

Manifestaciones dermatológicas de las enfermedades hepáticas: un enfoque para el médico general

Dermatological manifestations of liver diseases: an approach for the general physician

Yeinis Paola Espinoza Herrera¹, Verónica Molina Vélez²,
Juan Carlos Restrepo Gutiérrez³

Resumen: las enfermedades hepáticas tienen manifestaciones cutáneas hasta en el 15% al 20% de los casos. Pueden ser muy variadas y ninguna de ellas es patognomónica; sin embargo, su reconocimiento puede ser la base para el inicio de estudios, así como para la primera aproximación hacia la etiología de la hepatopatía. En este artículo se describen las principales manifestaciones cutáneas de las enfermedades hepáticas incluyendo la ictericia, las telangiectasias, los angiomas en araña, el eritema palmar, los xantomas y los xantelasmas, entre otras.

Palabras clave: cirrosis alcohólica, colestasis, dermatosis, manifestaciones cutáneas, hígado, prurito, ictericia, angiomas en araña, eritema palmar, xantelasmas, contractura de Dupuytren, uñas de Terry.

Abstract: liver diseases have cutaneous manifestations in up to 15% to 20% of the cases. There are numerous and none of them is pathognomonic. However, its recognition may be the basis for the initiation of studies and be the first approach to the etiology of liver disease. In the present article the main cutaneous manifestations of liver disease are described, including jaundice, telangiectasias, spider angiomas, palmar erythema, xanthomas and xanthelasmas, among others.

Key words: alcoholic cirrhosis, cholestasis, dermatosis, cutaneous manifestations, liver, pruritus, jaundice, spider angiomas, palmar erythema, xanthelasmas, Dupuytren contracture, Terry's nails.

Las enfermedades hepáticas en la mayoría de los casos tienen una evolución crónica y progresiva. En su etapa inicial tienen por lo general una presentación asintomática, por lo tanto buena parte del diagnóstico de estos pacientes dependerá de la astucia del médico general para detectarlas, pues al fin y al cabo es él quien realiza la primera aproximación diagnóstica en la mayoría de los casos. Aquí es entonces cuando el médico deberá recordar que en la piel pueden aparecer signos de enfermedades internas y que hasta en el 15% al 20%

¹ Médica. Integrante del Grupo de Investigación en Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médica especialista en Dermatología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

³ Médico especialista en Medicina Interna y Hepatología Clínica, MSc, PhD. Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Jefe Sección Gastrohepatología, Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Miembro del Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Miembro de la Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Pancreática. Hospital Pablo Tobón Uribe. Miembro del Programa de Trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe-Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correspondencia: Hospital Pablo Tobón Uribe, Calle 78B No. 69-240. E-mail: jcrestrepo@hptu.org.co

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses. Medicina & Laboratorio 2012; 18: 229-238.

Módulo 29 (Dermatología), número 1. Editora Médica Colombiana S.A., 2012[®].

Recibido el 1 de junio de 2012; aceptado el 8 de junio de 2012.

de los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas aparecen lesiones dermatológicas como manifestaciones extrahepáticas [1, 2].

Además de los reconocidos estigmas de hepatopatía crónica del paciente con cirrosis hepática, las enfermedades hepáticas de etiología infecciosa, autoinmune, metabólica, hereditaria o neoplásica, se acompañan de lesiones en la piel; y aunque ninguno de estos cambios es específico de un trastorno hepático determinado, ayudan a sospechar su presencia y en algunas ocasiones se correlacionan con la severidad de la enfermedad hepática [3].

Teniendo en cuenta lo anterior, en el presente artículo se hace una revisión del tema de los principales hallazgos en piel de las enfermedades hepáticas.

Ictericia



Figura 1. Ictericia o coloración amarillenta de la piel como resultado del aumento de la bilirrubina sérica.

La ictericia se define como la coloración amarillenta de la piel (ver **figura 1**) y las conjuntivas que aparece cuando los niveles de bilirrubina sérica son mayores de 2 mg/dL a 3 mg/dL, secundaria a la alteración en alguna de las fases del metabolismo de la bilirrubina: prehepática, intrahepática o poshepática [4]. Aunque la ictericia es probablemente el signo más importante de las enfermedades hepatobiliares, también se puede observar en las anemias hemolíticas, en la carotenodermia y en otras situaciones más infrecuentes como la exposición a fenoles y con el uso de quinacrina [5, 6], en las cuales a diferencia de lo que ocurre en las enfermedades hepáticas, no hay ictericia en la esclera.

Brugsch describió en 1976 tres tipos de ictericia dependiendo de la intensidad del color: flavínica o amarillo claro cuando es secundaria a una hiperbilirrubinemia indirecta; rubínica o amarillo más oscuro cuando la etiología es hepatocelular, y verdínica o de color verdoso en

los procesos colestásicos [7]; sin embargo, la clasificación anterior es poco usada, pues la anamnesis minuciosa, el examen físico completo y la interpretación analítica tanto de las pruebas de laboratorio como de las técnicas y las exploraciones radiológicas, permitirán guiar el enfoque del paciente que cursa con este importante signo [8].

Los neonatos son la población en la cual la ictericia aparece con más frecuencia; en el 60% al 70% de los recién nacidos a término y en más del 80% de los recién nacidos prematuros [9]. En 1975 Kramer publicó los resultados de una investigación en la cual correlacionó el compromiso céfalo-caudal de la ictericia en neonatos con la concentración de bilirrubina sérica. Como resultado describió cinco zonas de compromiso para una aproximación clínica del valor de bilirrubina total: zona 1 cuando la ictericia compromete solo la cara y el cuello, correlacionándose con niveles de bilirrubina entre 4 mg/dL y 7 mg/dL; la zona 2 incluye además de la zona 1 al tronco superior, con valores de bilirrubina entre 5 mg/dL y 8,5 mg/dL; la zona 3 compromete la cara, la región toracoabdominal y los muslos, con valores de bilirrubina entre 6

mg/dL y 11,5 mg/dL; la zona 4, cuando además de la cara y la región toracoabdominal la ictericia compromete las extremidades, correlacionándose con un nivel de bilirrubina entre 9 mg/dL y 17 mg/dL; y por último, la zona 5, definida por el compromiso de la zona 2 más la región palmoplantar, con unos niveles de bilirrubina mayores de 15 mg/dL [10]. En la **figura 2** se observan las zonas de compromiso descritas por Kramer.

Más tarde, Keren y colaboradores [11] concluyeron en un estudio prospectivo que incluyó a 522 neonatos, que existía poca asociación entre la distribución céfalo-caudal de la ictericia y los niveles de bilirrubina, especialmente en los recién nacidos prematuros [11]. Las zonas descritas por Kramer sólo aplican para neonatos en quienes la fisiopatología de la ictericia tiene una etiología diferente, secundaria en la mayor parte de los casos a un sistema enzimático inmaduro [12].

Prurito

Uno de los síntomas más comunes y más angustiantes de la enfermedad hepatobiliar es el prurito. Varía de leve y transitorio a intenso y prolongado, y es el síntoma de presentación en más del 50% de las enfermedades hepatobiliares que cursan con colestasis, tales como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la colestasis intrahepática del embarazo y los síndromes colestásicos hereditarios; sin embargo, el prurito también puede estar presente en cualquier enfermedad hepática [13, 14].

La naturaleza específica de las sustancias que participan en el desarrollo del prurito y el mecanismo por el cual aparece en las enfermedades colestásicas aun no son claros. Un aumento en la concentración de sales biliares y de histamina, o de metabolitos de la progesterona y de opioides endógenos, han sido estudiados en la etiopatogenia de esta manifestación clínica [15]. Estudios recientes señalan que la autotaxina, una enzima que participa en la síntesis del ácido lisofosfatídico (LPA, por sus siglas en inglés), potente activador neuronal, es un pruritógeno clave en la colestasis [16, 17].

Si bien el prurito es el síntoma más frecuentemente observado en las enfermedades dermatológicas, cuando su etiología es colestásica característicamente es muy marcado en las extremidades, en las palmas y en las plantas, y rara vez afecta al cuello, la cara o los genitales [18, 19]. También se ha observado que hay poca correlación entre la gravedad de la colestasis y la intensidad del prurito, y la disminución espontánea de esta intensidad puede señalar una insuficiencia hepatocelular más que la mejoría del paciente. Finalmente, debido al rascado se pueden dar sólo excoriaciones, aunque en los casos crónicos se han observado lesiones de liquen simple crónico, de prurigo nodular y de colagenosis perforante [20].

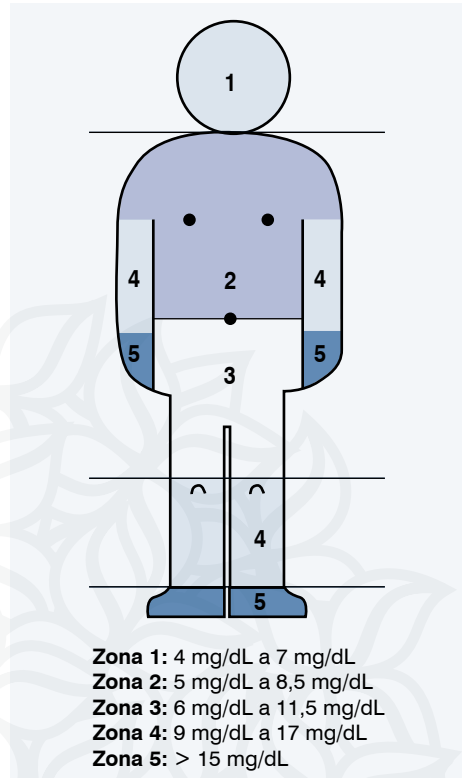


Figura 2. Zonas de compromiso descritas por Kramer en las cuales se correlaciona la localización anatómica de la ictericia con los niveles séricos de bilirrubina total.

Zona 1: 4 mg/dL a 7 mg/dL
Zona 2: 5 mg/dL a 8,5 mg/dL
Zona 3: 6 mg/dL a 11,5 mg/dL
Zona 4: 9 mg/dL a 17 mg/dL
Zona 5: > 15 mg/dL

Angiomas en araña y telangiectasias



Figura 3. Angiomas en araña. Consisten en una dilatación arteriolar central de la que parten pequeños capilares en forma radiada.

Los angiomas en araña son otro signo cutáneo representativo y clásico del paciente con hepatopatía crónica, principalmente si la etiología de ésta es alcohólica, pues están presentes hasta en el 27% al 33% de los pacientes con cirrosis hepática y hasta en el 41% cuando la etiología de ésta es alcohólica [21, 22]. Los angiomas en araña consisten en una dilatación arteriolar central de la que parten pequeños capilares en forma radiada, como patas de araña (ver **figura 3**). El centro de

estas lesiones es pulsátil y característicamente al presionarse se produce un empalidecimiento del resto de la lesión [23]. Su tamaño varía desde el de una cabeza de alfiler hasta los 2 cm de diámetro, y generalmente se localizan en la cara, el cuello, las extremidades superiores y la parte superior del tórax [20].

Se han realizado un gran número de investigaciones sobre la patogénesis de este tipo de lesiones. Li y colaboradores [22] describieron en un estudio de cohorte, el cual incluyó 82 pacientes con cirrosis y 18 controles sanos, que los primeros tenían los niveles de la relación estradiol/testosterona significativamente más elevados que los controles ($26,8 \pm 5,1 \times 10^{-3}$ y $8,8 \pm 2,0 \times 10^{-3}$, respectivamente). Se cree entonces que el exceso de estrógenos en la sangre ejerce un efecto de agrandamiento y de dilatación sobre los capilares, por lo cual es frecuente que los angiomas en araña también aparezcan durante el embarazo, en pacientes con tirotoxicosis, en quienes toman anticonceptivos, y hasta en el 10% al 15% de los adultos sanos [20, 23].

Finalmente, se ha observado una correlación entre el número y el tamaño de los angiomas en araña con la severidad de la cirrosis hepática [22, 24]. Li y colaboradores [24] reportaron en su estudio de cohortes que incluyó 86 pacientes con cirrosis hepática, que quienes tenían angiomas en araña mostraban aumento de la aspartato-aminotransferasa, de la bilirrubina total y del tiempo de protrombina. Foutch y colaboradores [25] reportaron en un estudio publicado en 1988, que en los pacientes con cirrosis hepática la incidencia de los angiomas en araña es de 90% y la de várices esofágicas es casi igual (91%). En su investigación, la hemorragia por várices esofágicas fue más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática y con angiomas en araña, que en aquellos con cirrosis hepática que no tenían estas lesiones en piel (36% versus 11%). Ellos también encontraron que el sangrado por las várices esofágicas fue más frecuente en los pacientes cirróticos con los angiomas en araña de mayor tamaño [25]; sin embargo, esta asociación entre las várices esofágicas y los angiomas en araña no fue encontrada en la investigación de Li y colaboradores [24].

Al igual que las arañas vasculares, las telangiectasias son otro tipo de lesiones formadas por la dilatación persistente de capilares, las cuales aparecen como líneas finas, brillantes, en forma de red y en algunas ocasiones puntiformes; generalmente se localizan en la cara, los labios, la lengua, el lecho ungual, los dedos y la mucosa nasal. A diferencia de las arañas vas-

culares, las telangiectasias no tienen una arteriola central [20] (ver **figura 4**). Estas lesiones se observan hasta en el 89% de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria, en quienes la característica clínica más importante es el sangrado por las mucosas [26].

Eritema palmar

El eritema palmar se define como la coloración rojiza de las palmas y de los dedos de las manos, la cual característicamente es simétrica y aparece en las eminencias tenar e hipotenar de la superficie palmar [27] (ver **figura 5**). Aunque puede estar presente hasta en el 23% de los pacientes con cirrosis hepática, el eritema palmar también se puede observar en otras hepatopatías como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis hereditaria, así como en otras enfermedades no hepáticas, como ocurre en más del 60% de los pacientes con artritis reumatoide, hasta en el 18% de los pacientes con tirotoxicosis y en el 4,1% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 [28].

Con respecto a la etiología del eritema palmar en los pacientes con cirrosis hepática, se ha dicho que aparece por un exceso de estrógenos circulantes no depurados por un hígado disfuncional, así como por diferencias en la circulación periférica de los pacientes con este tipo de hepatopatías [28, 29].

Circulación colateral

La circulación colateral es secundaria al aumento sostenido de la presión portal y a la derivación de la circulación sistémica a través de las venas de la pared abdominal y de la región periumbilical [30]. Hasta en el 90% de los casos la circulación colateral es de tipo portocava superior, debido a la obstrucción intrahepática causada por la cirrosis hepática. En estos casos se puede observar un conjunto de venas dilatadas con disposición radiada desde el ombligo, las cuales se extienden en dirección ascendente por el hemiabdomen superior y por la base del tórax. En ocasiones se desarrollan várices periumbilicales voluminosas y una ampolla varicosa umbilical gruesa, limitada en su base por un auténtico anillo herniario, adquiriendo el aspecto de “cabeza de medusa” [31] (ver **figura 6**).



Figura 4. Telangiectasias como resultado de la dilatación persistente de capilares pequeños.



Figura 5. Eritema palmar.



Figura 6. Várices periumbilicales que dan el aspecto de "cabeza de medusa". Imagen por cortesía del Dr. Nishith Singh. NIH, Estados Unidos.

garten, el cual se caracteriza por circulación colateral, soplo abdominal, esplenomegalia, hipertensión portal y várices esofágicas. El primer reporte de este caso se realizó en 1835 por Pegot [32]; sin embargo, recibió el nombre de Cruveilhier y Baumgarten en honor a quienes realizaron dos reportes más del síndrome en 1835 y en 1907, respectivamente [33, 34].

Xantelasmas y xantomas

Dado que hasta en el 76% de los pacientes con hepatopatías tales como la esteatohepatitis no alcohólica y la cirrosis biliar primaria, así como en otras formas de hepatopatía colestásica, aparece algún tipo de dislipidemia secundaria, es frecuente observar en estos pacientes tanto xantelasmas como xantomas, lesiones que aparecen generalmente en el paciente con dislipidemia y que son descritas como depósitos de lípidos en la piel o en el tejido celular subcutáneo [35-38].

Los xantelasmas son placas de color amarillo o naranja, no dolorosas, bien delimitadas, que suelen localizarse en los párpados, de forma simétrica y bilateral [23, 38] (ver **figura 7**). Por su parte, los xantomas se pueden localizar en cualquier parte del cuerpo, aunque son más frecuentes en las palmas, en las plantas, en el cuello, en el tronco, en el pliegue inframamario, en los codos y en las rodillas; además, pueden ser de varios tipos y tamaños: planos, tuberosos, tendinosos y eruptivos [39] (ver **figura 8**).



Figura 7. Xantelasmas o tumores grasos benignos en los párpados o alrededor de los mismos.

Sin embargo, en las obstrucciones prehepáticas, en las cuales hay inversión del flujo sanguíneo para alcanzar el sistema de la vena cava superior, la circulación abdominal subcutánea se puede limitar al flanco izquierdo en dirección ascendente. Cuando la circulación es portocava inferior, las dilataciones venosas ocupan el hemiabdomen inferior, parten de la zona paraumbilical y se dirigen de arriba hacia abajo, por el territorio de las safenas [31].

Finalmente, se mencionará al síndrome de Cruveilhier-Baum-

Como es de suponer, tanto los xantelasmas como los xantomas estarán presentes en otras enfermedades que cursen con dislipidemia, como son la hipercolesterolemia familiar, la pancreatitis aguda, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, la enfermedad tiroidea y la enfermedad renal, entre otras [40]; sin embargo, también pueden estar presentes hasta en el 30% al 50% de los pacientes sanos [41].

Ginecomastia

La ginecomastia se define como el incremento benigno del tejido glandular mamario en el sexo masculino, el cual se puede presentar de forma unilateral o bilateral, como una masa palpable dolorosa alrededor de la areola o como un agrandamiento progresivo e indoloro de toda la mama [42] (ver **figura 9**). Se presenta en el 40% al 55% de todos los hombres, y algunos factores fisiológicos y patológicos están implicados en la aparición de este trastorno. Entre los factores patológicos se encuentran las neoplasias, los trastornos metabólicos, la enfermedad renal, el hipertiroidismo, una amplia variedad de medicamentos y finalmente, las enfermedades hepáticas [42, 43]. En un estudio publicado en 1990 por Cavanaugh y colaboradores [44], la incidencia de ginecomastia en los individuos con cirrosis hepática fue del 44%.

En la génesis de la ginecomastia observada en las enfermedades hepáticas influyen además de factores hormonales, la disminución del catabolismo de la androstenediona y el aumento en los niveles plasmáticos de estradiol, además de la desnutrición y la administración de espironolactona, fármaco inhibidor de la síntesis de testosterona [42].



Figura 8. Xantomas. Placas o nódulos de color amarillo o naranja de diversos tamaños.



Figura 9. Ginecomastia como resultado del incremento benigno del tejido glandular mamario en el sexo masculino.

Contractura de Dupuytren

Este trastorno que recibe su nombre del médico cirujano que describió la primera cirugía para tratarlo, se caracteriza por la fibrosis progresiva y el engrosamiento de los tendones de la fascia muscular palmar. La contractura de Dupuytren afecta principalmente a las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de los dedos meñique y anular, por lo que puede generar trastornos funcionales severos de la mano por contractura en flexión [45] (ver **figura 10**).

Aunque se desconoce la verdadera causa de este trastorno, se dice que tiene una base genética y que su expresión clínica se facilita por causas metabólicas, especialmente por el alcoholismo crónico [46]. Son muchos los estudios que han reportado la prevalencia mayor de este



Figura 10. Contractura de Dupuytren, la cual se caracteriza por la fibrosis progresiva y el engrosamiento de los tendones de la fascia muscular palmar.

incidencia de contractura de Dupuytren en pacientes sin historia de alcoholismo fue de 14% y 8%, respectivamente [46, 47].

Alteraciones ungueales



Figura 11. Acropaquia o dedos en palillo de tambor.

Las anomalías ungueales son un signo menos frecuente que las arañas vasculares y que el eritema palmar, pero están presentes hasta en un 80% de los pacientes con cirrosis hepática. Consisten en fragilidad, incurvación en vidrio de reloj, uñas engrosadas, hemorragias en astilla, estriación o relieves longitudinales, opacidad blanquecina con desaparición de la lúnula ungueal y acropaquia o dedos en palillo de tambor [48, 49] (ver **figura 11**). Las uñas de Terry (ver **figura 12**) y las uñas mitad y mitad (ver **figura 13**), aparecen hasta en el 80% de los pacientes con cirrosis hepática y se caracterizan por una coloración blanca intensa en los dos tercios proximales o en cerca del 50% de la uña, respectivamente, con coloración rosada distal, principalmente en los dedos pulgares e índices, secundaria a la alteración del flujo vascular en el lecho ungueal [50, 51].

Conclusiones

El reconocimiento de las manifestaciones cutáneas de las enfermedades hepáticas puede ser la primera aproximación no sólo diagnóstica, sino fisiopatológica y etiológica en el paciente con hepatopatía. Dado que la piel es el órgano más grande del cuerpo, es frecuente que el paciente consulte por alguna de estas lesiones. Es ahí cuando el médico general deberá realizar un enfoque integral del paciente y analizar cada una de estas manifestaciones en el contexto de

los factores de riesgo de cada paciente. Este reconocimiento será la base entonces para el enfoque terapéutico y diagnóstico en estos pacientes.

Bibliografía

1. Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Cardinal manifestations and presentation of diseases: alterations in the skin. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (ed 18). New York: Mc Graw Hill; 2011.
2. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 857-870.
3. Ghosn SH, Kibbi AG. Cutaneous manifestations of liver diseases. *Clin Dermatol* 2008; 26: 274-282.
4. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician* 2004; 69: 299-304.
5. Perilla O. Enfoque diagnóstico del paciente icterico. Memorias del XII Curso de Residentes de Medicina Interna de la Universidad de Antioquia. Medellín: Artes y Letras Ltda; 2009: 327-339.
6. Dusol M, Jr., Schiff ER. Clinical approach to jaundice. *Postgrad Med* 1975; 57: 118-124.
7. de Zubiría R. Clínica de las ictericias. *Revista de la Facultad de Medicina* 1955; 23: 275-299.
8. Winger J, Michelfelder A. Diagnostic approach to the patient with jaundice. *Prim Care* 2011; 38: 469-482; viii.
9. Failache O. Ictericia neonatal. *Arch Pediatr Urug* 2002; 73: 143-145.
10. Ebbesen F. The relationship between the cephalopodal progress of clinical icterus and the serum bilirubin concentration in newborn infants without blood type sensitization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; 54: 329-332.
11. Keren R, Tremont K, Luan X, Cnaan A. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F317-322.
12. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
13. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 89-97.
14. Levy C. Management of pruritus in patients with cholestatic liver disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2011; 7: 615-617.
15. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 2005; 43: 1078-1088.
16. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, Rueff E, Kuiper EM, van Buuren HR, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1008-1018, 1018 e1001.
17. Oude Elferink RP, Kremer AE, Martens JJ, Beuers UH. The molecular mechanism of cholestatic pruritus. *Dig Dis* 2011; 29: 66-71.
18. Mattered U, Apfelbacher CJ, Loerbroks A, Schwarzer T, Buttner M, Ofenloch R, et al. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a



Figura 12. Uñas de Terry. En las uñas de Terry se observa una coloración blanca intensa (leuconiquia) en los dos tercios proximales de la uña. Tomado con autorización de la *American Society for Surgery of the Hand* [51].



Figura 13. Uñas mitad y mitad. A diferencia de las uñas de Terry, en las uñas mitad y mitad, como su nombre lo indica, la coloración blanca intensa (leuconiquia) se observa en el 50% de la uña.

- population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 674-679.
19. **Kremer AE, Maillette de Buy Wenniger L, Oude Elferink RP, Beuers U.** [Pruritus in liver disease. Pathogenesis and treatment]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011; 155: A4045.
 20. **Johnston G, Graham R.** Manifestaciones cutáneas de trastornos de órganos internos. In: Callen JP, Jorizzo JL, eds. *Signos cutáneos de las enfermedades sistémicas* (ed 4). España: Elsevier Saunders; 2011.
 21. **Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Chang FY, Lin HC, Lu RH, et al.** Role of substance P in the pathogenesis of spider angiomas in patients with nonalcoholic liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 502-507.
 22. **Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Chang FY, Lin HC, Lu RH, et al.** Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of alcoholism and impaired liver function. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 520-523.
 23. **Hazin R, Abu-Rajab Tamimi TI, Abuzetun JY, Zein NN.** Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 599-606.
 24. **Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Lu RH, Lee WP, Chao Y, et al.** Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2832-2835.
 25. **Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA.** Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 723-726.
 26. **Haitjema T, Westermann CJ, Overtoom TT, Timmer R, Disch E, Mauser H, et al.** Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med* 1996; 156: 714-719.
 27. **Nabatian A, Suchter ME, Milgraum S.** Palmar telangiectases as a manifestation of Graves disease. *Cutis* 2012; 89: 84-88.
 28. **Serrao R, Zirwas M, English JC.** Palmar erythema. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 347-356.
 29. **Okumura H, Aramaki T, Katsuta Y, Terada H, Satomura K, Akaike M, et al.** Regional differences in peripheral circulation between upper and lower extremity in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 883-889.
 30. **Colle I, Geerts AM, Van Steenkiste C, Van Vlierberghe H.** Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 699-713.
 31. **Kim MY, Baik SK, Lee SS.** Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension. *Korean J Hepatol* 2010; 16: 347-352.
 32. **Pegot N.** Tumeur variqueuse avec anomalie du système veineux et persistance de la veine ombilicale développement des veins souscutanées abdominales. *Bull Soc Anat* 1833; 8: 57.
 33. **Cruveilhier J.** Anatomie pathologique du corps humain. JB Bailliere 1835.
 34. **Von Baumgarten P.** Uebervoll standiges Offenbleiben der Vena umbilicalis; zugleich ein Beitrag zur Frage des Morbus Bantii. *Arb Geb Pathol Anat Int Tubingen* 1908; 6: 93-110.
 35. **Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, et al.** Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002; 51: 265-269.
 36. **Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, et al.** Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006; 55: 1795-1800.
 37. **McIntyre N, Harry DS, Pearson AJ.** The hypercholesterolaemia of obstructive jaundice. *Gut* 1975; 16: 379-391.
 38. **Otto AI, Horvath I, Feldmann J.** Multiple firm, painless erythematous papules with a yellowish hue. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1595-1600.
 39. **Love JR, Dubin HV.** Xanthomas and lipoproteins. *Cutis* 1978; 21: 801-805.
 40. **Parker F.** Xanthomas and hyperlipidemias. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 1-30.
 41. **Lugo-Somolinos A, Sanchez JE.** Xanthomas: a marker for hyperlipidemias. *Bol Asoc Med P R* 2003; 95: 12-16.
 42. **Braunstein GD.** Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328: 490-495.
 43. **Kapoor S.** Cutaneous manifestations of systemic conditions associated with gynecomastia. *Skinmed* 2010; 8: 87-92; quiz 92.
 44. **Cavanaugh J, Niewoehner CB, Nuttall FQ.** Gynecomastia and cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med* 1990; 150: 563-565.
 45. **Jerosch-Herold C, Shepstone L, Chojnowski AJ, Larson D.** Splinting after contracture release for Dupuytren's contracture (SCoRD): protocol of a pragmatic, multi-centre, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 62.
 46. **Bertrand J, Thomas J, Metman EH.** [Dupuytren's contracture and palmar erythema in alcoholic cirrhosis]. *Sem Hop* 1977; 53: 407-412.
 47. **Noble J, Arafa M, Royle SG, McGeorge G, Crank S.** The association between alcohol, hepatic pathology and Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br* 1992; 17: 71-74.
 48. **Dogra S, Jindal R.** Cutaneous manifestations of common liver diseases. *J Clin Exp Hepatol* 2011; 1: 177-184.
 49. **Holzberg M, Walker HK.** Terry's nails: revised definition and new correlations. *Lancet* 1984; 1: 896-899.
 50. **Terry R.** White nails in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1954; 266: 757-759.
 51. **American Society for the Surgery of the Hand.** Hand and arm conditions. Systemic diseases. 2011. <http://www.assh.org/PUBLIC/HANDCONDITIONS/Pages/SystemicDiseases.aspx> Consultado el 14 de mayo de 2012.