



Original

Percepción de los nefrólogos españoles sobre un problema antiguo no resuelto: Prurito asociado a la enfermedad renal crónica (Pa-ERC)

Marian Goicoechea^{a,*}, María Dolores Arenas-Jimenez^b, Nuria Areste^c, Rosa Elena Perez-Morales^d, Vicens Esteve^e, Emilio Sanchez-Alvarez^f, Guillermo Alcalde Bezhold^g, Ana Blanco^h, Rafael Sanchez-Villanuevaⁱ, Pablo Molina^j, Raquel Ojeda^k, Mario Prieto-Velasco^l y Juan Manuel Buades^m

^a Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Dirección Asistencial de Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo, España

^c Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^e Servicio de Nefrología, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España

^f Servicio de Nefrología, Hospital de Cabueñes, Gijón, España

^g Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Araba, Vitoria, España

^h Fresenius Medical Care, Centro de Diálisis Alcobendas, Complejo Hospitalario Quiron Ruber Juan Bravo, Madrid, España

ⁱ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^j Servicio de Nefrología, FISABIO, Hospital Universitari Dr. Peset, Universitat de València., Valencia, España

^k Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^l Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de León, León, España

^m Servicio de Nefrología, Hospital Son Llatzer, Fundació Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears, Palma, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de enero de 2022

Aceptado el 22 de abril de 2022

On-line el xxx

Palabras clave:

Prurito

Enfermedad renal crónica

Diálisis

Tratamientos

RESUMEN

Introducción: El prurito asociado a enfermedad renal crónica se define como la sensación desagradable que provoca la necesidad de rascarse en una parte del cuerpo o en todo en personas con enfermedad renal crónica, tras haberse descartado otras causas dermatológicas o sistémicas. Es un problema antiguo y conocido cuya prevalencia ha podido disminuir con la mejoría de la eficacia dialítica pero que todavía persiste y está infradiagnosticado.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue analizar la percepción y práctica actual de los nefrólogos sobre este problema que impacta en la calidad de vida de las personas con enfermedad renal crónica a través de una encuesta anónima.

Resultados: Participaron 135 nefrólogos, la mayoría dedicados a hemodiálisis. Un 86% consideró que el prurito asociado a enfermedad renal crónica sigue siendo un problema en la actualidad que afecta a la calidad de vida. La mayoría de los nefrólogos opinan que la principal causa fisiopatológica son las toxinas urémicas (60%) y solo un 16% cree que se debe

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: marian.goicoechea@gmail.com (M. Goicoechea).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.009>

0211-6995/© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

a la desregulación del sistema opioide/endorfinas-dinorfinas. Únicamente un 16% comenta que la prevalencia de prurito en su centro es mayor del 20%. Un 40% cree que el diagnóstico se realiza porque lo manifiesta el paciente y solo un 27% porque lo pregunta el facultativo. Además, no es habitual usar escalas ni codificarlo en la historia clínica. El tratamiento más común son los antihistamínicos (96%), seguido de las cremas hidratantes/anestésicas (93%) y la modificación de la pauta de diálisis (70%).

Conclusiones: El prurito asociado a enfermedad renal crónica sigue siendo un problema actual, está infradiagnosticado, no codificado y con falta de tratamientos indicados, eficaces y seguros. Los nefrólogos desconocemos su prevalencia real y los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en su desarrollo. Se utilizan muchas opciones terapéuticas con resultados muy variables, desconociendo su eficacia y su aplicabilidad en el momento actual. Los nuevos agentes emergentes agonistas de los receptores opioides kappa nos ofrecen una oportunidad para reevaluar este antiguo problema y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con enfermedad renal crónica.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Perception of Spanish nephrologists on an old unsolved problem: Pruritus associated with chronic kidney disease (CKD-aP)

A B S T R A C T

Introduction: Pruritus associated with chronic kidney disease is defined as the sensation of itching, in people with chronic kidney disease, in a one area or all over the body that causes the need to scratch, after having ruled out other dermatological or systemic causes. It is an old and known problem whose prevalence has been able to decrease with the improvement of dialytic techniques but which still persists and is underdiagnosed.

Objectives: The objective of this study was to analyze the current perception of nephrologists about this problem that influences the quality of life of people with chronic kidney disease through a survey.

Results: 135 nephrologists, most of them engaged in hemodialysis, participated. 86% considered that pruritus associated with chronic kidney disease is still a problem today that affects the quality of life. Most nephrologists believe that the main pathophysiological cause is uremic toxins (60%) and only 16% believe that it is due to the dysregulation of the opioid system/endorphins-dynorphins. Only 16% comment that the prevalence of pruritus in their center is greater than 20%. 40% believe that the diagnosis is made because it is manifested by the patient and only 27% because it is asked by the doctor. Moreover, it is not usual to use scales to measure it or the codification in the medical records. The main treatment used is antihistamines (96%), followed by moisturizers/anesthetics (93%) and modification of the dialysis regimen (70%).

Conclusions: Pruritus associated with chronic kidney disease is still a current problem, it is underdiagnosed, not codified and with a lack of indicated, effective and safe treatments. Nephrologists do not know its real prevalence and the different pathophysiological mechanisms involved in its development. Many therapeutic options are used with very variable results, ignoring their efficacy and applicability at the present time. The new emerging kappa-opioid-receptor agonist agents offer us an opportunity to reevaluate this age-old problem and improve the quality of life for our patients with chronic kidney disease.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Q5 El prurito crónico se puede definir como una sensación desagradable que provoca la necesidad de rascarse, que afecta a parte o todo el cuerpo y que está presente durante más de 6 semanas¹. Hay 4 importantes causas de prurito:

dermatológicas, sistémicas, neuropáticas y psicogénicas. Para sospechar una causa dermatológica, tiene que haber lesiones cutáneas primarias. Las otras no provocan lesiones cutáneas primarias, pero pueden tener lesiones cutáneas secundarias como lesiones de rascado y prurigo nodular². Debemos pensar en prurito asociado a enfermedad renal crónica (Pa-ERC) cuando un paciente tiene prurito por causa

sistémica directamente relacionado con la enfermedad renal crónica (ERC) tras haber descartado las otras 3 etiologías.

Es un problema antiguo y conocido cuya prevalencia ha podido disminuir con la mejoría de la eficacia dialítica pero que todavía persiste y está infradiagnosticado^{3,4}. El Pa-ERC afecta de forma significativa a la calidad de vida de estos pacientes, produciendo alteraciones en el sueño, ansiedad y depresión^{5,6}. También se ha asociado a un aumento de la mortalidad y del gasto sanitario⁷. A pesar de su alta prevalencia (60% en España si incluimos prurito leve-grave, y 36% si consideramos moderado-grave según estudio el estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) fase 5, de 2012 a 2015)⁸ y de su impacto en la calidad de vida, entender su mecanismo fisiopatológico multifactorial puede resultar complejo^{9,10}. Respecto a su fisiopatología, se combinan múltiples causas posibles: Desregulación del sistema inmune, alteraciones asociadas a la uremia (fosfato, elevación de PTHi, diálisis insuficiente...), neuropatía periférica, y la que más ha tomado relevancia en los últimos años: desregulación del sistema opioide¹¹⁻¹⁴.

El objetivo de este estudio fue analizar la percepción y práctica actual de los nefrólogos sobre este antiguo problema, no resuelto, que impacta en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Material y métodos

Realizamos una encuesta anónima en abril de 2021 de 14 preguntas con respuestas múltiples que incluía datos sociodemográficos, hábitos laborales y aspectos generales relacionados con el diagnóstico, abordaje, mecanismos fisiopatológicos y tratamientos del Pa-ERC más utilizados por los nefrólogos españoles. La encuesta se realizó a través de la página web de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) (anexo 1). Cualquier nefrólogo socio de la SEN podía participar.

Resultados

Características de los participantes

Ciento treinta y cinco nefrólogos (47 hombres, 87 mujeres) con una edad media de $46,5 \pm 10$ años participaron en esta encuesta. De ellos 109 (81%) realizaban su trabajo en hospital, 15 (11%) en clínicas de diálisis y 11 (8%) en ambos. Respecto a las subespecialidades, 97 (72%) se dedicaban a hemodiálisis, 36 (27%) a diálisis peritoneal, 15 (11%) a ERC no en diálisis y 16 (12%) a trasplante. Setenta y nueve nefrólogos (59%) tenían responsabilidad multidisciplinar y 56 (42%) monodisciplinar.

Impacto en el paciente, causas y diagnóstico

Un 86% de los participantes consideró que el Pa-ERC sigue siendo un problema en la actualidad, y la inmensa mayoría (98%) estaba convencida de que repercute en la calidad de vida de los pacientes.

Respecto a cuál es la principal causa fisiopatológica implicada, 82 nefrólogos (61%) respondieron toxinas urémicas, 22 (16%) desregulación del sistema opioide/endorfinas

-dinorfinas, 19 (14%) neuropatía periférica y 12 (9%) desregulación del sistema inmune (fig. 1).

En relación con el diagnóstico, el 84% de los participantes (114 nefrólogos) piensa que está infradiagnosticado. En total 57 participantes (42%) respondieron que en sus centros la tasa de pacientes con prurito diagnosticado es del 0-10%, 56 participantes (42%) consideraron una tasa del diagnóstico del 10-20%, mientras que 18 participantes (13%) consideraron un diagnóstico del 20-40% y solamente 4 participantes (3%) del 40-60%.

El diagnóstico se realiza porque lo manifiesta el paciente en 54 (40%) de las respuestas, porque lo pregunta el facultativo en 36 (27%) casos, o por ambas vías, paciente y facultativo en 48 casos (36%). Solo 5 (4%) nefrólogos indicaron que usaban alguna escala o cuestionario para diagnosticar al paciente. Por último, solamente un 8% de los participantes (11 nefrólogos) lo codifican como diagnóstico o problema de salud en la historia clínica.

Tratamiento

En la encuesta se preguntaba de cada una de las opciones siguientes si eran usados en primera línea, segunda línea y/o en tercera línea de tratamiento o si no las utilizaba.

En la figura 2 se observan los resultados obtenidos sobre el tratamiento del Pa-ERC, los cuales se describen a continuación:

Antihistamínicos: Es la opción terapéutica más utilizada. Ciento veintinueve (96%) nefrólogos reportaron usarlos como tratamiento para pacientes con Pa-ERC, 100 (74%) los emplean únicamente como primera línea, 25 (19%) como segunda línea, 2 (1%) como tercera línea y de nuevo en 2 casos se comunicaba su uso como primera y segunda o tercera línea (1%).

Crema hidratantes/anestésicas: Es la segunda opción más utilizada, por 125 (93%) de los nefrólogos, 112 (82%) las usan únicamente como primera línea, 9 (7%) como segunda línea, 2 como tercera línea (1%) y también en 2 casos como primera y segunda o tercera línea (1%).

Modificación de la pauta de diálisis: Corresponde con la tercera opción terapéutica más usada. Noventa y cuatro (70%) modifican la pauta de la diálisis como parte de su arsenal terapéutico para el Pa-ERC. Cuarenta y ocho (36%) lo realiza como primera línea mientras que 34 (25%) y 11 (8%) lo consideran opciones de segunda y tercera línea respectivamente. Un nefrólogo reporta usarlo como opción en primera, segunda o tercera línea, dependiendo del caso.

Gabapentina/pregabalina: 84 (62%) nefrólogos los usan, 10 (7%) como primera línea, 54 (40%) como segunda línea y 19 como tercera línea (14%). Un nefrólogo contestó usarlo en ambas, segunda y tercera línea.

Derivación a dermatología: 81 (60%) nefrólogos tienden a derivar al dermatólogo pacientes con Pa-ERC. Doce (9%) derivan a dermatología como primera línea de tratamiento para sus pacientes, 30 (22%) lo consideran una opción de segunda línea, y la mayoría, 37 (27%) nefrólogos lo consideran opción de tercera línea. En 2 casos se considera de primera y tercera línea (un nefrólogo) o de segunda o tercera línea (un nefrólogo).

Corticoides: 53 (39%) nefrólogos reportaron usarlos como tratamiento para pacientes con Pa-ERC, solo 3 (2%) los

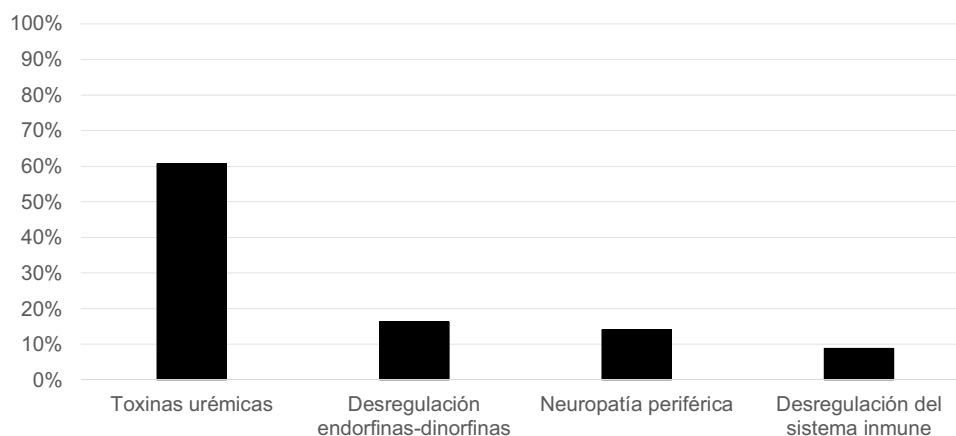


Figura 1 – Causas implicadas en la fisiopatología del prurito asociado a ERC.

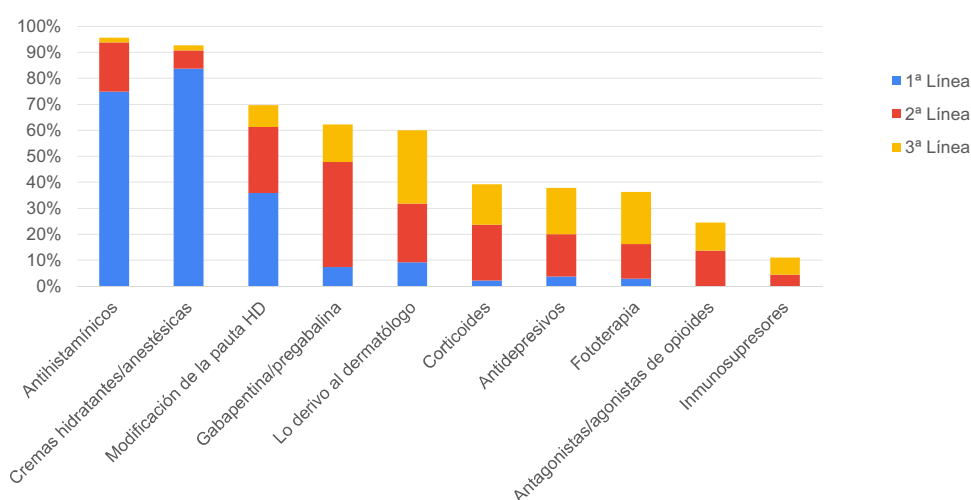


Figura 2 – Opciones terapéuticas utilizadas.

emplean únicamente como primera línea, 29 (21%) como segunda línea y 21 como tercera línea (16%).

Antidepresivos: 51 (38%) nefrólogos los usan en pacientes con Pa-ERC, 5 (4%) como primera línea, 22 (16%) como segunda línea y 24 (18%) como tercera línea.

Fototerapia: 49 (36%) nefrólogos reportaron utilizarla, 4 (3%) los usa como primera línea, 18 (13%) como segunda línea y 27 (20%) como tercera línea.

Antagonistas/agonistas de los receptores opioides: 33 (24%) nefrólogos los usan, 18 (13%) como segunda línea y 14 como tercera línea (10%). Un nefrólogo reportó usarlo en ambas, segunda y tercera línea, y ninguno de los participantes los utilizó en primera línea.

Inmunosupresores: 15 (11%) nefrólogos los usan, 6 (4%) como segunda línea y 9 (7%) como tercera línea. Ningún participante reportó emplearlos como primera línea.

En resumen, de los tratamientos usados en primera línea, los más comunes son las cremas hidratantes/anestésicas, los antihistamínicos, o la modificación de la pauta de la diálisis reportados en esta línea por 114 (84%), 102 (75%) y 49 (36%) de los nefrólogos respectivamente.

De los tratamientos usados como segunda línea, los más comunes son en primer lugar gabapentina/pregabalina (55

nefrólogos, 41%) seguido por modificación de la pauta de la diálisis (35 nefrólogos, 26%) y derivación a dermatología (31 nefrólogos, 23%).

De los tratamientos considerados de tercera línea, los más comunes serían la derivación a dermatología (38 nefrólogos, 28%) seguido por fototerapia (27 nefrólogos, 20%) y antidepresivos (24 nefrólogos, 18%).

A pesar de todo este arsenal de tratamientos utilizados, 123 (91%) nefrólogos respondieron que el prurito es un problema que no está solucionado en la actualidad. A pesar de utilizar diferentes opciones terapéuticas, ya que en el momento actual no existen otras, los nefrólogos no están satisfechos con los resultados por la baja eficacia de las mismas (107 nefrólogos, 79%), seguido por la baja adherencia (22 nefrólogos, 16%) y los efectos secundarios indeseables (22 nefrólogos, 16%).

Discusión

El Pa-ERC es un antiguo problema no resuelto que afecta a los pacientes con ERC avanzada. Más allá de su repercusión directa sobre la calidad de vida, el Pa-ERC es un predictor independiente de mortalidad. En el DOPPS, se encontró una mayor

tasa de mortalidad por todas las causas en pacientes con prurito grave en comparación con aquellos sin prurito (HR: 1,24), mayor tasa de mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares (HR: 1,29) y muerte relacionada con la infección (HR 1,44). Otros estudios también relacionan el Pa-ERC y la mortalidad cardiovascular^{15,16}. En todos los estudios la mortalidad fue independiente de edad, comorbilidades, dosis de diálisis y acceso vascular.

Existen diferentes circunstancias que han hecho que en los últimos años el Pa-ERC haya sido parcialmente olvidado por la comunidad nefrológica. En primer lugar, la mejoría en la técnica y eficacia de diálisis, sin lugar a duda, ha disminuido la prevalencia de este síntoma, aunque esta sigue siendo elevada. En segundo lugar, todavía sigue habiendo por parte de los nefrólogos un desconocimiento sobre los factores fisiopatológicos que intervienen en la aparición del prurito, y, por último, la falta de un tratamiento específico y adecuado ha incidido en una actitud pasiva del nefrólogo ante esta patología no incluyéndolo en las preguntas de la historia clínica, con lo que la percepción del nefrólogo sobre la prevalencia de esta sintomatología es menor.

Resulta curioso, sin embargo, que, a pesar de esta percepción, esta encuesta pone de manifiesto que los nefrólogos piensan que el prurito es un problema importante que incide en la calidad de vida del paciente pero que actualmente no está solucionado y faltan opciones terapéuticas eficaces. Se evidencia su falta de conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados y la falta de codificación y diagnóstico del mismo sin herramientas clínicas disponibles¹⁷

Percepción del Pa-ERC por parte de paciente y nefrólogo

El Pa-ERC es un síntoma común en los pacientes con ERC, siendo la prevalencia muy variable dependiendo de los estudios, desde un 20% hasta tan alta como un 90%^{18,19}. Los análisis seriados del DOPPS realizados en pacientes en diálisis en 12 países muestran un descenso de la prevalencia del prurito (moderado-grave) desde el 45% en las primeras fases del estudio hasta un 28% en las últimas⁶. En una publicación de este mismo estudio, más reciente, se mostró que la prevalencia de Pa-ERC moderado-grave en España es de uno de cada 3 pacientes (36%) y si se incluye a pacientes con prurito leve, alcanzaría casi el 70%⁸. Los nefrólogos que participaron en nuestra encuesta piensan que el Pa-ERC es un problema mucho menos prevalente de las cifras que presentan los artículos publicados, así solo un 16% creen que la prevalencia es mayor del 20%. En muchas ocasiones, el paciente renal no es consciente de que el prurito es un síntoma asociado a su enfermedad, por lo que ni siquiera se lo comenta al nefrólogo. Este aspecto junto con la ausencia de un tratamiento efectivo ha hecho que este antiguo problema haya sido olvidado y que realmente desconozcamos su prevalencia actual y el impacto sobre la calidad de vida.

Escalas y métodos de identificación

Solo un 6% de los nefrólogos que han respondido a esta encuesta utilizan escalas para la medición de la intensidad del prurito y la mayoría de ellos no lo tienen codificado en la historia electrónica y comentan que el diagnóstico viene

dado por la manifestación del paciente, por lo que, si no se lo cuenta el paciente, no lo diagnostican. De hecho, es posible que muchos de los pacientes le cuenten que tienen prurito al dermatólogo u otros especialistas, y no al nefrólogo. DOPPS 4-6 identifica un perfil de pacientes con mayor riesgo de prurito: edad avanzada, mayor comorbilidad y catéter venoso central como acceso vascular. Los pacientes con comorbilidades tales como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar, tabaquismo, hipertensión, índice de masa corporal elevado, leucocitosis, hemoglobina y albúmina más bajas tienen mayor incidencia de prurito. Identificar este perfil de pacientes de riesgo puede facilitar la realización de escalas de medición del prurito²⁰. La evaluación de la intensidad del prurito es compleja al tratarse de un síntoma bastante subjetivo, y la herramienta más usada para evaluarlo es la escala visual analógica del prurito (Itch severity scale) (ISS)²¹. Otras escalas evalúan además de la intensidad el impacto emocional, social, laboral o calidad de vida como la escala modificada de Pauli-Magnus²², la escala 5-D itching scale o el Skindex-10²³. Sin embargo, la codificación de este síntoma y la valoración de la intensidad del mismo no se recogen en la historia clínica del paciente ERCA-diálisis. Aunque en el CIE-10 (décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Trastornos relacionados con la Salud Mental) no hay una codificación específica, se puede encontrar una clasificación de prurito por área corporal o prurito no específico que podría considerarse para la codificación del Pa-ERC.

Mecanismos fisiopatológicos implicados en el Pa-ERC

Se ha descrito que la fisiopatología del Pa-ERC es multifactorial y causada por depósito de toxinas, disregulación del sistema opioide, disfunción del sistema inmunológico y neuropatía periférica¹⁷. La mayoría de los nefrólogos que participaron en la encuesta siguen pensando que el principal mecanismo implicado en la fisiopatología son las toxinas urémicas, pero algunos opinan que es la disregulación del sistema opioide (16%), o la neuropatía periférica (14%), mientras unos pocos (9%) lo atribuyen a la disregulación del sistema inmune. Históricamente, la hiperfosfatemia se había implicado como una causa de prurito, sin embargo, los estudios en pacientes en diálisis no han encontrado una relación entre prurito y parámetros del metabolismo óseo como calcio, PTH y fosforo⁵. Además, es posible que actualmente no tengamos pacientes con hiperfosfatemia grave persistente como hace 2 décadas gracias a los nuevos tratamientos, y por ello haya perdido protagonismo como causa de prurito.

La microinflamación tanto a nivel cutáneo como sistémico ha sido propuesta en los últimos años como uno de los principales factores responsables del Pa-ERC. A nivel sistémico, diversos estudios observacionales han demostrado cómo los pacientes en diálisis con prurito presentan una proporción significativamente mayor de diversos marcadores de inflamación, incluyendo células Th1, niveles de proteína C reactiva, IL-6 e IL-2, en comparación con los pacientes sin prurito²⁴. Otros marcadores inflamatorios como la leucocitosis, la elevación de ferritina o el descenso de albúmina se han asociado también a la aparición de prurito²⁵. Recientemente, se ha postulado que el prurito se asocia con niveles elevados

de prostaglandinas E2 y el tratamiento con ácidos omega-3 podría mejorarlo²⁶.

En la actualidad, la desregulación del sistema opioide quizá sea la hipótesis que más relevancia tiene. Se hipotetiza que la ERC implica un desequilibrio entre los receptores opioides μ (μ) y kappa (κ), que son antagonistas entre sí, con un desbalance a favor de los receptores μ . Por tanto, el prurito aumenta por la activación del receptor μ o el bloqueo del receptor κ y disminuye por la activación del receptor κ o el bloqueo del receptor μ . El prurito es un efecto adverso común tras la administración de agonistas μ , y podría estar mediado por la modulación de la transmisión serotoninérgica y la activación del asta dorsal y del centro del picor en el sistema nervioso central²⁷.

Pa-ERC y calidad de vida

Casi todos los nefrólogos que participaron en la encuesta coinciden en que el Pa-ERC afecta de forma importante a la calidad de vida de nuestros pacientes. De hecho, afecta la calidad del sueño, aumentando la depresión y a su vez implicando mayores tasas de abandono de diálisis y tasas de desempleo²⁸. Además, la bacteriemia y la septicemia son más comunes en pacientes con prurito moderado-grave que en pacientes sin prurito⁵. Todo ello resulta en un aumento del riesgo de hospitalización y muerte.

Tratamiento del Pa-ERC

Se ha descrito que el Pa-ERC en un 50% es tratado por los nefrólogos, en un 24% por el dermatólogo y en un 19% por el médico de atención primaria⁴. Como existen muchos factores implicados en la fisiopatología del Pa-ERC, y estos factores varían de forma importante entre los pacientes, no existe un tratamiento universal que se pueda aplicar a todos ellos. Además, en muchos casos el Pa-ERC no responde a ninguno de los tratamientos disponibles. Todas estas circunstancias se ven reflejadas en la variabilidad de tratamientos aplicados por los nefrólogos que han participado en la encuesta, como se muestra en la figura 2.

Los antihistamínicos son la opción terapéutica más utilizada, principalmente como opción de primera línea, por un 96% de los nefrólogos según la encuesta. La liberación de histamina se puede inhibir por 2 métodos: utilizando antagonistas de los receptores de histamina como hidroxicina o fexofenadina, o inhibiendo la liberación de histamina con el uso de estabilizadores de los mastocitos como cromoglicato sódico o montelukast⁹. Sin embargo, los diferentes estudios muestran que el uso de antagonistas de los receptores de histamina no es efectivo en disminuir el prurito¹². Los estabilizadores de los mastocitos tienen resultados dispares, algunos como sulfato de cinc, montelukast o cromoglicato muestran resultados positivos, otros como la nicotinamida no han logrado efectos positivos^{1,2}. Por ello, es llamativo que tantos nefrólogos consideren los antihistamínicos como tratamiento de primera línea, los cuales no tienen la indicación para prurito. Cabe recordar que el Pa-ERC no se manifiesta con habones, propios de la urticaria, y es posible que el único efecto que aporten sea la sedación, que en algunas ocasiones

podría favorecer el sueño pero que para algunos pacientes es un efecto secundario molesto.

Las cremas hidratantes y anestésicas son otro de los tratamientos más utilizados (93%, también mayoritariamente en primera línea) para disminuir el prurito. Aunque está claro que el tratamiento de la xerosis debe ser prioritario para evitar el prurito, no existen ensayos clínicos sobre cuál es la mejor crema en los pacientes en diálisis y sí existen pequeños estudios en los que el tratamiento de la piel seca mejora el prurito leve^{29,30}.

En cuanto a tratamientos tópicos que actúan a través de las fibras C, la capsaicina ha mostrado en algunos pequeños estudios que puede localmente disminuir la liberación de la sustancia p en la piel, pero en un análisis sistemático los resultados no fueron convincentes respecto a su utilidad en el Pa-ERC³¹. Pramoxina es un anestésico local tópico que en un pequeño estudio aleatorizado doble ciego comparado con placebo redujo la intensidad del prurito³². Los corticoides fueron usados por un 39% de los nefrólogos encuestados. Los corticoides tópicos son ampliamente utilizados en lesiones dermatológicas asociadas con prurito, pero no han mostrado ninguna eficacia en el Pa-ERC¹².

La modificación de la pauta de diálisis para aumentar la eficacia es otra de las opciones terapéuticas más usadas, casi un 70% de los encuestados, siendo utilizada en primera línea por un 36% de los nefrólogos. El KT/V se ha asociado de forma inversa con el Pa-ERC y la mayor eficacia dialítica mejora la intensidad del prurito en pacientes en hemodiálisis³³. En el estudio DOPPS 1 también se encontraban diferencias en la prevalencia de prurito en función del Kt/V, no así en el DOPPS 2⁴. Sin embargo, hay casos refractarios, en los que no existe relación entre eficacia dialítica y grado de Pa-ERC, y a pesar de la mejoría incuestionable de la eficacia dialítica con la hemodiafiltración on-line o diálisis expandida, el Pa-ERC sigue existiendo. Los filtros de polimetilmetacrilato han mostrado disminuciones de 1-2 puntos en la escala visual analógica del prurito. Tienen capacidad adsorptiva de partículas de mediano y alto peso molecular³⁴ y disminución de TN, aunque en un estudio los dializadores de polimetilmetacrilato demostraron disminuir el prurito de manera independiente a las concentraciones de TNF- α ³⁵.

La transmisión nerviosa a través de las fibras C es bloqueada por fármacos como gabapentina, pregabalina, capsaicina y pramoxina. Estos fármacos actúan inhibiendo la liberación de neurotransmisores desde las terminales nerviosas presinápticas, modulando el picor. La usaron un 62% de los nefrólogos participantes, principalmente como opción de segunda (40%) y tercera (14%) líneas (con uso fuera de ficha técnica). En un análisis sistemático que incluyó 7 estudios con gabapentina, se mostró que 6 de los 7 estudios fueron capaces de disminuir la intensidad del prurito. Sin embargo, no hay estudios sistemáticos en pacientes mayores de 65 años, perfil típico de los pacientes en diálisis, ni tampoco estudios de larga duración. Siempre con este tipo de fármacos hay que tener precaución con los efectos secundarios (síntomas neurológicos, mayor riesgo de caídas y de fracturas), iniciando el tratamiento con dosis bajas que se pueden ir aumentando según tolerancia³⁶. Los pacientes intolerantes a gabapentina pueden ser tratados con pregabalina que es superior en farmacocinética y farmacodinámica³⁷.

La fototerapia ha sido una técnica muy utilizada a partir de los años 70 para el tratamiento del Pa-ERC intratable. La radiación ultravioleta B ha mostrado ser efectiva en los estudios publicados y en la mayoría de los enfermos tratados. El principal problema es la duración del tratamiento porque la desaparición del prurito se asocia con tratamientos de larga duración, incluso de más de 2 años y las recurrencias tras la suspensión de la terapia son muy frecuentes, aparte del aumento de tiempo añadido a la diálisis³⁸. La luz UVA no ha mostrado resultados positivos en el tratamiento del Pa-ERC³⁹. La fototerapia tras derivación al dermatólogo sigue siendo una opción terapéutica elegida como segunda línea por el 13% de los nefrólogos y como tercera línea por el 20%. Sin embargo, cabe mencionar que su uso prolongado podría favorecer la aparición de cáncer cutáneo²⁶. Además, no todos los hospitales disponen de esta técnica y requiere de desplazamiento y tiempo del paciente, aspecto ya de por sí afectado en los pacientes en hemodiálisis.

Los antidepresivos son elegidos por el 38% de los nefrólogos, la mayoría en segunda o tercera línea de tratamiento. Mirtazapina es un antagonista serotoninérgico que también tiene acción antihistamínica. En un ensayo clínico se incluyeron 77 pacientes tratados inicialmente con gabapentina y posteriormente con mirtazapina, disminuyendo la intensidad del prurito⁴⁰. La sertralina se utiliza para disminuir el prurito de origen colestásico, y ha demostrado su eficacia en el prurito urémico a dosis de 50 mg/día⁴¹. Los antagonistas/agonistas de opioides solo los utilizan un 13% de los nefrólogos en segunda línea y un 10% en tercera (fig. 2). Mientras que los agonistas de receptores κ tienen un efecto antipruriginoso, los agonistas de receptores μ pueden aumentarlo y viceversa. Teniendo en cuenta que varios de los nuevos agonistas κ que comentaremos más adelante todavía no están disponibles en el momento actual en nuestro país, suponemos que el 24% de los nefrólogos que usan agonistas/antagonistas de opioides como segunda y tercera línea se referían a naltrexona, que es antagonista de receptores μ . Sin embargo, los resultados obtenidos con este fármaco son inconsistentes y en general no es recomendado por sus potenciales efectos secundarios⁴², constituyendo un problema en aquellos pacientes con dolor crónico que requieren de morfínicos.

Difelikefalin es un agonista específico y altamente selectivo de los receptores opioides κ periféricos, situados en neuronas sensoriales periféricas (suprimiendo la señal del dolor y regulando la respuesta de las fibras-c a los pruritógenos) y células inmunes (con capacidad de reducir la secreción de citoquinas proinflamatorias), ambos implicados en la fisiopatología del Pa-ERC⁴³. En un ensayo clínico fase 3 los pacientes en hemodiálisis con Pa-ERC mostraron una mejoría importante en la sintomatología y en la calidad de vida⁴⁴. El 52% de los pacientes tratados con difelikefalin consiguieron una reducción del prurito de al menos 3 puntos en la escala visual analógica del picor, cambio considerado clínicamente significativo, mientras que en el brazo de placebo solo lo consiguieron un 31%. Algunos efectos adversos como diarrea, mareos y vómitos fueron algo más frecuentes en los pacientes que recibieron difelikefalin que en los que recibieron placebo y se redujeron a lo largo del tiempo. Además, no se acompañaron de euforia, disforia o alucinaciones. Al suspenderlos, no hubo casos

de dependencia física a opioides. En agosto de 2021 recibió la aprobación de la FDA para su uso en Pa-ERC, pero todavía no está disponible en Europa.

Nalfurafina es un agonista periférico de los receptores κ , pero que tiene también efectos a nivel central. Asimismo ha mostrado en un ensayo clínico aleatorizado que puede reducir el prurito comparado con placebo⁴⁵. Su efecto sobre Pa-ERC en ensayos aleatorizados fue menor que el de la gabapentina, y su efecto secundario más común es el insomnio. Actualmente tiene la indicación en Pa-ERC refractario en pacientes de hemodiálisis en Japón⁴⁶ pero, sin embargo, el estudio de fase 3 europeo no mostró una diferencia significativa respecto a placebo en el criterio de valoración principal⁴⁷.

Nalbupina, un antagonista del receptor de opioides μ y un agonista del receptor de opioides κ , ha mejorado el prurito en los pacientes con hemodiálisis sin diferencias en los eventos adversos graves entre los grupos, aunque no disponemos de datos a largo plazo⁴⁸.

Las cremas tópicas que contienen cannabinoides han sido utilizadas como tratamiento del Pa-ERC, en EE. UU. y Canadá, mostrando beneficios potenciales. El mecanismo de acción de los cannabinoides para tratar el prurito parece ser su capacidad para atacar la inflamación y el dolor. El cannabidiol y tetrahidrocannabinol se unen a los canales iónicos del potencial receptor transitorio ionotrópico (TRP) (TRPV1-4, TRPA1 y TRPM8), que se ha demostrado que desempeñan un papel en la compleja red de comunicación intercelular cutánea entre los queratinocitos epidérmicos, las células inmunitarias y los nervios sensoriales, lo que lleva a la sensación de picazón. Aunque es prometedora la posibilidad de antagonizar o desensibilizar dichos canales de TRP aún no es posible sacar conclusiones⁴⁹.

Se están empezando a realizar ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales, por ejemplo, con nevolizumab⁵⁰, un anticuerpo anti IL-31 (citoquina inflamatoria), pero sin resultados satisfactorios por el momento.

Este estudio presenta algunas limitaciones como el posible sesgo de participación en la encuesta, limitado en su mayor parte a nefrólogos que trabajan en el ámbito hospitalario, por lo que los resultados pueden no ser extrapolables a pacientes incluidos en otras modalidades de terapia renal sustitutiva y la participación de nefrólogos, que probablemente estén más implicados en la problemática del prurito. Sin embargo, consideramos que es la primera encuesta realizada a nivel nacional ofreciendo una visión actual y real de un problema olvidado y frecuente en nuestros pacientes como es el prurito.

En conclusión, el Pa-ERC sigue siendo un problema actual, está infravalorado, infradiagnosticado, no codificado como diagnóstico o problema de salud y con falta de tratamientos indicados, eficaces y seguros. Necesitamos un mayor entendimiento de su fisiopatología y mejorar la estrategia terapéutica. Aunque todavía no hay ningún tratamiento disponible en nuestro país con indicación en Pa-ERC, varios tratamientos han sido estudiados recientemente con esta indicación y población específica en Pa-ERC y con resultados muy prometedores. Es posible que la llegada de nuevos tratamientos efectivos despierte de nuevo el interés de la comunidad nefrológica por el Pa-ERC.

Por último, la SEN ha lanzado recientemente una nueva iniciativa denominada La Semana del Prurito que nos ayudará a

tener mayor conocimiento acerca de la prevalencia del prurito en España, así como indicios acerca de cómo puede afectar la calidad de vida del paciente con Pa- ERC.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

M.G., J.B., E.S. y P.M. han recibido honorarios por conferencias y por consultoría por parte de VIFOR PHARMA. N.A. ha participado en sesiones formativas financiadas por VIFOR PHARMA. El resto de los autores no presentan conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nefro.2022.04.009](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.009).

BIBLIOGRAFÍA

- Ständer S, Blome C, Anastasiadou Z, Zeidler C, Jung KA, Tsianakas A, et al. Dynamic Pruritus Score: Evaluation of the validity and reliability of a new instrument to assess the course of pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:230-4.
- Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2K guideline in chronic pruritus. *Acta Dermatol Venereol.* 2019;99:469-506.
- Makar M, Smyth B, Brennan F. Chronic kidney disease-associated pruritus: A review. *Kidney Blood Press Res.* 2021;7:1-11.
- Agarwal P, Garg V, Karagaiah P, Szepietowski JC, Grabbe S, Goldust M. Chronic kidney disease-associated pruritus. *Toxins.* 2021;28:527.
- Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69:1626-32.
- Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3495-505.
- Ramakrishnan K, Bond TC, Claxton A, Sood VC, Kootsikis M, Agnese W, et al. Clinical characteristics and outcomes of end-stage renal disease patients with self-reported pruritus symptoms. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;7:1-12, <http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S52985>.
- Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecker T, et al. International Comparisons of Prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2000-7.
- Simonsen E, Komenda P, Lerner B, Askin N, Bohm C, Shaw J, et al. Treatment of uremic pruritus: A systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:638-55.
- Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advance chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020.
- Mettang T, Fritz P, Weber J, Machleidt C, Hubel E, Kuhlmann U. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clinical Nephrology.* 1990;34:136-41.
- Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Watanabe T, Maruyama Y, et al. Polymethylmethacrylate efficacy in reduction of renal itching in hemodialysis patients: Crossover study and role of tumor necrosis factor-alpha. *Artif Organs.* 2001;25:441-7.
- Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Mako J, Maxwell DL, Kleeman MHCR. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med.* 1968;279:697-700.
- Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, et al. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet.* 348. 199. 1552-1554.
- Ting SW, Fan PC, Lin YS, Lin MS, Lee CC, Kuo G, et al. Uremic pruritus and long-term morbidities in the dialysis population. *PLoS One.* 2020;15:e0241088.
- Weng CH, Hu CC, Yen TH, Hsu CW, Huang WH. Uremic pruritus is associated with two-year cardiovascular mortality in long term hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:1000-9.
- Verduzco HA, Shirazian S. CKD-associated pruritus: New insights into diagnosis, pathogenesis, and management. *Kidney Int Rep.* 2020;5:1387-402.
- Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:11-20.
- Shirazian S, Aina O, Park Y, Chowdhury N, Leger K, Hou L, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus: Impact on quality of life and current management challenges. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2017;10:11-26.
- Manenti L, Leuci E. Do you feel itchy? A guide towards diagnosis and measurement of chronic kidney disease-associated pruritus in dialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021;14 Suppl 3:i8-15.
- Mathur VS, Lindberg J, Germain M, Block G, Tumlin J, Smith M, et al. ITCH National Registry Investigators. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1410-9.
- Min J-W, Kim S-H, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ, et al. Comparison of uremic pruritus between patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2016;35:107-13.
- Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, et al. Visual analogue scale: Evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:497-501.
- Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, et al. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:749-55, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfi204>.
- Virga G, Visentin I, la Milia V, Bonadonna A. Inflammation and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:2164-9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.12.2164>.
- Forouhari A, Moghtaderi M, Raeisi S, Shahidi S, Parin Hedayati S, Zaboliyan J. Pruritus-reducing effects of omega-3 fatty acids in hemodialysis patients: A cross-over randomized clinical trial. *Hemodial Int.* 2022;3, <http://dx.doi.org/10.1111/hdi.13007>.
- Wieczorek A, Krajewski P, Koziol-Galczyńska M, Szepietowski JC. Opioid receptors expression in the skin of haemodialysis patients suffering from uraemic pruritus. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34:2368-72.
- Mathur VS, Spencer RH, Illidge J, Staujer JW, Munera C, Menzaghi F. Improvement of quality of life in hemodialysis patients with uremic pruritus as measured by the skindex-10 questionnaire: Effect of a novel kappa opioid receptor agonist,

- 688 CR845 [abstract no: TH-PO1040]. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27
689 Abstract Suppl:338A.
- 690 29. Castello M, Milani M. Efficacy of topical hydrating and
691 emollient lotion containing 10% urea ISDIN[®] plus
692 dexpanthenol (Ureadin Rx 10) in the treatment of skin xerosis
693 and pruritus in hemodialyzed patients: An open prospective
694 pilot trial. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146:321-5.
- 695 30. Okada K, Matsumoto K. Effect of skin care with an emollient
696 containing a high water content on mild uremic pruritus.
697 *Ther Apher Dial*. 2004;8:419-22.
- 698 31. Gooding SMD, Canter PH, Coelho HF, Boddy K, Ernst E.
699 Systematic review of topical capsaicin in the treatment of
700 pruritus. *Int J Dermatol*. 2010;49:858-65.
- 701 32. Young TA, Patel TS, Camacho F, Clark A, Freedman BI, Kaur M,
702 et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective
703 than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in
704 adult hemodialysis patients. *J Dermatol Treat*. 2009;20:76-81.
- 705 33. Cupisti A, Piccoli GB, Gallieni M. Charcoal for the
706 management of pruritus and uremic toxins in patients with
707 chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*.
708 2020;29:71-9.
- 709 34. Aucella F, Vigilante M, Gesuete A, Maruccio G, Specchio A,
710 Gesualdo L. Uraemic itching: Do polymethylmethacrylate
711 dialysis membranes play a role? *Nephrol Dial Transplant*.
712 2007;22 Suppl 5:v8-12.
- 713 35. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Watanabe T,
714 Maruyama Y, et al. Polymethylmethacrylate efficacy in
715 reduction of renal itching in hemodialysis patients: Crossover
716 study and role of tumor necrosis factor-alpha. *Artif Organs*.
717 2001;25:441-7.
- 718 36. Lau T, Leung S, Lau W. Gabapentin for uremic pruritus in
719 hemodialysis patients: A qualitative systematic review. *Can J*
720 *Kidney Health Dis*. 2016;3:14.
- 721 37. Rayner H, Baharani J, Smith S, Suresh V, Dasgupta I. Uraemic
722 pruritus: Relief of itching by gabapentin and pregabalin.
723 *Nephron*. 2012;122:75-9.
- 724 38. Ada S, Seckin D, Budakoğlu I, Ozdemir FN. Treatment of
725 uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy:
726 An open pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:149-51.
- 727 39. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Parker TF 3rd,
728 Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and
729 response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis*.
730 1985;5:237-41.
- 731 40. Gholyaf M, Sheikh V, Yasrebifar F, Mohammadi Y, Mirjalili M,
Mehrpooaya M. Effect of mirtazapine on pruritus in patients
on hemodialysis: A cross-over pilot study. *Int Urol Nephrol*
[Internet]. 2020;52:1155-65.
41. Shakiba M, Sanadgol H, Azmoude HR, Mashhadi MA, Sharif
H. Effect of sertraline on uremic pruritus improvement in
ESRD patients. *Int J Nephrol* [Internet]. 2012;12:1-5.
42. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alscher DM, Kirschner T, Nagel W,
Gugeler N, et al. Naltrexone does not relieve uremic pruritus:
Results of a randomized, double-blind, placebo controlled
crossover study. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:514-9.
43. Albert-Vartanian A, Boyd MR, Hall AL, Morgado SJ, Nguyen E,
Nguyen VPH, et al. Will peripherally restricted kappa-opioid
receptor agonists (pKORAs) relieve pain with less opioid
adverse effects and abuse potential? *J Clin Pharmacol Ther*.
2016;37:1-82.
44. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F. A phase 3
trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N*
Engl J Med. 2020;382:222-32.
45. Wikstrom B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K,
et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter,
randomized, double-blind, placebo-controlled clinical
studies. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3742-7.
46. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Nakamoto H, Suzuki H, et al.
Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine
hydrochloride, on se-vere itch in 337 haemodialysis patients:
A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled
study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1251-7.
47. Retirada de la solicitud de autorización de comercialización
de Winfuran (nalfurafina). 24 de enero de 2014
EMA/33514/2014.
48. Mathur VS, Kumar J, Crawford PW, Hait H, Sciascia T, TR Study
Investigators. A multicenter, randomized, double-blind,
placebo-controlled trial of nalbuphine ER tablets for uremic
pruritus. *Am J Nephrol*. 2017;46:450-8.
49. Martin CE, Clotet-Freixas S, Farragher JF, Hundemer GL. Have
we just scratched the surface? A narrative review of uremic
pruritus in 2020. *Can J Kidney Health Dis*. 2020;7,
2054358120954024.
50. Kinugasa E, Igawa K, Shimada H, Kondo M, Funakoshi S,
Imada N, et al. Anti-pruritic effect of nemolizumab in
hemodialysis patients with uremic pruritus: a phase II,
randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study.
Clin Exp Nephrol. 2021;25:875-84,
<http://dx.doi.org/10.1007/s10157-021-02047-2>.