

Manifestaciones cutáneas comunes de las principales enfermedades hepáticas

Gallo-Puerta, Yesica María; Gómez-Galvis, Laura Valentina

Yesica María Gallo-Puerta

ymaria.gallo@gmail.com.

Universidad de Antioquia, Colombia

Laura Valentina Gómez-Galvis

Universidad de Antioquia, Colombia

Hepatología

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 5, núm. 1, 2024

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 25 Agosto 2023

Aprobación: 10 Noviembre 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744789003/>

DOI: <https://doi.org/10.59093/27112330.107>.

Revista Hepatología



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: Las enfermedades hepáticas presentan múltiples manifestaciones sistémicas, entre las cuales se destacan los hallazgos en piel, siendo los más comunes el prurito y la ictericia; así mismo, se pueden encontrar angiomas en araña, eritema palmar, xantomas, vasculitis y cambios en anexos. Este artículo tiene como objetivo describir los principales signos y síntomas cutáneos en las enfermedades hepáticas para brindar herramientas semiológicas al clínico en su práctica diaria.

Palabras clave: manifestaciones cutáneas, enfermedad hepática, cirrosis, hepatitis viral, prurito, ictericia, vasculitis.

Abstract: Liver disease present multiple systemic manifestations, among which skin findings stand out, being the most common pruritus and jaundice. Other findings can also be manifested like spider angiomas, palmar erythema, xanthomas, vasculitis and changes in skin appendages. The objective of this article is to describe the main skin signs and symptoms of liver diseases to provide semiological tools to the physician in his daily practice.

Keywords: skin manifestations, liver disease, cirrhosis, viral hepatitis, pruritus, jaundice, vasculitis.

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande y visible del cuerpo humano; en ella se pueden reflejar diversos hallazgos de enfermedades sistémicas, incluidas las hepatopatías crónicas y agudas, las cuales se asocian a múltiples lesiones dermatológicas como principal manifestación extrahepática [1,2]. Las manifestaciones cutáneas son comunes pero inespecíficas y pueden encontrarse en enfermedades que no comprometen el hígado, por lo cual estos hallazgos deben sumarse a la sospecha diagnóstica y asociarse a otras manifestaciones sistémicas y exámenes clínicos iniciales correspondientes [3-5].

La información sobre la prevalencia de las manifestaciones cutáneas en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas es escasa, no obstante, se han reportado en cirrosis hepática eritema palmar en un 23 %, angiomas en araña en un 33 %, así como la asociación de eritema palmar, angiomas en araña y uñas blancas en el 21 % de los pacientes [6]; por otra parte, en la cirrosis de origen alcohólico y en el síndrome hepatopulmonar se han observado angiomas en araña en un 33 % de los pacientes [3].

Por lo anterior, es de gran importancia para el clínico conocer dichas manifestaciones, pues en la realización de un examen físico detallado pueden detectarse hallazgos iniciales que orienten a la búsqueda de un diagnóstico oportuno de enfermedades de importancia clínica.

ICTERICIA

La ictericia se define como la coloración amarillenta de la esclera, conjuntiva, piel y mucosas, secundaria al depósito de bilirrubina en los tejidos [7]. El primer lugar donde se evidencia la ictericia es en la esclera, que corresponde a un nivel de bilirrubina sérica de 3 mg/dL (valor normal suele ser inferior a 1 mg/dL) [8] (figura 1), posteriormente compromete la piel a medida que las concentraciones de bilirrubina sérica aumentan.

La bilirrubina es el metabolito final de la hemoglobina y de otras proteínas que contiene la molécula hemo como la mioglobina y los citocromos. Dentro del sistema reticuloendotelial, la molécula hemo se oxida a biliverdina por medio de la enzima hemooxigenasa [9]. Luego la biliverdina sufre un nuevo proceso enzimático a través de la biliverdina reductasa, produciendo bilirrubina no conjugada o indirecta. La bilirrubina no conjugada se transporta al hígado unida a la albúmina y entra a los hepatocitos donde se conjugua con el ácido glucurónico convirtiéndose en bilirrubina conjugada o directa, que es posteriormente secretada al sistema biliar y pasa al intestino para ser excretada. La ictericia se produce cuando hay interrupción en alguna parte de esta vía metabólica llevando a hiperbilirrubinemia [10,11].

La etiología de la ictericia es amplia, se puede dividir en ictericia prehepática, debida a la sobreproducción de bilirrubina como en los procesos hemolíticos; ictericia hepática, en donde el defecto se encuentra en la captación, conjugación o secreción de la bilirrubina, como en hepatitis viral, daño hepático tóxico, isquemia hepática y lesiones crónicas como cirrosis o enfermedades infiltrativas; y, por último, en ictericia poshepática, que se presenta por la obstrucción del drenaje biliar como en la coledocolitiasis o enfermedades malignas de la vía biliar [7,12].

La ictericia puede indicar enfermedad hepática subyacente importante, por lo cual requiere un adecuado enfoque diagnóstico con historia clínica detallada, examen físico, análisis de laboratorio y estudios de imágenes correspondientes para determinar la causa e iniciar manejo oportuno [13,14].

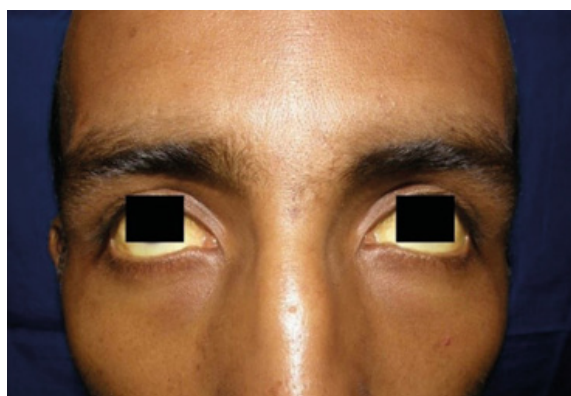


FIGURA 1.

Ictericia. Coloración amarilla en escleras y piel secundaria al depósito de bilirrubina en los tejidos.

PRURITO

El prurito es un síntoma de gran importancia en dermatología que afecta la piel y en ocasiones algunas mucosas. Se describe como la sensación de incomodidad o de-sagrado que provoca la necesidad de rascarse [15]. Presenta predominio en extremidades, a menudo comienza en las palmas de las manos y las plantas de

los pies, y luego se generaliza; se presenta también en las zonas de roce, se intensifica durante la noche y con el calor [15,16]. La intensidad es variable y puede afectar de forma importante la calidad de vida.

Este síntoma está presente en múltiples enfermedades cutáneas y sistémicas, es frecuente en las enfermedades hepatobiliares, en pacientes con colestasis intrahepáticas, en cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, colestasis gravídica, hepatopatías crónicas de diferentes etiologías, hepatitis alcohólica o hepatitis producida por toxicidad farmacológica, además de las colestasis extrahepáticas [17,18].

Existen receptores específicos del prurito, principalmente terminaciones nerviosas tipo C en la epidermis, donde actúan diferentes mediadores (histamina y el péptido liberador de gastrina, entre otros) que transmiten la sensación de picor a través del tracto nervioso espinotalámico ascendente, lo que permite la percepción del síntoma [16,19].

Aún no está clara la fisiopatología que conduce al prurito en las enfermedades hepáticas colestásicas, sin embargo, existen varios mecanismos propuestos que podrían dar origen: acumulación de sales biliares con posterior degranulación de mastocitos; activación del receptor acoplado a proteína G específico para ácidos biliares (TGR5) con liberación de gastrina; liberación del contenido de los hepatocitos con potencial para generar prurito, secundario a toxicidad hepática por acumulación de sales biliares, y producción de opioides endógenos y activación de sus receptores tipo μ que llevan al prurito, el ácido lisofosfatídico y la autotaxina [15,20].

ERITEMA PALMAR

El eritema palmar se presenta como un enrojecimiento simétrico ubicado en las eminencias tenar e hipotenar de la superficie palmar, respetando la porción central de la palma, también puede comprometer las caras palmares de las falanges distales (**figura 2**). El eritema palidece a la digitopresión, no es doloroso, no genera descamación ni prurito. Se debe diferenciar del eritema palmar fisiológico en el cual el enrojecimiento compromete toda la palma [21]. Su mecanismo fisiopatológico está relacionado con concentraciones elevadas de estrógenos libres, generando cambios en la vasculatura, con mayor dilatación de capilares, plexos venosos y arteriales superficiales en la palma de la mano [22].

La enfermedad hepática más asociada al eritema palmar es la cirrosis en el 23 % de los pacientes [23]; también se ha informado en enfermedad hepática alcohólica, infección por virus de la hepatitis B y C, enfermedad de Wilson y hemocromatosis [22]. Debido a que el eritema palmar no es específico de enfermedades hepáticas, se puede presentar en hipertiroidismo, artritis reumatoide y embarazo [3].



FIGURA 2.

Eritema palmar. Enrojecimiento simétrico evidenciado en eminencia tenar e hipotenar de la superficie palmar, sin compromiso de la porción central de la palma.

ANGIOMAS EN ARAÑA

Los angiomas en araña son telangiectasias que se configuran en forma de araña roja, con una arteriola central ascendente que termina en la epidermis superficial, y finos capilares ramificados que se irradian periféricamente en la dermis papilar, revelando una configuración de araña (**figura 3**) [19,24]. Estas lesiones no son palpables y palidecen a la digitopresión, son de un tamaño aproximado entre 1 mm a 10 mm [24]. Pueden presentarse de forma frecuente en cara, cuello y dorso de las manos, y en personas sanas secundarios a exposición solar, con mayor frecuencia en niños y mujeres embarazadas [24].

Los angiomas en araña pueden ocurrir en el contexto de enfermedades hepáticas como cirrosis, hepatitis C, enfermedad maligna del hígado y otras disfunciones hepáticas, su fisiopatología se relaciona con un nivel elevado de estrógeno en la sangre. Las elevaciones del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento fibroblástico básico también son predictores significativos de angiomas en araña en pacientes cirróticos [25]. Pueden presentarse en conjunto con eritema palmar en cirrosis hepática [19].



FIGURA 3.

Angiomas en araña. Dilatación arteriolar central de la que parten pequeños capilares en forma radiada.

XANTOMAS

Los xantomas representan la acumulación de células espumosas, las cuales son macrófagos en la dermis ricos en lípidos que son captados por medio de receptores específicos o por fagocitosis. Su presentación clínica es variable, desde máculas, pápulas, hasta placas y nódulos de color amarillo, anaranjado o marrón amarillento, su color depende de la cantidad de lípidos presentes y de su profundidad debajo de la superficie [26,27]. Pueden ser blandos o semisólidos, con diferentes localizaciones según su etiología: manos, pies, superficies extensoras de las extremidades, rodillas, glúteos y párpados, en estos últimos aparecen como xantelasmas, que son xantomas planos (**figura 4**) [27,28].

Los xantomas pueden aparecer en trastornos lipídicos primarios (casi siempre son patognomónicos de la hipercolesterolemia familiar homocigótica), y secundarios en contexto de una enfermedad hepática, observados con mayor frecuencia en colangitis biliar primaria, en la cual es común que se encuentre elevado el colesterol total [19]. Los xantomas planos por colestasis pueden aparecer en trastornos como la atresia biliar o la cirrosis biliar primaria [27].

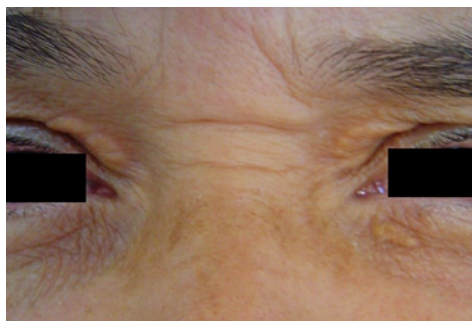


FIGURA 4.

Xantelasmas en párpados. Placas de color amarillo, simétricas, en la cara medial de los párpados, secundario al acúmulo de macrófagos ricos en lípidos.

VASCULITIS

Las vasculitis son un grupo de trastornos que provocan la inflamación de los vasos sanguíneos. Dependiendo del calibre del vaso afectado se divide en vasculitis de pequeños, medianos y grandes vasos. Han sido descritas como una manifestación extrahepática especialmente en infecciones por el virus de la hepatitis B y C [29].

El mecanismo fisiopatológico de la vasculitis está dado por la respuesta inmune frente a los patógenos virales, con el posterior depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos, activación de la cascada del complemento y reclutamiento de células inflamatorias [29,30].

La vasculitis crioglobulinémica mixta aparece en un 10 % de los casos por infección con el virus de la hepatitis C, siendo más frecuente en los pacientes con mayor tiempo de evolución de la infección [31-33]. Es una vasculitis de pequeños vasos causada por el depósito de crioglobulinas circulantes que se precipitan a temperaturas menores de 37 °C [29]. La lesión en la piel más típica y que suele representar la primera manifestación de esta enfermedad es la púrpura, caracterizada por lesiones de color rojo intenso, palpables, que fluctúan entre 3 mm a 10 mm de diámetro, y se localizan principalmente en la región distal de las extremidades inferiores (**figura 5**) [33,34]. Otras manifestaciones cutáneas de la vasculitis crioglobulinémica son las úlceras localizadas en las piernas y región perimaleolar, y el fenómeno de Raynaud [34].

La poliarteritis nodosa es un tipo de vasculitis necrotizante que afecta a los vasos de mediano calibre. Puede ser desencadenada por infecciones virales, especialmente por el virus de la hepatitis B, pero en la mayoría de los casos sigue siendo idiopática [35,36]. La piel es uno de los órganos más frecuentemente afectados. Entre

las manifestaciones cutáneas más importantes se incluyen nódulos subcutáneos dolorosos, livedo reticularis, úlceras cutáneas y púrpura [36,37].

La vasculitis urticarial es una vasculitis de pequeños vasos que se caracteriza por manifestaciones clínicas de urticaria y evidencia histopatológica de vasculitis leucocitoclástica [38]. Generalmente es de origen idiopático, pero ha sido asociada a infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B y C [39]. Clínicamente se presenta como habones que dejan hiperpigmentación al resolverse, asociada a sensación de ardor y prurito, ocurren en cualquier zona del cuerpo y persisten por más de 24 horas, lo que ayuda con la sospecha diagnóstica [40,41].



FIGURA 5.

Púrpura. Máculas puntiformes violáceas en región distal de extremidades inferiores secundarias a inflamación intensa de las vénulas y arteriolas.

CAMBIOS UNGULARES

Los cambios en las uñas pueden proporcionar pistas importantes sobre enfermedades hepáticas subyacentes. Las uñas de Terry son un hallazgo común en la cirrosis hepática [42], presentándose hasta en un 80 % de los pacientes. Se definen como una opacidad bilateral y simétrica que compromete casi todo el lecho ungular, asociado a una banda transversal distal de color marrón o rosado de 0,5 mm a 2,0 mm de ancho (**figura 6**) [43,44]. El proceso fisiopatológico que genera las uñas de Terry no está claro aún, pero se ha descrito la vascularización del lecho ungular secundario al crecimiento excesivo del tejido conectivo como posible causa [45]. Las uñas de Terry no son exclusivas de la enfermedad hepática, también se pueden presentar en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus y envejecimiento normal [46,47].

Las uñas de Muehrcke son bandas blancas horizontales separadas por el color rosado normal del lecho ungular, y paralelas a la lúnula (**figura 7**). Las líneas blancas desaparecen con la presión y generalmente comprometen la segunda, tercera y cuarta uña. Se describieron por primera vez en pacientes con hipoalbuminemia severa. Se pueden presentar en cirrosis hepática y en otras condiciones asociadas a la albúmina sérica baja como en el síndrome nefrótico [48,49].

Otros hallazgos ungulares que se presentan en pacientes con cirrosis hepática incluyen acropaquia, estrías longitudinales, uñas quebradizas y coiloniquia por el déficit nutricional [4,50].

Como se ha mencionado previamente, existe una amplia variedad de manifestaciones cutáneas que se pueden encontrar en el espectro de las enfermedades hepáticas, el objetivo de este artículo fue revisar los hallazgos más frecuentes, los cuales se resumen en la **tabla 1**; también se adicionaron algunos otros de menor frecuencia de presentación, ya que conocer su existencia permite reducir el umbral de sospecha diagnóstica.



FIGURA 6.

Uñas de Terry. Opacidades bilaterales y simétricas que comprometen el lecho ungular, asociadas a presencia de banda transversal distal de color rosado.



FIGURA 7.

Líneas de Muehrcke. Bandas blancas horizontales separadas por el color natural del lecho ungular, paralelas a la lúnula.

TABLA 1.
Principales manifestaciones cutáneas en enfermedades hepáticas.

Enfermedad hepática	Manifestaciones cutáneas
Cirrosis	• Ictericia • Angiomas en araña • Eritema palmar • Telangiectasias • Circulación colateral "cabeza de Medusa" • Cambios en las uñas (uñas de Terry y uñas de Muehrcke) • Adelgazamiento y pérdida del vello corporal
Hepatitis C	• Liquen plano • Vasculitis crioglobulinémica • Vasculitis urticarial • Porfiria cutánea tarda • Eritema acral necrolítico • Eritema palmar • Angiomas en araña
Hepatitis B	• Poliarteritis nodosa • Urticaria • Angioedema • Acrodermatitis papulosa • Eritema palmar
Hepatitis autoinmune	• Vitiligo • Alopecia areata
Colangitis biliar primaria	• Xantelasmas • Acantosis nigricans • Prurito • Ictericia
Hemocromatosis	• Hiperpigmentación generalizada • Eritema palmar

CONCLUSIÓN

Los pacientes con enfermedades hepáticas presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas, entre las cuales los hallazgos cutáneos juegan un papel fundamental que puede ayudar a esclarecer la sospecha diagnóstica inicial; es por esto que su reconocimiento es importante para el clínico en todos los niveles de atención, sobre todo en los centros de salud de primer nivel donde los recursos pueden ser limitados.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Margarita María Velásquez Lopera, dermatóloga del Hospital San Vicente Fundación, por las imágenes incluidas en el artículo, las cuales pertenecen al archivo fotográfico de la sección de dermatología de la Universidad de Antioquia (figuras 1, 4 y 5).

REFERENCIAS

1. Godara SK, Thappa DM, Pottakkatt B, Hamide A, Barath J, Munisamy M, et al. Cutaneous manifestations in disorders of hepatobiliary system. *Indian Dermatol Online J* 2017;8:9-15. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.198760>.
2. Satapathy SK, Bernstein D. Dermatologic disorders and the liver. *Clin Liver Dis* 2011;15:165-182. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.09.001>.
3. Liu Y, Zhao Y, Gao X, Liu J, Ji F, Hsu YC, et al. Recognizing skin conditions in patients with cirrhosis: A narrative review. *Ann Med* 2022;54:3017-3029. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2138961>.
4. Bhandari A, Mahajan R. Skin changes in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12:1215-1224. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.12.013>.
5. Koulaouzidis, A., Bhat, S., Moschos J. Skin manifestations of liver diseases. *Ann Hepatol* 2007;6:181-184. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31926-X](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31926-X).
6. Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. *J Clin Exp Hepatol* 2011;1:177-184. [http://doi.org/10.1016/s0973-6883\(11\)60235-1](http://doi.org/10.1016/s0973-6883(11)60235-1).
7. Sullivan JL, Rockey DC. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:164-170. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000354>.
8. Joseph A, Samant H. Jaundice. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Acceso 22 de junio de 2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544252/>.
9. Voltarelli VA, Alves de Souza RW, Miyauchi K, Hauser CJ, Otterbein LE. Heme: The lord of the iron ring. *Antioxidants (Basel)* 2023;12:1074. <https://doi.org/10.3390/antiox12051074>.
10. Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of jaundice in adults. *Am Fam Physician* 2017;95:164-168.
11. Mondragón-Bustos D. Ictericia. *Rev Med Sinerg* 2016;1:14-18.
12. Pavlovic-Markovic A, Stojkovic-Lalosevic M, Mijac DD, Milovanovic T, Dragasevic S, Sokic-Milutinovic A, et al. Jaundice as a diagnostic and therapeutic problem: A general practitioner's approach. *Dig Dis* 2022;40:362-369. <https://doi.org/10.1159/000517301>.
13. Gondal B, Aronsohn A. A systematic approach to patients with jaundice. *Semin Intervent Radiol* 2016;33:253-258. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592331>.
14. Chen HL, Wu SH, Hsu SH, Liou BY, Chen HL, Chang MH. Jaundice revisited: Recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci* 2018;25:75. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0475-8>.
15. Selim R, Ahn J. Pruritus in chronic liver disease. *Clin Liver Dis* 2023;27:47-55. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.011>.
16. Misery L. Prurito. *EMC-Dermatología* 2018;52:1-10. [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(18\)41446-X](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(18)41446-X).
17. Beuers U, Wolters F, Oude Elferink RPJ. Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20:26-36. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00687-7>.
18. Terán Á, Fábrega E, Pons-Romero F. Prurito asociado a colestasis. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:313-322. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.07.006>.
19. Patel AD, Katz K, Gordon KB. Cutaneous manifestations of chronic liver disease. *Clin Liver Dis* 2020;24:351-360. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.04.003>.
20. Hegade VS, Kendrick SF, Jones DE. Drug treatment of pruritus in liver diseases. *Clin Med (Lond)* 2015;15:351-357. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-4-351>.
21. Nautiyal A, Chopra KB. Liver palms (palmar erythema). *Am J Med* 2010;123:596-597. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.025>.
22. Serrao R, Zirwas M, English JC. Palmar erythema. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:347-356. <https://doi.org/10.2165/00128071-200708060-00004>.

23. Nadeem M, Muhammad-Abubakar Y, Zakaria M, Tasawar H, Nadir A. The value of clinical signs in diagnosis of cirrhosis. *Pak J Med Sci* 2005;21:121-124.
24. James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA. Dermal and subcutaneous tumors. In: *Andrew's diseases of the skin*. Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 587-635.
25. Terp K, Izquierdo-Pretel G. Spider angioma number and location as potential prognostic indicators in chronic liver disease: A case report. *Cureus* 2023;15:e34193. <https://doi.org/10.7759/cureus.34193>.
26. Patterson JW. Cutaneous infiltrates-Nonlymphoid. *Weedon's Skin Pathology*. Fifth ed. Amsterdam: Elsevier; 2021. p. 1181-1223.
27. Massengale WT. Xanthomas. In: Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, Jorizzo JL, Lui H, Requena L, et al., eds. *Dermatología*: Elsevier; 2018. p. 1634-1643.
28. Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: Clinical and pathophysiological relations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158:181-188. <https://doi.org/10.5507/bp.2014.016>.
29. Wang CR, Tsai HW. Human hepatitis viruses-associated cutaneous and systemic vasculitis. *World J Gastroenterol* 2021;27:19-36. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i1.19>.
30. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune manifestations in viral hepatitis. *Semin Immunopathol* 2013;35:73-85. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0328-6>.
31. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia vasculitis. *Am J Med* 2015;128:950-955. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.02.017>.
32. Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, Visentini M, Tonizzo M, Gattei V, et al. Hepatitis C virus- related cryoglobulinemic vasculitis: A review of the role of the new direct antiviral agents (DAAs) therapy. *Autoimmun Rev* 2020;19:102589. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102589>.
33. Fernández-Chico N, Ribera-Pibernat M. Crio-globulinemia. *Piel* 2011;26:130-135. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2010.11.010>.
34. Arango A, Velásquez-Franco CJ. Crioglobulinemias. *Rev Colomb Reumatol* 2012;19:40-51.
35. Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun* 2014;48-49:84-89. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.029>.
36. Hočevár A, Tomšič M, Perdan Pirkmajer K. Clinical approach to diagnosis and therapy of polyarteritis nodosa. *Curr Rheumatol Rep* 2021;23:14. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-00983-2>.
37. Springer JM, Byram K. Polyarteritis nodosa: An evolving primary systemic vasculitis. *Postgrad Med* 2023;135:61-68. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2088940>.
38. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:201-216. <https://doi.org/10.1385/crai.23:2:201>.
39. Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, Maurer M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Allergy* 2018;73:1946-1953. <https://doi.org/10.1111/all.13482>.
40. Fitzpatrick JE, High WA, Kyle WL. Chapter 5-Urticarial and indurated eruptions. In: Fitzpatrick JE, High WA, Kyle WL, eds. *Urgent care dermatology: Symptom-based diagnosis*. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 63-82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48553-1.00005-7>.
41. Palacios CP, Londoño Á, Restrepo R, Pinto LF, Velásquez CJ, Gómez LI, et al. Estudio descriptivo de urticaria vasculítica en Medellín, Colombia: características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol* 2013;21:135-144. <https://doi.org/10.29176/2590843X.259>.
42. Sack JS, Liu AF, Gray M, Roat J, Zucker SD. Association of terry nails with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2021;116:2455-2458. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001492>.
43. Khichar S, Choudhary S. Terry nails in a patient with chronic alcoholic liver disease. *Cleve Clin J Med* 2014;81:603-604. <https://doi.org/10.3949/ccjm.81a.13134>.
44. Terry R. White nails in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1954;266:757-759. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(54\)92717-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)92717-8).

45. Witkowska AB, Jasterzbski TJ, Schwartz RA. Terry's nails: A sign of systemic disease. *Indian J Dermatol* 2017;62:309-311.
46. Albuquerque A, Sarmiento J, Macedo G. Hepatobiliary and Pancreatic: Terry's nails and liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1539-1539. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07184.x>.
47. Nia AM, Ederer S, Dahlem KM, Gassanov N, Er F. Terry's nails: A window to systemic diseases. *Am J Med* 2011;124:602-604. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.11.033>.
48. Tavares NT, Costa A, Damasceno M. Muehrcke's lines. *Autops Case Rep* 2018;8:e2018014. <https://doi.org/10.4322/acr.2018.014>.
49. Ramachandran V, Sapra A. Muehrcke lines of the fingernails, StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Acceso 15 de julio de 2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559136/>.
50. Salem A, Gamil H, Hamed M, Galal S. Nail changes in patients with liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:649-654. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03476.x>.