



# Manejo del prurito refractario con difelikefalina en un paciente en hemodiálisis incremental de un día a la semana. ¿Es seguro y eficaz?

## Management of refractory pruritus with difelikefalin in a patient on incremental hemodialysis one day a week: Is it safe and effective?

Sr. Director,

El prurito urémico (PU) es uno de los síntomas que más afectan la calidad de vida de la población en hemodiálisis (HD). A pesar de su alta prevalencia (30-70%), no está tratada adecuadamente<sup>1</sup>. La difelikefalina (DFK) es un agonista periférico de los receptores opioides kappa aprobada recientemente para el tratamiento del PU<sup>2</sup>. Sin embargo, su experiencia en hemodiálisis incremental (HDI) es escasa.

Presentamos a una mujer de 62 años con nefrectomía derecha por hidronefrosis grave secundaria a litiasis, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Inicia HD por mal control tensional, hiperpotasemia, clínica urémica y prurito generalizado, con una sesión/semanal de 240 min y dializador de triacetato de celulosa asimétrico-1,9m<sup>2</sup> (ATA<sup>®</sup>). Al inicio de la HDi presenta un aclaramiento de creatinina (ClCr), urea (KrU) medido mediante orina de 24 h y diuresis residual de 16; 4,70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 1900 ml respectivamente.

Debido a persistencia del prurito, se descartaron causas dermatológicas, hematológicas, hepática/biliar, neurológica, psiquiátricas y farmacológicas. La paciente mantenía Kt/V estándar ajustado a superficie corporal mayores de 2,3 volúmenes semanales, alto volumen convectivo y diuresis residual con KrU >4 ml/min, por lo que se consideró justificado no aumentar la dosis de diálisis (tabla 1). El tratamiento inicial con hidratantes, emolientes dérmicos, gabapentina y mirtazapina no tuvieron resultado. La gravedad del prurito y el impacto en la calidad de vida fueron evaluados mediante los cuestionarios WIN-RS y SADS<sup>3</sup>, presentando 8 puntos y grado moderado, respectivamente. Ante la persistencia de la sintomatología, se solicitó DFK iv. (0,5 µg/kg/pos-HD semanal) mediante el Programa de Acceso Temprano. A las 12 semanas de tratamiento se redujo hasta los 4 puntos y grado leve del prurito en la escala WIN-RS y SADS, respectivamente (tabla 1). La paciente no presentó efectos adversos con este fármaco durante su seguimiento.

El manejo del PU sigue siendo complejo por su origen multifactorial. Tras descartar causas secundarias del mismo, se han planteado diferentes tratamientos farmacológicos tópicos y sistémicos, siendo la gabapentina el único fármaco con efecto probado sobre el PU<sup>1</sup>. Además, se ha asociado clásicamente a la diálisis de bajo flujo y los niveles de Kt/V <1,5 L<sup>4</sup>. Existía la

hipótesis que aquellos pacientes que mantenían función renal residual en diálisis peritoneal se asociaba a menor incidencia de PU debido a la eliminación de moléculas de mayor tamaño<sup>5</sup>, pero estudios recientes no encuentran relación sobre ello<sup>6</sup>. Por otro lado, dentro de las técnicas de HD, la HD de alto flujo, la hemodiafiltración en línea o técnica de HD adsorbtiva, se asocian con mejoría de la clínica del PU<sup>7</sup>. Considerando que estas técnicas, mejoran la depuración de toxinas urémicas y del estado inflamatorio. Sin embargo, actualmente, ninguno de los tratamientos dialíticos ha demostrado ser eficaz para evitar el PU. Solo el trasplante renal mejora significativamente la sintomatología del PU<sup>7</sup>.

En un reciente ensayo clínico, 378 pacientes en HD con un prurito moderado-grave fueron aleatorizados 1:1 para recibir DFK y placebo, 3 veces a la semana pos-HD, durante 12 semanas. DFK demostró tener rápida eficacia con una reducción significativa del prurito en al menos 3 puntos en la escala WIN-RS del picor en comparación con placebo (51,9% vs. 30,9%), proporcionando una mejoría en la calidad de vida<sup>8</sup>. Sin embargo, estudios realizados en población en HD solo incluyen pacientes con la pauta convencional de 3 días a la semana, sin incluir a pacientes en HDi.

Nuestro caso describe por primera vez la eficacia y seguridad de la DFK en el manejo del prurito en una paciente en HDi con una sesión a la semana. En nuestro centro, en pacientes incidentes la frecuencia de dosis de HD se ajusta en función del KrU, siguiendo los criterios recogidos en el estudio DIPPI<sup>9</sup> y las recomendaciones de la National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) del 2015<sup>10</sup>. Nuestro paciente, durante el seguimiento, mantuvo diuresis, ClCr y KrU sin cambios, con valores de eficacia de HD correcta, sin necesidad de aumentar la frecuencia de la dosis de diálisis. El nuevo documento de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) del manejo del prurito en HD<sup>11</sup>, recomienda la prescripción de DFK para casos refractarios.

Según nuestra experiencia, en pacientes con adecuado aclaramiento renal y dialítico que presenten un prurito refractario, el uso de DFK es útil y seguro, evitando aumentar la dosis de diálisis. Con ello, preservamos la calidad de vida de los pacientes y reducimos el coste asociado a un mayor número de sesiones semanales<sup>12</sup>.

Tabla 1 - Control evolutivo analítico, parámetros de hemodiálisis y escalas de valoración del prurito

	Inicio de hemodiálisis	Basal	Semana 4	Semana 8	Semana 12
Hb (g/dl)	11,5	12	11,5	11,2	11,3
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	139	139	136	137	140
K <sup>+</sup> (mmol/l)	5,9	5,2	4,9	4,8	4,7
Ácido úrico (mg/dl)	8,8	7,8	7,4	7,2	6,8
Albúmina sérica (mg/dL)	2,8	3,2	3,2	3,3	3,3
Glucosa sérica (mg/dL)	148	154	154	150	157
HbA1c (%)	6,5	6,2	NA	NA	6,0
Peso (Kg)	70,5	69,5	68,4	67	67
Fósforo (mg/dl)	5,7	4,9	4,5	4,5	4,7
Calcio (mg/dl)	9	8,9	8,9	8,7	8,8
PTH (pg/ml)	189	180	210	212	288
25-Hidroxi-vitamina D (ng/ml)	17	14,5	20,5	26	28
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,8	0,9	1	0,9	0,8
WI-NRS	8	8	7	6	4
SADS	Moderado	Moderado	Moderado	Leve	Leve
Creatinina sérica (mg/dl)	4,5	4,35	4,21	4,06	4,5
Urea sérica (mg/dl)	121	128	123	129	126
CKD-EPI (ml/min)	10	11	11	12	10
Diuresis residual (ml/24horas)	1900	1800	2200	2500	2200
KrU (ml/min)	4,7	6,2	6,3	6,5	6,3
ClCr (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	16	16	17	20	19
IFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	10,3	10,3	10,75	12,75	11,75
Bicarbonato (mmol/l)	15	18,8	20,3	24,3	20
CAC (mg/g)	3300	3300	3100	2800	2300
VS (L)	NA	80	82	85	86
VI-HDFOL (L)	NA	24	26,4	26	25,3
Kt/v (L)	NA	1,45	1,55	1,55	1,55
stdKt/V normalizado SC (L)	NA	5,24	5,49	5,87	5,48
Casino EKRU (ml/min)	NA	18,1	18,6	19,4	18
KT (L)	NA	53	56,7	54	56
GID (kg)	NA	1	1,2	0,9	0,8

CAC: cociente albúmina/creatinina; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ClCr: aclaramiento de Cr en orina 24 h; GID: ganancia de peso interdialítica; Hb: hemoglobina; Hb1Ac: hemoglobina glicada; HD: hemodiálisis; IFG: índice de filtrado glomerular; K<sup>+</sup>: potasio plasmático; KrU: aclaramiento renal urea residual; KT: eficacia de tratamiento dialítico; NA: no asignado; Na<sup>+</sup>: sodio plasmático; PTH: paratohormona; SADS: escala de gravedad de la enfermedad evaluada por el paciente; stdKt/V normalizado S.C: Kt/V estándar normalizado a superficie corporal; VI-HDFOL: volumen de infusión en hemodiafiltración en línea; VS: volumen de sangre dializada; WI-NRS: escala numérica de clasificación de intensidad del picor.

## Responsabilidades éticas

El estudio cumplió con los principios enunciados en la declaración de Helsinki. Los autores declaran que cuenta con el consentimiento informado del sujeto estudiado, y respetan el derecho a la privacidad del paciente. Para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses ni apoyo financiero.

## BIBLIOGRAFÍA

- Santos-Alonso C, Maldonado Martín M, Sánchez Villanueva R, Álvarez García L, Vaca Gallardo MA, Bajo Rubio MA, et al. Pruritus in dialysis patients. Review and new perspectives. Nefrologia [Internet]. 2022 Jan 1;42:15-21 [consultado 16 Jun 2023];disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36153894/>
- Kapruvia | European Medicines Agency [Internet]. [consultado 16 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kapruvia>.
- 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 [Internet]. 2010 Aug 1;5:1410-9 [consultado 16 Jun 2023]disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558560/>
- Ko MJ, Wu HY, Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, et al. Uremic Pruritus, Dialysis Adequacy, and Metabolic Profiles in Hemodialysis Patients: A Prospective 5-Year Cohort Study. PLoS One [Internet]. 2013;8(8.) [consultado 16 Jun 2023] Disponible en: [/pmc/articles/PMC3735516/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26945400/).
- Wu HY, Sen Peng Y, Chen HY, Tsai WC, Yang JY, Hsu SP, et al. A Comparison of Uremic Pruritus in Patients Receiving Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. Medicine [Internet]. 2016;95(9.) [consultado 16 Jun 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26945400/>
- Min JW, Kim SH, 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* [Internet]. 2016;35:107 [consultado 16 Jun 2023]; Disponible en: [/pmc/articles/PMC4919557/](https://pmc/articles/PMC4919557/).
7. Molina P, Ojeda R, Blanco A, Alcalde G, Prieto-Velasco M, Aresté N, et al. Etiopatogenia del prurito asociado a la enfermedad renal crónica: recomponiendo las piezas del puzle. *Nefrología* [Internet]. 2023;43:48-62 [consultado 16 Jun 2023]; Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-etiotopogenia-del-prurito-asociado-enfermedad-articulo-S0211699522001163>
  8. 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* [Internet]. 2020;382:222-32 [consultado 16 Jun 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31702883/>
  9. Suárez MA, García-Cabrera E, Gascón A, López F, Torregrosa E, García GE, et al. Justificación y diseño de DiPPI: un ensayo controlado aleatorizado para evaluar la seguridad y la efectividad de la hemodiálisis progresiva en pacientes incidentes. *Nefrología*. 2018;38:630-8.
  10. Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2015;66:884-930 [consultado 8 Feb 2021]; Disponible en: <http://www.ajkd.org/article/S0272638615010197/fulltext>
  11. Buades JM, Figueras-Nart I, Goicoechea M, Sánchez Villanueva RJ, Serra-Baldrich E. 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. *Nefrología* [Internet]. 2023 [consultado 16 Jun 2023]; Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-documento-informacion-consenso-el-manejo-avance-S021169952300067X>
  12. Caton E, Sharma S, Vilar E, Farrington K. Impact of incremental initiation of haemodialysis on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2023 Feb 1;38:435-46 [consultado 16 Jun 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36130107/>
- José C. de la Flor<sup>a,\*</sup>, Leonidas Cruzado<sup>b</sup>, Javier Deira<sup>c</sup>, Francisco Valga<sup>d</sup>, Beatriz Sualdea<sup>a</sup>, Rocío Zamora<sup>e</sup> y Miguel Rodeles<sup>a</sup>
- <sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España  
<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General de Elche, Alicante, España  
<sup>c</sup> Servicio de Nefrología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España  
<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canarias, España  
<sup>e</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario General Villalba, Madrid, España
- \* Autor para correspondencia.  
 Correos electrónicos: [josedelaflo81@yahoo.com](mailto:josedelaflo81@yahoo.com), [jflomer@mde.es](mailto:jflomer@mde.es) (J.C. de la Flor).
- 0211-6995/© 2023 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/>).  
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.07.001>

## Tratamientos y dietas asociadas a la hipertensión arterial resistente y su influencia en la eficacia de la espironolactona

### Treatments and diets associated with resistant arterial hypertension and their influence on the efficacy of spironolactone

Sr. Director,

El artículo publicado por Galceran et al. titulado: «Evolución de la lesión orgánica mediada por hipertensión en pacientes con hipertensión arterial resistente tras añadir espironolactona»<sup>1</sup> aporta un avance en el conocimiento en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente (HTAR) debido a que encuentra a la espironolactona como un tratamiento eficaz. Sin embargo, destacamos algunas observaciones en el estudio.

En la sección de «Materiales y métodos» no se especifica si los participantes incluidos en el estudio recibieron algún tratamiento adicional por alguna comorbilidad o por la misma enfermedad hipertensiva. Se conoce que para el manejo de HTAR la combinación de inhibidores de la enzima conver-

tidora de angiotensina como enalapril, antagonista de calcio como nifedipino y diurético tiazídico como clortalidona disminuyen la presión arterial<sup>2,3</sup>. Sumado a esto, se sabe que los pacientes con hipertensión reciben dietas bajas en sal y se les prohíbe cualquier tipo de bebida alcohólica, basados en el conocimiento que el consumo de sal (mayor o igual a 10 g por día) o la ingesta excesiva de alcohol (mayor a 60 g por día)<sup>4,5</sup> aumentan la presión arterial. Basado en este punto, no se hace un análisis de estos factores en los participantes, factores que debieron de ser controlados ya sea en el diseño o en el análisis estadístico para evaluar la eficacia de la espironolactona. Por otro lado, en la sección estadística los autores mencionan que las variables edad, sexo, índice de masa corporal, diabetes mellitus 2 y filtrado glomerular fueron ajustadas en una regresión

