

Prurito asociado a enfermedad renal crónica con y sin terapia de reemplazo renal.

Santiago David Silva Tobar ¹ , Santiago Martín Camacho Pedroza ² .

1. Servicio de Nefrología, Hospital Provincial General Docente Ambato, Solca Núcleo Tungurahua, Ambato, Ecuador.
2. Servicio de Dermatología, Centro Dermatológico y Cirugía Dermato Oncológica "Piel Sana", Ambato, Ecuador.


Resumen

Recibido: Junio 12, 2022
Aceptado: Julio 30, 2023
Publicado: Agosto 16, 2023
Editor: Dr. Franklin Mora Bravo.

Como citar:

Silva S, Camacho S. Prurito asociado a enfermedad renal crónica con y sin terapia de reemplazo renal. REV SEN 2023;11(2):98-109.

DOI: <http://doi.org/10.56867/55>
SOCIEDAD ECUATORIANA DE NEFROLOGÍA DIÁLISIS Y TRASPLANTE.
ISSN-L: 2953-6448

 Copyright 2023, Santiago David Silva Tobar, Santiago martin Camacho Pedroza. This article is distributed under the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution, citing the source and the original author for non-commercial purposes.

Introducción: El prurito asociado a enfermedad renal crónica (PA-ERC) afecta la calidad de vida, adherencia al tratamiento y aumenta la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica con y sin terapia de reemplazo renal extracorpórea (hemodiálisis o diálisis peritoneal). Su prevalencia y la intensidad de los síntomas son mayores en diálisis peritoneal (DP) comparada con hemodiálisis (HD). El diagnóstico se realiza mediante scores que evitan el sub diagnóstico. Su tratamiento se relaciona con la intensidad de los síntomas, de leves a moderados, tratamiento tópico y en los síntomas severos, sistémico. Por lo general se presenta como grandes áreas simétricas enrojecidas de la piel, a menudo por la noche.

Objetivo de la revisión: El objetivo de la revisión es repasar los principales aspectos fisiopatológicos y establecer un algoritmo de diagnóstico y tratamiento del prurito en pacientes con enfermedad renal crónica con y sin requerimiento de terapia de reemplazo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal).

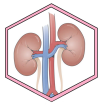
Puntos importantes de la revisión: Existen varios scores diagnósticos como la escala visual analógica que mide la intensidad del prurito, la escala de Pauli-Magnus que relaciona la calidad del sueño y la 5-D itching scale que evalúa la calidad de vida, sin embargo, el KDQoL-36, WINRS y SADS resultan más prácticos al momento de la valoración. El tratamiento más reciente es la Nalfurafina, un agonista del receptor opioide k, que ha reducido la gravedad de los síntomas en un 95 %.

Conclusión: No existe un algoritmo de manejo del prurito asociado a ERC en pacientes con ERC que requieren o no de HD y DP en nuestro país, conocer la fisiopatología y establecer un algoritmo permitirá disminuir el sub diagnóstico y la mortalidad en estos pacientes a través de un tratamiento adecuado.

Palabras clave:

DeCS: Prurito, Diálisis Renal, Terapia de Reemplazo Renal Continuo, Diálisis Peritoneal, Insuficiencia Renal Crónica.

* Autor de correspondencia



Pruritus associated with chronic kidney disease with and without renal replacement therapy.

Abstract

Introduction: Pruritus associated with chronic kidney disease (CKD) affects quality of life adherence to treatment and increases mortality in patients with chronic kidney disease with and without extracorporeal renal replacement therapy (hemodialysis or peritoneal dialysis). Its prevalence and intensity of symptoms are higher in peritoneal dialysis (PD) than in hemodialysis (HD). The diagnosis is made using scores that avoid subdiagnosis. Its treatment is related to the intensity of the symptoms, from mild to moderate, topical treatment, and, in severe symptoms, systemic. It usually presents as large, symmetrical, reddened areas of skin, often at night.

Objective of the review: The aim is to review the main pathophysiological aspects and establish an algorithm for diagnosing and treating pruritus in patients with chronic kidney disease with and without requiring renal replacement therapy (hemodialysis and peritoneal dialysis).

Essential points of the review: There are several diagnostic scores, such as the visual analog scale that measures the intensity of itching, the Pauli-Magnus scale that relates to the quality of sleep, and the 5-D itching scale that evaluates the quality of life, however, the KDQoL-36, WINRS, and SADS are more practical at the time of assessment. The most recent treatment is Nalfurafine, a k-opioid receptor agonist, which has reduced the severity of symptoms by 95%.

Conclusion: The objective of the review is to review the main pathophysiological aspects and establish an algorithm for diagnosing and treating pruritus in patients with chronic kidney disease with and without requiring renal replacement therapy (hemodialysis and peritoneal dialysis).

Keywords:

MeSH: Pruritus; Renal Dialysis; Continuous Renal Replacement Therapy; Peritoneal Dialysis; Renal insufficiency, Chronic.

La enfermedad renal crónica ha ido incrementándose con el pasar del tiempo, por lo que se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial [1, 2]. La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) se define como la necesidad de una terapia de reemplazo renal (TRR) (Hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal) como consecuencia de un daño renal avanzado, que se corresponde con la enfermedad renal crónica estadio 5 [2].

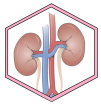
Según un estudio epidemiológico se estima que para el 2030 aproximadamente 2 millones de personas en los Estados Unidos recibirán diálisis [3]. En Ecuador, la prevalencia de la ERC, según datos del Ministerio de Salud, llega a 1,074 pacientes por millón de habitantes [4].

La prevalencia del prurito asociado a enfermedad renal crónica (PA-ERC) oscila entre el 18 % y 55 % [5, 6]. Está asociado con mala

calidad de vida, depresión, ansiedad, trastornos del sueño y aumento de la mortalidad. Su incidencia está disminuyendo gracias a las mejoras en los tratamientos de diálisis, mientras que la patogenia no se comprende bien. La interacción entre las fibras C no mielinizadas y los mastocitos dérmicos juegan un papel importante en la precipitación y la estimulación sensorial [5,6].

El diagnóstico del prurito en hemodiálisis se lo realiza mediante escalas. Entre los más efectivos por su sencillez está el KDQoL-36, WINRS y SADS [7].

Para el cribado inicial en el diagnóstico, el prurito crónico en este grupo etario, se utiliza la pregunta 20 del KDQoL-36, por brindar información notable y suficiente [7]. Por lo general, el prurito en hemodiálisis se presenta como grandes áreas simétricas enrojecidas de la piel, a menudo por la noche. Su tratamiento es un desafío [7].



Epidemiología

Según un estudio epidemiológico de revisión, para el 2003 se estima que aproximadamente 320.000 personas en los Estados Unidos recibían diálisis, con incrementos previstos de 650.000 para 2010 y de 2 millones para 2030, en el mismo estudio, la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) en estos pacientes fue de 10 a 30 veces mayor que en la población general [3].

En Ecuador, según el reporte de situación del año 2022 de terapia de reemplazo renal emitido por el Ministerio de Salud Pública, se obtuvo una tasa de incidencia de 55.53 pacientes por millón de habitantes y una tasa de prevalencia de 1.074 pacientes por millón de habitantes [4].

La prevalencia del PA-ERC diagnosticado por escala visual de prurito (EVP) fue del 55 % según un metaanálisis con 42 estudios transversales provenientes de Asia, África, Norte América, Sudamérica y Europa 5, mientras que en otros estudios oscilan entre el 18 % al 55 % [6, 8].

En el mismo metaanálisis multinacional, comparando modalidades de terapia de reemplazo renal, hubo más prevalencia entre pacientes en DP (56 %, IC 95 % 44-68, I2 = 89.9 %) en comparación con HD (55 %, IC 95 % 49-62, I2 = 97.9 %) [5].

En el estudio retrospectivo Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), los pacientes con prurito moderado a extremo tuvieron más probabilidad de agotamiento (odds ratio ajustado (ORA) = 2.3-5.2, $P < 0.0001$), una mala calidad del sueño (ORA = 1.9-4.1; $P = 0.0002$), mayor depresión (ORA = 1.3-1.7; $P = 0.004$), y puntuaciones compuestas de calidad de vida (CdV) mentales y físicas 3.1-8.6 puntos más bajos ($P < 0.0001$) que los pacientes sin prurito o con prurito leve [9].

El último estudio importante sobre la prevalencia del prurito asociado a ERC, datos DOPPS-III, particularmente de Japón, observó una incidencia de prurito moderado a extremo del 44 % entre 1996 y 2008 [10]. El prurito en pacientes en HD también se asoció con un riesgo del 17 % de mortalidad ($P < 0.0001$), que dejó de ser significativo después de ajustar por medidas de calidad del sueño [9]. No existe una epidemiología descrita sobre prurito relacionado con ERC en pacientes en terapia de reemplazo renal en nuestro país.

Concepto y diagnóstico

El prurito se define como un ardor o picor de la piel y representa el síntoma cutáneo más común en la ERCT, por lo que se lo conoce comúnmente como “prurito urémico”, a pesar de que no existe una correlación comprobada en relación a causa y efecto con la uremia [1, 5].

Por esta razón, en general no se observa prurito en pacientes con injuria renal aguda (IRA) y es difícil de distinguir del prurito en otras patologías (enfermedad de la tiroides, neoplasias malignas y hematológicas) [1, 5].

Por esta razón es adecuada la definición de prurito asociado a ERC (PA-ERC) para referirnos al prurito que presentan los pacientes que padecen enfermedad renal crónica que requieren o no de TRR.

Para el diagnóstico del PA-ERC se puede basar en diferentes escalas, pero la más utilizada es la escala visual analógica del prurito (EVAP), la cual evalúa el prurito de manera objetiva y unidimensional (únicamente intensidad) desde un valor de 0 (ausencia de picor) a 10 (picor severo) [11].

Otras escalas evalúan además la distribución del prurito y su impacto en el sueño; este sería el caso de la escala modificada de Pauli-Magnus. El test “5-D itching scale” evalúa además el efecto del picor en la calidad de vida. Por último, el Skin Idex-10 añade a lo anterior, el impacto emocional, social y laboral del prurito en la vida de los pacientes [11].

Otro score clásico es la escala de severidad del prurito o Itch Severity Scale (ISS), elaborada y validada en el 2007 por Majeski. et al, en pacientes con psoriasis, y permitió diagnosticar la intensidad del prurito de manera objetiva, observar el efecto que este tiene sobre el paciente y evaluar la efectividad del tratamiento [11].

El limitante de las escalas anteriormente descritas es la dificultad que presentan para el entendimiento del paciente al momento de la evaluación. Por ello nos hemos basado en las escalas KDQoL-36, WINRS y SADS utilizados para el diagnóstico y evaluación de la gravedad del prurito recomendado por el 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 por su facilidad para ser aplicados [7, 36, 37].

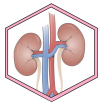
Para el screening del prurito crónico, inicialmente se utilizó la pregunta número veinte de la escala KDQoL-36, ya que abarca la suficiente información como para tomar decisiones, ¿“En las últimas 4 semanas, ¿en qué medida ha sentido molestias provocadas por tener picor?, como respuestas: nada, algo, bastante, mucho o muchísimo” [7].

Esto nos da una mejor idea de la presencia de prurito y su intensidad de forma rápida y sencilla al poder ser aplicado por el médico y el personal de enfermería. Si el paciente responde “algo, bastante, mucho o muchísimo” como segundo paso, se deberá hacer un diferencial con otras causas de prurito [7]. Este tamizaje se realizará cada 3 meses en los pacientes en los que no se haya diagnosticado prurito asociado a ERC [7].

Etiopatogenia

Para explicar la fisiopatología del PA-ERC se han propuesto varias hipótesis, las cuales no se las ha podido demostrar hasta el momento, pero queda claro que se trata de una etiología multifactorial [11, 12].

Alteraciones en la piel: En la ERC hay un aumento de los mastocitos dérmicos y de los niveles de triptasa, que es producida por las células dérmicas. La triptasa activa el receptor 2 activado por proteinasa (PAR-2) en las fibras aferentes generadoras de prurito. La activación de PAR-2 sensibiliza los canales iónicos del potencial



receptor transitorio vanilloid 1 (TRPV1) en los nervios aferentes, activando a los contiguos y transmitiendo la señal de prurito hacia el ganglio de la raíz dorsal y asta dorsal de la médula espinal [12,13, 17].

La sensibilización de TRPV1 provoca además liberación retrógrada de sustancia P de las terminaciones nerviosas, que, a su vez, activa los mastocitos dérmicos y los queratinocitos para liberar más citoquinas, empeorando el prurito [12,17].

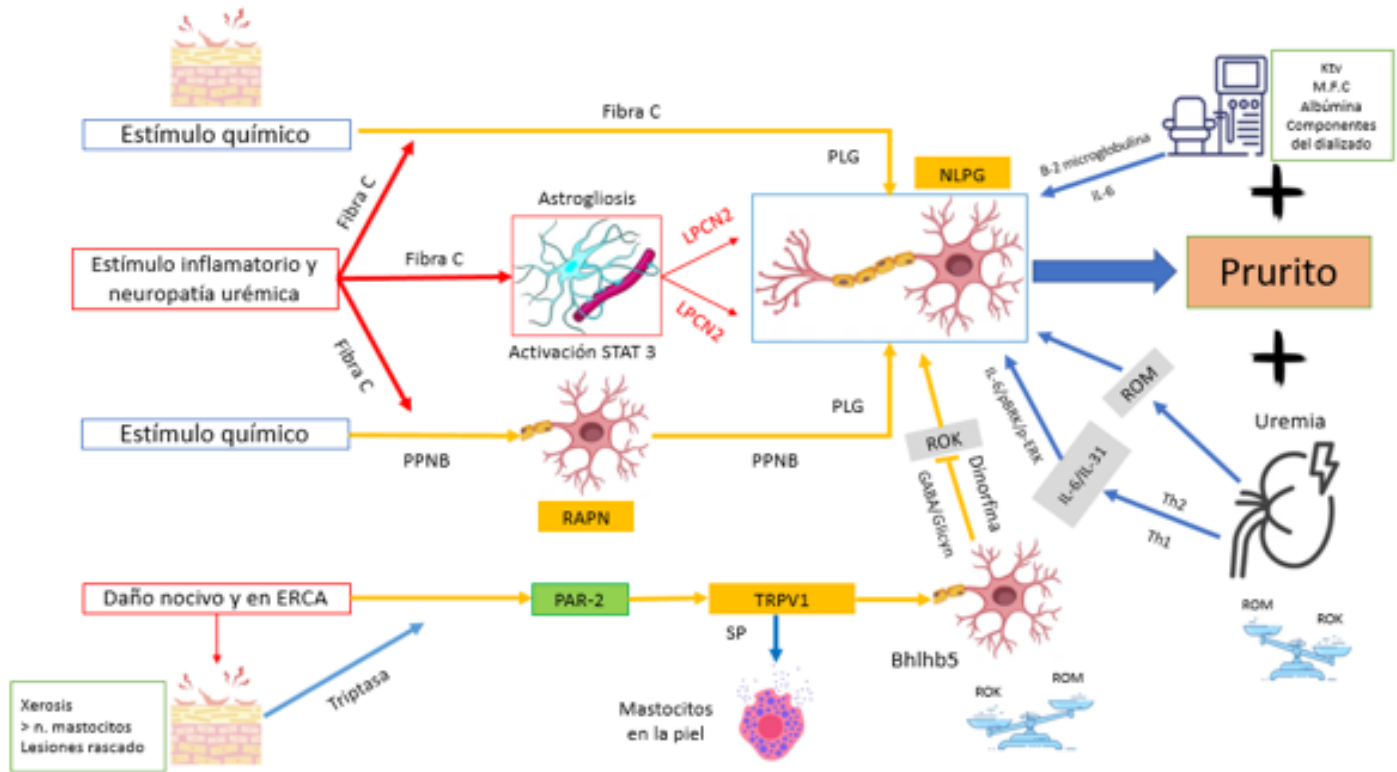
En la piel de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica, hay una mayor inhibición de los receptores opioides kappa (κ) (por supra regulación), que hace que disminuya su actividad, lo que se correlaciona estadísticamente con la gravedad del prurito en la Enfermedad Renal Crónica, ya que la activación de los receptores opioides kappa tiene un efecto antipruriginoso. (Estos receptores aparecen en la superficie de los mastocitos dérmicos, queratinocitos y en el asta dorsal) [14].

Pérdida de la regulación del sistema opioide: Esta hipótesis es la más importante, puesto que este sistema a nivel del sistema nervioso

central, controla el dolor y el prurito, de tal forma que cuando se activa el receptor opioide μ (ROM, un receptor de endorfina β) existe mayor picor en tanto que si se activa el receptor opioide κ (ROK, un receptor de dinorfina) se inhibe el mismo [1, 12, 15].

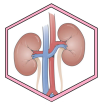
Esta hipótesis explica el picor porque la dinorfina liberada por las neuronas Basic helix-loop-helix b5 (Bhlhb5) inhibe el ROK a nivel del receptor de las neuronas que liberan el péptido gastrina (NLPG) en la medula espinal, responsables directas del picor, empeorando todo esto si hay pérdida de la regulación por parte de los inhibidores de estas neuronas (Figura 1) [12]. Este cuadro clínico empeora en pacientes con ERC, puesto que además de lo anterior, existe una hiperestimulación de los ROM, lo cual empeora mucho más en el caso de las terapias extracorpóreas, ya que se demostró que, en pacientes en hemodiálisis, la intensidad del prurito se correlacionó positivamente con la concentración sérica de β -endorfina y la mayor cantidad de agonista de ROM en relación con el agonista de ROK [15].

Figura 1. Fisiopatología del Prurito Asociado a Enfermedad Renal Crónica



STAT3.- Señal de transducción y activación de transcripción 3; PPNB: Polipeptido Natriurético B; PLG: Péptido que libera gastrina; NLPG: Neuronas que liberan el péptido gastrina; RAPN: Receptor A del péptido natriurético LPCN2: Lipocalina 2; Bhlhb5: neuronas Basic helix-loop-helix b5; PAR-2: Receptor 2 activado por proteinasa; TRPV1: potencial receptor transitorio vanilloid 1; SP: Sustancia P; ROK: Receptor opioide kappa; ROM: Receptor opioide mu; Th1: Linfocitos T helper 1; Th2: Linfocitos T helper 2; IL-6: Interleuquina 6; IL-31: Interleuquina 31; IL-6/pBRK/p-ERK: Vía Interleuquina 6/ Fosforilado Bruton Tirocin Kinase Receptor/Extracelular Signal Regulated Kinase; MFC: Metabolismo fosfo cálcico.

Tomada y modificada de Kim, J.C., Shim W.S., Kwak I.S., Lee D.H. et al. Pathogenesis and Treatment of Pruritus Associated with Chronic Kidney Disease and Cholestasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, Jan 13;24(2):1559. doi: 10.3390/ijms24021559



Neuropatía urémica: En pacientes con uremia, las terminaciones nerviosas periféricas se reducen y algunas ramas son irregulares en la epidermis, lo que paradójicamente aumenta la excitabilidad del nervio generando prurito y con el rascado se genera inflamación neurogénica y destrucción de los nervios epidérmicos (“ciclo de picazón-rascado”), lo que genera astrogliosis en la médula espinal, sobre excitabilidad de las neuronas NLPG y agrava el ciclo [12]. Esto probablemente explicaría la mayor prevalencia del prurito en estos pacientes y la razón de la buena respuesta a fármacos para el dolor neuropático [12, 15].

Alteración del metabolismo del calcio y fósforo: Clásicamente alteraciones como hiperparatiroidismo, aumento del producto calcio/fósforo e hiperfosfatemia ha sido el responsable del prurito en pacientes en HD, puesto que cuando se corrigen farmacológicamente o a través de una cirugía de paratiroides el prurito se resuelve [12, 15]. Sin embargo el estudio DOPPS, un análisis multivariado con 6256 pacientes mostró resultados contradictorios sin una correlación significativa entre el prurito asociado a la ERC y la concentración de fósforo, calcio, productos calcio-fósforo y hormona paratiroidea (PTH) [9]. Diversos estudios también demostraron que la uremia en pacientes con ERC, se correlacionaba con la retención de múltiples solutos todavía no dilucidados que provoca el síndrome urémico [12, 15]. Por último un estudio experimental demostró que al inyectar fosfato de calcio en ratas el prurito se incrementó secundariamente a la liberación de interleucina 6 (IL-6) [12].

Pérdida de la regulación del sistema inmunológico: En la Enfermedad Renal Crónica hay un cambio significativo en la expresión de linfocitos “Th naive” a linfocitos Th1. Además, hay un aumento de las citocinas producidas por los linfocitos Th1, incluido el interferón- γ (IFN- γ), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). El TNF- α potencia la expresión de los linfocitos Th1. La IL-6 desencadena una cascada conocida como prurito inducido por señalización de IL-6/pBRK/p-ERK [13].

Esta hipótesis está respaldada por el aumento de los niveles de proteína C reactiva sérica (PCR sérica) ($P=0.010$), IL-6 ($P=0.019$), IFN- γ ($P=0.026$) y células TCD4 productoras del receptor 3 de quimioquina CXC (CXCR3) ($P=0.016$) en pacientes en hemodiálisis con prurito [11, 12] y a la buena respuesta que tienen las terapias inmuno moduladoras como la terapia ultravioleta (UV) y tacrolimus para reducir el prurito, efecto que también se observa con ciclosporina en pacientes trasplantados renales inclusive en los que han afectado su función renal [12].

Se evidencia además que existe un aumento de la interleucina-31 (IL-31), una citocina pruritogénica de los linfocitos Th2, así como también de forma indirecta el aumento de leucotrieno B4, una citoquina altamente pruritogénica [14].

También se ha documentado una mayor concentración de la proteína β 2-microglobulina, que es altamente pruritogénica, tanto en suero como en piel de pacientes con ERC, al igual que un aumento de

los niveles de calcio libre extracelular en la capa basal de la epidermis, lo que también contribuiría a la estabilización del prurito [14].

Xerosis: se produce con la atrofia de las glándulas sebáceas y el engrosamiento de la membrana basal de la piel, provocando sequedad del estrato córneo y aumento del pH. Además, el alivio del picor al hidratar la piel sugiere que la xerosis está implicada en la patogenia del prurito asociado a la ERC [12].

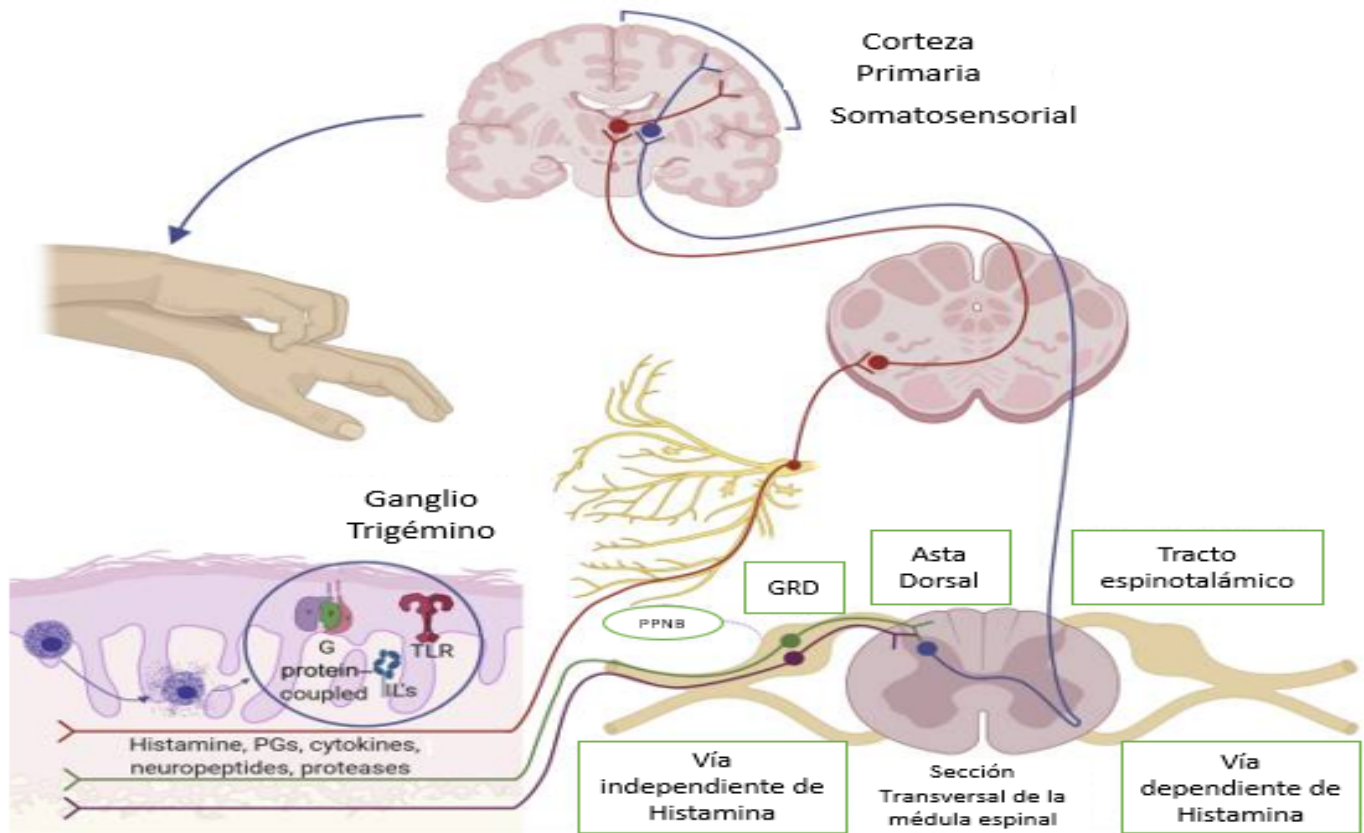
Neuropéptido Natriurético Polipéptido B (NPPB): es un neuropéptido liberado por las fibras neuronales aferentes terminales primarias. Mishra y col. estudiaron ratones knockout para NPPB y desencadenaron un rascado potente cuando se inyectó por vía intratecal NPPB, lo que demuestra que este neuropéptido provoca prurito cuando se libera de las neuronas soatosensoriales. Por esta razón, la inhibición de NPR1 es ahora una estrategia novedosa para pacientes con ERC [12, 15].

Infradiálisis: La calidad de diálisis también se ha relacionado con el prurito, puesto que niveles de Kt/V de urea inferiores a 1.5 se han asociado con prurito grave a lo largo del tiempo [12]. Sin embargo, hay discrepancias en este tema puesto que en el estudio DOPPS- I se encontraron diferencias en la prevalencia de prurito en función del Kt/V, no así en el estudio DOPPS-II [9, 15]. Esto tiene relación con moléculas pruritogénicas, entre las más importantes en la ERC el aluminio, calcio, fosfato, hormona paratiroidea, urea en sangre y microglobulina beta-2 [9].

Otros factores contribuyentes: En algunos estudios, los niveles de albúmina sérica más bajos y los recuentos de glóbulos blancos más altos tenían probabilidades significativamente más altas de tener prurito de moderado a extremo. Además, la anemia, los niveles bajos de eritropoyetina, los niveles elevados de ferritina y los niveles bajos de transferrina también se han explorado como posibles riesgos de prurito relacionado [8].

De esta forma, los queratinocitos, las células inmunitarias y las neuronas vecinas de la piel liberan pruritogénos (como histamina, prostaglandinas, citocinas, neuropéptidos y proteasas). Estos pruritogénos activan las neuronas sensoriales aferentes primarias dependientes o independientes de la vía de la histamina en los cuerpos celulares de la raíz dorsal y los ganglios del trigémino a través de receptores acoplados a proteínas G, tipo Toll o de interleucina [12, 35].

Estas neuronas sensoriales luego propagan la señal de picazón a las neuronas secundarias en la asta dorsal de la médula espinal. Luego, las interneuronas espinales modulan la picazón a través de neurotransmisores específicos (p. ej., polipéptido B natriurético) y finalmente activan las neuronas de proyección que transmiten la señal por el tracto espinotalámico hasta la corteza cerebral [12, 35].

Figura 2. Vía Somatosensorial del prurito.

GRD: Ganglios de la raíz dorsal, PPNB: Polipéptido natriurético B, PGs: Prostaglandinas, TLR: Toll like receptor

Tomada y modificada de Verduzco HA, Shirazian S. CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Kidney Int Rep.* 2020 May 8;5(9):1387-1402. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.027. PMID: 32954065.

Diagnóstico diferencial

Al prurito se lo suele clasificar clásicamente, dependiendo de la duración, sus manifestaciones clínicas y etiología [16]. Según su duración hay que diferenciarlo entre prurito agudo y crónico, siendo el prurito agudo el que dura menos de seis semanas, en tanto que, el de tipo crónico se refiere a síntomas de mayor duración [16-18].

El prurito crónico es más complejo de tratar y puede ser agotador para el paciente, las terapias disponibles brindan un alivio transitorio que generalmente no cubren las causas subyacentes de dicho prurito [16, 18]. En el prurito crónico es mandatorio diferenciar en primer lugar lesiones primarias versus secundarias de la piel, de tal forma que si son primarias son de causa dermatológica [17].

Si las causas de prurito crónico no obedecen a lesiones primarias de la piel, se trata de un prurito de causas no dermatológicas, entre estas, enfermedades de causa sistémica, neuropática o psicógena [17].

Los expertos integrantes del Foro Internacional del Estudio de del Prurito [16], han propuesto un sistema de clasificación de dos grupos:

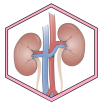
El *primer grupo* no tiene una diagnóstico establecido y consta de tres subgrupos:

- Subgrupo I: prurito más inflamación de la piel.
- Subgrupo II: prurito más ausencia de piel inflamada, como por ejemplo enfermedad renal crónica estadio 5, síndrome colestásico o neuropático [16].
- Subgrupo III: prurito que se presenta con lesiones graves, crónicas y secundarias por rascado, como nódulos de prurigo asociados con enfermedad renal crónica o excoriaciones secundarias a picazón severa en pacientes con prurito relacionado con enfermedades sistémicas o prurito neuropático [16,17].

La biopsia de piel es necesaria para diagnosticar a los pacientes que pertenecen al grupo I, ya que se puede diagnosticar una enfermedad primaria de la piel [17, 18]. La biopsia generalmente no es útil en pacientes de los grupos II o III [16,17].

El *segundo grupo* se conoce el origen del prurito y se lo divide en las siguientes categorías:

- Dermatológico: este subgrupo se caracteriza por prurito con trastornos de la piel. Los ejemplos incluyen xerosis, dermatitis atópica, psoriasis, urticaria e infecciones cutáneas, es decir las mismas lesiones que los pacientes del subgrupo I pertenecientes al primer grupo. [16, 17].
- Sistémico: Consiste en prurito secundario a trastornos orgánicos, por ejemplo: insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática, trastornos



hematológicos o linfoproliferativos, endocrinos como la diabetes, trastornos tiroideos y malignidad. El prurito inducido por fármacos también se incluye en esta categoría [16].

- **Neurológico:** Incluye el prurito relacionado con trastornos del sistema nervioso periférico o central, por ejemplo, neuralgia parestésica (neuropatía sensitiva crónica caracterizada por cursar con intenso dolor y/o prurito), prurito braquiorradial y esclerosis múltiple [16].
- **Psicógeno:** los ejemplos de este tipo de patologías son los psiquiátricos en como depresión, ansiedad, excoiación psicógena e infestación delirante (también llamada parasitosis delirante) [16].
- **Mixto:** prurito atribuido a más de una causa se coloca en esta categoría [16].

Tratamiento

Debido a la comprensión limitada de la patogenia del PA-ERC, los tratamientos actuales para el prurito urémico siguen siendo difíciles de alcanzar sus objetivos. No existe un tratamiento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el Prurito Urémico hasta que se aprobó la Difelicefalina en los Estados Unidos en 2021 [19].

Los tratamientos convencionales incluyen emolientes, agentes tópicos (esteroides, Tacrolimus y parafina líquida), antihistamínicos, modificación de los parámetros normales de Diálisis, fototerapia y antagonistas de los receptores de serotonina. Recientemente, más evidencia sugiere que la gabapentina, la pregabalina, los agonistas y antagonistas de los receptores opioides y los productos biológicos juegan un papel importante en el prurito urémico [19].

Tratamientos Tópicos

Hidratantes: La xerosis se encuentra en el 50-85% de los pacientes con prurito urémico y es un factor agravante del prurito existen varios emolientes como el glicerol, parafina, urea al 10 % y dexpanthenol, lípidos fisiológicos y aceite para bebés, disminuyen la xerosis y el prurito en pacientes con prurito urémico [9].

Inhibidor de calcineurina tópico (tacrolimus, pimecrolimus): El tacrolimus, un inhibidor de la calcineurina, se utiliza por sus efectos antiinflamatorios al inhibir a los linfocitos T [8].

La Capsaicina, un compuesto que se encuentra en el ají, es agonista del raptor transitorio del miembro 1 del vanilloide potencial (TRPV1), se usa para aliviar el dolor y la neuropatía también tiene uso en el prurito [8].

La pramoxina es un anestésico tópico con efectos antipruriginosos [20].

Hemodiálisis: Dado que las toxinas urémicas se sugieren como posibles pruritogénicas, el aumento de la eficiencia de la diálisis y la modificación de la prescripción de hemodiálisis es una estrategia potencial para el tratamiento del prurito urémico. Las Hemodiálisis incluida la hemodiálisis de alto flujo, la hemodiafiltración con

hemodiálisis y la hemodiálisis de alta permeabilidad han mostrado disminuciones significativas en la intensidad del prurito [21].

Fototerapia: Al modular la diferenciación de linfocitos Th1 y Th2 atenúan las respuestas mediadas por Th1. La fototerapia ultravioleta B de banda ancha resultó ser eficaz en pacientes con prurito urémico en comparación con la fototerapia ultravioleta A [22].

Fármacos Orales.

Antihistamínicos: Se dirigen principalmente al receptor de histamina H1, no son satisfactorios para el tratamiento del prurito urémico. Además, los efectos secundarios de los antihistamínicos, como mareos, sedación y retención de orina, son motivo de preocupación. [23].

Gabapentina, Pregabalina: Tanto la pregabalina como la gabapentina, análogos del ácido gamma-aminobutírico, son moduladores de los neurotransmisores, actuando posiblemente al disminuir la liberación de neurotransmisores pruritogénicos siempre hay que tomar en cuenta las incidencias de efectos adversos con gabapentina, incluido vértigo y somnolencia [24].

Naloxona: Es una agonista/antagonista de los receptores opioides. La inyección intravenosa de naloxona, un antagonista del receptor mu ha demostrado en ciertos casos ser eficaz, con estos medicamentos se han reportado efectos adversos frecuentes, como náuseas y trastornos del sueño [24].

Nalfurafina: Un nuevo agonista selectivo del receptor kappa, demostró ser muy eficaz en el prurito urémico 27, como lo demostró el estudio de fase III prospectivo, canonizado doble ciego contra placebo, en donde Kumagai H y col. demostraron que la nalfurafina clorhidrato a dosis de 2,5 mcg por vía oral, disminuyó el prurito por escala de EVA de forma significativa en relación al placebo ($P = 0.0001$) y a dosis de 5 mcg fue más efectiva ($P = 0.0002$) [25].

Difelicefalina: Es un agonista del receptor opioide kappa selectivo y restringido a la periferia, demostró su eficacia en el tratamiento del prurito urémico a la dosis de 0.5 µg por kilogramo o placebo durante 12 semanas. Los eventos adversos comunes incluyen diarrea, mareos y vómitos, pero no se informaron eventos adversos de disforia, alucinaciones, euforia o malestar relacionado con la interrupción en el grupo de difelicefalina. La FDA aprobó la difelicefalina en los Estados Unidos en 2021 [26].

Nalbufina: Es un fármaco de doble acción antagonista del receptor opioide kappa y agonista del receptor opioide mu, es beneficiosa para el prurito urémico. El esquema es de 120 mg de nalbufina dos veces al día durante 8 semanas [27].



Estabilizador de mastocitos: Se ha demostrado que los estabilizadores de mastocitos, que previenen la desgranulación de los mediadores inflamatorios de los mastocitos, son efectivos en el prurito urémico e incluyen cromoglicato de sodio tópico, cromoglicato de sodio oral, ketotifeno y sulfato de zinc. El estabilizador de mastocitos es seguro y potencialmente eficaz en el prurito urémico, pero se necesitan más estudios [28].

Montelukast: El leucotrieno B₄, liberado principalmente por los macrófagos y los leucocitos, está implicado en el prurito y puede provocar el rascado el fármaco Montelukast es un antagonista de los receptores de leucotrienos se puede usar a una dosis de 10 mg de montelukast diariamente durante 30 días [28].

Ondansetrón: Los antagonistas del receptor 5-HT₃ se han estudiado por su eficacia en el tratamiento del prurito urémico [22].

Nemolizumab: Debido a la mayor concentración de IL-31 en pacientes en hemodiálisis con prurito urémico, se sugiere el papel de nemolizumab, un anticuerpo receptor alfa de IL-31, en el tratamiento del prurito urémico [29].

Dupilumab: Como la posible participación de IL-31 estuvo implicada en el prurito urémico, se ha sugerido el papel de T-helper 2, que es el regulador cuesta arriba de IL-31, en el prurito urémico. Se informó que dupilumab, una bloqueadora alfa del receptor de IL-4, trató con éxito los casos con prurito urémico intratable [30].

Otros tratamientos

Acupuntura, Acupresión: Definida por la inserción de agujas de acupuntura en puntos específicos de la piel como tratamiento, se ha utilizado durante mucho tiempo para una variedad de síntomas, como dolor agudo o crónico, trastornos del sueño y mala calidad de vida en el este de Asia. Se creía que la acupuntura actuaba mediante la modulación del sistema opioide endógeno [5].

Carbón Activo: Dada la hipótesis de las toxinas urémicas no dializables como posibles pruritógenos, la eliminación adecuada de las toxinas potenciales mediante carbón vegetal es una opción terapéutica razonable. Se puede usar una dosis diaria de 6 g de carbón activado durante 8 semanas [31].

Paratiroidectomía: Se informa que el nivel de calcio multiplicado por fosfato se correlaciona con la extensión del prurito después de la paratiroidectomía, y el prurito intratable mejora después de la paratiroidectomía en algunos casos [32].

Talidomida: es un inmunomodulador y neuromodulador, que puede reducir el prurito en pacientes en diálisis [33].

El Trasplante Renal: una terapia de reemplazo de riñón, disminuyó o curó en gran medida el prurito crónico en pacientes con prurito urémico [34].

Cambios en la dieta: El catabolismo de la proteína exógena puede conducir a la retención de moléculas unidas a la proteína. Por lo tanto, las dietas restrictivas de proteínas y los probióticos pueden servir como tratamientos potenciales para el prurito urémico [35].

Discusión

El prurito asociado con la ERC es un término aplicable para aquel prurito relacionado con la ERC en pacientes con y sin requerimiento de terapias de reemplazo renal (Hemodiálisis, Diálisis peritoneal y Trasplante) [1,2,3].

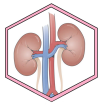
En los que no requieren de terapia de reemplazo renal, por lo general se da con mayor intensidad y prevalencia, en estadios avanzados, lo que se denomina enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) (estadio 3b, 4 y 5), como lo confirma el estudio prospectivo de Kendra E y col. en 3685 pacientes con ERC que no se sometieron a TRR y que se valoró con la escala KDQoL-36, en donde hubo una mayor intensidad y prevalencia de síntomas del prurito asociado a ERC en estadios 3b, 4 y 5. Además la asociación entre tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y puntuación de gravedad de los síntomas de la uremia, no fue lineal y cuando se parte con una TFGe inicial más baja, por cada 5 ml/min/1,73 m² de disminución se asoció con una mayor progresión e intensidad de los síntomas urémicos incluyendo prurito [38].

Creemos que este concepto no es aplicable para pacientes con IRA, puesto que en estos pacientes la urea elevada no tiene una asociación significativa con el prurito según varios estudios, lo que obliga a considerar otras causas del mismo en estos casos [1,2, 5].

Este concepto a su vez nos permite darnos cuenta que la fisiopatología del prurito en este grupo etario, no obedece exclusivamente al estado urémico, sino también a otras toxinas que aún no han sido dilucidadas, en donde también tiene que ver el metabolismo fósforo/calcio y la calidad de diálisis (KTV) en el caso de pacientes en TRR. En lo referente a la uremia, el prurito se produce secundario a la atrofia y/o pérdida de las terminaciones nerviosas periféricas a nivel de la piel, que paradójicamente incrementan la excitabilidad nerviosa [12,16].

Nuestro criterio en este aspecto es que este proceso fisiopatológico responde únicamente a estados urémicos crónicos, puesto que la atrofia y daño neuronal de los nervios periféricos y en especial a nivel de la dermis, se produce con noxas mantenidas a lo largo del tiempo y no se produce a corto plazo, parecido a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer que es una enfermedad neurodegenerativa que generalmente se desarrolla lentamente y empeora progresivamente con el tiempo.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos del prurito relacionado con la ERC están las alteraciones de la piel relacionadas con el incremento en el número de mastocitos y de la producción por



parte de las células de la epidermis de triptasa, que termina en el estímulo de las neuronas responsables del prurito (neuronas que liberan el péptido gastrina) [13].

Otros mecanismos implicados son la sobreexpresión de inhibidores de los receptores opioides tipo k (contrarrestan el prurito), y el incremento de los receptores opioides m (generadores de prurito) que terminan exacerbando el prurito al estimular aún más las neuronas que liberan el péptido gastrina a nivel de la médula espinal [13,14]. Todo esto se potencia también con la xerosis (pérdida de glándulas sebáceas que provocan resequeza de la piel), la alteración del metabolismo fósforo/calcio y la mala calidad de diálisis (en relación en especial con la B2 microglobulina), que pueden presentar los pacientes con ERC [14,16].

En este aspecto se han dado importantes avances en cuanto a la remoción de moléculas de pequeño y mediano tamaño a través de las TRR, entre estas especialmente moléculas como la B2 microglobulina y las interleucinas que tienen que ver con la fisiopatología del prurito asociado a ERC.

Con esta aseveración se realiza el CONVINCING TRIAL, un estudio randomizado controlado multinacional que comparó los beneficios de la Hemodiafiltración (volumen de convección de 25,3 litros) versus la hemodiálisis de alto flujo, obteniendo mejores beneficios a favor de la hemodiafiltración en cuanto a menor mortalidad por cualquier causa [39].

Por ello creemos que con el uso de la hemodiafiltración inclusive podemos remover moléculas que no han sido dilucidadas aún y que tienen que ver con las complicaciones de la ERC, entre ellas el prurito, no en vano una indicación para el ingreso de un paciente a hemodiafiltración es el prurito que no se controla con tratamiento clínico.

También el sistema inmune se ve implicado en el desarrollo del prurito en la ERC, por medio de un incremento en el número de linfocitos Th1 (generadores de citoquinas) que producen IL6 y de linfocitos Th2 productores de IL31 que potencian más el mecanismo del prurito junto con la activación de la inflamación [15].

Creemos en este punto que la fisiopatología del prurito asociado a la ERC es multifactorial en donde intervienen mecanismos neuronales (sistema opioide), inflamatorios, inmunológicos, locales dérmicos, metabólicos en relación a la uremia y el metabolismo fosforo/calcio (que actúa de forma crónica) y por último calidad de diálisis en el caso de pacientes en TRR. De este modo al ser un síndrome multifactorial, entonces debemos actuar a nivel de más de un mecanismo fisiopatológico para controlar de una manera efectiva el desarrollo del prurito.

Al tener una etiología multifactorial, su diagnóstico también es complejo por lo que proponemos un algoritmo sencillo basado en la pregunta 20 del KDQOL™-36 para iniciar considerando la intensidad del prurito, continuando con el siguiente paso que es diferenciar el tipo de lesiones cutáneas (primarias o secundarias) y por último el diagnóstico diferencial con otros tipos de pruritos (sistémicos, dermatológicos, neurológicos, psicógeno o mixto) (Figura 2).

Nos basamos en la pregunta 20 de la escala KDQOL™-36 por ser una pregunta sencilla y que, tanto al paciente como al examinador, se le facilita el abordaje y la respuesta al momento de diagnosticar el prurito, como lo confirma el estudio realizado por el Documento de información y consenso para el manejo diagnóstico y terapéutico del prurito asociado a ERC en pacientes en HD en España [7].

Además, justificamos el uso de esta pregunta, porque tiene la ventaja de que toma menos tiempo y aporta con la información necesaria como para continuar con los pasos siguientes del algoritmo, con otras escalas para diagnóstico del prurito que son más complejas, toman mucho más tiempo para responderlas adecuadamente y esto resulta engorroso tanto para el paciente como para el entrevistador.

Si bien la cantidad de tratamientos para el prurito de origen Urémico está progresando y se están desplegando tratamientos más específicos, todavía es una condición poco estudiada debido a la gran cantidad de pacientes afectados. Muchos de los tratamientos descritos carecen de evidencia suficiente obtenida a través de estudios aleatorizados, controlados y ciegos, y hasta la fecha, ha existido muy pocos estudios que comparen las diferentes opciones de tratamiento entre sí [40].

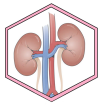
Todos los pacientes deben dializarse de forma óptima según los objetivos. Si el prurito persiste, se puede considerar una prueba de aumento de la dosis de diálisis con un nuevo objetivo, esto se puede lograr aumentando el tiempo y/o la frecuencia de la diálisis. Se puede considerar la conversión a diálisis peritoneal [30, 41, 31]. Deben controlarse las condiciones médicas comórbidas, tanto independientes como asociadas con la ERC (por ejemplo, el hiperparatiroidismo). Se deben recomendar emolientes con alto contenido de agua para todos los pacientes. Se puede recomendar la adición de pramoxina a un regimiento emoliente para un alivio adicional. Las terapias tópicas deben ser de primera línea en la PAERC leve y/o localizada [26].

En la enfermedad en estadio generalizado, o de moderada a grave y/o refractaria intensidad, se deben buscar tratamientos sistémicos. Hasta ahora, los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) tenían la mayor cantidad de evidencia que respaldaba su seguridad y eficacia en estos pacientes y, por lo tanto, se consideraban de primera línea, con precaución en cuanto a la dosificación [26].

Con la reciente aprobación de la FDA y descubrimiento de nuevos fármacos, los agonistas selectivos de KOR como la difelicetina y los nuevos más selectivos como la nalfurafina, pueden considerarse una alternativa segura y eficaz a los gabapentinoides.

Los tratamientos alternativos y adyuvantes, como la suplementación con ácidos grasos, la fototerapia, el carbón activado, los cannabinoides y la acupuntura/acupresión deben considerarse paciente por paciente según la accesibilidad, la practicidad, el estado financiero y otras comorbilidades [43].

Se necesitan más estudios que investiguen la fisiopatología del PA-ERC, que comparen entre sí los diferentes tratamientos disponibles y en desarrollo y que analicen los resultados de los pacientes para abordar con éxito esta condición apremiante, debilitante y poco estudiada [44].



Conclusiones

El prurito asociado a la enfermedad renal crónica es una complicación con implicación en la calidad de vida del paciente y probablemente es un epifenómeno secundario a la infradiálisis que le agrega mayor mortalidad. Su diagnóstico y tratamiento es un desafío, al igual que dilucidar toda su fisiopatología, por lo cual proponemos un protocolo para abordar su manejo y tratamiento temprano, lo que permitirá disminuir su sub-diagnóstico. El tratamiento es multifactorial y los avances son prometedores dando lugar a una gran gama de combinaciones que permiten una mejoría más favorable y en menor tiempo.

Abreviaturas

DP: Diálisis peritoneal.
ERC: Enfermedad renal crónica.
HD: Hemodiálisis.
PA-ERC: prurito asociado a Enfermedad Renal Crónica.
TRR: Terapia de reemplazo renal.

Información suplementaria

Materiales suplementarios no han sido declarados.

Agradecimientos

No aplica.

Contribuciones de los autores

Santiago David Silva Tobar: concepción, búsqueda bibliográfica, escritura del artículo, análisis de conclusiones.

Santiago Martín Camacho Pedroza: búsqueda bibliográfica, escritura del artículo y revisión de gráficas.

Ambos autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

Financiamiento

La fuente de financiación para este artículo fue con recursos propios.

Disponibilidad de datos o materiales

No aplica.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

No aplica.

Consentimiento para publicación

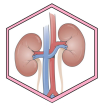
No aplica cuando no se publican imágenes o fotografías del examen físico o radiografías/tomografías/resonancias de pacientes.

Conflictos de interés

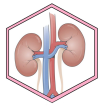
Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jul;50(1):11-20. doi: [10.1053/j.ajkd.2007.03.010](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.03.010). PMID: 17591521.
2. Hu X, Sang Y, Yang M, Chen X, Tang W. Prevalence of chronic kidney disease-associated pruritus among adult dialysis patients: A meta-analysis of cross-sectional studies. *Medicine (Baltimore).* 2018 May;97(21):e10633. doi: [10.1097/MD.00000000000010633](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010633). PMID: 29794739; PMCID: PMC6392722.
3. Nolan CR. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Nov;16 Suppl 2:S120-7. doi: [10.1681/ASN.2005060662](https://doi.org/10.1681/ASN.2005060662). PMID: 16251247.
4. Viceministerio de Atención Integral en Salud Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud Dirección Nacional de Centros Especializados INFORME TÉCNICO: DNCE-0070-2022 FECHA: 3 de junio de 2022. SITUACIÓN ACTUAL DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL EN EL ECUADOR. Disponible en: salud.gob.ec/
5. Hu X, Sang Y, Yang M, Chen X, Tang W. Prevalence of chronic kidney disease-associated pruritus among adult dialysis patients: A meta-analysis of cross-sectional studies. *Medicine (Baltimore).* 2018 May;97(21):e10633. doi: [10.1097/MD.00000000000010633](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010633). PMID: 29794739; PMCID: PMC6392722.
6. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Htay H, Jha V, Wainstein M, Johnson DW. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022 Jun;18(6):378-395. doi: [10.1038/s41581-022-00542-7](https://doi.org/10.1038/s41581-022-00542-7). Epub 2022 Feb 22. PMID: 35194215; PMCID: PMC8862002.
7. Buades JM, Nart IF, Goicoechea M y col. 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, 2023. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.04.006>
8. Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecker T, Hasegawa T, Kleophas W, Bieber BA, Tentori F, Robinson BM, Pisoni RL. International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec 7;12(12):2000-2007. doi: [10.2215/CJN.03280317](https://doi.org/10.2215/CJN.03280317). Epub 2017 Sep 18. PMID: 28923831; PMCID: PMC5718267.
9. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, Saran R, Mendelssohn DC, Young EW, Port FK. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Dec;21(12):3495-505. doi: [10.1093/ndt/gfl461](https://doi.org/10.1093/ndt/gfl461). Epub 2006 Sep 12. PMID: 16968725.
10. Ring T, Merkus MP, Krediet RT. Physical symptoms and quality of life in patients on chronic dialysis: results of the netherlands cooperative study on adequacy of dialysis (NECOSAD). *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Feb;15(2):280-1. doi: [10.1093/ndt/15.2.280](https://doi.org/10.1093/ndt/15.2.280). PMID: 10648684.
11. Santos-Alonso C, Maldonado Martín M, Sánchez Villanueva R, Álvarez García L, Vaca Gallardo MA, Bajo Rubio MA, Del



- Peso Gilsanz G, Ossorio González M, Selgas Gutiérrez R. Pruritus in dialysis patients. Review and new perspectives. *Nefrología (Engl Ed)*. 2021 Mar 8;S0211-6995(21)00032-1. English, Spanish. doi: [10.1016/j.nefro.2020.12.010](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.12.010). Epub ahead of print. PMID: 33707097.
12. Kim JC, Shim WS, Kwak IS, Lee DH, Park JS, Lee SY, Kang SY, Chung BY, Park CW, Kim HO. Pathogenesis and Treatment of Pruritus Associated with Chronic Kidney Disease and Cholestasis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 13;24(2):1559. doi: [10.3390/ijms24021559](https://doi.org/10.3390/ijms24021559). PMID: 36675074; PMCID: PMC9864517.
 13. Balaskas EV, Chu M, Uldall RP, Gupta A, Oreopoulos DG. Pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int*. 1993;13 Suppl 2:S527-32. PMID: [8399656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8399656/).
 14. Rhee EP, Guallar E, Hwang S, Kim N, Tonelli M, Moe SM, Himmelstam J, Thadhani RI, Powe NR, Shafi T. Prevalence and Persistence of Uremic Symptoms in Incident Dialysis Patients. *Kidney360*. 2020 Feb;1(2):86-92. doi: [10.34067/kid.0000072019](https://doi.org/10.34067/kid.0000072019). PMID: 32529191; PMCID: PMC7289028.
 15. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, Stülten C, van der Kuip H, Pauli-Magnus C, Raub U, Kuhlmann U, Mettang T. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar;21(3):749-55. doi: [10.1093/ndt/gfi204](https://doi.org/10.1093/ndt/gfi204). Epub 2005 Oct 25. PMID: 16249205.
 16. Fazio SB, Yosipovitch, Dellavalle R. et al. Pruritus: Etiology and patient evaluation. 2023 UpToDate.
 17. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepletowski JC, Carstens E, Ikoma A, Bergasa NV, Gieler U, Misery L, Wallengren J, Darsow U, Streit M, Metz D, Luger TA, Greaves MW, Schmelz M, Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):291-4. doi: [10.2340/00015555-0305](https://doi.org/10.2340/00015555-0305). PMID: 17598029.
 18. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17):1625-34. doi: [10.1056/NEJMcp1208814](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1208814). PMID: 23614588.
 19. Sukul N, Speyer E, Tu C, Bieber BA, Li Y, Lopes AA, Asahi K, Mariani L, Laville M, Rayner HC, Stengel B, Robinson BM, Pisoni RL; CKDopps and CKD-REIN investigators. Pruritus and Patient Reported Outcomes in Non-Dialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 May 7;14(5):673-681. doi: [10.2215/CJN.09600818](https://doi.org/10.2215/CJN.09600818). Epub 2019 Apr 11. PMID: 30975656; PMCID: PMC6500934.
 20. Kim D, Pollock C. Epidemiology and burden of chronic kidney disease-associated pruritus. *Clin Kidney J*. 2021 Oct 14;14(Suppl 3):i1-i7. doi: [10.1093/ckj/sfab142](https://doi.org/10.1093/ckj/sfab142). PMID: 34987777; PMCID: PMC8702817.
 21. Ramakrishnan K, Bond TC, Claxton A, Sood VC, Kootsikas M, Agnese W, Sibbel S. Clinical characteristics and outcomes of end-stage renal disease patients with self-reported pruritus symptoms. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013 Dec 19;7:1-12. doi: [10.2147/IJNRD.S52985](https://doi.org/10.2147/IJNRD.S52985). PMID: 24379689; PMCID: PMC3872274.
 22. Sherjeena PB, Binitha MP, Rajan U, Sreelatha M, Sarita S, Nirmal C, Deepthi NS. A controlled trial of narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of uremic pruritus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 Mar-Apr;83(2):247-249. doi: [10.4103/0378-6323.198464](https://doi.org/10.4103/0378-6323.198464). PMID: 28164894.
 23. Weiss M, Mettang T, Tschulena U, Passlick-Deetjen J, Weisshaar E. Prevalence of chronic itch and associated factors in haemodialysis patients: a representative cross-sectional study. *Acta Derm Venereol*. 2015 Sep;95(7):816-21. doi: [10.2340/00015555-2087](https://doi.org/10.2340/00015555-2087). PMID: 25740325.
 24. Weisshaar E, Weiss M, Passlick-Deetjen J, Tschulena U, Maleki K, Mettang T. Laboratory and dialysis characteristics in hemodialysis patients suffering from chronic itch--results from a representative cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2015 Nov 4;16:184. doi: [10.1186/s12882-015-0177-3](https://doi.org/10.1186/s12882-015-0177-3). PMID: 26530958; PMCID: PMC4632673.
 25. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalufafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr;25(4):1251-7. doi: [10.1093/ndt/gfn588](https://doi.org/10.1093/ndt/gfn588). Epub 2009 Nov 19. PMID: 19926718.
 26. Mathur VS, Lindberg J, Germain M, Block G, Tumlin J, Smith M, Grewal M, McGuire D; ITCH National Registry Investigators. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug;5(8):1410-9. doi: [10.2215/CJN.00100110](https://doi.org/10.2215/CJN.00100110). Epub 2010 Jun 17. PMID: 20558560; PMCID: PMC2924419.
 27. Kimata N, Fuller DS, Saito A, Akizawa T, Fukuhara S, Pisoni RL, Robinson BM, Akiba T. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int*. 2014 Jul;18(3):657-67. doi: [10.1111/hdi.12158](https://doi.org/10.1111/hdi.12158). Epub 2014 Apr 27. PMID: 24766224.
 28. Ting SW, Fan PC, Lin YS. et al. Uremic pruritus and long-term morbidities in the dialysis population. *PLoS One*. 2020 Oct 26;15(10): e0241088. doi: [10.1371/journal.pone.0241088](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241088). PMID: 33104746.
 29. Ting SW, Fan PC, Lin YS, Lin MS, Lee CC, Kuo G, Chang CH. Association between uremic pruritus and long-term outcomes in patients undergoing dialysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):924-925. doi: [10.1016/j.jaad.2020.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.011). Epub 2020 Jan 12. PMID: 31940463.
 30. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int*. 2015 Apr;87(4):685-91. doi: [10.1038/ki.2013.454](https://doi.org/10.1038/ki.2013.454). Epub 2014 Jan 8. PMID: 24402092.
 31. Min JW, Kim SH, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ, Kim YL, Kim YS, Kang SW, Kim NH, Yang CW, Kim YK. Comparison of uremic pruritus between patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2016 Jun;35(2):107-13. doi: [10.1016/j.krmp.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.krmp.2016.02.002). Epub 2016 Feb 21. PMID: 27366666; PMCID: PMC4919557.
 32. Schricker S, Weisshaar E, Kupfer J, Mettang T. Prevalence of Pruritus in a Single Cohort of Long-term Kidney Transplant Recipients. *Acta Derm Venereol*. 2020 Feb 27;100(4):adv00066. doi: [10.2340/00015555-3421](https://doi.org/10.2340/00015555-3421). PMID: 32052851; PMCID: PMC9128945.



33. Krajewski PK, Krajewska M, Szepietowski JC. Pruritus in renal transplant recipients: Current state of knowledge. *Adv Clin Exp Med.* 2020 Jun;29(6):769-772. doi: [10.17219/acem/122174](https://doi.org/10.17219/acem/122174). PMID: 32573994.
34. Krajewski PK, Olczyk P, Krajewska M.et.al. Clinical Characteristics of Itch in Renal Transplant Recipients. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jan 20;7:615334. doi: [10.3389/fmed.2020.615334](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.615334). PMID: 33553209.
35. Verduzco HA, Shirazian S. CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Kidney Int Rep.* 2020 May 8;5(9):1387-1402. doi: [10.1016/j.ekir.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.027). PMID: 32954065; PMCID: PMC7486142.
36. 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 Apr;84(4):1132-1134. doi: [10.1016/j.jaad.2020.06.991](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.991). Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603719.
37. Ricardo AC, Hacker E, Lora CM, Ackerson L, DeSalvo KB, Go A, Kusek JW, Nessel L, Ojo A, Townsend RR, Xie D, Ferrans CE, Lash JP; CRIC Investigators. 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 Spring;23(2):202-9. PMID: 23530302; PMCID: PMC3651651.
38. Wulczyn KE, Zhao SH, Rhee EP, Kalim S, Shafi T. Trajectories of Uremic Symptom Severity and Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Apr;17(4):496-506. doi: [10.2215/CJN.13010921](https://doi.org/10.2215/CJN.13010921). Epub 2022 Mar 4. PMID: 35246460; PMCID: PMC8993474.
39. Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, Barth C, Covic A, Cromm K, Cucui A, Davenport A, Rose M, Török M, Woodward M, Bots ML; CONVINCE Scientific Committee Investigators. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure. *N Engl J Med.* 2023 Aug 24;389(8):700-709. doi: [10.1056/NEJMoa2304820](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304820). Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326323.
40. Wikström B. Itchy skin--a clinical problem for haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Jul;22 Suppl 5:v3-7. doi: 10.1093/ndt/gfm292. PMID: 17586843. Wu HY, Peng YS, Chen HY.et.al. A Comparison of Uremic Pruritus in Patients Receiving Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(9):e2935. doi: [10.1097/MD.0000000000002935](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002935). PMID: 26945400.
41. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alschner DM. Uraemic pruritus--new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Sep;17(9):1558-63. doi: 10.1093/ndt/17.9.1558. PMID: 12198205.
42. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 May;69(9):1626-32. doi: [10.1038/sj.ki.5000251](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000251). PMID: 16672924.
43. Manns B, Hemmelgarn B, Lillie E, Dip SC, Cyr A, Gladish M, Large C, Silverman H, Toth B, Wolfs W, Laupacis A. Setting research priorities for patients on or nearing dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Oct 7;9(10):1813-21. doi: [10.2215/CJN.01610214](https://doi.org/10.2215/CJN.01610214). Epub 2014 May 15. PMID: 24832095; PMCID: PMC4186509.

DOI: Digital Object Identifier. PMID: PubMed Identifier.

Nota del Editor

La REV SEN se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.