

PRURITO UREMICO

POSIBLES FACTORES ETIOLOGICOS

Dra. Irene Moraleda Cuesta*

Moraleda C. I. **Prurito urémico. Posibles factores etiológicos.** Derm Venez. 1993; 31: 129 - 133

RESUMEN

El prurito generalizado es el síntoma dermatológico más frecuente en la insuficiencia renal crónica. La sensación de prurito puede ser provocada por varias clases de estímulos: mecánicos, químicos y eléctricos. La histamina es la sustancia pruritígena endógena mejor conocida, y se piensa que tiene un papel importante en la patogénesis de la urticaria; sin embargo, la fisiopatología del prurito en otras enfermedades, incluyendo la insuficiencia renal crónica, es básicamente desconocida. En el presente trabajo se realiza una revisión de los posi-

bles mecanismos en la etiología del prurito urémico.

ABSTRACT

Generalized pruritus is the most frequent dermatological symptom of chronic renal failure. Pruritus sensation can be produced by several types of stimuli: mechanical, chemical and electrical. Histamine is the best known endogenous pruriginous substance and it has been considered as having an important role in the pathogenesis of urticaria. Nevertheless, physiopathology of pruritus in other diseases, including chronic renal failure, is basically unknown. In this paper we revise possible mechanisms involved in the etiology of uremic pruritus.

INTRODUCCION

La Real Academia de la Lengua Española define el prurito como "la sensación que despierta una necesidad urgente de rascarse". Usualmente se asocia con enfermedades dermatológicas, pero puede presentarse sin lesiones clínicas en piel en enfermedades sistémicas, como enfermedad biliar obstructiva, linfoma e insuficiencia renal crónica (IRC). Puede llegar a constituir un síntoma seve-

ro, y frecuentemente representa un reto diagnóstico y terapéutico.

El prurito es uno de los muchos síntomas del paciente urémico, pero no está presente en pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA) sea cual sea la causa y el grado de la azotemia. El trasplante renal exitoso alivia este síntoma inmediatamente.

POSIBLES FACTORES ETIOLOGICOS

Desde la primera descripción del prurito urémico en 1932 hasta

hoy, su etiología permanece desconocida. Se han dado varias explicaciones posibles², pero hasta ahora ninguna ha podido ser demostrada como causa definitiva.

Probablemente es multifactorial.

Múltiples estudios han postulado diferentes mecanismos que teóricamente podrían inducir prurito en el paciente urémico, buscando su demostración con resultados muy variables. En la tabla nº 1 se enumeran los posibles factores etiológicos, que revisaremos a continuación.

* Dermatólogo APUCV

TABLA N° 1

PRURITO UREMICO: POSIBLES FACTORES ETIOLOGICOS

1. Acumulación de pruritógenos
2. Alteraciones metabólicas
3. Diálisis
4. Hiperparatiroidismo
5. Alteraciones de iones divalentes
6. Xerosis
7. Vitamina A
8. Histamina
9. Mastocitos
10. Deficiencia de hierro
11. Alteraciones neuropáticas
12. Factores psicológicos

1.- ACUMULACION DE SUSTANCIAS PRURITOGENAS

Podría ser debido a una excreción renal deficiente o a una alteración ruetabólica. Esas sustancias podrían ejercer su efecto bien sobre "receptores periféricos del prurito" en la piel o sobre "centros del prurito" en el cerebro²

Al realizar estudios se ha observado que la intensidad del prurito muestra fluctuaciones en referencia a las sesiones de diálisis: es relativamente alto durante la diálisis y disminuye durante el día que sigue a la diálisis. Este ciclo sugiere que la acumulación de pruritógenos entre las sesiones de diálisis influencia la intensidad del prurito³.

Estudios hechos en pacientes en hemodiálisis crónica han demostrado que las determinaciones prediálisis de úrea y nitrógeno uréico en sangre, fosfatasa alcalina, contenido de calcio y magnesio de la piel se correlacionan bien con la severidad del prurito; sin embargo por qué todos estos factores producen prurito es desconocido.

Otros trabajos, en cambio no detectaron correlación entre prurito y niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina⁴.

2.- ALTERACIONES METABOLICAS

Otra hipótesis es que las alteraciones metabólicas secundarias a la disfunción renal podrían causar cambios patológicos en la piel, afectando por ejemplo tejido vascular, fibras nerviosas, o alteraciones en la función de barrera, etc., lo que indirectamente podría producir prurito².

3.- DIALISIS

Se discute la posibilidad de que la diálisis por sí misma puede inducir prurito.

Durante el desarrollo inicial de la diálisis se hacía énfasis en su función de separación y purificación de la sangre, pero actualmente se considera al riñón artificial como un bioreactor en el cual ocurren una variedad de reacciones biológicas complejas.

Algunos autores plantean la posibilidad de que los pacientes experimenten prurito durante la hemodiálisis como una manifestación de alergia a la heparina bovina o porcina utilizada, ya que el síntoma puede ser aliviado sustituyéndola por otra forma de heparina. Asimismo se ha postulado alergia a compuestos filtrados desde los materiales de diálisis en algunos pacientes⁵.

Se ha propuesto la hipótesis de

la interleucina, que se basa en la idea de que los fagocitos mononucleares de la sangre de los pacientes en diálisis producen interleucina 1 en respuesta a la activación de C5a que sigue al contacto entre el plasmay la membrana de diálisis, y son estimulados también por fragmentos de endotoxinas en fluidos de diálisis contaminadas⁶. La interleucina 1 no es pruritógenaporsí misma, pero induce la liberación de sustancias inflamatorias y potencialmente pruritógenas.

Sin embargo, todo esto es puramente especulativo y necesita verificación clínica. En la práctica hay un esfuerzo continuo para desarrollar membranas de diálisis de mayor biocompatibilidad.

4.- HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo secundario que se presenta en la insuficiencia renal crónica, asociado a altas concentraciones séricas de hormona paratiroidea (PTH), se ha implicado en la patogénesis del prurito urémico.

Se ha descrito la rápida desaparición del prurito después de paratiroidectomía subtotal en pacientes en diálisis, en un rango que va de 2 a 7 días después de la operación^{7,8}. Esta observación sugiere que puede estar implicada en el prurito una función paratiroidea anormal y un metabolismo alterado del calcio y del fósforo.

Entre las posibles anomalías que pueden estar subyacentes se señalan: hipercalcemia, hiperfosfatemia, altos niveles de hormona paratiroidea, producto fosfocálcico aumentado en el líquido extracelular y depósitos de sales de calcio en estructuras dérmicas. Sin embargo, ninguno de estos factores tienen un papel etiológico por sí solo, como se deduce de los siguientes hallazgos⁸:

- La rápida desaparición del prurito después de paratiroidectomía subtotal indica que el mecanismo responsable debe cambiartambién rápidamente.

Es improbable que el contenido de calcio de la piel se reduzca a niveles normales tan rápidamente. A favor de esto está que en casos en que se hicieron determinaciones de calcio en piel 4 semanas después de la paratiroidectomía se encontraron todavía niveles altos. Por otra parte, en un estudio histopatológico realizado en 12 pacientes urémicos con prurito, sólo se encontraron depósitos cálcicos en dermis reticular en 2 pacientes con tinción de Von Kossa⁴. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que niveles altos de calcio en la piel puedan predisponer al prurito en presencia de otras anomalías.

- La recurrencia postoperatoria del prurito cuando el calcio sérico se elevó de normal a altos niveles y la desaparición del prurito con la caída del calcio sérico sugieren que un nivel normal o alto de calcio en la sangre pueden tener un rol etiológico en la aparición de prurito en estos pacientes.

Por otro lado, el prurito es una manifestación infrecuente en los desórdenes hipercalcémicos cuando la función renal es normal o solo está moderadamente alterada.

Es probable que otros factores en la uremia creen una predisposición al prurito y cuando el calcio sérico aumenta en el paciente urémico de los valores usualmente bajos a valores normales o altos, puede aparecer el prurito.

- Los niveles de hormona paratiroidea en sangre indudablemente disminuyen después de paratiroidectomía subtotal. Este postulado es soportado por la rápida caída del calcio sérico. Sin embargo, el prurito no siempre está presente en pacientes urémicos, la mayoría de los cuales pueden tener altos niveles circulantes de hormona paratiroidea, manifiesten o no síntomas de hiperparatiroidismo. Y se ha observado recurrencia del prurito después de la paratiroidectomía cuando los pacientes se hicieron hipercalcémicos por tratamiento con calcio oral y vitamina D, o después de la administra

ción de calcio endovenoso, con niveles normales de hormona paratiroidea.

Estudios histoquímicos de piel urémica no han detectado inmunoreactividad para anticuerpos dirigidos contra diferentes partes de la molécula de hormona paratiroidea. Tampoco inyecciones intradérmicas de hormona paratiroidea han provocado ningún tipo de reacción cutánea. Estos resultados no apoyan a la hormona paratiroidea como un mediador periférico del prurito urémico.

5.- ALTERACIONES DE OTROS IONES DIVALENTES

El fosfato y el magnesio también han sido propuestos como agentes etiológicos. La piel urémica tiene un alto contenido de calcio, magnesio y fosfato. Blachely y col. demostraron una reducción significativa del contenido de fósforo de la piel después de irradiación con luz ultravioleta B en pacientes en diálisis que sufrían de prurito⁹. Recientemente ha sido reportada una correlación positiva entre niveles de magnesio y prurito¹⁰, y en un caso el alivio del prurito siguió a la disminución de la concentración de magnesio en el dializado¹¹. Pero esta relación no fue comprobada en un estudio controlado comprendiendo 17 pacientes tratados con dializado libre de magnesio, donde no hubo reducción del prurito a pesar de bajar las concentraciones de magnesio sérico¹².

6.- XEROSIS

El paciente urémico presenta considerables cambios en piel: esta se hace atrófica, xerótica y adquiere una coloración amarillenta. La textura de la piel xerótica frecuentemente se reporta como "piel seca", y ha sido sugerida como causa de prurito urémico.

Young reportó una correlación positiva entre el grado de xerosis y la severidad del prurito¹³. Sin embargo, determinaciones del agua del estrato córneo no revelaron diferencias significativas entre pacientes en diálisis y sujetos sanos, aunque se observó una

tendencia hacia un menor contenido de agua en pacientes con prurito, que se correlaciona con áreas de piel clínicamente más xeróticas³.

7.- VITAMINA A

En la insuficiencia renal crónica se ha reportado un aumento en los niveles séricos de la vitamina A, posiblemente como resultado de una disminución del aclaramiento renal de la proteína que se une al retinol¹⁴. De hecho la piel xerótica y pruriginosa de la hipervitaminosis asemeja las lesiones de la piel urémica. Berne y Col. reportaron disminución del retinol epidérmico en diez pacientes en diálisis después de exposición a la Luz Ultravioleta, con alivio notable del prurito en siete de los diez pacientes, sugiriendo un papel de la vitamina A en la etiología del prurito urémico¹⁵. Pero otros estudios no han encontrado correlación entre los niveles séricos de vitamina A y la severidad del prurito¹⁶.

8.- HISTAMINA

La histamina provoca prurito al ser inyectada intradérmicamente, y se ha propuesto como un mediador en la mayoría de las situaciones en que se presenta prurito, incluyendo la insuficiencia renal crónica. Se han reportado niveles elevados de histamina plasmática en pacientes en diálisis¹⁷. Sin embargo, la infusión intravenosa de histamina no causa prurito. En un estudio comparativo entre pacientes en diálisis y voluntarios se demostró que los pacientes en diálisis muestran una respuesta anormal a las inyecciones intradérmicas de histamina. Ellos perciben significativamente más picazón que los pacientes sin prurito, y en los controles también se demostró taquifilaxia al prurito después de inyecciones repetidas de histamina tanto en pacientes urémicos como en sujetos sanos³. Estos hallazgos no apoyan la posibilidad de que la histamina sea el mediador del prurito urémico.

Es improbable que el contenido de calcio de la piel se reduzca a niveles normales tan rápidamente. A favor de esto está que en casos en que se hicieron determinaciones de calcio en piel 4 semanas después de la paratiroidectomía se encontraron todavía niveles altos. Por otra parte, en un estudio histopatológico realizado en 12 pacientes urémicos con prurito, sólo se encontraron depósitos cálcicos en dermis reticular en 2 pacientes con tinción de Von Kossa⁴. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que niveles altos de calcio en la piel puedan predisponer al prurito en presencia de otras anormalidades.

- La recurrencia postoperatoria del prurito cuando el calcio sérico se elevó de normal a altos niveles y la desaparición del prurito con la caída del calcio sérico sugieren que un nivel normal o alto de calcio en la sangre pueden tener un rol etiológico en la aparición de prurito en estos pacientes.

Por otro lado, el prurito es una manifestación infrecuente en los desórdenes hipercalcémicos cuando la función renal es normal o solo está moderadamente alterada.

Es probable que otros factores en la uremia creen una predisposición al prurito y cuando el calcio sérico aumenta en el paciente urémico de los valores usualmente bajos a valores normales o altos, puede aparecer el prurito.

- Los niveles de hormona paratiroidea en sangre indudablemente disminuyen después de paratiroidectomía subtotal. Este postulado es soportado por la rápida caída del calcio sérico. Sin embargo, el prurito no siempre está presente en pacientes urémicos, la mayoría de los cuales pueden tener altos niveles circulantes de hormona paratiroidea, manifiesten o no síntomas de hiperparatiroidismo. Y se ha observado recurrencia del prurito después de la paratiroidectomía cuando los pacientes se hicieron hipercalcémicos por tratamiento con calcio oral y vitamina D, o después de la administra

ción de calcio endovenoso, con niveles normales de hormona paratiroidea.

Estudios histoquímicos de piel urémica no han detectado inmunoreactividad para anticuerpos dirigidos contra diferentes partes de la molécula de hormona paratiroidea. Tampoco inyecciones intradérmicas de hormona paratiroidea han provocado ningún tipo de reacción cutánea. Estos resultados no apoyan a la hormona paratiroidea como un mediador periférico del prurito urémico.

5.- ALTERACIONES DE OTROS IONES DIVALENTES

El fosfato y el magnesio también han sido propuestos como agentes etiológicos. La piel urémica tiene un alto contenido de calcio, magnesio y fosfato. Blachely y col. demostraron una reducción significativa del contenido de fósforo de la piel después de irradiación con luz ultravioleta B en pacientes en diálisis que sufrían de prurito⁹. Recientemente ha sido reportada una correlación positiva entre niveles de magnesio y prurito¹⁰, y en un caso el alivio del prurito siguió a la disminución de la concentración de magnesio en el dializado¹¹. Pero esta relación no fue comprobada en un estudio controlado comprendiendo 17 pacientes tratados con dializado libre de magnesio, donde no hubo reducción del prurito a pesar de bajar las concentraciones de magnesio sérico¹².

6.- XEROSIS

El paciente urémico presenta considerables cambios en piel: esta se hace atrófica, xerótica y adquiere una coloración amarillenta. La textura de la piel xerótica frecuentemente se reporta como "piel seca", y ha sido sugerida como causa de prurito urémico.

Young reportó una correlación positiva entre el grado de xerosis y la severidad del prurito¹³. Sin embargo, determinaciones del agua del estrato córneo no revelaron diferencias significativas entre pacientes en diálisis y sujetos sanos, aunque se observó una

tendencia hacia un menor contenido de agua en pacientes con prurito, que se correlaciona con áreas de piel clínicamente más xeróticas³.

7.- VITAMINA A

En la insuficiencia renal crónica se ha reportado un aumento en los niveles séricos de la vitamina A, posiblemente como resultado de una disminución del aclaramiento renal de la proteína que se une al retinol¹⁴. De hecho la piel xerótica y pruriginosa de la hipervitaminosis asemeja las lesiones de la piel urémica. Berne y Col. reportaron disminución del retinol epidérmico en diez pacientes en diálisis después de exposición a la Luz Ultravioleta, con alivio notable del prurito en siete de los diez pacientes, sugiriendo un papel de la vitamina A en la etiología del prurito urémico¹⁵. Pero otros estudios no han encontrado correlación entre los niveles séricos de vitamina A y la severidad del prurito¹⁶.

8.- HISTAMINA

La histamina provoca prurito al ser inyectada intradérmicamente, y se ha propuesto como un mediador en la mayoría de las situaciones en que se presenta prurito, incluyendo la insuficiencia renal crónica. Se han reportado niveles elevados de histamina plasmática en pacientes en diálisis¹⁷. Sin embargo, la infusión intravenosa de histamina no causa prurito. En un estudio comparativo entre pacientes en diálisis y voluntarios se demostró que los pacientes en diálisis muestran una respuesta anormal a las inyecciones intradérmicas de histamina. Ellos perciben significativamente más picazón que los pacientes sin prurito, y en los controles también se demostró taquifilaxia al prurito después de inyecciones repetidas de histamina tanto en pacientes urémicos como en sujetos sanos³. Estos hallazgos no apoyan la posibilidad de que la histamina sea el mediador del prurito urémico.

- 5.- Gilchrist BA, Stern RS, Steinman T, Brown RS, Arndt K, Anderson WW.: Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. Arch. Dermatol. 1982; 118: 154-156.
- 6.- Port FK, Van Dekerkhose KM, Kunkel SL, Kluger MJ. The role of dialysate in the stimulation of interleukin-1 production during clinical hemodialysis. Am. J. Kidney. Dis 1987; 2: 118-122.
- 7.- Hampers CL, Katz AI, Wilson RE, Merrill JP. Disappearance of urmic itching after subtotal parathyroidectomy. N Engl J Med 1968; 279: 695-697.
- 8.- Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR.: Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. N. Engl. J. Med 1968; 279: 697-700.
- 9.- Blachely JD, Blankenship M, Menter A, Parker IP, Knochel JP. Uremic pruritus skin divalent ion content and response to ultraviolet therapy. A.J. Kidney Diseases. 1985; 5: 237241.
- 10.- Carmichael A, McHugh M, Martin Am, Farrow M. Serological markers of renal itch in patients receiving long-term hemodialysis. Br. Med. J. 1988; 296: 1575.
- 11.- Graf H, Kovarik J, Stummvol HK, Wolf A. Disappearance of uremic pruritus after lowering dialysate magnesium concentration. Br. Med. J. 1979; ii: 1478-1479.
- 12.- Carmichael AJ, Dickson F, McHugh M, Martin AM, Farrow M. Magnesium free dialysis for uraemic pruritus. Br. Med. J. 1988; 297: 1584-1585.
- 13.- Young A Jr. Sweeney E, David D, Cheigh J, Hochgelerent E, Sakai S, Stenzel K, Rubin A. Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. NY State. J. Med. 1973; 73: 2670-2674.
- 14.- Berne B, Vahlquist A, Fisher T, Danielsson B, Berne C. UV-treatment of uraemic pruritus reduces de vitamin A content of the skin. Eur. J. Clin. Invest. 1984; 14: 203206.
- 15.- Yatzidis H, Digenis P, Fountas P. Hypervitaminosis A accompanying advanced chronic renal failure. Br. Med. J. 1975; ii: 352-353.
- 16.- Kroes S, Smeenk G., Serum vitamin A levels and pruritus in patients on hemodialysis. Dermatológica 1983; 166: 199-202.
- 17.- Stockenhuber F, Sunder-Plassman G, Balcke P. Increased plasma histamine levels in chronic renal failure. N: Engl. Med J. 1987; 6: 386.
- 18.- 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.
- 19.- Klein LR, Klein JB, Hanno R, Callen JP. Cutaneous mast cell quantity in pruritus and non pruritic hemodialysis patients. Int J. Dermatol. 1988; 27: 557-559.
- 20.- Vicker CFH. Iron deficiency pruritus. (letter). JAMA 1977; 238: 129.
- 21.- Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJC. Textbook of Dermatology. Oxford England, Blacwell Scientific Publications, ed 2, 1972.
- 22.- Lewiecki FW, Rakman F. Pruritus, a manifestation of iron deficiency. JAMA 1976; 236: 2319-2320.
- 23.- Vickers CFH. Iron deficiency and the skin. Br. J. Dermatol 1973; 89 (Suppl 9): 10.
- 24.- Hollyday MA, Me Henry-Richarson K, Portale A. Tratamiento nutricional de enfermedades nutricionales crónicas. Clínicas médicas de Norteamérica 1979; 5: 942960.
- 25.- Rosen T. Uremic pruritus: a review. Cutis, 1979; 23: 790-792.

HISTORIA DE LA ROSACEA

- Abu Ali - Al - Hussein Ibn Abdalla'h Ibn Sina (980 - 1036) conocido como Avicena fue quién nos leyó las primeras noticias sobre la rosácea. Le dió el nombre de badschenan y luego abedsamen. El propio Avicena sufrió de rosácea exacerbada por su afición al alcohol y la vida disoluta.
- En 1567 Jean Fernel, médico de Enrique II separa el acné de la rosácea. Pasan 300 años, 1842 para que Erasmus Wilson insista en la división y 50 años más tarde, 1907, Unna la propone formalmente.
- Ambrosio Pare (1510 - 1590) el más grande cirujano del Renacimiento, en su libro "Voyages a divers lieux, da la denominación de "guita rosácea" o "guita rosae".
- Jean Astruc (1684 - 1766) establece la clasificación evolutiva de la Rosácea. En 1900 Thibierge incluye el acné rosáceo entre los acnés.
- Brocq en 1907 los coloca entre las afecciones producidas por un coco asociado a un bacilo.
- En 1933 Legrain encasilla a la Rosácea y a la couperose entre los acnés, considerándola como la complicación tardía de la seborrea y del acné juvenil.
- En 1994 aún existen dudas en la separación de ambas afecciones debido a que el organismo es uno solo, y son afecciones en donde, de una u otra forma se encuentra involucrado el sebo.