



Revista  
Digital  
Quincenal

# FACULTAD CIENCIAS MÉDICAS



CARRERA DE MEDICINA

## Nombre del Ensayo

Fibrosis sistémica nefrogénica

## Autor

Rooswill Moreno Molina

## Curso & Paralelo

4to Semestre "D"

## Asignatura

Fisiopatología

## Fecha

13 09 2020

Manta- Manabí - Ecuador



## **Resumen.**

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), es un trastorno fibrosante adquirido que se ha observado en pacientes que presentan un deterioro grave de la función renal. Inicialmente conocido como enfermedad cutánea escleromixedematosa símil, trastorno que presenta asociación con la administración de medios de contraste como el gadolinio; sustancia empleada en la resonancia magnética, que se caracteriza por lesiones eritematosas que conducen a fibrosis y esclerosis cutánea durante semanas.

En sus inicios, la FSN presenta sintomatología variable que puede evidenciarse entre dos semanas a dos meses después de la exposición a MC-Gd, sin embargo, éstos no podrían hacerse visibles hasta después de un año de la última exposición. No obstante, en el diagnóstico clínico, se presenta engrosamiento y endurecimiento de la piel, el cual está vinculado al dolor, debilidad muscular, dolor óseo y contracturas de las articulaciones, que puede conducir a la discapacidad severa, y que se complementará con el diagnóstico histológico.

Pese a que esta enfermedad no representa un riesgo vital de forma inmediata, constituye una condición limitante, generando gran impacto en la calidad de vida. No existe un tratamiento específico, sin embargo, se han propuesto múltiples terapias, de las cuales no han demostrado ser tan eficaces, en comparación a la restauración de la función renal. Actualmente se recomienda evitar al máximo este tipo de contraste en pacientes con insuficiencia renal.

**Palabras claves:** fibrosis sistémica nefrogénica, enfermedad cutánea escleromixedematosa, lesiones eritematosas, esclerosis cutánea.

**Abstract.**

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF), is an acquired fibrosis disorder that has been observed in patients who present severe deterioration of kidney function, initially known as, initially called scleromixedematous skin disease simile, a disorder associated with the administration of contrast media such as gadolinium, a substance used in magnetic resonance imaging, which is characterized by erythematous lesions that lead to fibrosis and skin sclerosis for weeks.

In its early stages, NSF presents variable symptoms that can be evidenced between two weeks and two months after exposure to MDG, however, these could not become visible until one year after the last exposure. However, in the clinical diagnosis, thickening and hardening of the skin is present, which is linked to pain, muscle weakness, bone pain and joint contractures, which can lead to severe disability, and which will be complemented by histological diagnosis.

Although this disease does not represent a vital risk immediately, it constitutes a limiting condition, generating great impact on the quality of life. There is no specific treatment, however, multiple therapies have been proposed, which have not proven to be as effective, compared to the restoration of kidney function. Currently, it is recommended to avoid this type of contrast as much as possible in patients with renal insufficiency.

**Keywords:** nephrogenic systemic fibrosis, scleromixedematous skin disease, erythematous lesions, cutaneous sclerosis

## **Introducción.**

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), es un trastorno fibrosante adquirido que se ha observado en pacientes que presentan un deterioro grave de la función renal, el cual, se encuentra asociado a la administración de medios de contraste como el gadolinio, sustancia empleada en la resonancia magnética. A principios de 2006, se demostró la presencia de gadolinio en los tejidos afectados, lo que confirmó la sospecha de que ésta sustancia desarrollaba la enfermedad.

Esta condición clínica fue reconocida por primera vez en el año 1997 y fue descrita en el año 2000 por Cowper y cols, quienes la precisaron como una enfermedad cutánea escleromixedematosa símil en pacientes con enfermedad renal crónica, y la denominaron como una dermatopatía sistemática nefrogénica por sus características clínicas. Posteriormente, se descubrió la presencia de fibrosis en demás órganos vinculados a este tipo de enfermedad, por ello el nombre de la enfermedad se sustituyó por fibrosis sistémica nefrogénica.

Su evolución natural es parcialmente desconocida y recientemente se asocia este proceso a una célula llamada fibrocito circulante, la cual sería estimulada por el gadolinio. En efecto se ha descrito que alrededor del 5% de los casos puede ser fulminante y un tercio de los casos tendrían un curso ligero sin limitación funcional.

La identificación de riesgo en los pacientes ha permitido reducir de forma sostenida los nuevos casos de FSN. El comité de expertos de la ACR establece que: Pacientes dentro de procesos de diálisis, ERC en etapa 4 o 5 sin diálisis, ERC en etapa 3 sin diálisis y pacientes con IRA, son pacientes con mayor riesgo de desarrollar FSN.

## **Objetivos de la investigación.**

### **Objetivo general.**

Determinar los factores que se encuentran asociados a la fibrosis sistémica nefrogénica, que incluyen la exposición al medio de contraste radiológico gadolinio (MCG) y procesos fisiopatologías que conducen a esta condición, analizando su clínica y tratamientos de elección, a través de la investigación.

### **Objetivos específicos.**

1. Identificar los principales factores que predisponen la FSN, describiendo los procesos fisiopatológicos y la distribución morfológica de esta condición.
2. Establecer la relación que existe entre la exposición a contrastes radiológicos con gadolinio y el desarrollo de la FSN.
3. Describir los diversos tipos de tratamiento empleados en la FSN, determinando su acción.

## **Desarrollo.**

En 1997, se identificó una nueva enfermedad fibrosante de la piel en pacientes con enfermedad renal grave, la misma que fue publicada en el año 2000. En el 2001, Cowper et al. Reconocieron a esta entidad, con el término dermatopatía fibrosante nefrogénica y describieron sus características clínicas y patológicas.

El posterior descubrimiento de fibrosis en otros órganos en estos pacientes llevó a la sustitución de la nomenclatura de dermatopatía fibrogénica nefrogénica por fibrosis sistémica nefrogénica. La exposición a contrastes radiológicos con gadolinio se ha relacionado recientemente con el desarrollo de FSN en pacientes con enfermedad renal subyacente y parece ser el desencadenante del proceso de fibrosis.

Se desconoce el mecanismo por el cual esto sucede, pero el proceso parece involucrar a una célula llamada fibrocito circulante, que es estimulada por el gadolinio.

Sin embargo, la aparición de FSN en pacientes con enfermedad renal que están expuestos a gadolinio es muy rara, por lo que es probable que se requieran otros factores predisponentes para desencadenar la fibrosis.

La nefropatía avanzada es un requisito previo, mientras que otros factores como el daño vascular, una afección inflamatoria o una combinación de cofactores, incluido un aumento de los niveles séricos de fosfato y calcio y la sobrecarga de hierro, aumentan el riesgo.

La combinación de estos factores permite un exceso de gadolinio circulante, que puede desprenderse de su quelante, abandonar la circulación y anexarse en los tejidos. El gadolinio en estos tejidos podría promover la fibrosis al unirse directamente al colágeno o, después de la fagocitosis por macrófagos, podría producir radicales libres de oxígeno, citosinas y otros factores proibróticos que atraen fibrocitos circulantes hacia los tejidos. Estos fibrocitos se distinguen en células fusiformes similares a las del fibroblasto que sintetizan la matriz de tejido conectivo y otros factores de crecimiento y angiogénicos, los cuales estimulan la fibrosis tisular. La activación directa por el gadolinio de las transglutaminasas de estas células similares al fibroblasto en los tejidos podría ser también un factor que promueve la fibrosis. (Cowper SE 2008).

La FSN es una enfermedad rara, y hasta la fecha se han informado alrededor de 500 casos en MedWatch, programa de notificación de efectos secundarios de la FDA, y se

han informado poco más de 380 casos en el registro FSN de la Universidad de Yale. Un artículo de revisión recopiló 408 casos de FSN confirmados por biopsia, además se añade que la FSN ha ocurrido en pacientes de entre 8 hasta 87 años, con un pico de incidencia entre 51 y 60 años, sin preferencia por la raza o el género.

El riesgo de FSN depende estrictamente de la función renal residual y del tipo y dosis de MC-Gd utilizado. El deterioro agudo y crónico de la función renal se considera el mayor factor de riesgo para el desarrollo de FSN. No hay preferencia por la etiología o duración de la insuficiencia renal. Se estima que los pacientes en estadio 5 con un filtrado glomerular  $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y estadio 4 con un filtrado glomerular entre 15 y 29  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  con ERC entre 1% y 7 % tienen la probabilidad de desarrollar FSN después de una o más exposiciones a MC-Gd.

Sin embargo, se ha publicado hasta el momento un caso clínico, donde un paciente desarrolló FSN con valores de filtrado glomerular superiores a  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

El gadolinio es un metal que se utiliza como materia prima en diversas industrias. Por sus propiedades paramagnéticas, se utiliza como agente de contraste en la resonancia magnética, ya que permite cambiar el tiempo de relajación del tejido y por lo tanto mejorar el contraste de las imágenes capturadas. En su forma libre, el gadolinio es tóxico para el cuerpo, por lo que es administrado junto con agentes quelantes. (Varela y Prieto 2014, 1565-68).

La relación de la FSN con el Gadolinio se propuso por primera vez en enero del 2006 por Grobner, quien reportó cinco casos de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que previo al diagnóstico de FSN, se habían realizado una resonancia magnética (RM) con medio de contraste basado en Gadolinio, en las últimas cuatro semanas, y así mismo Marckmann reportó 13 casos de pacientes que se habían expuesto a gadodiamida antes del desarrollo de la FSN.

---

**Dermapatía fibrogénica nefrogénica:** enfermedad sistémica que afecta de forma exclusiva a pacientes con fallo renal.

**Quelante:** producto químico que tiene la propiedad de combinarse con los iones positivos bivalentes y trivalentes, formando complejos estables, desprovistos de toxicidad y eliminables a través de la orina.

**FDA:** agencia gubernamental de Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos, tanto para personas como para animales, medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y derivados.

Los casos más conocidos de FSN, son de los pacientes que han administrado gadodiamida (Omniscan®). Aunque también hay casos asociados con gadopentetato dimeglumine (Magnevist®), gadoversetamida (OptiMARK®), gadobenate dimeglumina (Multihance®) y gadoteridol (Prohance®).

En 1988, el Gadolinio fue introducido y aceptado como el primer medio de contraste de uso clínico en la resonancia magnética. En años recientes, la RM con Gadolinio se convirtió en el método de imagen contrastado preferido para pacientes con insuficiencia renal para evitar así, el uso de contrastes iodados debido a su menor nefrotoxicidad.

Es importante señalar que el primer caso reportado de FSN en 1997 coincidió con el éxito de la angi resonancia magnética, la cual para llevarse a cabo requiere una mayor dosis de Gadolinio, a comparación de la dosis ocupada en estudios habituales no vasculares (0.1 mmol/kg). (American College of Radiology 2010)

Desde principios de la década de 1980, aproximadamente a 200 millones de pacientes se les ha empleado medios de contraste que contienen Gadolinio, y aproximadamente 30 millones de pacientes han recibido gadodiamida. No hay informes de FSN en pacientes con función renal normal, por lo que en pacientes sin insuficiencia renal, este medio de contraste parece ser seguro. Por lo tanto, se cree que el riesgo de FSN, es inversamente proporcional a la función renal del paciente.

---

**Gadodiamida:** Agente de contraste de resonancia magnética a base de gadolinio.

**Gadopentetato dimeglumine:** Agente de contraste de IRM a base de gadolinio, generalmente administrado como una sal de un complejo de gadolinio con DTPA.

**Nefrotoxicidad:** Afectación renal por tóxicos, que se caracteriza por alteraciones o estructurales.

**Gadoversetamida:** Agente de contraste de resonancia magnética basado en gadolinio, particularmente para obtener imágenes del cerebro, la columna vertebral y el hígado.

**Gadobenate dimeglumina:** es un complejo de gadolinio con el ligando BOPTA. En forma de sal de metilglucamina, gadobenato de meglumina o gadobenato de dimeglumina utilizado en la RM.

**Gadoteridol:** Agente de contraste de resonancia magnética basado en gadolinio, que se usa particularmente en la imagen del sistema nervioso central.

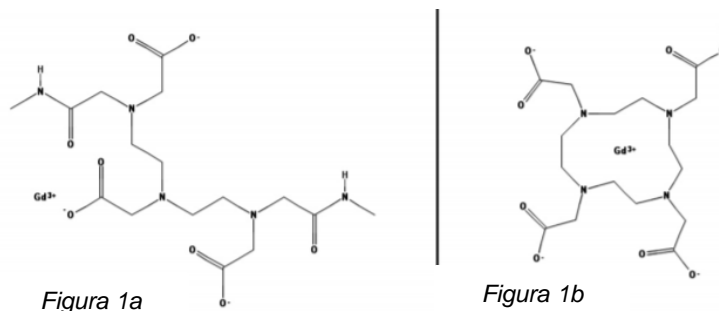


El mecanismo por el cual los agentes de contraste basados en Gadolinio desencadenan FNS no se comprende completamente. La evidencia actual indica que el riesgo de FSN está relacionado con las propiedades físicas y químicas del agente de contraste basado en Gadolinio, que disponen la liberación de  $Gd^{3+}$  libre de los complejos de quelato y de sus características fármaco-cinéticas que afectan en el tiempo que el medio de contraste permanece en el cuerpo.

Los iones de Gadolinio ( $Gd^{3+}$ ) pueden ser liberados en el cuerpo de los complejos de quelato de Gadolinio de los medios de contraste, por medio de la transmetalación con iones del cuerpo como zinc, hierro, calcio, magnesio, etc., los cuales una vez liberados forman hidróxidos y fosfatos, que son insolubles a un  $pH > 6.2$  y posiblemente sean fagocitados por varias células del sistema mononuclear fagocitario. Esto a su vez, seguramente, es la explicación de que el sistema retículo-endotelial se deprima, inhiba la actividad de ciertas enzimas, ocasione lesiones cutáneas y desencadene una reacción a cuerpos extraños y fibrosis, en caso de que la FSN mantenga una implicación de las células dendríticas y síntesis de TFG $\beta$ , precipita el proceso fibrótico, la atracción de fibrocitos, la induración de la piel y la producción de mucina.

Al investigar los MC-Gd, que participan en el desarrollo de FSN como gadodiamida, gadoversetamida y gadopentetato, se observó que no tienen carga molecular y su estructura es lineal **figura 1** y similar con un exceso de quelatos, por lo cual parecen ser más propensos a liberar  $Gd^{3+}$  en el cuerpo. Existen MC-Gd tales como, gadoteridol (ProHance®), gadobutrol (Gadovist®) y gadoterato meglumine (Dotarem®) que no presentan relación con la FSN como agentes etiológicos únicos, ya que poseen un tipo de molécula distinta macrocíclica, que contienen o "bloquean" al gadolinio en su región central, lo que hace que su liberación sea muy poco probable y sean agentes seguros según la autorización de diversas guías clínicas.

La vida media de eliminación de estos agentes se extiende 20 veces o más (34.2 h para gadodiamida) en pacientes con insuficiencia renal terminal en relación con sujetos sanos (1.5 h). La excreción prolongada de estos agentes en pacientes con insuficiencia renal incrementa drásticamente el tiempo de contacto con los tejidos y a su vez, incrementan el riesgo de reacciones biológicas.



Varela Cristian. 2014. Rev. Med Chile.

**Figura 1.-** estructura molecular de distintos MC-Gd. La **Figura 1a** corresponde a la molécula lineal de gadodiamida, mientras que la **Figura 1b** corresponde a una molécula macrocíclica de gadoterato. Se observa como el gadolinio queda “encerrado” por la molécula quelante en el segundo caso.

La gadodiamida ha sido el fármaco más utilizado en los casos notificados por FSN. Thomsen HS y cols realizaron un estudio donde se muestra que la prevalencia de FSN después de la administración de gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal es significativamente mayor que la de cualquier otro MC-Gd (3-7% versus 0-1% por inyección), en pacientes con función renal reducida.

Estas diferencias en el perfil de seguridad entre los distintos MC-Gd direccionaron a los comités expertos de ACR, EMA y FDA a crear una clasificación según el riesgo de generación de la FSN; alto o grupo 1; intermedio o grupo 2 y bajo o grupo 3; con el objetivo de facilitar su uso, según las características del paciente **figura 2**.

	Nombre	Nombre comercial	Quelante/carga	Estabilidad	Incidencia de FSN*	Aprobación FDA
1	Gadodiamida**	Omniscan®	Lineal/no iónico	Baja	Alta	1993
	Gadoversetamida**	OptiMARK®	Lineal/no iónico	Baja	Alta	1999
	Gadopentetato de dimeglumina***	Magnevist®	Lineal/iónico	Intermedia	Alta	1988
2	Gadobenato de dimeglumina	MultiHance®	Lineal/iónico	Intermedia	Intermedia	2004
	Gadoxetato disódico	Primovist®	Lineal/iónico	Intermedia	Intermedia	2008
	Gadofosveset trisódico	Eovist® Vasovist® Ablavar®	Lineal/iónico	Intermedia	Intermedia	2008
3	Gadobutrol****	Gadovist®	Macrocíclico/ no iónico	Alta	Baja	2011
	Gadoteridol	Gadavist® ProHance®	Macrocíclico/ no iónico	Alta	Baja	1992
	Gadoterato de Meglumina**	Dotarem® Magnescope®	Macrocíclico/ iónico	Alta	Baja	2013

**Figura 2.-** clasificación según EMA.

Varios informes sugieren una asociación entre el riesgo de formación de FSN y la dosis de contraste. Un estudio retrospectivo realizado por Broome y cols, analizaron a 301 casos de pacientes que fueron sometidos a exámenes de RM con gadodiamida, de 207 pacientes que recibieron el doble de la dosis estándar (0,2 mmol/kg) de contraste, 12

pacientes (5,7%) desarrollaron FSN, mientras que en los 94 pacientes que recibieron una dosis estándar de MC (0,1 mmol/kg), no se observó desarrollo de esta patología. Sin embargo, algunos casos de FSN se desarrollaron después de la administración de dosis única y estándar de contraste. (Huicochea et al. 2007, 323-324)

Es evidente que no todos los pacientes con insuficiencia renal expuestos a MC-Gd desarrollan FSN. Se han observado una serie de condiciones que podrían actuar como factores liberales en el desarrollo de esta patología, que incluyen afecciones proinflamatorias y anomalías bioquímicas. Dentro de la primera se han identificado la cirugía vascular reciente, eventos protrombóticos o condiciones procoagulantes, infecciones graves e hiperparatiroidismo. Entre las alteraciones bioquímicas se encuentran acidosis metabólica, niveles elevados de hierro, calcio, fosfato y terapia con dosis altas de eritropoyetina.

**Factores del huésped: enfermedad renal.** Todos los pacientes que han desarrollado NSF tienen insuficiencia renal de intensidad y duración variables. La mayoría de ellos han recibido hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante de riñón, pero estas no son condiciones necesarias para el desarrollo total de la FNS.

Inicialmente, esto llevó a sospechar que los pacientes con insuficiencia renal tienen una variedad de factores comunes desencadenantes de FSN: exposición a altas dosis de eritropoyetina, membranas de diálisis, estados de hipercoagulabilidad, varias formas de daño vascular, procedimientos de cirugía vascular y fallo hepático concomitante. Sin embargo, con la excepción de la enfermedad renal subyacente, ninguno de estos factores se presentaba de forma uniforme en los pacientes.

Actualmente se considera que la disminución del filtrado glomerular en estos pacientes sería lo que alargaría la vida media del gadolinio y lo que permite el depósito del mismo en los tejidos.

**Célula efectora: fibrocito circulante.** Cowper y Bucala, postularon que esta célula está involucrada en la cicatrización normal de heridas y la formación de cicatrices, y por su parte pueden ser la causa de la fibrosis anormal de FSN. Las muestras histopatológicas del paciente mostraban un patrón fibrótico muy similar al observado en los estados proliferativos de la curación normal de las heridas lo que indica el papel etiológico subyacente de los fibroblastos circulantes, una célula conectiva derivada de la médula

ósea que generalmente se encuentra en la circulación periférica y migra a las zonas de inflamación tisular.

Esta célula interviene en la curación de las heridas mediante la secreción de citocinas, factores angiogénicos, factores de crecimiento y quimiocinas, que contribuyen a la formación de la matriz del tejido conectivo.

Tiene un fenotipo inmune específico cD34 y procolágeno 1 positivos que la difiere de otros fibrocitos. El fibroblasto fusiforme, que es el tipo celular que predomina en los tejidos con FSN, conserva un perfil cD34 y procolágeno 1 positivo que es exacto al fibrocito circulante.

**Factores predisponentes: daño vascular e inflamación.** El daño vascular puede aumentar el riesgo de FSN al permitir la interacción entre las plaquetas y las células endoteliales expuestas con la inclinación de fibrocitos circulantes y la secreción de sustancias profibróticas.

A menudo se observa que existen antecedentes de cirugía vascular y cateterismos antes del inicio de la FSN, aunque no se sabe si son factores de riesgo independientes debido a que en estos procedimientos suelen administrarse contrastes radiológicos. También está relacionado con el estado de hipercoagulabilidad. No obstante, a pesar de esta conexión, estos factores por sí solos se consideran deficientes para desarrollar FSN.

El daño vascular en pacientes con enfermedad renal, se lo considera de todas formas como un factor predisponente, que facilita el inicio del proceso fibrótico una vez que ingresa en vigor el factor desencadenante.

En los últimos años, la FSN ha sido objeto de una intensa investigación clínica y epidemiológica. Los intentos de definir criterios clínicos e histológicos específicos no han tenido éxito, y actualmente no hay hallazgos aislados que se dirijan específicamente a esta enfermedad.

El cuadro clínico clásicamente inicia con edema, eritema y en ocasiones calor en zonas distales de las extremidades (32%). Cuando cede el edema, dejará placas firmes que pueden convertirse en induraciones más grandes y dar lugar a un mayor engrosamiento de la piel afectada.

En algunos casos, la FSN puede desarrollar una incapacidad física importante caracterizada prácticamente por falta completa de movilidad en todas las articulaciones

de las extremidades. Aunque en ocasiones la FSN se estabiliza, raramente existe una remisión espontánea.

Sin embargo, la normalización de la función renal suele producir la estabilización o incluso la regresión de las lesiones. La sintomatología cutánea, en la mayoría de pacientes con FSN, resulta ser el hallazgo inicial de la enfermedad. El síntoma que más refieren los pacientes es dolor (52%), seguido por prurito (36%), rigidez o entumecimiento articular (34%), endurecimiento (30%) e hinchazón de manos y pies (25%), parestesias (24%) y quemazón (16%). También se ha referido aunque con menor frecuencia, debilidad o calor local.

**Distribución y morfología de las lesiones.** En la mayoría de los pacientes con FSN, las primeras lesiones ocurren en las extremidades inferiores, seguidas de las extremidades superiores y el tronco. La afectación cutánea suele ser bilateral y simétrica. Y las lesiones están en orden descendente en miembros inferiores (85%), miembros superiores (66%), tronco (35%), manos (34%), pies (24%), caderas (9%) y cara (3%). La induración comienza típicamente en el área distal de las extremidades y se extiende gradualmente en sentido proximal. La cara y el cuello rara vez se ven afectados, por lo que debe considerarse el diagnóstico de escleromixedema.

La morfología de la lesión puede presentar desde pápulas y placas superficiales sutiles hasta induración dérmica o subcutánea y contracturas articulares evidentes. Las lesiones más comúnmente observadas son placas (58%), pápulas (32%) y nódulos (17%). Además, en algunos pacientes se ha descrito la presencia de máculas, vesículas, ampollas y úlceras que posteriormente desarrollan placas. La mayoría de los pacientes presentan lesiones superficiales, que al principio no son muy evidentes, y a medida que avanza el cuadro, las pápulas se fusionan en placas con bordes irregulares evidentes, que se describen como digitiformes o ameboideas **figura 3** con áreas de limitación neta e incluso pueden ser lesiones reticulares. (Romero 2009, 76-82)



*Girardi M, et al. 2011*

**Figura 3.-**Placas eritematosas con proyecciones ameboides correspondientes a estados iniciales de la enfermedad.

La pigmentación de la lesión también es variable, frecuentemente se observan lesiones hiperpigmentadas (41%) o eritematosas (39%), y raramente hipopigmentadas. El aspecto de la lesión cambia según la profundidad de la fibrosis. Por tanto, las lesiones más superficiales pueden presentar cambios epidérmicos, acompañados de descamación fina o pronunciada y en otro de los casos lesiones induradas más profundas parámetro considerado de gran importancia.

Las lesiones se describen como engrosadas, abultadas o abollonadas, leñosas o brillantes, y significativamente la fibrosis puede producir la desaparición de los anejos cutáneos. Cuando hay una afectación dérmica extensa, la piel presenta un aspecto “en piel de naranja”, y conducen a una disminución del rango articular de codos, rodillas y dedos, con discapacidad progresiva que puede llegar a ser severa **figura 4.**



*Girardi M, et al. 2011*

**Figura 4.-** Compromiso cutáneo en estados avanzados de la enfermedad. Se aprecia endurecimiento y adherencia de la piel a la fascia subyacente, la cual no permite ser traccionada.

La afectación de la dermis profunda y subcutánea puede denotar un aspecto de empedrado (típicamente en muslos) o en banda (depresiones lineales, típicamente en brazos o piernas).

Muchos pacientes presentan una disminución de la movilidad **figura 5**, y contracturas articulares (50%) en las extremidades. La afectación puede desarrollar una pérdida total del tejido subcutáneo, afectación del espesor total de la piel con fibrosis, contracturas importantes en todas las extremidades y pérdida total de la movilidad.



Moreno J.A / *Semin Fund Esp Reumatol.* 2009.

**Figura 5.-** Esclerosis cutánea y edema en la mano derecha que limita la movilidad.

En el 75% de los pacientes se observa una afectación asintomática de las escleróticas. Los hallazgos más iniciales son telangiectasias abundantes, que pueden llegar a aparentar una conjuntivitis.

**Diagnóstico diferencial clínico.** Diversas enfermedades pueden presentar lesiones cutáneas muy similares a la FNS, pero los antecedentes clínicos, los resultados histopatológicos y de laboratorio, y algunas características distintivas de la lesión pueden determinarlas.

La patologías que se deben considerar en el diagnóstico diferencial de este trastorno incluyen lipodermatoesclerosis, esclerodermia y morfea, escleromixedema, fascitis eosinofílica, síndrome eosinofilia-mialgia y enfermedad injerto contra huésped crónica.

---

**Escleromixedema:** es un tipo de mucinosis que se caracteriza por la presencia de pápulas liquenoides e induración difusa de la piel.

**Telangiectasias:** también conocidas como arañas vasculares, son dilataciones de pequeños vasos sanguíneos en la superficie de la piel.

El tratamiento de la FSN sigue siendo un desafío, lamentablemente no existe un tratamiento universalmente eficaz para estos pacientes.

La mayoría de los datos en la literatura provienen de casos individuales y un pequeño número de series de casos, generalmente estudios retrospectivos no controlados. Es difícil comparar diferentes casos porque no existe un sistema de estadificación para la enfermedad, los pacientes se encuentran en diferentes etapas de desarrollo al comienzo del tratamiento y su función renal también es diferente.

Es importante diagnosticar e iniciar el tratamiento en las primeras etapas de la enfermedad, ya que existen secuelas crónicas, como contracturas articulares y problemas de movilidad, que no responden al tratamiento. Los síntomas de la enfermedad activa, como edema y dolor, deben guiar el tratamiento.

**Recuperación de la función renal.** La mayoría de casos publicados se ha observado una mejoría clínica relacionada con la recuperación de la función renal, y en los pacientes con FSN en que la insuficiencia renal no es recuperable, el trasplante es la mejor opción de tratamiento, aunque no en todos los casos se produce una mejoría de la FSN incluso después de alcanzar una función renal normal. Si el trasplante se realiza antes de que el colágeno se deposite de manera significativa (generalmente dentro del primer año después de la aparición de la lesión de FSN), se obtendrá el mayor beneficio.

**Fotoféresis extracorpórea.** Además del trasplante de riñón, la terapia de penetración de luz extracorpórea es el método de tratamiento con más experiencia. Anteriormente ha demostrado su utilidad en otras enfermedades escleróticas como la esclerodermia o el edema escleral, por lo que es razonable suponer que será útil en FSN.

La fotoféresis extracorpórea es un tratamiento inmunomodulador instituido en la exposición ex vivo de plasma rico en leucocitos a UVA tras la administración de un agente fotosensibilizante, generalmente 8-metoxipsoraleno (MOP). Los pacientes suelen tratarse en ciclos de 2-3 sesiones semanales cada 2-4 semanas. Sin embargo, la duración y la respuesta al tratamiento suelen ser muy variables.

**Otras modalidades de fototerapia.**

Se ha descrito que las lesiones cutáneas se resolvieron por completo tras el tratamiento activo con luz ultravioleta de longitud de onda A (UVA). Sin embargo, esta condición es difícil de evaluar porque la insuficiencia renal del paciente era aguda y transitoria y



probablemente la mejoría clínica se encontró asociada a la recuperación de la función renal. Por otro lado, existen casos en que el tratamiento con psoraleno y luz ultravioleta (PUVA) no es eficaz.

**Plasmaféresis.** Por el momento los resultados publicados son contradictorios, y los casos en los que el tratamiento no ha tenido éxito superan a los que sí lo ha tenido. Además, en algunos de los casos en que se ha demostrado una mejoría también había mejorado la función renal.

**Inmunoglobulinas intravenosas.** Es un tratamiento inmunomodulador, cuyo mecanismo de acción es poco conocido pero se ha demostrado su eficacia en varias enfermedades inmunológicas. En la FSN sólo existe un caso publicado en que se observó mejoría después de un primer ciclo de tratamiento, pero el paciente no continuó mejorando en los siguientes. Además, una vez más no se comentan datos sobre la evolución de la función renal.

**Inmunosupresores.** Se ha utilizado una variedad de agentes inmunosupresores, pero los resultados no son los mismos, pero en general no hay esperanza. Se han utilizado corticosteroides locales, intralesionales y sistémicos, con efectos positivos, negativos e ineficaces.

También se han ensayado con muchos otros fármacos inmunosupresores, como tacrolimus tópico, ciclofosfamida, ciclosporina, etanercept y metotrexato intralesional, sin demostrar su eficacia.

Existe algún caso de mejoría discreta con metotrexato oral, pero con mala tolerancia al tratamiento. No existen suficientes datos para valorar la eficacia de la azatioprina.

**Tiosulfato sódico.** El tiosulfato de sodio es un fármaco con propiedades antioxidantes y quelantes. A menudo se usa como tratamiento de la calcifilaxis, y también se puede usar para prevenir la toxicidad por cisplatino, carboplatino y en el envenenamiento por cianuro.

Se ha analizado que en la FSN el tiosulfato sódico evita el depósito de colágeno y la fibrosis inhibiendo el factor de transformación del crecimiento (TGF)  $\beta$ 1. Además, podría actuar como quelante del gadolinio libre y evitar su depósito en los tejidos.

Recientemente, Yerram et al. Han publicado el caso de un paciente que presentó una mejoría importante en las lesiones cutáneas, en el dolor y en la movilidad articular

después de sólo 1 mes de tratamiento. Aunque este resultado es anecdótico, se considera un tratamiento prometedor y, gracias a su baja toxicidad y a su experiencia de uso en la calcifilaxis, es una opción terapéutica exitosa.

**Pentoxifilina.** La pentoxifilina es un fármaco inmunomodulador que funciona como antifactor de necrosis tumoral (TNF), utilizado en el tratamiento de otras enfermedades fibrosantes. Existen 2 casos anecdóticos con mejoría clínica, aunque estos hallazgos no han sido confirmados.

**Talidomida.** Es un agente inhibidor del TNF- $\beta$  y antiangiogénico. En un modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, la talidomida ha demostrado una disminución del TGF- $\beta$ 1. Gracias a estas proporciones antifibróticas, es que puede ser usada en pacientes con FSN de forma segura.

**Interferón intralesional.** Se deduce que el interferón- $\beta$  reduce la fibrosis gracias a la inhibición de la síntesis de colágeno y del TGF- $\beta$ 1. El TGF- $\beta$ 1 podría actuar como mediador en la producción excesiva de colágeno en la FSN. En el único caso publicado de tratamiento con interferón intralesional en la FSN se ha observado una eficacia muy limitada.

**Calcipotriol tópico.** Es un análogo de la vitamina D que se utiliza considerablemente en el tratamiento de la psoriasis. Se observó mejoría en un paciente en hemodiálisis que fue tratado con calcipotriol tópico y medidas físicas.

En 6 meses de tratamiento se evidenció una mejoría de las lesiones cutáneas y de las contracturas articulares hasta el punto que el paciente ya no necesitó de una silla de ruedas. No existe ningún estudio publicado sobre el uso de la asociación calcipotriol y betametasona, aunque teóricamente y a través de las evidencias podría ser una buena opción en el tratamiento tópico.

Pese a que este tratamiento es un complemento para las lesiones cutáneas, es poco probable que tenga beneficios a nivel sistémico. (Varela y Prieto 2014, 1565-68).

## **Conclusión.**

La fibrosis sistémica nefrogénica, es una condición poco frecuente pero que se desarrolla sobretodo en pacientes que presentan insuficiencia renal grave, sin embargo, no es una entidad que debe descartarse en un paciente sano, debido a la poca evidencia que hasta el momento existe. Diversos estudios se han puesto en marcha sobre todo desde el año 2000 para poder determinar la causa de este trastorno, que sin más no ha tenido suficiente éxito debido a que la insuficiencia renal es una condición grave que repercute en los diversos hallazgos. La propuesta de éste trastorno resultó duramente difícil debido a que el uso de un medio de contraste como gadolinio es absolutamente necesario en la RM además de ser seguro, o eso era lo que se creía. A medida que avanzaba el tiempo, empezaron a notar una similitud de casos en diversos pacientes, unos acudían a las unidades médicas luego de dos semanas de la última exposición a gadolinio, otros a la cuarta, alrededor de un mes y empezaron a notar mucha coincidencia, y a través de seguimientos pudieron determinar que pacientes con insuficiencia renal presentaban esta condición y posteriormente las asociaciones empezaron a realizar estudios para comprobarlo y determinar exclusivamente la causa.

Se determinó que la insuficiencia renal es un factor que conduce y establece la FSN, sin embargo no era una pauta suficiente debido a lo grave que resultaba la complicación y se empezaron a evidenciar diversos factores que hasta el momento se consideran probables, tanto el daño vascular, una afección inflamatoria, un aumento de los niveles séricos sean de fosfato, calcio o hierro permiten que haya un exceso de gadolinio circulante y promover así a que se desprenda de su quelante y se plegue en los tejidos, que es lo que explicaría el porqué de la fibrosis, pese a que no es totalmente evidente, es una consideración importante. Los medios de contraste fueron detenidamente analizados en pacientes con insuficiencia renal para así poder determinar cuáles resultaban más nocivos y a la vez, poder estudiar la estructura molecular de cada uno de ellos y determinar su particularidad, y se demostró que la gadodiamida, gadoversetamida y gadopentetato presentan una estructura lineal, una forma que predispone a que se libere más cantidad de gadolinio, a comparación del gadoteridol, gadobutrol y gadoterato meglumine que tienen una estructura cíclica y son capaces de contener y bloquear la liberación de gadolinio.

Respecto a su clínica, se presenta de forma diversa ya que las complicaciones de este trastorno se corresponden al grado de insuficiencia renal que presente el paciente pero por lo general el edema, eritema y la sensación de calor en las extremidades son las determinantes y se anexa que la apariencia de las lesiones pueden ser engrosadas, abultadas o abollonadas debido al proceso fibrótico que se desencadena. Y en el caso de haber una afectación dérmica prolongada, la piel tiene un aspecto “en piel de naranja”, y progresivamente hay disminución articular especialmente en codos, rodillas y dedos, que pueden resultar en una discapacidad progresiva grave si el tratamiento y diagnóstico no fue eficaz.

## **Recomendaciones.**

1. Para pacientes con riesgo de FSN, es decir, pacientes que presentan insuficiencia renal, evitar y en el mayor de los casos, eliminar el uso de agentes de contraste que contengan Gadolinio de referencia en pacientes con insuficiencia renal aguda o grave con filtrado glomerular  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, y en pacientes con insuficiencia renal atribuible al síndrome hepatorenal o en el período perioperatorio del trasplante de hígado, y solo si es estrictamente necesario, en donde el diagnóstico o estudios involucren el uso de este tipo de medio de contraste, acceder por el carácter de urgencia que presentaría.
2. Antes de la administración de un medio de contraste que contenga Gadolinio, los pacientes con insuficiencia renal deben ser evaluados a través de un examen de laboratorio dentro del cual se pueda medir la función renal.
3. Para los pacientes sometidos a hemodiálisis, considerar una sesión de hemodiálisis después de la administración de medios de contraste que contienen Gadolinio, datos publicados mencionan que la hemodiálisis ayuda en la eliminación del Gadolinio, detallando desde la primera a la tercera sesión, la eliminación fue de 78%, 96% y 99%, respectivamente. Sin embargo no se sabe si la hemodiálisis es una herramienta preventiva para la FSN.
4. Cuando se administren medios de contraste que contienen Gadolinio, respetar el índice de dosis máxima recomendada y dar lugar a un período suficiente de tiempo para que pueda ser eliminado.

## **Bibliografía.**

1. Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: an overview. J Am Coll Radiol 2008; 5 (1): 23-8.
2. Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), Instituto de Salud Pública de Chile. <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
3. American College of Radiology. Manual on Contrast Media, version 7, 2010. Available at: <http://xray.ufl.edu/files/2008/06/FullManualACRContrastVersion7.pdf>
4. Huicochea, Sandra. "Gadolinio y fibrosis nefrogénica sistémica." Medigraphic - Literatura Biomédica. Last modified October 2007. <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2007/arm074h.pdf>.
5. Varela, Cristian. "Fibrosis sistémica nefrogénica: la pandemia que no fue." Medigraphic - Literatura Biomédica. Last modified July 10, 2014. <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2007/arm074h.pdf>.
6. Romero, J.A. "Dermopatía Nefrogénica Fibrosante / Fibrosis Sistémica Nefrogénica." Last modified October 3, 2009. <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-pdf-13140683>.