

PROTOCOL DIAGNÒSTIC I TERAPÈUTIC
DE LA PRUÏJA RENAL

Sonia Segura Tigell
Alex Fernández Casado
Ramon Maria Pujol Vallverdú

Servei de Dermatologia Hospital del Mar
Juliol 2007

Definició i patogènia

La pruija en la insuficiència renal crònica terminal (IRCT) té un impacte important en la qualitat de vida d'aquests pacients i segueix essent un problema prevalent que oscil·la entre 22 i 85% dels pacients amb IRCT (1). Gràcies a les millores en els programes de diàlisi, la prevalència de la pruija renal sembla experimentar una tendència a la disminució. Un estudi multicèntric molt recent amb prop de 19000 pacients en programa d'hemodiàlisi va trobar que un 42% dels pacients experimentaven pruija de moderada a intensa (2). Si bé la pruija renal no és *per se* una condició de risc vital, sí que s'associa a un augment de la morbiditat i mortalitat d'aquesta població (2), considerant-se un marcador independent de mortalitat als 3 anys (3), essent l'únic tractament eficaç i definitiu el transplantament renal.

El terme pruija *urèmica* empleat clàssicament, està avui en desús degut a que la pruija en aquests pacients no es relaciona amb els nivells de urea i no apareix en casos d'insuficiència renal aguda. La pruija en pacients amb IRCT no millora de forma significativa un cop els pacients entren en programa de diàlisi. Els pacients amb pruija pre-diàlisi eren més susceptibles de presentar pruija en un estudi epidemiològic recent (4). També s'ha observat que tenen formes més greus de pruija els pacients que porten més temps en diàlisi. L'aparició d'episodis de pruija s'ha relacionat en alguns estudis amb el moment de la diàlisi o el període immediatament després de la sessió, mentre altres demostren lleu milloria o cap efecte. No queda clar si la pruija és més freqüent en pacients en hemodiàlisi o en programa de diàlisi peritoneal, i els resultats són contradictoris en diferents estudis, però en la majoria d'ells no semblen existir diferències significatives entre ambdues formes de diàlisi.

Considerarem que estan afectes de pruija renal aquells pacients amb IRCT sense patologia dermatològica o sistèmica que justifiqui la pruija i que presentin una de les següents condicions (5):

1) Com a mínim tres episodis de pruija durant un període de 2 o menys setmanes, amb el símptoma apareixent varies vegades al dia que dura com a mínim durant minuts i causa molèsties al pacient.

2) L'aparició de pruija amb patró regular durant un període de 6 mesos

La pruija en el pacient amb IRCT pot ser localitzada o generalitzada i varia des de símptomes lleus que limiten poc la qualitat de vida del pacient, fins a simptomatologia intensa que limita el descans i comporta important discomfort al pacient. La zona més freqüentment afectada en les formes localitzades és l'esquena seguida probablement dels braços (4)

Clínicament la pell presenta excoriacions que en el decurs del temps poden evolucionar a l'aparició de lesions pròpies del prurigen nodular. Els pacients en programa d'hemodiàlisi presenten freqüentment lesions cutànies inespecífiques com són la xerosis cutània, la pal·lidesa, la hiperpigmentació, equimosis i ungles "meitat i meitat". Cap d'aquests canvis, en especial la xerosi, han demostrat estar relacionades amb la pruija en diferents estudis. Quan s'ha estudiat la integritat de la barrera cutània en pacients amb pruija renal comparant amb els que no la presenten, tampoc sembla haver diferències significatives (6)

En la **etiopatogènia** de la pruija renal s'han implicat factors molt diversos, que han obtingut més o menys pes específic en els diferents estudis disponibles a la literatura, sense que quedi clar quina és la causa última subjacent i per tant sigui difícil establir estratègies terapèutiques eficaces. Entre els diferents factors s'inclouen: anèmia ferropènica, alteracions metabòliques com la hipercalcèmia, la hiperfosfatèmia, l'hiperparatiroidisme secundari; la infecció per VHC, la hipoalbuminèmia, una elevació dels nivells d'histamina o la xerosi cutània.

En l'actualitat s'accepten dues teories principals (1):

1) *Hipòtesi immune*: la pruija seria la manifestació d'una disregulació del sistema immune on hauria un augment de la resposta pro-inflamatòria. Dóna suport a aquesta hipòtesi la resposta de la pruija a certs immunomoduladors com són la exposició a radiació UVB (inclús en casos d'irradiació d'un hemicòs), el tacrolimus tòpic o la talidomida, on la disminució de citoquines proinflamàtòries comportaria la milloria clínica. Un estudi recent va demostrar una proporció més elevada de cèl·lules

Th1, nivells més alts de proteïna C reactiva i d'interleucina 6 en els pacients amb pruriga respecte als controls (7).

2) *Hipòtesi opioide*: es basa en què canvis en el sistema opiodèrgic podrien estar implicats en la patofisiologia de la pruriga. Aquest concepte es va desenvolupar per primer cop a la pruriga de la colostasi, i es fonamenta en diferents línies d'evidència en model animal i estudis clínics, entre ells l'eficàcia en aquests pacients dels antagonistes del receptor μ com la naloxona o la naltrexona. En la pruriga renal, estudis preliminars amb reduït nombre de pacients suggerien també un benefici dels antagonistes del receptor μ (8), però un estudi posterior més ampli i controlat amb naltrexona no mostrà benefici d'aquesta substància en el tractament de la pruriga renal (9). Més recentment s'ha hipotitzat que la activació del receptor μ expressat per les cèl·lules dèrmiques i els limfòcits podrien conduir a la supressió de la pruriga i d'aquí que s'hagi assajat amb èxit l'ús de l'agonista μ nalfurafina en un estudi multicèntric randomitzat i controlat a doble cec amb 144 pacients (10)

Estratègia diagnòstica

I) **Establir el diagnòstic** de pruija renal si es compleixen les condicions definides en l'apartat anterior **després de** :

A) **Descartar patologia cutània primària** causant de la pruija, mitjançant:

- **Anamnesi** detallada interrogant sobre els antecedents familiars i personals de patologia cutània (antecedents d'atòpia, èczema, psoriasi, etc), el temps d'evolució de la simptomatologia i les característiques generals de la pruija, així com la introducció recent de fàrmacs.
- **Exploració cutània** detallada fixant-nos en l'existència de lesions o estigmes de malaltia dermatològica primària, bé sigui inflamatòria (dermatitis atòpica, psoriasi, líquen pla, malaltia ampul.lar autoimmune, etc) infecciosa (dermatofitosi, escabiosi, fol.liculitis, etc), tumoral (limfoma) o tòxica (reacció adversa a medicaments)
- **Proves complementàries** en cas d'haver lesions suggestives de patologia cutània primària, com són la **biòpsia cutània** amb estudis d'**immunofluorescència directa** (si s'escau), examen directe d'escates al microscopi òptic (KOH, test de Müller) o cultius microbiològics.

B) **Descartar patologia sistèmica** diferent de la IRCT causant de pruija: preguntarem per simptomatologia associada, es realitzarà una exploració física completa descartant existència d'adenopaties, visceromegàlies. Es sol.licitarà analítica completa amb hemograma, extensió de sang perifèrica, bioquímica, proteinograma, funció tiroidea. Es realitzaran proves d'imatge (Rx tòrax, ecografia abdominal, etc) si s'escau.

II) Descartar **causes tractables de pruija en pacients amb IRCT**:

- 1) Qualitat subòptima de la diàlisi, mesurat per l' índex de depuració de urea (K_t/V_{urea})

- 2) Alteracions bioquímiques-metabòliques: encara que no hi ha prou evidència fins al moment d'un paper rellevant de cap alteració analítica en concret, ja que els diferents estudis han obtingut resultats contradictoris, es sol·licitaran d'entrada i de forma periòdica una analítica completa que inclogui aquells paràmetres analítics que s'han associat a la pruija renal (Hemograma, PTH, Ca, P, ferritina, albúmina)

III) Avaluació de la qualitat i intensitat de la pruija

Per tal de conèixer les característiques basals de la pruija renal i per poder avaluar posteriorment l'evolució i resposta als tractaments realitzarem un **qüestionari** basal detallat que repetirem en visites successives, especialment en cas de canvi de tractament (11)

1. Dades demogràfiques, **patologia associada i tractament**.

2. Descripció detallada de les **característiques de la pruija**:

a) freqüència: cada dia, varies vegades a la setmana, una vegada a la setmana, una vegada al mes.

b) durada: minuts, hores, tot el dia.

c) impacte en la qualitat de vida: gens compromesa, lleument compromesa, moderadament compromesa, molt compromesa.

3. **Tractament** actual de la pruija i eficàcia del tractament rebut: cap efecte, efecte retallat en el temps (menys de 24h), efecte perllongat.

4. Circumstàncies que **desencadenen** o **milloren** la pruija, simptomatologia acompanyant com dolor, suoració, mal de cap, sensació de calor o fred.

5. Efectes sobre la pruija dels **hàbits i activitats de la vida diària** (si n'augmentaven la intensitat, no l'afectaven o el milloraven)

6. Descripció de la **sensació de pruija** (formigueig, coïssor, punxant, urent) assignant un valor en una escala d'intensitat a cada ítem (0, no; 1, lleu; 2, moderat; and 3, intens) amb la suma dels 5 valors es calcula *l'índex de sensació*. De la mateixa manera s'avalua la **dimensió afectiva** (preocupant, molest, insoportable, inquietant) calculant *l'índex afectiu* amb la suma de la intensitat assignada a cadascun dels 4 paràmetres.
7. Escala de **intensitat verbal** del picor (1, gens; 2, dèbil; 3, moderat; 4, intens) en 5 situacions: a) En el punt màxim de pruija; b) En el millor moment (mínima pruija); c) En el moment actual; d) Després d'una picada de mosquit (punt de referència).
8. Escala **analògica visual** (VAS) sobre una escala de 10 cm sobre la qual els pacients han de marcar la intensitat de la pruija en les situacions descrites en l'apartat 7.
9. Determinació de la **superfície corporal** afectada a partir d'un diagrama corporal on el pacient assenyalarà les àrees afectades per la pruija (càlcul mitjançant la regla dels "9").
10. Avaluació de la pruija en la **qualitat de vida**: efecte en l'humor, en el comportament, en la capacitat per concentrar-se, els canvis en l'apetència i funció sexuals.

Estratègia terapèutica

Malauradament el tractament de la pruija en el malalt renal representa un repte important a la pràctica clínica, degut a que els tractaments tenen en general resultats pobres i l'únic tractament curatiu és el transplantament renal. L'absència de teràpies eficaces radica en el desconeixement de les bases fisiopatològiques de la pruija en la IRCT.

Encara que no quedin clares les bases fisiopatològiques d'aquesta condició, hi ha un acord unànim en la optimització de la diàlisi en la mesura del possible (12), mediat segons l'índex de depuració de la urea (kt/V) que ha de ser proper a 1,3. De la mateixa manera sembla raonable corregir aquelles alteracions metabòliques o bioquímiques associades a la IRCT.

TRACTAMENTS TÒPICS

Per bé que la xerosi cutània té un paper controvertit en l'etiopatogènia de la pruija del pacient renal, alguns estudis han demostrat que l'ús d'**emolients** és beneficiós en la disminució de la xerosi i la pruija d'aquests pacients i són considerats per alguns autors com tractaments de primera línia (13) També semblen beneficiosos l'aplicació de preparats rics en àcids grassos essencials com com l'àcid gamma-linolènic. Aquestes substàncies aplicades tòpicament o preses en suplementació oral podrien millorar la pruija mitjançant la modulació de la resposta inflamatòria (14)

Els **immunomoduladors tòpics inhibidors de la calcineurina**, pimecrolimus and tacrolimus, podrien tenir un paper beneficiós en la pruija renal segons alguns estudis inicials amb reduït nombre de pacients (15). Un estudi posterior controlat i randomitzat no va demostrar diferències significatives respecte al vehicle en un grup de 22 pacients (16). Sembla que l'efecte antiprurític està relacionat amb la inhibició de citoquines proinflamatòries. Segons investigacions més recents aquestes substàncies podrien produir l'alliberament de neuropèptids des de les fibres nervioses sensorials així com la degranulació de mastòcits.

En un estudi controlat creuat amb 19 pacients amb pruija renal de moderada a severa, la **capsaicina** 0.025% en crema aplicada 4 vegades al dia va millorar la pruija en 14 de 17 pacients que completaren l'estudi (5 dels quals obtingueren una remissió completa). La capsaicina va ser significativament més efectiva que el placebo i l'efecte antiprurític es mantingué 8 setmanes postractament (17). Sembla ser que aquest fèrmac produeix una deplecció de la substància P a les neurones perifèriques, neuropèptid implicat en la mediació del dolor i algunes sensacions pruriginoses.

TRACTAMENTS SISTÈMICS

Els **antihistamínics** sedants s'han utilitzat àmpliament en la pruija renal, probablement exercint el seu efecte degut a la sedació que produeixen, més que per la interferència sobre factors etiopatogènics directes.

L'anticonvulsivament **gabapentina**, utilitzada per diverses síndromes de dolor neuropàtic sembla ser efectiva per disminuir la pruija associada a la IRCT a dosis de 300mg després de cada sessió en un estudi controlat amb placebo (18) Donat que la excreció d'aquest fàrmac és renal, s'ha proposat disminuir la dosi a 100mg.

Donada la importància del sistema opioidèrgic en la pruija, cal suposar que els fàrmacs agonistes μ o antagonistes μ poder tener un paper en aquesta dolència. No obstant, l'assaig fet amb **naltrexona** (antagonistes μ) no mostrà milloria dels pacients respecte al control (9). L'assaig clínic amb la **nalfurafina** (agonistes μ) mostrà discretes millories respecte al control (10). **Butorfanol**, un opiàtic analgèsic, sembla que podria ser útil, donat que és un agonistes μ i un antagonistes μ , a dosis d'1 mg 1 vegada al dia intranasal (1, 19).

S'han assajat amb èxit altres tractaments molt variats, en estudis controlats però sempre puntuals, com són el **carbó activat** (6g/dia durant 8 setmanes), que podria lligar els pruritògens a la llum intestinal (20). De forma similar actuaria la **colestiramina** (5g/12h durant 4 setmanes) (21). També podria tenir utilitat la **nicergolina**, antagonista del receptor dopaminèrgic, que va aconseguir milloria de la pruija en la majoria dels pacients, però la simptomatologia reapareixia a les 24-48h d'abandonar el

tractament(22). Finalment també s'ha utilitzat la **talidomida** 100mg/nit per les seves propietats immunomoduladores, amb una milloria ràpida de la clínica, que en alguns casos es mantenia en el temps (23).

TRACTAMENTS FÍSICS

La **fototeràpia UVB** (24), però no la UVA (25), ha demostrat des de fa dècades ser efectiva en el tractament de la prurïja renal. Inicialment utilitzada la radiació UVB de banda ampla, més recentment s'ha comprovat que la fototeràpia UVB de banda estreta és igualment efectiva però menys eritemogènica i amb menor potencial pruritogènic, oferint major perfil de seguretat (26). Aquest tractament a més de disminuir els nivells de citoquines proinflamatòries podria induir l'apoptosi de mastòcits. Hem de considerar, no obstant, el risc d'aquests pacients de desenvolupar càncer cutani i per tant fer un ús racional d'aquesta teràpia.

Escala terapèutica de la pruija renal

1. Optimitzar la qualitat de la diàlisi, medit per la depuració d'urea (kt/V)

2. Correcció dels paràmetres metabòlics, hematològics o bioquímics en cas que estiguin alterats:
 - Hiperparatiroidisme secundari així com els nivells de calci i fósfor:
administració de quelants del fósfor i vitamina D, optimitzar la qualitat de la diàlisi, i en cas de no resposta paratiroidectomia o anàlegs del receptor de la PTH (Mimpara®)
 - Correcció de l'anèmia, la ferropènia i l'hipoalbuminèmia
 - En pacients amb VHC i colostasi associada: resines d'intercanvi iònic

3. Emolients, antihistamínics sedants, corticoids tòpics, immunomoduladors tòpics (tacrolimus i pimecrolimus). En formes localitzades capsaïcina.

5. Fototeràpia UVB de banda estreta

6. Altres: Gabapentina, antagonistes o agonistes dels receptors opioides (naltrexona, nalfurafina, butorfanol), colestiramina, carbó activat, talidomida.

Referències

1. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:11-20.
2. 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; 21:3495-505.
3. Carmichael AJ, McHugh MI, Martin AM. Renal itch as an indicator of poor outcome. *Lancet.* 1991;18;337:1225-6.
4. Mistik S, Utas S, Ferahbas A, Tokgoz B, Unsal G, Sahan H, Ozturk A, Utas C. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:672-8.
5. Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gafter U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:842-6.
6. Yosipovitch G, Duque MI, Patel TS, Ishiuiji Y, Guzman-Sanchez DA, Dawn AG, Freedman BI, Chan YH, Crumrine D, Elias PM. Skin barrier structure and function and their relationship to pruritus in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Jun 25; [Epub ahead of print]
7. Kimmel M, Alschler 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;21:749-55.
8. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, Iaina A. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet.* 1996 7;348:1552-4.
9. Kimmel M, Alschler 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;21:749-55.

10. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, Ogasawara M, Kawashima Y, Ueno K, Mori A, Ueno Y. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3742-7.

11. Yosipovitch G, Zucker I, Boner G, Gafter U, Shapira Y, David M. A questionnaire for the assessment of pruritus: validation in uremic patients. *Acta Derm Venereol*. 2001; 81:108-11.

12. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis*. 1995;25:413-9.

13. Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:2031-6.

14. Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:69-76.

15. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1895-901.

16. Duque MI, Yosipovitch G, Fleischer AB, Willard J, Freedman BI. Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis-related pruritus: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:519-21.

17. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron*. 1996;72:617-22.

18. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3137-9.

19. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:527-31.

20. Pederson JA, Matter BJ, Czerwinski AW, Llach F. Relief of idiopathic generalized pruritus in dialysis patients treated with activated oral charcoal. *Ann Intern Med.* 1980;93:446-8.
21. Silverberg DS, Iaina A, Reisin E, Rotzak R, Eliahou HE. Cholestyramine in uraemic pruritus. *Br Med J.* 1977; 1:752-3.
22. Bousquet J, Rivory JP, Maheut M, Michel FB, Mion C. Double-blind, placebo-controlled study of nicergoline in the treatment of pruritus in patients receiving maintenance hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83:825-8
23. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron.* 1994;67:270-3.
24. Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med.* 1979;91:17-21.
25. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Parker TF, Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis.* 1985;5:237-41.
26. Ada S, Seçkin D, Budakoglu I, Ozdemir FN. Treatment of uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:149-51.