

UroImAgen

Tratado de **Urología** en Imágenes

Reservados todos los derechos de los propietarios del copyright.

Prohibida la reproducción total o parcial de cualquiera de los contenidos de la obra.

© **Editores: Ángel Villar-Martín, Jesús Moreno Sierra, Jesús Salinas Casado**

© Los autores

© Editorial: LOKI & DIMAS

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos de los autores. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Almirall, por lo que no asume ninguna responsabilidad sobre la inclusión de los mismos en esta publicación.

ISBN: 978-84-940671-7-4

Depósito legal: M-24989-2013

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

INTRODUCCIÓN.....	3
ETIOLOGÍA.....	4
PATOLOGÍA Y PATOGENIA.....	7
CLÍNICA	8
DIAGNÓSTICO	9
TRATAMIENTO	10
RECOMENDACIONES	10
BIBLIOGRAFÍA.....	14

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

Ramón López-Menchero Martínez⁽¹⁾, María Dolores Albero Molina⁽¹⁾, Alejandro Magán Martínez⁽²⁾, Luis Álvarez Avellán⁽¹⁾, Laura Sánchez Rodríguez⁽¹⁾, Carlos del Pozo Fernández⁽¹⁾.

(1) Sección de Nefrología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. Alicante.

(2) Servicio de Radiología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. Alicante.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) es una entidad patológica descrita inicialmente en 2000¹ por Cowper, sin que existan casos descritos antes de 1997. Se caracteriza por la aparición de engrosamiento y endurecimiento cutáneo en extremidades y tronco, donde la biopsia cutánea, muestra un aumento del número de fibroblastos y alteración de patrón de bandas de colágeno en la dermis, exclusivamente en pacientes con Insuficiencia Renal (IR). Por ello, en un principio, fue denominada Dermatopatía Fibrosante Nefrogénica². Sin embargo, dado que, posteriormente, se demostró la aparición de lesiones en órganos internos y de casos de mal pronóstico vital, fue renombrada en 2003 como Fibrosis Sistémica Nefrogénica^{3,4}. Por último, su asociación epidemiológica con el antecedente de realización de una Resonancia Magnética (RM) utilizando compuestos de Gadolinio (Gd) como contraste intravenoso en la práctica totalidad de los pacientes⁵⁻⁷ y, por lo tanto, el reconocimiento de este agente como factor etiológico, completó la definición de esta nueva enfermedad.

ETIOLOGÍA

Durante los primeros años de su aparición, la etiología de la FSN era desconocida y todas las propuestas no eran sino meras hipótesis. Resultaba evidente que se trataba de una nueva entidad, sin casos previos a 1997 y de aparición exclusiva en pacientes con IR, estos hechos hacían suponer que un nuevo agente etiológico infeccioso o, más probablemente tóxico, era el causante de esta enfermedad.

Si bien la patología de la enfermedad era conocida, no indicaba cual era el agente causal. El conocimiento de este punto solo pudo alcanzarse mediante estudios epidemiológicos. El primero en proponer a los contrastes con gadolinio como causantes de la FSN fue Grobner en 2006⁵ al describir el desarrollo de FSN en 5 pacientes con IR en Hemodiálisis (HD) tras la realización, en todos ellos, de una RM con gadodiamida entre 2 y 4 semanas antes.

Poco después, Marckmann⁶ comunicó una serie de 13 pacientes en HD que desarrollaron FSN tras la administración de gadodiamida y, en 2007, Broome comunicó la aparición de la enfermedad en 4 pacientes con síndrome hepatorenal, lo que extendió el riesgo a pacientes con IR, no necesariamente en diálisis.

Por último, los estudios de casos-controles de pacientes con IR y antecedente de administración de Gd⁷⁻¹⁰ aportaron la suficiente certeza para considerar a los contrastes con gadolinio como el agente etiológico de la FSN.

El Gd es un contraste radiológico no iónico, hiperosmolar (650 mOsm/kg) de rápida eliminación renal (1,3 horas de vida media en sujetos sanos), con una vida media muy prolongada en la insuficiencia renal: 10 horas con tasa de Filtrado Glomerular (TFG) entre 20 y 40 ml/min y 34 horas en insuficiencia renal con menos de 10 ml/min de TFG¹¹. Por otra parte, la HD es capaz de depurar el 73,8; 92,4 y 98,9% tras 1, 2 y 3 sesiones de HD¹² respectivamente, mientras que la diálisis peritoneal solo es capaz de eliminar el 69% del contraste tras 22 días

de tratamiento convencional¹¹, aunque recientemente se ha descrito la eliminación del 90% con una pauta intensiva de diálisis con cicladora¹³. El gadolinio libre (Gd⁺⁺⁺) es muy poco soluble, altamente tóxico y forma precipitados con aniones circulantes, lo cual podría ser la causa de las lesiones tisulares.

Sin embargo, si bien todos los casos se han limitado a pacientes con una función renal <30 ml/min de TFG^{14,15}, no todo paciente con IR que recibe Gd desarrolla una FSN: se ha estimado el riesgo de padecer la enfermedad entre el 2,4 y el 2,9% de los pacientes con IR severa tras ser sometidos a una RM con contraste de Gd^{9,16}; por lo tanto, deben existir determinados factores que determinen la aparición de la FSN, fundamentalmente, el agente y la dosis utilizados¹⁷.

La mayoría de los casos comunicados están relacionados con la administración de gadodiamida, compuesto lineal inestable que liberaría una mayor cantidad de Gd⁺⁺⁺ libre, mientras que otros compuestos de gadolinio, de estructura cíclica, podrían ser más estables y seguros (**Tabla 1**).

No obstante, se han comunicado casos de FSN relacionados con otros compuestos de Gd, por lo que la FDA ha extendido la alerta sobre su uso en pacientes con IR a todos los compuestos de Gd¹⁸.

Otra cuestión fundamental es la dosis empleada. En la mayoría de casos, la técnica de RM fue una exploración vascular. Ello requiere hasta el triple de dosis de la indicada en la RM (en el caso de la gadodiamida de 0,1 mmol/kg en la RM convencional a 0,3 mmol/kg en algunos casos)^{8,19}. Asimismo, el uso de dosis repetidas aumenta el riesgo de aparición de la enfermedad²⁰.

También se han propuesto varias situaciones clínicas como favorecedoras de la aparición de la FSN como el hipotiroidismo⁷, la presencia de patología vascular o trombótica⁷, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertasa²¹, el hiperparatiroidismo secundario²²,

niveles elevados de calcio y fósforo⁸ e, incluso, contaminantes en el líquido de diálisis²³; sin embargo, en todas ellas no parece existir nada más que una asociación casual. La que sí parece asociarse en casi todas las series publicadas, es la presencia de tratamiento con dosis más elevadas de eritropoyetina en los casos que en los controles^{7,8,22}. También se ha postulado al tratamiento con hierro intravenoso como inductor de la liberación de Gd+++ del compuesto mediante un proceso de transmetilación²⁴.

TABLA 1. Contrastes con gadolinio

NOMBRE GENÉRICO	ACRÓNIMO	ESTRUCTURA QUÍMICA	CARGA	VÍA DE ELIMINACIÓN	CASOS DE FSNI COMUNICADOS
Gadodiamida	Gd-DTPA-BMA	Lineal	No iónico	100% Renal	SI ^a
Gadoversetamida	Gd-DTPA-BMEA	Lineal	No iónico	100% Renal	SI ^a
Gadopentetato dimeglumina	Gd-DTPA	Lineal	Iónico	100% Renal	SI ^a
Gadobenato dimeglumina	Gd-BOPTA	Lineal	Iónico	97% Renal 3% Biliar	SI ^b
Ácido gadoxético disódico	Gd-EOB-DTPA	Lineal	Iónico	50% Renal 50% Biliar	NO
Gadofosveset trisódico	Gd-DTPA	Lineal	Iónico	91% Renal 9% Biliar	NO
Gadoteridol	Gd-HP-DO3A	Cíclica	No iónico	100% Renal	SI ^b
Gadobutrol	Gd-BT-DO3A	Cíclica	No iónico	100% Renal	NO
Gadoterato meglumina	Gd-DOTA	Cíclica	Iónico	100% Renal	NO

^a Casos comunicados como único agente utilizado

^b Casos comunicados asociados a gadodiamida

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad se caracteriza por la aparición de placas fibróticas subcutáneas, donde la biopsia^{2,25,26} muestra un engrosamiento dérmico con proliferación de fibrocitos asociados a histiocitos y células dendríticas. También, se observan bandas colágenas alternando con hendiduras, así como aumento de mucina y fibras elásticas; los tractos fibrosos atraviesan el tejido celular subcutáneo e infiltran la fascia muscular que aparece engrosada.

La inmunohistoquímica revela abundantes células dérmicas con procesos dendríticos CD34+ que son fibrocitos circulantes en las zonas de lesión así como células dendríticas CD68+/FXIII+ con aumento de la expresión de TGF- β 1. En dos trabajos publicados simultáneamente en 2007^{27,28}, se identificaron depósitos de Gd+++ en las lesiones de pacientes con FSN aunque, dicho hallazgo, no supone una causalidad, sino la mera exposición al Gd.

Basándose en los datos de la histopatología se han postulado dos hipótesis como mecanismo de producción de las lesiones de la enfermedad²⁹. En ambos casos, el Gd actuaría como iniciador del proceso:

- Activación de la células dendríticas CD68+/FXIIIa+ en el tejido donde se ha producido el depósito con producción de TGF- β ₁ que, a su vez, regula la maduración y presentación de antígeno de estas células, la continuidad de este círculo vicioso da lugar a la fibrosis tisular.
- Estímulo directo por la toxina de la médula ósea con producción de fibrocitos CD34+ circulantes con acumulación y producción de colágeno en el tejido afecto.

Por otra parte, el Gd es tóxico per se, su depósito genera trastornos en el transporte transmembrana de calcio en células musculares y nerviosas a la vez que sustituye al zinc y al cobre intracelulares produciendo disfunciones enzimáticas³⁰.

CLÍNICA

La FSN da lugar a una lesión cutánea en la totalidad de los casos aunque también puede afectar a otros órganos internos. El periodo de latencia entre la administración del Gd y la aparición de las primeras lesiones suele ser de 2 a 4 semanas, aunque se han descrito casos desde 2 días a 18 meses^{5,6,23}.

La afectación cutánea se caracteriza por la aparición de pápulas, placas o nódulos subcutáneos fibróticos, bilaterales y simétricos, inicialmente en tobillos, piernas, pies y manos. Posteriormente, las lesiones se extienden a muslos y antebrazos, y más raramente, a tronco y nalgas. La distribución más común es la que se extiende de tobillos a región infracondílea, zona media de muslos y desde las muñecas al tercio medio de los brazos. La cabeza siempre se halla respetada^{5,29,31}.

Las lesiones se caracterizan por un edema inicial que da lugar a un engrosamiento de la piel que le confiere rigidez y un aspecto empedrado, leñoso o de “piel de naranja”. Nunca se manifiestan con *Livedo reticularis*. Pueden producir prurito, dolor urente o sensación de quemazón. Finalmente, la fibrosis cutánea conduce a la rigidez articular en flexión limitando la movilidad, especialmente, de las rodillas²⁹⁻³¹.

En cuanto a la afectación sistémica, la afectación muscular es escasa y las contracturas articulares dependen fundamentalmente de la rigidez cutánea³². Si que se ha demostrado la aparición de fibrosis pulmonar, con disminución de la capacidad de difusión²⁴, así como fibrosis diafragmática, pleural, pericárdica y miocárdica³³. Son frecuentes las placas amarillas en la esclerótica⁵.

En la mayoría de casos, la evolución habitual es desfavorable con un curso crónico e irreversible. Hay una mortalidad en torno al 28% en las primeras series publicadas y con tan solo una pequeña proporción de mejoría significativa tras recuperación de la función renal o un trasplante renal²⁹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece ante la aparición de las lesiones cutáneas descritas en el apartado anterior en un paciente con IR aguda o crónica avanzada (TFG <30 ml/min) y antecedente de administración de contraste radiológico con Gd. El diagnóstico de confirmación precisa de biopsia cutánea profunda (las lesiones se extienden hasta tejido celular subcutáneo, fascia y músculo) que mostrará los cambios fibróticos descritos en el apartado de *Patología y Patogenia*, con infiltración de fibrocitos CD34+ y células dendríticas CD68+/FXIII+. La detección de depósitos de Gd en la biopsia no son patognomónicos de la FSN sino la mera expresión de la exposición al contraste^{27,28}.

El aumento de reactantes inflamatorios como la Velocidad de Segmentación Globular (VSG), Proteína C Reactiva (PCR) o ferritina, son hallazgos inespecíficos. La realización de pruebas funcionales respiratorias, ecocardiografía o biopsia muscular, pueden confirmar o descartar la afectación de órganos internos²⁹.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial con tres entidades cuyas manifestaciones cutáneas pueden simular una FSN: la esclerodermia, el escleromixedema y la fascitis eosinofílica. La base fundamental en el diferencial es la presencia o ausencia del antecedente de IR y exposición al Gd. La diferenciación de la esclerodermia radica en la ausencia de fenómeno de Raynaud así como la negatividad de los anticuerpos antinucleares, especialmente, los anticentrómero y antiScl-70, en la FSN. El escleromixedema es una forma de liquen mixedematoso que se diferencia de la FSN en su frecuente asociación con una gammopatía monoclonal, generalmente IgG-λ, así como la afectación de la cabeza que siempre es respetada en la FSN³¹. Por último, la fascitis eosinofílica cuyas lesiones cutáneas son similares a las de las FSN, se diferencia de esta por la presencia de eosinofilia e infiltración eosinofílica en las lesiones, así como la ausencia de lesiones en manos y pies, típicas en la FSN.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico eficaz para la FSN, únicamente tienen una eficacia probada la recuperación de la función renal y las medidas sintomáticas y paliativas³⁴. La recuperación de la función renal en pacientes, con fracaso renal agudo y FSN, puede asociarse a resolución de las lesiones², también se han observado recuperaciones en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis tras un trasplante renal⁵ lo que supondría una indicación en estos pacientes. Es fundamental el tratamiento rehabilitador con fisioterapia para prevenir o enlentecer las contracturas en flexión así como el tratamiento analgésico³⁴.

Se han comunicado, de forma aislada, éxitos con algunos tratamientos. Una opción es la fotoféresis extracorpórea, que consiste en una leucoféresis y tratamiento del extracto de leucocitos con 8-metoxipsoraleno (fotosensibilizante que también puede ser administrado al paciente previamente) y posterior exposición a luz UVA y reinfusión al paciente. Algún autor ha publicado casos con buena respuesta³⁵ sin que el mecanismo de acción este completamente aclarado. También se utilizó la fototerapia con UV-A1 aunque los resultados son inconsistentes. Sin embargo, su sencillez y seguridad relativa justificaría su uso³⁶. Otros tratamientos con publicaciones puntuales que sugieren cierta mejoría son la pentoxifilina⁵, el tiosulfato sódico³⁷ y el imatinib³⁸. No obstante, hay multitud de tratamientos propuestos sin ninguna evidencia ni comunicaciones posteriores que confirmen los beneficios³⁴.

RECOMENDACIONES

Hasta la fecha, han sido incluidos 315 casos en el registro internacional de fibrosis sistémica nefrogénica centralizado en la Universidad de Yale³⁹, y tan solo un caso ha sido publicado en España⁴⁰. Aunque probablemente sea una entidad infradiagnosticada, y es posible que algunos casos no hayan sido publicados por implicaciones legales, evidentemente, es una

entidad rara con una incidencia en descenso al abandonar el uso de compuestos de gadolinio en los pacientes con insuficiencia renal avanzada. No obstante, ante la gravedad de la FSN y la ausencia de tratamiento efectivo, la actitud, tanto del clínico como del radiólogo, debe ir encaminada a la prevención de su aparición. Al respecto, se han establecido una serie de recomendaciones basadas en el conocimiento actual⁴¹ del problema (Tabla 2) que exponemos a continuación:

TABLA 2. Recomendaciones en la prevención de la Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN)

1. Diagnóstico precoz
2. Identificación de los pacientes con riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal crónica en programa de diálisis • Insuficiencia renal crónica con TFG <30 ml/min* • Insuficiencia renal aguda • Cualquier grado de deterioro renal en pacientes con trasplante hepático o renal
3. Evitar el uso de Gadolinio en los pacientes de riesgo considerando otros tipos de exploraciones y, si se considera necesario, valorar riesgo-beneficio
4. Si se utiliza Gadolinio en pacientes de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar la menor dosis posible y evitar dosis repetidas • Utilizar compuestos cíclicos (contraindicados los lineales) y preferiblemente compuestos iónicos
5. En pacientes en HD, realizar una sesión de HD inmediatamente posexposición y repetirla a las 24 horas (si es posible también a las 48 horas)
6. En pacientes en diálisis peritoneal, considerar la posibilidad de realizar la pauta de HD, o utilizar mayores dosis de diálisis
7. En pacientes que no están en programa regular de diálisis, valorar riesgo-beneficio de utilizar HD
* TFG: Tasa de Filtrado Glomerular Fórmula MDRD: $186 \times \text{creatinina plasmática}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203}$ (x 0,742 en mujeres, x 1,212 en raza negra) Cockcroft-Gault: $[(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}] / (72 \times \text{creatinina plasmática (mg/dl)})$ (x 0,85 en mujeres)

- Diagnóstico precoz de la FSN y evitar cualquier nueva administración de gadolinio.
- Identificación de los pacientes con riesgo de padecer una FSN tras la administración de Gd:
 - Los pacientes que presentan mayor riesgo son los que reciben tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis o diálisis peritoneal.
 - Pacientes con insuficiencia renal crónica estadios 4 (TFG <30 ml/min) y 5 (TFG <15 ml/min).
 - Pacientes con insuficiencia renal aguda.
 - Pacientes con trasplante renal o hepático y cualquier grado de afectación de la función renal.
- En los pacientes con riesgo de desarrollar una FSN, debe plantearse otra exploración de imagen como alternativa a la RM con Gd. En el caso de que se precise una técnica con contraste (TC con contraste yodado *versus* RM con Gd) debe realizarse una decisión basada en el riesgo-beneficio (riesgo de nefropatía por contraste *versus* FSN).
- Si es precisa la realización de una RM con Gd en un paciente de riesgo, hay que tomar las siguientes medidas:
 - El paciente debe ser correctamente informado de los riesgos, beneficios y posibles alternativas, tanto verbalmente como por escrito, y debe otorgar su consentimiento mediante firma en el documento de consentimiento informado.
 - Utilizar la menor dosis posible, preferiblemente <0,2 mmol/kg y evitar el uso de dosis repetidas.
 - La gadodiamida está contraindicada en los pacientes de riesgos por ser el agente implicado en un mayor número de casos de FSN; esta contraindicación debería extenderse a todos los compuestos lineales, ya que los cíclicos son más estables. También parecen ser preferibles los iónicos a los no iónicos.

- En pacientes en programa de HD que han precisado una administración de Gd, hay que realizar una sesión de HD antes de las tres horas post-exposición y repetir una nueva sesión a las 24 horas. Otra sesión de HD a las 48 horas eliminaría prácticamente todo el contraste administrado. Hay que tener en cuenta que se han comunicado casos de FSN en pacientes con trasplante hepático y fallo renal pese a HD post-exposición al Gd.
- En pacientes en diálisis peritoneal, dado que esta técnica ofrece muy escasa eliminación de Gd, se recomienda utilizar HD si el paciente dispone de un acceso vascular, si ha recibido altas dosis o exposiciones repetidas o si se suman varias circunstancias de riesgo. En el caso de no utilizar HD, hay que intensificar la dosis de diálisis, con mayores volúmenes y número de intercambios y evitar periodos sin líquido peritoneal.
- La mayor controversia aparece en los pacientes con insuficiencia renal estadios 4 y 5 (<30 y <15 ml/min de TFG, respectivamente) que no se hallan en programa regular de diálisis. En pacientes portadores de acceso vascular se utilizará la pauta de HD descrita, pero si no tienen un acceso de diálisis, dado que la colocación de un catéter central temporal y una sesión de HD son técnicas cruentas, la decisión debe basarse en el riesgo-beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*. 2000;356:1000-1001.
2. Cowper SE, Su L, Robin H, Bhawan J, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am. J. Dermatopathol*. 2001; 23:383-393.
3. Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch. Dermatol*. 2003; 139:903-906.
4. Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. *Am. J. Kidney Dis*. 2005; 46:754-759.
5. Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006; 21:1104-1108.
6. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17:2359-2362.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents. St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007; 56:137-141.
8. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol. dial. Transplant*. 2007; 22:3174-3178.
9. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 2:264-267.
10. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, Mitchell MD, Feldman HI, Umscheid CA. Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24:856-863.
11. Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad. Radiol*. 1998; 5:491-502.

12. Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y, Kuno T, Nagura Y. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat. Med.* 2006; 24:445-451.
13. Murashima M, Drott HR, Carlow D, Shaw LM, Milone M, Bachman M, Tsai DE, Yang SL, Bloom RD. Removal of gadolinium by peritoneal dialysis. *Clin. Nephrol.* 2008; 69:368-372.
14. Prince MR et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology.* 2008; 248:807-816.
15. Bryant BJ 2nd, Im K, Broome DR. Evaluation of the incidence of nephrogenic systemic fibrosis in patients with moderate renal insufficiency administered gadobenate dimeglumine for MRI. *Clin Radiol.* 2009;64:706-713.
16. Shabana WM, Cohan RH, Ellis JH, Hussain HK, Francis IR, Su LD, Mukherji SK, Swartz RD. Nephrogenic systemic fibrosis: a report of 29 cases. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2008; 190:736-741.
17. Kallen AJ et al. Gadolinium-containing magnetic resonance imaging contrast and nephrogenic systemic fibrosis: a case-control study. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51:966-975.
18. U.S. Food and Drug Administration. Gadolinium-Based Contrast Agents. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm142882.htm>. (Último acceso: 18/01/2013).
19. Grobner T, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int.* 2007;72:260-264.
20. Othersen JB, Maize JC, Woolson RF, Budisavljevic MN. Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to gadolinium in patients with renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22:3179-3185.
21. Fazeli A, Lio PA, Liu V. Nephrogenic fibrosing dermopathy: are ACE inhibitors the missing link? *Arch Dermatol.* 2004; 140:1401.
22. Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC, Pittelkow MR, Caplice NM, Griffin MD, Leung N. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med.* 2006; 145:234-235.
23. LeBoit PE. What nephrogenic fibrosing dermopathy might be? *Arch. Dermatol.* 2003; 139:928-930.

24. Swaminathan S, Shah SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18:2636-2643.
25. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006; 18:614-617.
26. Jiménez SA, Artlett CM, Sandorfi N, Derk C, Latinis K, Sawaya H, Haddad R, Shanahan JC. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:2660-2666.
27. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56:21-26.
28. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56:27-30.
29. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velazquez S, Jiménez SA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006; 35:238-249.
30. Bellin MF. MR contrast agents, the old and the new. *Eur. J. Radiol.* 2006; 60:314-323.
31. Evenepoel P, Zeegers M, Segaert S, Claes K, Kuypers D, Maes B, Flamen P, Fransis S, Vanrenterghem Y. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel, disabling disorder in patients with renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19:469-473.
32. Levine JM, Taylor RA, Elman LB, Bird SJ, Lavi E, Stolzenberg ED, McGarvey ML, Asbury AK, Jiménez SA. Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Muscle Nerve.* 2004; 30:569-577.
33. Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46:754-759.
34. Linfert DR, Schell JO, Fine DM. Treatment of nephrogenic systemic fibrosis: Limited options but hope for the future. *Sem. Dial.* 2008; 21:155-159.
35. Richmond H, Zwerner J, Kim Y, Fiorentino D. Nephrogenic systemic fibrosis: relationship to gadolinium and response to photopheresis. *Arch. Dermatol.* 2007; 143:1025-1030.

36. Kafi R, Fisher GJ, Quan T, Shao Y, Wang R, Voorhees JJ, Kang S. UV-A1 phototherapy improves nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Arch. Dermatol.* 2004; 140:1322-1324.
37. Yerram P, Saab G, Karuparthi PR, Hayden MR, Khanna R. Nephrogenic systemic fibrosis: a mysterious disease in patients with renal failure--role of gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2:258-263.
38. Chandran S, Petersen J, Jacobs C, Fiorentino D, Doeden K, Lafayette RA. Imatinib in the treatment of nephrogenic systemic fibrosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53:129-132.
39. Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2009. Disponible en: <http://www.icnfd.org>. (Último acceso: 14/10/2009).
40. Rodríguez Jornet A, Andreu Navarro FJ, Orellana Fernández R, Ibeas López J, Fortuño Andrés JR. Fibrosis sistémica por gadolinio en insuficiencia renal avanzada. *Nefrología.* 2009; 29:358-363.
41. Perazella MA, Reilly RF. Nephrogenic systemic fibrosis: Recommendations for gadolinium-based contrast use in patients with kidney disease. *Sem. Dial.* 2008; 21:171-173.

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti