:199-202.
131. Kumar P, Marks R. Sebaceous gland hyperplasia and senile comedones: a prevalence study in elderly hospitalized patients. *Br J Dermatol* 1987;117:231-236.
132. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond WS. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 1977;86:403-424.
133. Landthaler M, Stolz W, Eckert F, Schmoeckel J, Braun-Falco O. Pseudokaposi sarcoma occurring after placement of arteriovenous shunt. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:499-505.
134. Larsen K. Creatinine assay by a reaction-kinetic principle. *Clin Chem Acta* 1972;41:209-211.
135. Laurent R, Thiery F, Saint-Hillier Y, Blanc D, Agache P. Panniculite calcifiante associée a une insuffisance rénale: un syndrome de calciphylaxie tissulaire. *Ann Dermatol Venerol* 1987;114:1073-1081.
136. Lempert KD, Baltz PS, Welton WA, Whittier FC. Pseudouremic pruritus: a scabies epidemic in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1985;5:117-119.
137. Leyden JJ, Wood MG. Half and half nail. *Arch Dermatol* 1972;105:591-592.
138. Liatao EA, Person JR. Bumetanide-induced pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:129-130.

139. Lichtenstein JR, Babb EJ, Felsner BF. Porphyria cutanea tarda (PCT) in a patient with chronic renal failure on haemodialysis. *Br J Dermatol* 1981;104:575-578.
140. Lim HW. Pathophysiology of cutaneous lesions in porphyrias. *Sem Hematol* 1989;26:114-119.
141. Lindley RP, Payne CME. Neural hyperplasia is not a diagnostic prerequisite in nodular prurigo. *J Cutan Pathol* 1989;16:14-18.
142. Lindner A, Farewell VT, Sherrard DJ. High incidence of neoplasia in uremic patients receiving long-term dialysis. *Nephron* 1981;27:292-296.
143. Lindsay PG. The half and half nail. *Arch Intern Med* 1967;119:583-587.
144. Lipschitz DA. Malnutrition in the elderly. *Sem Dermatol* 1991;10:273-281.
145. López Correcher B, Peña Payero ML, Sánchez Yus E, Coronel Díaz F, García Pérez A. Foliculitis perforante e insuficiencia renal crónica. *Actas Derm-Sif* 1986;77:27-30.
146. Lubach D. Dermatologische veränderungen bei patienten mit langzeithämodialyse. *Hautarzt* 1980;31:82-85.
147. Lubach D, Strübbe J, Schmidt J. The "half and half nail" phenomenon in chronic hemodialysis patients. *Dermatologica* 1982;164:350-353.
148. Manjon García M, Sanchez Hurtado G, Plaza Toledano C, y cols. Tratamiento del prurito urémico en pacientes sometidos hemodiálisis periódica mediante fotoquimioterapia. *Med Clin (Barc)* 1984;83:151-154.
149. Marrón Gasca J, Aristondo Gorosabel JI, Abascal Agorreta M, Marrón Moya SE. Enfermedad de Favre y Racouchot. Estudio clínico, estructural y ultraestructural, a propósito de 70 casos. *Actas Dermo-Sif* 1989;80:235-240.
150. Martín-Ortega E, Campistol JM, Palou J. Calcificaciones vasculares y necrosis cutáneas en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Piel* 1988;3:470-476.

151. Massey SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med* 1968; 279:697-700.
152. Matsumoto M, Ichimaru K, Horie A. Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clin Nephrol* 1985;23:285-288.
153. McBride PT. Genesis of the artificial kidney. Travenol Laboratories, INC. 1979.
154. McColl KE, Simpson K, Laiwah AY, Thompson GC, McDougall A, Moore MR. Hemodialysis-related porphyria cutanea tarda. Treatment failure with charcoal hemoperfusion. *Photodermatol* 1986;3:169-173.
155. McKee PH. Pathology of the skin with clinical correlations. Philadelphia. J.B. Lippincott company. 1989
156. Mehregan AH, Schwartz OD, Livingood CS. Reactive perforating collagenosis. *Arch Dermatol* 1967;96:277-282.
157. Mehta RL, Scott G, Sloan JA, Francis CW. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* 1990;88:252-257.
158. Menni S, Piccinno R, Ghio L, Edefonti A, Roggero P, Lambri A. RBP ed alterazioni cutanee in bambini in insufficienza renale terminale sottoposti a dialisi extracorporea. *G Ital Dermatol Venereol* 1987;122:413-416.
159. Mettang T, Fritz P, Weber J, Machleidt, Hübel E, Kuhlmann U. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 1990;34:136-141.
160. Millard PR, Young E, Harrison DE, Wojnarowska F. Reactive perforating collagenosis: light, ultrastructural and immunohistological studies. *Histopathology* 1986;10:1047-1056.
161. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM. Use of the desferrioxamine infusion test in the diagnosis of aluminium-related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 1984;101:775-780.

162. Moreno A, Barnadas MA, Ravella A, De Moragas JM. Infectious eccrine hidradenitis in a patient undergoing hemodialysis. *Arch Dermatol* 1985;121:1106-1107.
163. Moreno V, Vallescar R, Martín M. Recomendaciones para evitar errores en el análisis estadístico de un estudio clínico. *Atención Primaria* 1990;7:670-675.128
164. Murray G, Delorme E, Thomas N. Development of an artificial kidney: experimental and clinical experiences. *Arch Surg* 1947;505-522.
165. Nakazawa A, Matsuo I, Ohkido M. Porokeratosis localized to the access region for hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:338-340.
166. Nicholls AJ, Platts MM. Anaphylactoid reactions due to haemodialysis, haemofiltration, or membrane plasma separation. *Br Med J* 1982;285:1607-1609.
167. Nickoloff BJ, Noodleman FR, Abel EA. Perforating pseudoxanthoma elasticum associated with chronic renal failure and hemodialysis. *Arch Dermatol* 1985;121:1321-1322.
168. Ohi H, Hatano M. Suppression of complement activation in hemodialysis patients. *Nephron* 1990;54:269-270.
169. Olerud JE, Lee MY, Uvelli DA, Goble GJ, Babb AL. Presumptive nickel dermatitis from hemodialysis. *Arch Dermatol* 1984;120:1066-1068.
170. Olmstead CB, Clarck WE. Bullous dermatosis of hemodialysis. *Cutis* 1981;27:614-616.
171. Osuna Carrillo de Albornoz. Interrelación fosfato inorgánico-insulina en el control de la homeostasis de la glucosa. Tesis doctoral número 508. 1982. Granada.
172. Parfitt AM, Chir B. Soft tissue calcification in uremia. *Dialysis Traspl* 1976;5:17-24.
173. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Greiter F, Kraus EW. Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis, and skin cancer with sun-protective agents. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*. New York. McGraw-Hill. 1987:1507-1522.
174. Patterson JW. The perforating disorders. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:561-581.

175. Patterson JW. Progress in the perforating dermatoses. Arch Dermatol 1989;125:1121-1123
176. Pederson JA, Matter BJ, Czerwinski AW, y cols. Relief of idiopathic generalized pruritus in dialysis patients treated with activated oral charcoal. Ann Intern Med 1980;93:446-448.
177. Peserico A. Development of psoriasis during dialysis. Arch Dermatol 1979;115:1169
178. Pierard GE. A critical approach to in vivo mechanical testing of the skin. En: Leveque JL, ed. Cutaneous investigations in health and disease. New York. Marcel Dekker 1989:215-240.
179. Poh-Fitzpatrick MB, Bellet N, DeLeo VA, Grossman ME, Bickers DR. Porphyria cutanea tarda in two patients treated with hemodialysis for chronic renal failure. N Engl J Med 1978;299:292-294.
180. Poh-Fitzpatrick M, Ellis DL. Porphyrialike bullous dermatosis after chronic intense tanning bed and/or sunlight exposure. Arch Dermatol 1989;125:1236-1238.
181. Poh-Fitzpatrick M, Masullo AS, Grossman ME. Porphyria cutanea tarda associated with chronic renal disease and hemodialysis. Arch Dermatol 1980;116:191-195.
182. Poliak SC, Lebowitz MG, Parris A, Prioleau PG. Reactive perforating collagenosis associated with diabetes mellitus. N Engl J Med 1982;306:81-84.
183. Polo JR, Romero A. Accesos vasculares para hemodiálisis. En: Llach F, Valderrábano F, eds. Insuficiencia renal crónica. Madrid. Ed. Norma. 1990:581-610.
184. Posey RE, Ritchie EB. Metastatic calcinosis cutis with renal hyperparathyroidism. Arch Dermatol 1967;95:505-508.
185. Potts RO, Buras EM, Chrisman DA. Changes with age in the moisture content of human skin. J Invest Dermatol 1984;82:97-100.
186. Praga M, Enriquez de Salamanca, Andres A, y cols. Treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with deferoxamine. N Engl J Med. 1987;316:547-548.
187. Rapini RP, Herbert AA, Drucker CR. Acquired perforating dermatosis. Evidence for combined transepidermal elimination of both collagen and elastic fibers. Arch Dermatol 1989;125:1074-1078.

188. Reginato AJ, Ferreiro Seoane JL, Barbaran Alvarez C, y cols. Arthropathy and cutaneous calcinosis in hemodialysis oxalosis. *Arth Rheum* 1986;29:1387-1396.

189. Registro de Cancer de Granada. Incidencia de cáncer de piel en la provincia de Granada. Periodo 1985-1987.

190. Reinhardt TA, Horst RL, Orf JW, Hollis BW. A microassay for 1,25 dihydroxyvitamin D not requiring high performance liquid chromatography: application to clinical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:91-95.

191. Rhodes AR. Neoplasms: Benign neoplasias, hyperplasias, and dysplasias of melanocytes. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*. New York. McGraw-Hill. 1987:877-946.

192. Riccioni N, Donati G, Soldani S, Scatena P, Arcabasso GD. Treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with small repeated phlebotomies. *Nephron* 1987;46:125-127.

193. Rivory JP, Maheut H. Effet favorable de la nicergoline sur le prurit des hémodialysés chroniques. Rôle de l'hyperalpha-adrénergie? *Press Med* 1984;44:2703.

194. Robles NR, Calero R, Rengel M, Valderrábano F. Hemodialysis and cancer. *Nephron* 1990;54:271-272.

195. Rodríguez Puyol D, Hernando Avedzño L. Insuficiencia renal crónica. En: *Medicine*. Cuarta edición. Madrid. Idepsa. 1986:2326-2338.

196. Rollino C, Goitre M, Piccoli G, y cols. What is the role of sensitization in uremic pruritus? An allergologic study. *Nephron* 1991;57:319-322.

197. Rogers RS, Callen J, Wehr R, Krochmal L. Comparative efficacy of 12% ammonium lactate lotion and 5% lactic acid lotion in the treatment of moderate to severe xerosis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:714-716.

198. Russo GE, Spaziani M, Guidotti C, y cols. Il prurito negli uremici cronici in emodialisi periodica. Trattamento con terfenadina (un antagonista degli H1 recettori istaminici). *Minerva Urol Nefrol* 1986;38:443-447.

199. Salusky IB, Foley J, Nelson P, Goodman WG. Aluminium accumulation during treatment with aluminium hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1991;324:527-531.
200. Sánchez Crespo. Métodos de depuración extrarrenal. En: *Medicine*. Cuarta edición. Madrid. Idepsa. 1986:2485-2492.
201. Sanz Guajardo D, Botella García J. Tratamiento de la insuficiencia renal crónica con hemodiálisis. En: Llach F, Valderrábano F. *Insuficiencia renal crónica*. Madrid. Ed. Norma 1990:521-579.
202. Schäfer H, Kuhn-Bussius H. Methodiz zur quantitativen bestimmung der menschlichen talgsekretion. *Archiv Klinisch-Experimentelle Dermatologie* 1970;238:429-435.
203. Schamroth JM, Kellen P, Grieve TP. Elastosis perforans serpiginosa in a patient with renal disease. *Arch Dermatol* 1986;122:82-84.
204. Schmidt JB. Usefulness of cosmetic care throughout the different periods of life. En: Panconesi E, ed. *Dermatology in Europe*. Blackwell scientific publications. London 1991:376-378.
205. Schürer NY, Plewig G, Elias PM. Stratum corneum lipid function. *Dermatologica* 1991;183:77-94.
206. Scoggins RB, Herlaw WR. Cutaneous manifestations of hyperlipidemia and uremia. *Postgrad Med* 1967;42:537-545.
207. Seubert S, Seubert A, Rumpf KW, Kiffe H. A porphyria cutanea tarda-like distribution pattern of porphyrins in plasma, hemodialysate, hemofiltrate, and urine of patients on chronic hemodialysis. *J Invest Dermatol* 1985;85:107-109.
208. Selye H, Gabbiani G, Tuchneber B. Calciphylaxis and the parathyroid glands. *Rec Prog Horm Res* 1964;20:33-58.
209. Shelley WB, Shelley ED. Blisters of the fingertips: A variant of bullous dermatosis of hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1049-1051.
210. Sherrard DJ. Aluminium - Much ado about something. *N Engl J Med* 1991;324:558-559.

211. Shmunis E. Hypervitaminosis A in a patient with alopecia receiving renal dialysis. *Arch Dermatol* 1979;115:882-883.
212. Shumak KH, Rack GA. Therapeutic plasma exchange. *N Engl J Med* 1984;310:762-771.
213. Silverberg DS, Iana A, Reisin E, et cols. Cholestyramine in uraemic pruritus. *Br Med J* 1977;1:1752-1753.
214. Simon P, Ang KS, Cam G. Enhanced platelet aggregation and membrane biocompatibility: possible influences on thrombosis and embolism in hemodialysis patients. *Nephron* 1987;45:172-173.
215. Sooke D, Forsythe A. *t* Tests. Ed. Dixon WJ, Brown MB, Engelman L, Jenrich RI. BMDP statistical software. Berkeley. University of California Press 1990:145-162.
216. Sperlini F, Wauters JP, Poulencas I. Carpal tunnel syndrome: a frequent invalidating long-term complication of chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1984;21:98-101.
217. Ståhle-Bäckdahl M. Stratum corneum hydration in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988;68:531-544.
218. Ståhle-Bäckdahl M. Uremic pruritus: clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990; 69 (suppl 145):1-38.
219. Ståhle-Bäckdahl M, Hagermark Ö, Lins L-E. Pruritus in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Med Scand* 1989;224:55-60.
220. Ståhle-Bäckdahl M, Hagermark Ö, Lins L-E, Törring O, Hilliges M, Johansson O. Experimental and immunohistochemical studies on the possible role of parathyroid hormone in uraemic pruritus. *J Intern Med* 1989;225:411-415.
221. Ståhle-Bäckdahl M, Wahlgren C-F, Hagermark Ö. Computerized recording of itch in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;69:410-414.
222. Stenberg A. Pseudoporphyria and sunbeds. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990;70:354-356.
223. Stewart WK, Raffley EJ. Brown nail bed arcs and chronic renal disease. *Br Med J* 1972;i:784-786.

224. Stockenhuber F, Kurz R, Grün G, Moser G, Balcke P. Successful treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with deferoxamine. *Nephron* 1990;55:321-324.
225. Stockenhuber F, Sunder-Plassmann G, Balcke P. Increased plasma histamine levels in chronic renal failure. *N Engl J Med* 1987;317:386.
226. Subra JF, Krari N, Tirot P, et cols. Aluminium determination in the skin of patients with and without end-stage renal failure. *Nephron* 1991;58:170-173.
227. Sunderman FW, Sunderman FW Jr. Inorganic phosphorus. Proficiency test service. April. Philadelphia. Institute for clinical science. Inc. 1973.
228. Tada J, Torigoe R, Shimoe K, Ohara S, Arata J, Ashizawa K. Calcium deposition in skin of a hemodialysis patient with widespread skin necrosis. *Am J Dermatopathol* 1991;13:605-610.
229. Tan JKL, Haberman HF, Coldman AJ. Identifying effective treatments for uremic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:811-818.
230. Taylor CR, Stern RS, Leyden JJ, Gilchrest BA. Photoaging/photodamage and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1-15.
231. Thivolet J, Euvrard S, Perrot H, Moskovtchenko J-F, Claudy A, Ortonne J-P. La pseudo-porphyrrie cutanée tardive des hémodialyses. *Ann Derm Venereol* 1977;104:12-17.
232. Tindall JP, Smith JG. Skin lesions of the aged and their association with internal changes. *JAMA* 1963;186:1039-1042.
233. Topi GC, D'Alessandro GL, Cancarini GC, De Costanza F, Griso D, Ravelli M. Porphyria cutanea tarda in a haemodialysed patient. *Br J Dermatol* 1981;104:579-580.
234. Torinuki W, Kudoh K, Tagami H. Increased mast cell numbers in the sclerotic skin of porphyria cutanea tarda. *Dermatologica* 1989;178:75-78.
235. Török L, Középešsy L. Uraemic gangrene syndrome. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991;71:455-457.

236. Török L, Középešy L, Suháda K. Unter dem Bild einer kutanen gangrän erscheinende sekundäre hyperparathyreose bei einer hämodialysierten patientin (urämisches gangrän-syndrom). *Hautarzt* 1990;41:689-691.
237. Twardowski ZJ, Nolpn KD, Rubin J, y cols. Peritoneal dialysis for psoriasis: An uncontrolled study. *Ann Intern Med* 1978;88:349-351.
238. Varigos G, Schiltz JR, Bickers DR. Uroporphyrin I stimulation of collagen biosynthesis in human skin fibroblasts. *J Clin Invest* 1982;69:129-135.
239. Velasco JA, Fernández Lopez E, Yuste Chaves M. Manifestaciones cutáneas en pacientes hemodializados por insuficiencia renal crónica. *Piel* 1987;3:137-142.
240. Wakabayashi Y, Sugimoto M, Ishiyama T, y cols. Studies on T-cell colony formation in chronic renal failure(CRF) patients. *Clin Nephron* 1989;32:270-275.
241. Waldenström J. Studien über porphyria. *Acta Med Scand(suppl)* 1937;82:1-254.
242. Weichselbaun CT. An accurate and rapid method for the determination of protein in small amounts of blood serum and plasma. *Am J Clin Pathol* 1946;16:40-43.
243. Weiner AL. Reactive perforating collagenosis. *Arch Dermatol* 1970;102:540-544.
244. White CR, Heskell NS, Pokorny DJ. Perforating folliculitis of hemodialysis. *Am J Dermatopathol* 1982;4:109-116.
245. Wilson PD, Kligman AM. Do freckles protect the skin from actinic damage? *Br J Dermatol* 1982;106:27-32.
246. Xiao-quan T, Shen L, Zhe-ming N. Determination of aluminium in human blood and serum by graphite furnace atomic absorption spectrometry using potassium dichromate matrix modification. *J Anal At Spectrom* 1988;3:99-103.
247. Yanagisawa H, Wada O. Significant increase of IQ-type heterocyclic amines, dietary carcinogens in the plasma of patients with uremia just before induction of hemodialysis treatment. *Nephron* 1989;52:6-10.

248. Yatzidis H, Digenis P, Fountas P. Hypervitaminosis A accompanying advanced chronic renal failure. *Br Med J* 1975;iii:352-353.

249. Young AM. Dermatogeriatric problems in the chronic disease hospital. *NY St J Med* 1955;65:1748-1752.

250. Young AW, Sweeney EW, David DS. Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *N Y St J Med* 1973;73:2670-2674.

251. Young DS, Thomad DW, Friedman RB, Pestaner RC. Uric acid (Uricase). *Clin Chem* 1975;21:10-13.

252. Zelger B, Hintner H, Aubck J, Fritsch PO. Acquired perforating dermatosis. Transepidermal elimination of DNA material and possible role of leukocytes in pathogenesis. *Arch Dermatol* 1991;127:695-700.