



Revisión

Documento de información y consenso para el manejo diagnóstico y terapéutico del prurito asociado a la enfermedad renal crónica en pacientes en hemodiálisis en España



Juan Manuel Buades^{a,b}, Ignasi Figueras-Nart^{c,d,e}, Marian Goicoechea^{f,g,*}, Rafael Jesús Sánchez Villanueva^{b,g} y Esther Serra-Baldrich^{d,e,h}, en representación del Grupo Español de Prurito Asociado a ERC[◇]

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Son Llàtzer. Institut d'investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^d Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC)

^e International forum for the study of itch (IFSI)

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

^g Sociedad Española de Nefrología

^h Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de febrero de 2023

Aceptado el 17 de abril de 2023

Palabras clave:

Prurito

Enfermedad renal crónica

Diagnóstico

Tratamiento

Hemodiálisis

R E S U M E N

El prurito asociado a la enfermedad renal crónica (Pa-ERC) es una de las comorbilidades más comunes e incapacitantes en los pacientes con ERC avanzada. Además, está asociado a un mayor riesgo de mortalidad, peor calidad de vida, aparición de trastornos del sueño, alteraciones de la salud mental y mayor uso de recursos sanitarios. La presentación clínica del Pa-ERC es muy heterogénea, lo que dificulta su diagnóstico y su tratamiento. Actualmente, no existen guías a nivel nacional sobre el manejo del Pa-ERC.

El objetivo de este documento es proporcionar unas recomendaciones de consenso a nivel nacional para el manejo diagnóstico y terapéutico del Pa-ERC.

La elaboración del documento se realizó en tres fases: la realización de una propuesta de algoritmo de manejo diagnóstico y terapéutico por parte de un grupo reducido de especialistas en nefrología; la validación de la propuesta por un grupo más amplio de nefrólogos y, finalmente, una segunda validación por un grupo multidisciplinar en el que se incluyeron, además, especialistas en dermatología.

* Autor para correspondencia.

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

◇ Los nombres de los nefrólogos que forman parte del Grupo Español de Prurito Asociado a ERC están relacionados en el [anexo 1](#).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.04.006>

0211-6995/© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

El algoritmo de manejo diagnóstico y terapéutico trata de cubrir la actual necesidad por una falta de directrices específicas para el control adecuado del Pa-ERC en España. A la vez, introduce el uso de difelicefalina, el primer y único fármaco aprobado específicamente para el Pa-ERC de pacientes en hemodiálisis, con un buen perfil de seguridad y eficacia.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Information and consensus document for the diagnostic and therapeutic management of pruritus associated with chronic kidney disease in patients on haemodialysis in Spain

A B S T R A C T

Chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP) is one of the most common and disabling comorbidities in patients with advanced CKD. In addition, it is associated with an increased risk of mortality, poorer quality of life, sleep disorders, mental health disorders, and increased use of health care resources. The clinical presentation of CKD-aP is very heterogeneous, making it difficult to diagnose and treat. Currently, there are no national guidelines on the management of CKD-aP.

The aim of this document is to provide national consensus recommendations for the diagnostic and therapeutic management of CKD-aP.

The document was prepared in three phases: a diagnostic and therapeutic management algorithm was proposed by a small group of nephrology specialists; the proposal was validated by a larger group of nephrologists; and a second validation by a multidisciplinary group that also included dermatology specialists.

The diagnostic and therapeutic management algorithm attempts to cover the current need of a lack of specific guidelines for the adequate management of CKD-aP. At the same time, it introduces the use of difelicefalina, the first and only drug specifically approved for CKD-aP, with a good safety and efficacy profile.

© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Pruritus
Chronic kidney failure
Diagnostic
Treatment
Hemodialysis

Introducción

El prurito asociado a la enfermedad renal crónica (Pa-ERC) es una de las comorbilidades más comunes e incapacitantes en los pacientes con ERC avanzada¹⁻³. En España, entre un 51% y un 59% de los pacientes en hemodiálisis sufre Pa-ERC⁴⁻⁶. Además, está asociado a un mayor riesgo de mortalidad, peor calidad de vida, aparición de trastornos del sueño, alteraciones de la salud mental y mayor uso de recursos sanitarios^{5,7}. La presentación clínica del Pa-ERC es muy heterogénea, lo que dificulta su diagnóstico y su tratamiento^{1,8}.

Actualmente, no existen guías específicas para el manejo del Pa-ERC. A nivel europeo, únicamente existe la «Guía Europea S2K en prurito crónico» desarrollada por el Foro Europeo de Dermatología (EDF, por sus siglas en inglés) y por la Academia Europea de Dermatología y Venereología (EADV, por sus siglas en inglés)⁹. Esta guía proporciona evidencia resumida sobre las opciones terapéuticas para los diferentes tipos de prurito crónico (incluido el Pa-ERC), y para cada una de las opciones terapéuticas se ofrece una recomendación de expertos basada en la evidencia. Hoy en día, no se dispone de un consenso sobre cuál es el algoritmo de diagnóstico y de tratamiento más adecuado para el Pa-ERC⁹. En España, el Pa-ERC es principalmente tratado por especialistas en nefrología; sin

embargo, las guías de práctica clínica para la ERC publicadas por las distintas sociedades de nefrología españolas no incluyen el manejo del Pa-ERC.

La falta de opciones terapéuticas específicas para el Pa-ERC promueve la falta de directrices de consenso para el diagnóstico y tratamiento, lo cual, a su vez, genera que el Pa-ERC esté infradiagnosticado y el enfoque terapéutico no sea el óptimo⁸.

En abril de 2022, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó el primer medicamento indicado para el Pa-ERC, difelicefalina, el cual ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del Pa-ERC en dos ensayos clínicos (KALM-1 y KALM-2) de fase 3 (de 12 semanas de duración) y en el estudio de extensión de etiqueta abierta de 52 semanas adicionales en pacientes en hemodiálisis¹⁰. La reducción de la intensidad del prurito se traduce en mejoras sustanciales a largo plazo en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes, como se demostró en KALM-1 y su fase de extensión de etiqueta abierta (OLE, por sus siglas en inglés). En ambos estudios (KALM-1 y KALM-2), una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con difelicefalina lograron una mejoría de ≥ 3 puntos en la escala WI-NRS respecto a placebo. Los pacientes del grupo difelicefalina durante la fase doble ciego también experimentaron una mejora sostenida del prurito y de su CVRS (Escala del Picor 5-D y Skindex-10). Además,

los pacientes que recibieron placebo en la fase de doble ciego y difelicefalina en la OLE de KALM-1 tuvieron un cambio medio de 6,9 (IC del 95%: -7,7 a -6,2) puntos en la Escala del Picor 5-D desde el inicio del estudio hasta la semana 52 de la fase OLE¹¹.

Difelicefalina se administra 3 veces por semana en inyección intravenosa rápida en la vía venosa del circuito de diálisis al final del tratamiento de hemodiálisis, durante o después de bombear la sangre de vuelta. Gracias a su forma de administración, al final de la sesión de hemodiálisis, difelicefalina no supone una carga adicional de visitas para el paciente, por lo que tiene un alto potencial de cumplimiento. Además, no requiere una monitorización adicional, lo que simplifica su uso. La dosis recomendada de difelicefalina es de 0,5 µg/kg de peso corporal seco (es decir, el peso objetivo después de la diálisis). El volumen total de la dosis (ml) necesario del vial se debe calcular como se indica a continuación: $0,01 \times \text{peso corporal seco (kg)}$, redondeado a la décima más próxima (0,1 ml) (ver ficha técnica)¹².

Gracias al desarrollo de un fármaco específico para el Pa-ERC con evidencia robusta sobre su eficacia y seguridad, se han abierto las puertas a un mayor conocimiento y una mayor concienciación de esta patología.

El objetivo de este documento de consenso es proporcionar unas recomendaciones nacionales de manejo diagnóstico y terapéutico del Pa-ERC actualizado para pacientes en hemodiálisis.

Metodología

En la elaboración del algoritmo han participado médicos especialistas en nefrología y dermatología. A tal fin se han realizado diversas reuniones virtuales de coordinación, discusión y consenso.

Sobre un esquema de trabajo inicial, los expertos dividieron las recomendaciones a realizar en tres apartados: diagnóstico diferencial, evaluación de la gravedad del Pa-ERC y tratamiento del prurito, que posteriormente fueron revisadas y discutidas por todo el grupo.

Cada recomendación propuesta se concretó tras una búsqueda en la literatura y, en gran medida, apoyada en la experiencia y las opiniones de los expertos. Una vez validada la versión final del algoritmo por todo el Grupo Español del Prurito y los especialistas en dermatología, se redactó el documento definitivo.

Tras la aprobación del algoritmo, el documento ha sido sometido a revisión pública por parte de los miembros de la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO).

Resultados

El algoritmo de diagnóstico y tratamiento del Pa-ERC se presenta en la [figura 1](#). En la [tabla 1](#) se recogen las recomendaciones desarrolladas por el grupo de expertos.

Cribado

Los cuestionarios utilizados para el diagnóstico y evaluación de la gravedad del prurito (KDQoL-36 y WI-NRS y SADS,

respectivamente) se han seleccionado por ser sencillos de comprender y fáciles de responder o cumplimentar por parte del paciente¹³⁻¹⁶.

En cuanto al diagnóstico del prurito crónico, para el cribado inicial se ha decidido utilizar únicamente la pregunta 20 del KDQoL-36, ya que con la respuesta obtenida se obtiene información relevante y suficiente para el cribado: «En las últimas 4 semanas, en qué medida ha sentido molestias provocadas por tener picor» (y como respuestas: nada, algo, bastante, mucho o muchísimo). De esta manera, se hace un cribado de la presencia de prurito y su intensidad de forma rápida y sencilla. Este cribado inicial lo deberá realizar el profesional de nefrología o enfermería. Si el paciente responde «algo, bastante, mucho o muchísimo» se proseguirá a un diagnóstico diferencial por parte del nefrólogo/a para descartar otras posibles causas. Este cribado se realizará cada 3 meses en los pacientes en los que no se haya diagnosticado Pa-ERC.

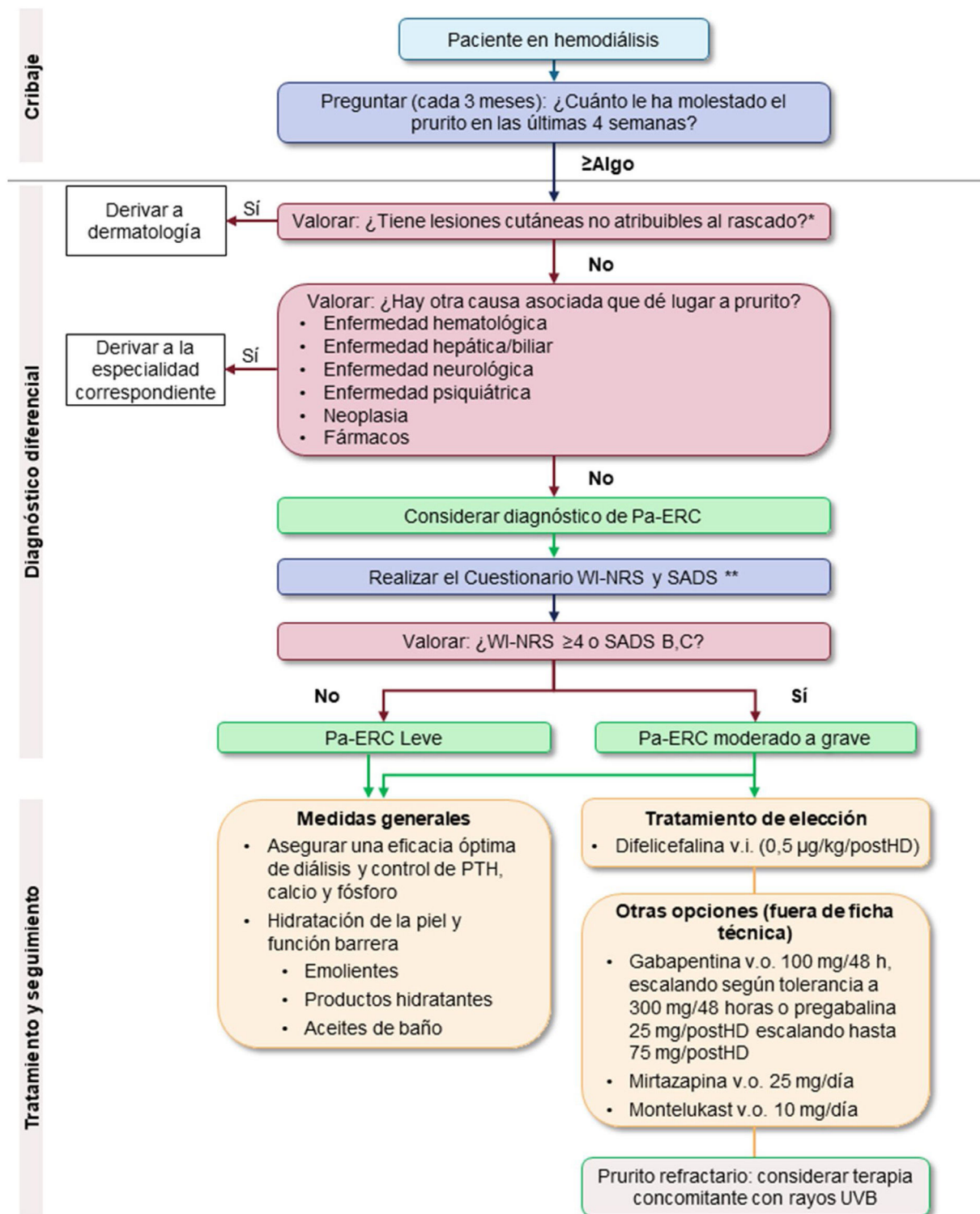
Diagnóstico diferencial

A continuación, se explica cómo realizar el diagnóstico diferencial. En primer lugar, hay que verificar si existen o no lesiones en la piel. Estas podrían ser primarias o secundarias ([fig. 2](#)). Si bien las lesiones primarias no son atribuibles al Pa-ERC, las secundarias sí que pueden estar relacionadas. Para descartar la presencia de dichas lesiones no atribuibles al Pa-ERC es necesario hacer una exploración cutánea del paciente, idealmente en la consulta para respetar su privacidad. Así mismo, se recomienda consultar con el profesional de dermatología. Para más información sobre el tipo de lesiones, ver el [anexo 2](#). En caso de presencia de lesiones cutáneas no atribuibles al Pa-ERC, estas deberían ser tratadas por el profesional de dermatología. En el caso de que no se visualicen lesiones o que estas fueran secundarias, se debería descartar también otras causas potenciales de prurito activas en el paciente (como, por ejemplo, enfermedad hematológica, enfermedad hepática/biliar, enfermedad neurológica, enfermedad psiquiátrica, neoplasia, fármacos). En el caso de existir otras causas, se derivará al especialista correspondiente para recibir el tratamiento más adecuado. Finalmente, se deberá considerar el diagnóstico de Pa-ERC en el caso de que no haya lesiones primarias u otras causas asociadas al prurito. Cabe destacar que, en el caso de existir xerosis, a pesar de ser una lesión primaria esta podría coexistir con el Pa-ERC.

Una vez identificado a un paciente potencial, se procederá a hacer una evaluación de la intensidad y la gravedad del prurito mediante los cuestionarios WI-NRS y SADS ([fig. 3](#)). Los pacientes deberán cumplimentar el cuestionario WI-NRS diariamente durante una semana, o como mínimo 3 días en una semana. Para la evaluación de los resultados, se hará la media de las evaluaciones de todos los días. Los pacientes que obtengan un resultado medio ≥ 4 puntos en la WI-NRS y las categorías B o C en la SADS se categorizarán como pacientes con prurito moderado-grave ([tabla 2](#)).

Registro

Si el paciente es diagnosticado con Pa-ERC, el profesional sanitario involucrado deberá registrarlo como problema de salud o diagnóstico de una manera estructurada y sistematizada.



v.i.: vía intravenosa; v.o.:vía oral

*en caso de duda consulta con el dermatólogo

**Entrenar al paciente en la cumplimentación de WI-NRS

- Entregar al paciente la escala WI-NRS durante 3-7 días y sacar la media (al menos 3 resultados). Puede hacerse en la unidad de diálisis o en su domicilio, pero intentar que sea a la misma hora siempre
- Entregar al paciente la escala SADS y clasificar al paciente como A, B o C

Figura 1 – Algoritmo de manejo diagnóstico y terapéutico del Pa-ERC en pacientes en hemodiálisis.

Tabla 1 – Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del Pa-ERC

Fase	Recomendaciones	Nivel de evidencia
Cribado	1. Se recomienda que el cribado inicial lo realice el profesional de nefrología o de enfermería y utilice únicamente la pregunta 20 del KDQoL-36: «En las últimas 4 semanas, en qué medida ha sentido molestias provocadas por tener picor»	Opinión de expertos
Diagnóstico diferencial	2. Se recomienda hacer una exploración cutánea del paciente, en la consulta, para verificar la presencia de lesiones en la piel del paciente y descartar las no atribuibles al Pa-ERC	Opinión de expertos
	3. En caso de presencia de lesiones cutáneas primarias no atribuibles al Pa-ERC, se recomienda derivar al paciente a dermatología	Opinión de expertos
	4. En el caso de que no se visualicen lesiones o que estas fuesen secundarias, se recomienda descartar también otras causas potenciales de prurito activas en el paciente y si las hay, se derive al especialista correspondiente	Opinión de expertos
	5. En caso de que no haya lesiones primarias, ni otras causas asociadas al prurito, se recomienda considerar el diagnóstico de Pa-ERC	Opinión de expertos
	6. Si se diagnostica Pa-ERC, se recomienda hacer una evaluación de la intensidad y la gravedad del prurito mediante los cuestionarios WI-NRS y SADS	Opinión de expertos
Registro	7. Se recomienda que el profesional sanitario registre al paciente diagnosticado con Pa-ERC en el sistema informático, empleando la codificación de la patología, con las herramientas disponibles actualmente (CIE-9, CIE-10) hasta que esté disponible el CIE-11	Opinión de expertos
Tratamiento y seguimiento	8. Para el tratamiento del Pa-ERC leve, se recomienda utilizar medidas generales, como la hidratación de la piel, el mantenimiento de la función barrera y otras técnicas para el cuidado de la piel. Además, se debe asegurar una eficacia adecuada de diálisis y control de metabolismo calcio-fósforo	Opinión de expertos
	9. Para el tratamiento del Pa-ERC de moderado a grave, se recomienda emplear una terapia específica para el picor, siendo difelicefalina el único medicamento con indicación específica aprobada para Pa-ERC en pacientes en hemodiálisis	Basada en ensayos clínicos
	10. Para el tratamiento de Pa-ERC moderado a grave, se podría considerar el uso, fuera de indicación, de gabapentinoides, mirtazapina y/o montelukast	Opinión de expertos
	11. Una vez iniciado el tratamiento para el Pa-ERC, se recomienda realizar un seguimiento de la intensidad del prurito (mediante los cuestionarios WI-NRS y SADS) como mínimo a los 3 meses	Opinión de expertos
	12. Si al cabo de 3 meses de tratamiento, el paciente padece efectos secundarios graves o no hay mejoría, se recomienda considerar revalorar el tratamiento	Opinión de expertos

Tabla 2 – Evaluación de la intensidad del prurito

Puntuación en el cuestionario WI-NRS	Intensidad del prurito
NRS = 0	No prurito
NRS \geq 3	Prurito leve
NRS \geq 4 < 7	Prurito moderado
NRS \geq 7	Prurito grave

Para ello, se debe recoger en primer lugar la historia clínica detallada de cualquier paciente con prurito crónico. Esto debe incluir las características generales del prurito (por ejemplo, duración, curso temporal, localización, intensidad y calidad), conocimiento de la historia clínica del paciente, incluyendo información precisa de cambios de medicación en el último año y los antecedentes familiares, así como la realización de un examen dermatológico completo.

Para realizar el registro en el sistema informático se emplea la codificación de la patología. Para ello, es necesario clasificar y asignar un código concreto a la patología en cuestión.

Actualmente, en los sistemas de clasificación internacional de enfermedades 9 y 10 (CIE-9 y CIE-10) no hay códigos específicos para Pa-ERC, pero el sistema de clasificación de enfermedades 11 (CIE-11), que se irá implantando en los hospitales en los próximos años, sí incorpora ya códigos específicos para el Pa-ERC (EC90.1). Hasta que esté disponible el CIE-11 se recomienda hacer la codificación del Pa-ERC con las herramientas disponibles actualmente (CIE-9, CIE-10), tal y como

se indica en la [tabla 3](#), indicando en la historia clínica la asociación del prurito con la ERC. También es posible realizar un mapeo directo ([tabla 3](#)), por lo que cuando se implementen en los hospitales del Sistema Nacional de Salud mejorará el sistema de registro y diagnóstico de los pacientes con Pa-ERC^{3,17,18}.

En la terminología SNOMED CT también existe un código específico para Pa-ERC: 403733004 - «Hemodialysis-associated pruritus»³, que también podría ser utilizado en los hospitales que esté vigente.

Tratamiento y seguimiento

Respecto al tratamiento del prurito, los pacientes con Pa-ERC recibirán una u otra terapia en función de la gravedad. Para el Pa-ERC leve se utilizan las medidas generales, como son la hidratación de la piel y mantenimiento de la función barrera ([tabla 4](#)) y otras técnicas para el cuidado de la piel, así como otros métodos para reducir el prurito ([tabla 5](#)). Además, se debe asegurar una eficacia adecuada de diálisis y control del metabolismo calcio-fósforo. En el caso de que el paciente padezca un prurito moderado a grave (WI-NRS \geq 4 o SADS B o C), se recomienda una terapia específica para el picor, siendo difelicefalina el único medicamento con indicación específica aprobada para Pa-ERC en pacientes en hemodiálisis.

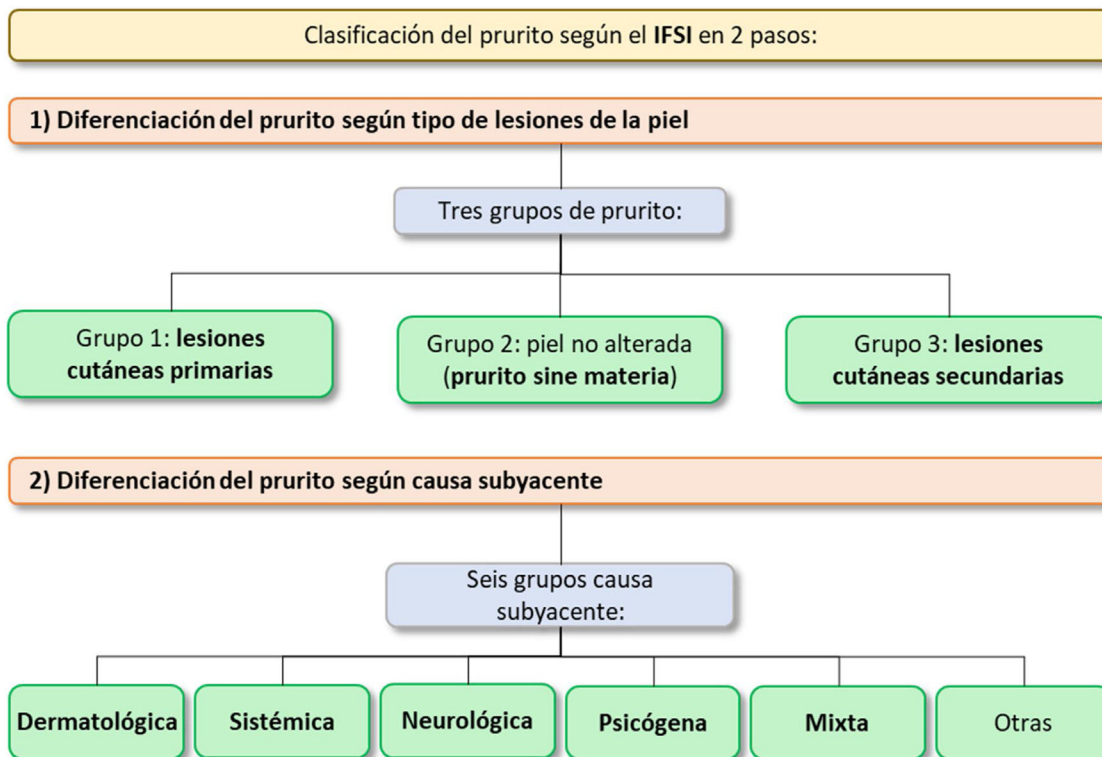


Figura 2 – Clasificación del prurito según el IFSI en dos pasos⁹.

Tabla 3 – Codificación de diagnóstico

Codificación por búsqueda por CIE						
CIE	Buscar		Lista tabular			Seleccionar
CIE-9-MC	698.9	Tab.D	Cap.12	690-698	698.9	Trastornos pruríticos no especificados
CIE-10-MC	L29.9	Tab.D	Cap.12	L20-L30	L29.9	Prurito, no especificado
Mapeo directo						
Código	Clasificación origen		Clasificación destino		Seleccionar	
L29.9	CIE-10-ES Diag.		CIE-9-MC		698.9 Enfermedades pruriginosas no especificadas	

Tabla 4 – Emolientes y humectantes para el prurito asociado a la ERC

<p>Guía para el cuidado de la piel del paciente con Pa-ERC</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Hidratar la piel diariamente o 2 veces al día, especialmente después de las duchas/baños ● Aplicar emolientes, especialmente por la noche: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cremas ○ Lociones ○ Geles
<p>Consideraciones para tener en cuenta</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● El término «hidratante» abarca los emolientes, los humectantes y los oclusivos: <ul style="list-style-type: none"> - Emolientes: mejoran la función de la barrera de la piel, la fluidez de la membrana y la señalización celular, lo que da lugar a una mejora general de la textura y el aspecto de la piel - Humectantes: atraen el agua al estrato córneo - Oclusivos: forman una capa en la superficie cutánea para bloquear físicamente la evaporación del agua de la piel ● Hidratante y emoliente suelen utilizarse indistintamente; sin embargo, los hidratantes suelen contener humectantes para hidratar el estrato córneo de la piel

Fuente: Kang et al.³⁴.

Tabla 5 – Consejos generales para el manejo del prurito asociado a la enfermedad renal crónica*Cuidado de la piel*

- Llevar ropa permeable y suave, p.ej., algodón; vestir varias capas para evitar la sudoración
- Mantener la temperatura ambiente baja durante la noche
- Utilizar jabones suaves, no alcalinos y sin perfumes y aceites de baño
- Hidratar la piel a diario, especialmente después de la ducha/el baño
- Aplicar emolientes, especialmente durante la noche
- Cremas/lociones/geles
- Aplicar envolturas húmedas refrescantes
- Limitar los baños a 20 minutos
- Utilizar agua templada ± harina de avena o permanganato de potasio; secar la piel con toquitos suaves

Evitar

- Factores que puedan contribuir a secar la piel
- Excitación, tensión, estrés negativo
- Alimentos muy calientes y picantes, grandes cantidades de bebidas calientes y alcohol
- Contacto con sustancias alérgicas e irritantes

Otros

- Técnicas de relajación: Entrenamiento autógeno, terapia de relajación, educación psicosocial
- Educación: Afrontamiento del círculo vicioso de < picor-rascado-picor >

Tabla 6 – Reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes según la ficha técnica de los fármacos utilizados para tratar el Pa-ERC

	Gabapentina ³⁵	Mirtazapina ³⁶	Montelukast ³⁷	Difelicefalina ³⁸
Infecciones e infestaciones	Infección viral, neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección, otitis media			
Trastornos de la sangre	Leucopenia			
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas (p.ej., urticaria)			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, aumento de apetito	Aumento del apetito, aumento de peso		
Trastornos psiquiátricos	Hostilidad, confusión e inestabilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal	Sueños anormales, confusión, ansiedad, insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, ataxia, convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblor, insomnio, cefalea, sensaciones como parestesia, hipostesia, coordinación anormal, nistagmo, aumento/descenso/ausencia de reflejos	Somnolencia, sedación, cefalea, letargia, mareo, temblor, amnesia	Cefalea	Somnolencia, parestesia
Trastornos oculares	Ambliopía, diplopía			
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo			
Trastornos vasculares	Hipertensión, vasodilatación	Hipotensión ortostática		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, bronquitis, faringitis, tos, rinitis			
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas, anomalías dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de la boca o de garganta, flatulencia	Boca seca, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento	Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Edema facial, púrpura descrita más a menudo como contusiones resultantes de un traumatismo físico, erupción, prurito, acné	Exantema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor de espalda, espasmos	Artralgia, mialgia, dolor de espalda		
Trastornos renales y urinarios	Impotencia			
Trastornos generales	Fatiga, fiebre, edema periférico, marcha anormal, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal	Edema periférico, fatiga		



Figura 3 – Escalas de evaluación sugeridas para medir la gravedad del picor^{14,15}.

sis. Difelicefalina no está comercializado todavía en España¹. Dado que actualmente solo está disponible por vía intravenosa y en ensayos clínicos se ha administrado al final de la sesión de hemodiálisis, solamente se podrá aplicar a pacientes en hemodiálisis. Otras opciones a considerar disponibles, fuera de indicación, serían los gabapentinoides, la mirtazapina y/o el montelukast. En una revisión sistemática, 6 de los 7 estudios incluidos registraron resultados favorables en la disminución del Pa-ERC tras la administración de gabapentina. Sin embargo, cabe destacar que el número de pacientes incluidos en estos estudios es limitado y la mayoría de edad es inferior a 65 años^{19,20}. Por otro lado, se han registrado efectos secundarios importantes, por lo que el profesional sanitario debería considerar el perfil de riesgo/beneficio antes de usarlos (tabla 6). Igualmente, se deberá tener en cuenta que el uso de gabapentinoides requiere ajustes de dosis y monitorización; además, hay alertas de seguridad y problemas de dependencia, abuso y síndrome de retirada en varios países (Estados Unidos, Reino Unido, Francia y España)²¹⁻²⁴. Por otro lado, montelukast, un antagonista de los receptores de los leucotrienos utilizado en el tratamiento del asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y urticaria idiopática ha demostrado

resultados favorables en la reducción del Pa-ERC en 2 estudios aleatorizados controlados con placebo^{25,26}. Sin embargo, al igual que en los estudios de gabapentina, el número de pacientes de los 2 estudios de montelukast es limitado y la media de edad de los pacientes se sitúa por debajo de los 65 años, mientras que la media de edad de los pacientes en hemodiálisis se sitúa mayoritariamente por encima de los 65²⁰. La mirtazapina es un antagonista serotoninérgico con acción antihistamínica que demostró eficacia en la reducción de la intensidad del prurito en un ensayo clínico con 77 pacientes tratados inicialmente con gabapentina y posteriormente con mirtazapina²⁷. Finalmente, para casos de prurito refractario se recomienda fototerapia. Sin embargo, se debe tener en cuenta que actualmente no se dispone de evidencia clínica sobre la combinación de tratamientos.

Una vez iniciado el tratamiento para el Pa-ERC, es necesario realizar un seguimiento de la intensidad del prurito (pasando los cuestionarios WI-NRS y SADS) como mínimo a los 3 meses. Si hay efectos secundarios graves o no mejoría al cabo de 3 meses, se podría considerar revalorar el tratamiento en este momento. Se debe considerar que en algunos fármacos el efecto puede no ser inmediato, sino que se maximizan los resultados después de las primeras 2 semanas, por lo que no se recomendaría abandonar el tratamiento antes de poder observar tal efecto. Sin embargo, los especialistas en dermatología recomiendan pasar el cuestionario WI-NRS a diario/de manera

¹ A fecha de la redacción del trabajo, la difelicefalina no estaba disponible en España, sí como programa de uso temprano.

periódica, en la medida de lo posible, para poder observar el efecto del tratamiento de manera continua.

Discusión

Hasta la fecha, las guías de diagnóstico para el Pa-ERC son escasas. No existe ningún método, ni ninguna guía de diagnóstico, para medir el Pa-ERC globalmente aceptada, ni se dispone de código diagnóstico específico para Pa-ERC en el CIE-10²⁸. Ello genera una situación de infradiagnóstico e infrarregistro, dando lugar a unos datos de prevalencia global del Pa-ERC entre rangos muy amplios⁸. Resulta necesario promover la codificación específica del Pa-ERC con el fin de disponer de datos precisos sobre estos parámetros en España.

No existe ninguna guía específica para el Pa-ERC ni a nivel español, y las guías de tratamiento de la ERC no incluyen el manejo del Pa-ERC. Esto hace que el abordaje terapéutico sea dispar y no esté optimizado, poniendo de manifiesto una clara necesidad no cubierta para esta patología^{7,29,30}. A nivel internacional, en la guía alemana S2K para el diagnóstico y tratamiento del prurito crónico se recomienda difelicefalina como primera opción de tratamiento del Pa-ERC moderado o grave en pacientes en hemodiálisis³¹.

La percepción de la mayoría de los nefrólogos españoles (91%) es que el Pa-ERC es un problema sin solucionar en la actualidad debido fundamentalmente a la baja eficacia de las opciones terapéuticas disponibles hasta la fecha según una encuesta realizada a través de la SEN en 2021²⁰. En ella, un 16% de los nefrólogos afirmó que la prevalencia de prurito en su centro era mayor del 20%, mientras que el 84% consideró que la prevalencia actual era de un 10-20%²⁰. Sin embargo, en la encuesta realizada por la SEN en el marco de la Semana del Prurito, se reportó una prevalencia del Pa-ERC del 50,5% de los pacientes en hemodiálisis, siendo en un 26,7% de moderado a grave⁶.

En España, queda un largo recorrido para la implantación de la CIE-11, pues la mayoría de los centros hospitalarios disponen de las versiones anteriores CIE-9 y CIE-10, lo que impide la adecuada codificación del Pa-ERC y, por tanto, su adecuado registro.

En la encuesta llevada a cabo por Alcer (Asociación para la lucha contra las enfermedades del riñón) a nivel nacional, un 26% de los pacientes en hemodiálisis con Pa-ERC reportaron no haber sentido nunca una mejora en su calidad de vida con el tratamiento recibido para el prurito. Un 35% de los pacientes en hemodiálisis con Pa-ERC afirmaban no haber expresado sus síntomas de picor a ningún profesional sanitario, de los cuales un 26% explicaba que el motivo era la creencia de que no le darían importancia, un 23% porque pensaba que no tenía solución y un 20% porque no conocía que pudiera tener relación con la ERC⁷.

La introducción de nuevos tratamientos específicos para esta indicación abre un nuevo horizonte para la mejora de la calidad de vida de estos pacientes. En la encuesta realizada a nivel nacional, se observó que un 44% de los pacientes en hemodiálisis con Pa-ERC afirmaban sentir irritabilidad más de alguna vez a la semana a causa del prurito; un 32% frustración; un 21% angustia y un 11% depresión⁷.

En agosto de 2022 se publicó un artículo de Agarwal et al., el cual recoge cómo la comprensión de la fisiopatología de un síntoma especialmente molesto de la hemodiálisis (el Pa-ERC) dio lugar al diseño, desarrollo y aprobación reglamentaria de un tratamiento para ese síntoma. Destaca la importancia que tiene para los pacientes la mejora en la calidad de vida y de los síntomas del picor, y propone un algoritmo para el cribado, diagnóstico, evaluación y tratamiento del Pa-ERC entre los pacientes en hemodiálisis, teniendo en cuenta la introducción del único fármaco autorizado para esta patología, la difelicefalina³².

El algoritmo de diagnóstico y tratamiento desarrollado por los autores de este manuscrito, el cual se basa en gran medida al propuesto anteriormente, pretende cubrir la actual necesidad de falta de directrices específicas para el diagnóstico diferencial y manejo del Pa-ERC en España³³.

Conflicto de intereses

Todos los autores han recibido honorarios por ponencias o asesorías por parte de CSL-VIFOR.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nefro.2023.04.006](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.04.006).

BIBLIOGRAFÍA

- Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2015;87:685-91.
- CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad [Internet]. [consultado 11 Ago 2022]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/2094665806>
- Hemodialysis-associated pruritus (disorder) [Internet]. [consultado 12 Sep 2022]. Disponible en: <https://snomedbrowser.com/Codes/Details/403733004>
- Páginas - Registro Español de Enfermos Renales [Internet]. [consultado 13 May 2022]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroEnfermosRenales.aspx>
- 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.
- Aresté N, Sanchez-Alvarez JE, Prieto-Velasco M, Molina P, Esteve-Simó V, Ojeda R, et al. Prevalence and severity of pruritus in Spanish patients with chronic kidney disease and impact on quality of life: a cross-sectional study. *Clin Kidney J.* 2023;1-3, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfac246>.
- Reyes V, Caro J, Pais B, Buades FJM, de Sequera Ortiz P, Espín J, et al. A Survey on the Impact of Pruritus Associated With Chronic Kidney Disease (CKD-AP) In the Quality of Life of Patients Undergoing Haemodialysis in Spain. In: 59th ERA Congress. 2022.
- Makar M, Smyth B, Brennan F. Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: A Review. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46:659-69.
- Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:469-506.

10. Topf J, Wooldridge T, McCafferty K, Schömig M, Csiky B, Zwiach R, et al. Efficacy of Difelikefalin for the Treatment of Moderate to Severe Pruritus in Hemodialysis Patients: Pooled Analysis of KALM-1 and KALM-2 Phase 3 Studies. *Kidney Med.* 2022;4.
11. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. 2022 [consultado 13 Oct 2022]. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
12. CHMP. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Kapruvia.
13. Vernon M, Ständer S, Munera C, Spencer RH, Menzaghi F. Clinically meaningful change in itch intensity scores: An evaluation in patients with chronic kidney disease-associated pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:1132-4.
14. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerst J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:502-7.
15. Mathur VS, Lindberg J, Germain M, Block G, Tumlin J, Smith M, et al. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1410-9.
16. Ricardo AC, Hacker E, Lora CM, Ackerson L, De Salvo KB, Go A, et al. Validation of the Kidney Disease Quality of Life Short Form 36 (KDQOL-36) US Spanish and English versions in a cohort of Hispanics with chronic kidney disease. *Ethn Dis.* 2013;23:202-9.
17. CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad [Internet]. [consultado 12 Sep 2022]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es/#/http://id.who.int/icd/entity/2094665806>
18. CIE 9. Clasificación Internacional de Enfermedades [Internet]. 2013 [consultado 9 Ene 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_2014_def_accesible.pdf
19. Lau T, Leung S, Lau W. Gabapentin for uremic pruritus in hemodialysis patients: a qualitative systematic review. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:14.
20. Goicoechea M, Arenas-Jimenez MD, Areste N, Perez-Morales RE, Esteve V, Sanchez-Alvarez E, et al. Percepción de los nefrólogos españoles sobre un problema antiguo no resuelto: Prurito asociado a la enfermedad renal crónica (Pa-ERC). *Nefrología.* 2023;43:102-10.
21. Gabapentin FDA prescribing information [Internet]. [consultado 9 Ene 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020235s064_020882s047_021129s046lbl.pdf
22. Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de octubre de 2022 | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [consultado 9 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-octubre-de-2022/>
23. Pregabalin (Lyrica), gabapentin (Neurontin) and risk of abuse and dependence: new scheduling requirements from 1 April - GOV.UK [Internet]. [consultado 9 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pregabalin-lyrica-gabapentin-neurontin-and-risk-of-abuse-and-dependence-new-scheduling-requirements-from-1-april#risk-of-abuse-and-dependence>
24. Tambon M, Ponté C, Jouanjus E, Fouillhé N, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Gabapentinoid Abuse in France: Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance. *Front Psychiatry.* 2021;12:639780.
25. Mahmudpour M, Rouzbeh J, Jalali QAR, Pakfetrat M, Ezzatzadegan S, Sagheb MM. Therapeutic effect of montelukast for treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2017;11:50-5.
26. Nasrollahi AR, Miladipour A, Ghanei E, Yavari P, Haghverdi F. Montelukast for treatment of refractory pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis.* 2007;1:73-7.
27. Gholyaf M, Sheikh V, Yasrebifaz F, Mohammadi Y, Mirjalili M, Mehrpooya M. Effect of mirtazapine on pruritus in patients on hemodialysis: a cross-over pilot study. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2020;52:1155-65, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-020-02473-3>.
28. Internacional C. CIE • 10 • ES Tomo I: Diagnósticos Información y Estadísticas Sanitarias 2020 Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes e Igualdad. Boletín Oficial del Estado [consultado 13 Oct 2022]. Disponible en: <http://eciemaps.mcsb.gob.es/ecieMaps/errata/errata.html>
29. Santos-Alonso C, Maldonado Martín M, Sánchez Villanueva R, Álvarez García L, Vaca Gallardo MA, Bajo Rubio MA, et al. Prurito en pacientes en diálisis. Revisión de la literatura y nuevas perspectivas. *Nefrología.* 2022;42:15-21.
30. Fishbane S, Mathur V, Germain MJ, Shirazian S, Bhaduri S, Munera C, et al. Randomized Controlled Trial of Difelikefalin for Chronic Pruritus in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2020;5:600-10.
31. S2k-Leitlinie. [consultado 28 Nov 2022]. Disponible en: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-048.html>
32. Agarwal R, Burton J, Gallieni M, Kalantar-Zadeh K, Mayer G, Pollock C, et al. Alleviating symptoms in patients undergoing long-term hemodialysis: a focus on chronic kidney disease-associated pruritus. *Clin Kidney J* [Internet]. 2022, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfac187/6674779>.
33. Fishbane S, Jamal A, Munerea C, Wen W, Menzaghi F. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med.* 2020;382:222-32.
34. Kang SY, Um JY, Chung BY, Lee SY, Park JS, Kim JC, et al. Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases. *Medicina (Kaunas).* 2022;58:888.
35. Ficha técnica gabapentina Sandoz 300 mg. Cápsulas duras EFG [Internet]. [consultado 24 Nov 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69823/FT_69823.html#4-8-reacciones-adversas
36. Ficha técnica mirtazapina Cinfa 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. [consultado 24 Nov 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67068/FT_67068.html#4-8-reacciones-adversas
37. Ficha técnica montelukast TEVA 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. [consultado 28 Nov 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70888/FichaTecnica_70888.html
38. CHMP. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto.