

¿Es el uso intravenoso del agonista selectivo de los receptores opioides kappa difelicefalina (CR845) un tratamiento seguro y eficaz para el prurito moderado-intenso de los pacientes en hemodiálisis?

Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F, for the KALM-1 Trial Investigators. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med.* 2020;382:222-32.

Análisis crítico: **Vladimir Petkov Stoyanov¹, Juan Antonio Martín Navarro^{2*}**

¹Servicio de Nefrología. Beaumont Hospital. Dublín. Irlanda

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2020;12(1):61-65

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 El KALM-1 es un ensayo clínico de fase 3, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Consta de una fase de intervención de 12 semanas de duración, seguida de una fase de 2 semanas de evacuación de un posible efecto aditivo de la difelicefalina. Fase de reclutamiento de pacientes: de febrero a diciembre de 2018. La fase de extensión a un estudio abierto, actualmente en marcha, pretende evaluar la seguridad a largo plazo del medicamento. Estudio registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03422653.

■ Asignación

 Asignación aleatoria 1:1 mediante Interactive Web-Response System y estratificación en función de patologías previas y el uso anterior de medicación antipruriginosa de base. Los pacientes con prurito moderado-intenso se han identificado mediante una puntuación media superior a 4 (intervalo, 0-10) en el cuestionario de 24 horas Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS). La puntuación media se ha calculado mediante cumplimentación diaria del cuestionario durante un periodo de 7 días anterior al proceso de asignación aleatoria.

■ Enmascaramiento

 Doble ciego.

■ Ámbito

 Pacientes adultos, prevalentes en hemodiálisis, con prurito de moderado a intenso. En el estudio han participado 56 centros de Estados Unidos.

■ Pacientes

 Un total de 378 pacientes de ambos sexos, de edad igual o mayor de 18 años, que cumplen con los

criterios de inclusión y exclusión participaron en el estudio.

Criterios de inclusión

- Tratamiento con hemodiálisis, al menos, 3 veces por semana durante un mínimo de 3 meses antes del inicio del proceso de selección.
- Un mínimo de 2 mediciones de Kt/V monocompartmental $\geq 1,2$ o un mínimo de 2 determinaciones URR (tasa de reducción de urea) $\geq 65\%$, o una determinación Kt/V monocompartmental $\geq 1,2$, además de una medición de URR $\geq 65\%$ en días de diálisis diferentes durante los 3 meses anteriores al inicio del proceso de selección. El Kt/V es un índice basado en la cantidad de urea eliminada en una sesión (Kt) y el volumen de distribución de la urea en el paciente (V).
- Antes del proceso de asignación aleatoria:
 - Haber completado los cuestionarios WI-NRS hasta 8 días antes de la primera dosis.
 - Haber tenido una intensidad media del prurito existente previamente de moderado a intenso según el WI-NRS.
- Para ser apto para la inclusión en la fase de extensión abierta del estudio, cada paciente debe cumplir unos criterios adicionales en el momento de su aceptación:
 - Haber recibido, al menos, 30 de las 36 dosis inicialmente previstas durante la fase a doble ciego del estudio.
 - Continuar cumpliendo los criterios de inclusión.

Criterios de exclusión (si se cumple cualquiera de los enumerados)

- Conocimiento de una inadecuada adherencia a diálisis que, a criterio del investigador, podría limitar la finalización del estudio o comprometer su validez.
- Trasplante renal programado durante el periodo del estudio.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- Inicio o cambio de tratamiento recibido para el prurito, incluidos antihistamínicos y corticoides (orales, i.v. o tópicos) dentro de los 14 días anteriores al periodo de cribado.
- Haber recibido otro medicamento de investigación durante los 30 días anteriores al inicio de cribado o haber planeado participar en otro estudio clínico mientras participa en la actual investigación.
- Haber sufrido prurito solo durante las sesiones de diálisis (según informa el paciente).
- Estar recibiendo tratamiento con luz UV-B e informar de que planea recibir dicho tratamiento durante el periodo del estudio.
- Haber participado anteriormente en estudios clínicos con CR845.
- Un paciente estaría excluido de la fase de extensión abierta del estudio si cumple cualquiera de los criterios adicionales en el momento de aceptación de esta:
 - Haber completado la fase a doble ciego del estudio, pero haber presentado efectos secundarios durante el curso del periodo de intervención, lo que implicaría exposición continuada al medicamento investigado.
 - Haber incumplido el protocolo de procedimiento durante la fase a doble ciego del estudio, indicativo de ineptitud para seguir los protocolos de intervención.

■ Intervenciones

- Periodo de 12 semanas de tratamiento i.v., en forma de bolos posteriores a diálisis. 158 pacientes recibieron una dosis de 0,5 µg/kg (calculada según peso seco) del fármaco CR845 frente a 165 pacientes tratados con placebo en idéntica cantidad y frecuencia de administración.

Los pacientes comunicaron individualmente, a diario durante las 12 semanas de intervención, la intensidad del prurito estimada mediante WI-NRS. Adicionalmente, la calidad de vida relacionada con el prurito se evaluó mediante 2 cuestionarios validados: el 5-D itch y el Skindex-10 específico para prurito urémico, cumplimentados en intervalos preestablecidos.

- Periodo de suspensión de 2 semanas, sin administración de CR845 o placebo, con control de posibles signos de dependencia física mediante el Short Opioid Withdrawal Scale (ShOWS) y el Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS). Análisis de efectividad realizados por intención de tratar en la población definida como todos los pacientes incluidos en la asignación aleatoria.

■ Variables de resultado

Variable principal

Porcentaje de pacientes con una mejora (reducción) de, al menos, 3 puntos en el promedio semanal del WI-NRS entre el inicio y el final del periodo de intervención. La reducción de 3 puntos se considera clínicamente significativa en función del análisis psicométrico del estudio previo de fase 2.

Variables secundarias

Los cambios en el promedio de puntuación de los cuestionarios 5-D itch score y Skindex-10 entre el inicio y el final del periodo de intervención, y la proporción de pacientes con una mejora (reducción) de, al menos, 4 puntos en el cuestionario WI-NRS en el mismo periodo.

■ Tamaño muestral



Los autores calcularon un tamaño muestral de 350 pacientes necesario para alcanzar un poder estadístico del estudio del 79-90% o más para la detección de diferencias del 15-20% de la variable principal entre los grupos. Adicionalmente, los cálculos iniciales fueron comprobados mediante un análisis interno al reclutar al 50% de los inicialmente previstos 350 pacientes, realizado por un comité de control independiente. De los 378 pacientes inicialmente aleatorizados, en el análisis de datos final entraron 158 en el brazo de difelicefalina frente a 165 en el brazo placebo.

■ Promoción

El estudio ha sido financiado por Cara Therapeutics, de acuerdo con la información pública comunicada por los autores.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Las características demográficas y clínicas de base de ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Grupo de la difelicefalina (n = 189): media de edad de 58,2 ± 11,2 años; tiempo en diálisis de 4,4 ± 4,0 años, y un promedio de WI-NRS de 7,1 ± 1,4 puntos.

Grupo placebo (n = 188): media de edad de 56,8 ± 13,9 años; tiempo en diálisis de 4,7 ± 4,2 años, y un promedio de WI-NRS de 7,3 ± 1,6 puntos.

No se observaron diferencias considerables en los parámetros de laboratorio potencialmente relacionados con el prurito, el uso de medicación contra el picor (antihistamínicos y corticoides), patologías concomitantes o puntuación en los cuestionarios 5-D y Skindex-10.

Tabla 1. Variable principal del estudio, datos observacionales

	Grupo I, placebo (n = 188)	Grupo II, difelicefalina (n = 189)
≥ 3 puntos de mejora (reducción) del promedio semanal del 24 h WI-NRS desde el inicio hasta el final de periodo de intervención (12 semanas)	51/165 (30,9%)	82/158 (51,9%)
RAR, % (IC del 95%)		21 (10,5-31,5)
RRR, % (IC del 95%)		68 (28-121)
NNT (IC del 95%)		5 (4-10)

NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Variable principal

El uso de difelicefalina comportó una mejora considerable con una reducción del WI-NRS la semana 12 en el 49,1% de los pacientes tratados, en comparación con una mejora del 27,9% en el grupo placebo (riesgo relativo, 1,65; IC del 95%, 1,26-2,14; $p < 0,001$; tabla 1). El efecto terapéutico fue evidente desde la semana 1 y los análisis de sensibilidad fueron coherentes con el análisis primario.

Variabes secundarias

Las 3 variables secundarias se analizaron según una jerarquía preestablecida y una estrategia de mantenimiento para el control del error de tipo I (tabla 2).

El tratamiento con difelicefalina se asoció con una mejora considerable ($p < 0,001$) de la calidad de vida asociada con el picor tanto en la puntuación total del cuestionario 5-D ($-5,0 \pm 0,3$ puntos durante el periodo de intervención) como en Skindex-10 ($-17,2 \pm 1,3$ puntos). Además, un porcentaje considerablemente mayor de pacientes tratados con difelicefalina alcanzó una reducción del WI-NRS igual o superior a 4 puntos (el 37,1 frente al 17,9%; $p < 0,001$).

Efectos secundarios

La incidencia global de efectos secundarios fue alta en ambos grupos (tabla 3), lo que provocó la interrupción del tratamiento en 15 pacientes (7,9%) del grupo de difelicefalina y en 9 pacientes (4,8%) del grupo placebo. El mareo fue la causa más frecuente para suspender el tratamiento con difelicefalina (en 3 pacientes, 1,6%).

No se observaron signos de dependencia física durante el periodo de 2 semanas de suspensión estimados mediante los cuestionarios ShOWS y OOWS.

No se observaron efectos secundarios como disforia, alucinaciones o euforia en el grupo de difelicefalina durante el periodo de estudio.

Tabla 2. Variables secundarias del estudio

	Placebo (n = 188)	Difelicefalina (n = 189)	p
Cambios en la puntuación total del cuestionario 5-D itch durante las 12 semanas de intervención	$-3,7 \pm 0,3$	$-5,0 \pm 0,3$	$< 0,001$
Cambios en la puntuación total del cuestionario Skindex-10 durante las 12 semanas de intervención	$-12,0 \pm 1,2$	$-17,2 \pm 1,3$	$< 0,001$
Reducción ≥ 4 puntos de mejora (reducción) del promedio semanal del 24 h WI-NRS desde el inicio hasta el final de periodo de intervención (12 semanas)	17,9% (12,1-25,8%)	37,1% (28,3-46,9%)	$< 0,001$

Tabla 3. Efectos secundarios

	Placebo	Difelicefalina
Periodo doble ciego de 12 semanas	n = 188	n = 189
Cualquier efecto secundario	117 (62,2%)	130 (68,8%)
Efectos secundarios que provocan la interrupción del tratamiento	9 (4,8%)	15 (7,9%)
Efectos secundarios más frecuentes		
– Diarrea	7 (3,7%)	18 (9,5%)
– Mareo	2 (1,1%)	13 (6,9%)
– Vómitos	6 (3,2%)	10 (5,3%)
– Nasofaringitis	10 (5,3%)	6 (3,2%)
Efectos secundarios graves	41 (21,8%)	49 (25,6%)
Fallecimientos (por sepsis, ambos grupos)	2 (1,1%)	2 (1,1%)
Periodo de suspensión de 2 semanas	n = 179	n = 176
Cualquier efecto secundario	44 (24,6%)	35 (19,9%)
Efectos secundarios más frecuentes		
– Dolor abdominal	0	3 (1,7%)
– Caídas	4 (2,2%)	3 (1,7%)
– Diarrea	3 (1,7%)	2 (1,1%)
– Espasmos musculares	3 (1,7%)	0
– Nasofaringitis	4 (2,2%)	0
Efectos secundarios graves	14 (7,8%)	5 (2,8%)
Fallecimientos	1 (0,6%)	0

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes tratados con difelicefalina alcanzaron una reducción importante de la intensidad del prurito y una mejora de la calidad de vida relacionada con el prurito en comparación con aquellos tratados con placebo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La enfermedad renal crónica avanzada presenta múltiples alteraciones metabólicas, cuya magnitud aleja de los focos de atención al prurito crónico. Sin embargo, desde el estudio DOPPS se conoce no solo su alta prevalencia (hasta 4 de cada 10 pacientes en diálisis sufren prurito moderado-intenso) sino también su íntima relación con la calidad de vida, la calidad del sueño, la coexistencia de cuadros depresivos y un incremento del riesgo de mortalidad de 17% asociado con el prurito¹.

El actual trabajo ofrece un enfoque alternativo al tratamiento del prurito en diálisis mediante el uso de un agonista selectivo de los receptores opioides kappa, de acción exclusivamente periférica sobre las neuronas y células inmunitarias. La administración intravenosa posterior a diálisis ha mostrado, además, un efecto rápido y potente en la primera semana de tratamiento.

En términos de planificación metodológica del trabajo, el tamaño muestral ha sido cuidadosamente planificado y ejecutado, con una serie de análisis internos para reevaluar su validez, lo que implica una potencial pérdida de datos durante el estudio. Con todo ello, el objetivo primario de la reducción de la intensidad del picor ha mostrado una diferencia importante en fases tempranas del

periodo a doble ciego y se ha mantenido así hasta el final del estudio. Esta diferencia de efecto se mantiene importante después del análisis estratificado por el uso de medicación antipruriginosa de base, lo que reduce al mínimo los factores de confusión. El análisis de las variables secundarias muestra una mejora considerable de la calidad de vida asociada con el prurito y mayor grado de reducción de la intensidad del prurito en el grupo de difelicefalina, acorde con lo anteriormente expuesto.

A pesar del excelente diseño y ejecución del estudio, el elevado porcentaje de efectos secundarios en ambos grupos y la duración de seguimiento de 3 meses sugieren la necesidad de estudios de mayor extensión para proporcionar evidencia adicional sobre el perfil de seguridad. Aunque parece razonablemente descartado el riesgo de dependencia física mediante los resultados obtenidos durante las 2 semanas de interrupción del tratamiento, la existencia de mareos como causa de suspender precozmente el tratamiento en el 7,9%, además de efectos como hiperpotasemia (2,1%), neumonía (1,6%) e hipotensión (1,6%), requiere mayor precisión de los potenciales efectos negativos con el uso continuado en diálisis.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Difelicefalina puede ser un tratamiento eficaz para el prurito crónico en diálisis, pero el uso continuado requiere estudios de seguridad adicionales debido a los frecuentes efectos secundarios que se han puesto de manifiesto en el estudio KALM-1.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hemodiálisis, tratamiento del prurito urémico

Subespecialidad: Nefrología del adulto. Tratamiento renal sustitutivo. Hemodiálisis

Palabras clave: CR845. Difelicefalina. Prurito. Prurito urémico. Picor crónico. Diálisis. Hemodiálisis. ERCA. KALM

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

■ NOTAS METODOLÓGICAS

- Asociado a la variable principal: el valor final de p de la variable principal se calculó mediante la prueba estadística ponderada de Cui-Hung-Wang. La prueba de la variable principal fue bidireccional, a nivel alfa de 0,05.
- Asociado a variables secundarias: el valor estadístico en los cambios observados en las variables secundarias durante el periodo de estudio se estimó mediante el modelo de análisis de la covarianza ANCOVA, con el grupo de estudio como efecto fijo y puntuación de base de los cuestionarios y los factores de estratificación como covariables.

■ NOTAS CLÍNICAS

- Asociado al WI-NRS: el Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS) de 24 horas es un cuestionario validado de 11 puntos (de 0 a 10) con mayor puntuación que indica mayor intensidad del prurito y pretende cuantificar el peor prurito sufrido por el paciente en las 24 horas anteriores a rellenar el formulario.
- Asociado al 5-D itch: el cuestionario 5-D itch scale evalúa 5 dimensiones (grado, duración, dirección, discapacidad y distribución) relacionadas con el prurito en un periodo de 2 semanas. La puntuación varía de 5 a 25 puntos con mayor número indicativo de peor calidad de vida relacionada con el prurito.
- Asociado al Skindex-10: este cuestionario se elaboró específicamente para el prurito urémico cuantificando el efecto semanal del prurito en 3 áreas (enfermedad, ánimo y malestar psíquico, y funcionamiento social). La puntuación varía de 0 a 60 puntos, con mayores valores que indican peor calidad de vida asociada con el prurito.

Conflicto de intereses

Los Dres. Vladimir Petkov Stoyanov y Juan Antonio Martín Navarro declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pisoni R, 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.