

EDITORIAL

¿Existe solución para el prurito urémico?

Jesús Tercedor Sánchez

Sección de Dermatología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

En 1999 había alrededor de 31.000 pacientes en tratamiento renal sustitutivo en España, siendo su prevalencia a 31 de diciembre de 1999 de 811 por millón de habitantes. Aunque el trasplante renal es la modalidad de tratamiento que más ha aumentado en estos últimos años, el 53% de los pacientes recibían hemodiálisis (HD), el 42% estaban trasplantados con injerto funcional y el 5% recibían diálisis peritoneal. En 1980, sólo el 8% de los pacientes en tratamiento renal sustitutivo vivía con injerto funcional, porcentaje que se ha estabilizado en valores del 40% en los últimos años¹. Por tanto el trasplante renal, que sigue siendo la única modalidad terapéutica curativa del prurito urémico (PU), sigue sin estar disponible para todos los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), y se deben seguir investigando nuevas modalidades terapéuticas que ayuden a mejorar ese síntoma tan molesto. En la era de la medicina basada en la evidencia y cuando tanto interés se presta a la calidad de vida en los pacientes dermatológicos, como hace pocos meses se ha puesto de manifiesto desde esta sección de PIEL², creemos que es momento de dedicar nuestros esfuerzos al PU.

El PU es uno de los síntomas más frecuentes y desagradables de la IRC. Afecta al 5,8% de pacientes pediátricos en HD³ y hasta al 80% de los pacientes que llevan más de 8 años en HD⁴. Su prevalencia media es alrededor del 50% de los pacientes en la mayoría de las series⁵⁻⁹. Antes de la introducción de la diálisis, su incidencia se estimaba que era menor del 20%¹⁰ y aumenta conforme lo hace el tiempo en HD⁴.

A pesar de que el origen del PU sigue sin tener una causa clara y no se relaciona con la etiología de la IRC¹¹, el tipo de membrana usada en la diálisis¹², el sistema de tampón ni la medicación empleada¹³, se han propuesto varias hipótesis:

Mastocitos e histamina. En un estudio se halló un aumento en el número de mastocitos dérmicos en hemodializados en comparación con los pacientes en IRC sin

dializar, aunque no se pudo correlacionar el prurito con el recuento de mastocitos¹⁴. Sin embargo, en otro trabajo la proliferación de mastocitos no coincidió con la presencia de PU en los pacientes en HD¹⁵. Hay autores que encontraron un aumento de la concentración plasmática de histamina en los pacientes en HD con PU^{16,17}; sin embargo, otros no han demostrado la correlación entre la concentración de histamina plasmática, el número de mastocitos cutáneos y el PU⁷.

Hormona paratiroidea. Se han apreciado valores de parathormona-media molécula (m-PTH) elevados en pacientes en HD con PU, pero por el contrario no se ha hallado una correlación entre la intensidad del prurito y las tasas séricas de PTH, no se ha podido detectar PTH en las biopsias cutáneas ni ha sido posible provocar ninguna reacción cutánea mediante la inyección intradérmica de fragmentos de PTH¹⁸. Por todo ello, parece poco probable que la PTH actúe como mediador en el PU. Además, aunque se han publicado estudios de mejora del PU después de la paratiroidectomía¹⁹, no todos los pacientes con hiperparatiroidismo secundario tienen prurito²⁰, y se ha observado la recurrencia del PU después de la paratiroidectomía incluso con valores de PTH normales²¹.

Iones. Se ha detectado en los pacientes con PU un aumento en el contenido cutáneo de calcio, fósforo y magnesio, implicando a la microprecipitación de calcio y fosfato magnésico en su patogenia²². Sin embargo, esto implicaría que cualquier enfoque terapéutico que disminuyese el calcio (paratiroidectomía), el fósforo (hidróxido de aluminio) o el magnesio tisular (líquido de diálisis con baja concentración en magnesio) debería reducir el prurito²², lo que no siempre ocurre^{21,23}.

Sequedad cutánea. La xerosis ha sido propuesta como un posible desencadenante del PU^{9,21}, aunque no ha sido confirmado por otros autores^{20,24}.

Hipervitaminosis A. Se sugirió el posible papel de los valores altos de vitamina A en la patogenia del PU^{25,26}, sin embargo, tras estudios desecharon esta posibilidad²⁷.

Biocompatibilidad de las membranas y efectividad de la diálisis. El contacto del plasma con las membranas de HD bioincompatibles puede provocar la liberación de sustancias proinflamatorias que podrían contribuir a la aparición de PU²⁸. Sin embargo, el padecer igualmente PU los enfermos en diálisis peritoneal (donde no existe problema de incompatibilidad) va en contra de esta teoría. Se ha apreciado que conforme mejora la efectividad de la diálisis, con mejoría en la cinética de la urea, disminuye el PU²⁹.

Neuropatía. En los pacientes en HD se han encontrado fibras nerviosas que atraviesan las capas de la epidermis, hallazgo que no se observa en personas sanas, pero no parece estar relacionado con la presencia de PU³⁰.

Psicosomático. El factor psicológico puede influir en la percepción del prurito³¹ y se ha propuesto que ciertos factores psicológicos podrían explicar, al menos en parte, el aumento del prurito durante la inactividad forzada de la sesión de diálisis³². El apoyo psicológico puede ser fundamental en el manejo del PU²⁸.

Correspondencia: Dr. J. Tercedor.
Hospital Virgen de las Nieves.
Camino de Purchil, 54. 18004 Granada.

Infección por virus de la hepatitis B y C. Se ha relacionado la presencia de infección por estos virus y el PU moderado o intenso³³.

Debido a esta diversidad de hipótesis sobre la etiología del PU, no es sorprendente que se empleen múltiples modalidades terapéuticas y que ninguna sea plenamente útil. De todos los tratamientos utilizados, el que ha demostrado ser más efectivo es la fototerapia. Se ha empleado tanto los UVA³⁴ como los UVB, que han demostrado una mayor eficacia³⁵. En un metaanálisis de los trabajos publicados sobre modalidades terapéuticas del PU, la fototerapia con rayos ultravioleta B demostró ser el tratamiento más eficaz³⁶. Además, la remisión puede persistir hasta 6 meses después de acabar el tratamiento. En trabajos experimentales se ha demostrado que la radiación UVB disminuye la expresión de la sintetasa de óxido nítrico inducida por interferón gamma o factor de necrosis tumoral alfa, lo que podría explicar, al menos en parte, las propiedades terapéuticas de los rayos UVB³⁷. A pesar de que la fototerapia parece ser un tratamiento eficaz del PU, estamos de acuerdo con otros autores en que no debe obviarse el impacto psicológico que puede tener sobre los pacientes el hecho de tener que depender de otra máquina al menos 2 días en la semana³⁸.

El carbón activado por vía oral a dosis de 6 g diarios fue útil en 20 de 23 pacientes, desapareciendo en 10 de ellos y obteniéndose una mejoría relativa en otros 10³⁹. No obstante, en nuestro medio no se es muy partidario de su uso por las interacciones que puede provocar.

El empleo de productos de cuidado de la piel, emolientes e hidratantes puede ser beneficioso^{6,13,40}. Los baños aceitosos con polidocanol han sido eficaces en 25 de 30 adultos⁴¹.

También se ha empleado el cetotifeno, que posee un efecto estabilizador de la membrana de los mastocitos y una acción antihistamínica anti-H1 periférica, a dosis entre 1 y 2 mg cada 12 h, mejorando el PU intenso en 5 de 5 pacientes¹⁷. La azelastina, con acción antihistamínica periférica e inhibidora de la liberación de mediadores de mastocitos curó a 5 de 11 pacientes, con mejoría parcial en otros 4⁴².

La hemoperfusión, como sistema sustitutivo renal, y la mejoría en la eficacia de la HD usando sistemas más biocompatibles pueden ser útiles en algunos pacientes⁴³. La demostración de la mejoría del PU, conforme mejora la efectividad de la HD, apoya la idea de mejorar la diálisis hasta obtener una cinética de la urea de 1,5 o mayor²⁹.

Se siguen ensayando nuevas posibilidades terapéuticas del PU. La serotonina (5-hidroxitriptamina) es capaz de aumentar la percepción del dolor y el prurito a través de los receptores en los terminales nerviosos. De tal modo, el antagonismo de los receptores de la serotonina podría ser útil en el tratamiento del PU. Sin embargo, un estudio aleatorio doble ciego cruzado de placebo frente a ondansetrón (antagonista de los receptores de la serotonina) a dosis de 8 mg cada 8 h durante 2 semanas no demostró resultados positivos en 16 pacientes en MD con PU persistente⁴⁴.

También se ha aportado la mejoría del PU con pautas cortas de antagonista de los receptores opiáceos mu, naltrexona y naloxona, pero un estudio aleatorio doble ciego cruzado de naltrexona (50 mg/día) frente a placebo durante un período de 4 semanas en 23 pacientes en HD y diálisis peritoneal con PU resistente no ofreció resultados positivos y sí la aparición de efectos adversos gastrointestinales en más del 35% de los pacientes⁴⁵.

Basándose en una posible alteración de los ácidos grasos esenciales plasmáticos se ha ensayado el empleo de suplementos dietéticos de aceite de onagra rico en ácido gammalinolénico en 9 pacientes con PU comparándolo con un grupo de 7 pacientes que usó ácido linoleico, con resultados esperanzadores pero con un seguimiento corto⁴⁶.

La paratiroidectomía vuelve a tener un papel esencial en el tratamiento del PU. Esta técnica puede ser de ayuda en pacientes con hiperparatiroidismo secundario, como se ha demostrado en unas series recientes^{19,47}.

La capsaicina tópica, que disminuye la sustancia P, ha demostrado ser beneficioso, en un estudio prospectivo a doble ciego, y tiene su utilidad en casos de prurito localizado⁴⁸.

En pacientes que estén bien dializados, con una cinética de la urea correcta y sin hiperparatiroidismo grave se pueden emplear productos tópicos para hidratar la piel, antihistamínicos, fototerapia con UVB y reservar las demás modalidades terapéuticas para quienes no responden. La dificultad de conseguir un trasplante renal para todos los pacientes en IRC avanzada con PU, que es el único tratamiento curativo del mismo, nos obliga a buscar tratamientos que hagan mejorar su calidad de vida. Aunque ninguno es plenamente satisfactorio, disponemos de un arsenal terapéutico lo suficientemente amplio para conseguir aliviar ese síntoma tan molesto.

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.senefro.org>. Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos correspondiente al año 1999.
2. Carrascosa JM. Calidad de vida en dermatología. *Piel* 2001; 16: 169-171.
3. Menni S, Piccinno R, Ghio L, Edefonti A, Roggero P, Lambri A. RBP ed alterazioni cutanee in bambini in insufficienza renale terminale sottoposti a dialisi extracorporea. *G Ital Dermatol Venereol* 1987; 122: 413-416.
4. Altmeyer P, Kachel H-G, Jünger M, Koch KM, Holzmann H. Hautveränderungen bei langzeitdialysepatienten. *Hautarzt* 1982; 33: 303-309.
5. Bruni A, Dos Ramos Farias R, Heguilen R, Galimberti R, Laghens M, Bianchi O et al. Prurito en la insuficiencia renal crónica. *Med Cut ILA* 1989; 17: 349-353.
6. Gilchrist BA, Stern RS, Steinman TI, Brown RS, Arndt KA, Anderson WW. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol* 1982; 118: 154-156.
7. Mettang T, Fritz P, Weber J, Machleidt, Hübel E, Kuhlmann U. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 1990; 34: 136-141.
8. Stähle-Bäckdahl M, Hagermark Ö, Lins L-E. Pruritus in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Med Scand* 1988; 224: 55-60.
9. Tercedor J, López Hernández B, Ródenas JM, Cerezo S, Serrano S. Prurito y xerosis en pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica. *Actas Dermosifiliogr* 1995; 86: 573-579.
10. Chargin L, Keil H. Skin diseases in nonsurgical renal disease. *Arch Dermatol Syph* 1932; 26: 314-335.
11. Stähle-Bäckdahl M. Uremic pruritus. *Semin Dermatol* 1995; 14: 297-301.
12. Bergamo collaborative dialysis study group. Acute intradialytic well-being: results of a clinical trial comparing polysulfone with cuprophane. *Kidney Int* 1991; 40: 714-719.

13. Tercedor Sánchez J. Manifestaciones cutáneas en pacientes en hemodiálisis periódica por insuficiencia renal crónica [tesis doctoral]. Universidad de Granada, 1992.
14. Matsumoto M, Ichimaru K, Horie A. Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clin Nephrol* 1985; 23: 285-288.
15. Ichimaru K, Horie A. Microangiopathic changes of subepidermal capillaries in end-stage renal failure. *Nephron* 1987; 46: 144-149.
16. Stockenhuber F, Sunder-Plassmann G, Backe P. Increased plasma histamine levels in chronic renal failure. *N Engl J Med* 1987; 317: 386.
17. Francos GC, Kaun YC, Gittlen SD, Schulman ES, Besarab A, Goyal S et al. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol* 1991; 30: 884-889.
18. Ståhle-Bäckdahl M, Hagermark Ö, Lins L-E, Törning O, Hilliges M, Johansson O. Experimental and immunohistochemical studies on the possible role of parathyroid hormone in uraemic pruritus. *J Intern Med* 1989; 225: 411-415.
19. Chou FF, Ho JC, Huang SC, Sheen-Chen SM. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 65-70.
20. Bencini PL, Montagnino G, Citterio A, Graziani G, Crosti C, Ponticelli C. Cutaneous abnormalities in uremic patients. *Nephron* 1985; 40: 316-321.
21. Young AW, Sweeney EW, David DS. Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *N Y St J Med* 1973; 73: 2670-2674.
22. Blachley JD, Blankenship M, Menter A, Parker TF, Knoche JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 237-241.
23. Carmichael AJ, Dickinson F, McHugh MI, Martin AM, Farrow M. Magnesium free dialysis for uraemic pruritus. *Br Med J* 1988; 297: 1584-1585.
24. Kato A, Hamada M, Maruyama T, Maruyama Y, Hishida A. Pruritus and hydration state of stratum corneum in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 437-442.
25. Schmunke E. Hypervitaminosis A in a patient with alopecia receiving dialysis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 882-883.
26. Yatzidis H, Digenis P, Fountas P. Hypervitaminosis A accompanying advanced chronic renal failure. *Br Med J* 1975; 3: 352-353.
27. De Kroes S, Smeenk G. Serum vitamin A levels and pruritus in patients on hemodialysis. *Dermatologica* 1983; 166: 199-202.
28. Ponticelli C, Bencini PL. Pruritus in dialysis patients: a neglected problem. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2174-2176.
29. Masi CM, Cohen EP. Dialysis efficacy and itching in renal failure. *Nephron* 1992; 62: 257-61.
30. Ståhle-Bäckdahl M. Uremic pruritus: clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990; 69 (Supl 145): 1-38.
31. Ståhle-Bäckdahl M, Wahlgren C-F, Hagermark Ö. Computerized recording of itch in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69: 410-414.
32. Bencini PL, Valeriani DE, Bianchini E, Sala F, Graziani G, Crosti C. Alterazioni cutanee nell'uremia. *G Ital Dermatol Venereol* 1987; 122: 407-412.
33. Hung KY, Shyu RS, Tsai TJ, Chen WY. Viral hepatitis infection should be considered for evaluating uremic pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16: 147-153.
34. Manjón García M, Sánchez Hurtado G, Plaza Toledano C, Hervás JG, García J, Castro F et al. Tratamiento del prurito urémico en pacientes sometidos a hemodiálisis mediante fotoquimioterapia. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 151-154.
35. Jeannouin M. Photothérapie du prurit des hémodialysés. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 723-725.
36. Tan JLK, Haberman HF, Coldman AJ. Identifying effective treatments for uremic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 811-818.
37. Yamaoka J, Sasaki M, Miyachi Y. Ultraviolet B radiation downregulates inducible nitric oxide synthase expression induced by interferon-gamma or tumor necrosis factor-alpha in murine keratinocyte Pam 212 cells. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 312-319.
38. Murphy M, Carmichael AJ. Renal itch. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 103-106.
39. Giovannetti S, Basotti G, Cupisti A, Dani I, Bandini S, Angelini D et al. Oral activate charcoal in patients with uremic pruritus. *Nephron* 1995; 70: 193-196.
40. Tercedor J, López-Hernández B, Ródenas JM, Herranz MT, Serrano-Ortega S. Erythropoietin therapy for uremic pruritus. *N Engl J Med* 1992; 327: 734.
41. Wasik F, Szepletowski J, Szepletowski T, Weyde W. Relief of uremic pruritus after balneological therapy with a bath oil therapy containing polidocanol (Balneum Hermal Plus). An open clinical study. *J Dermatol Treat* 1996; 7: 213-213.
42. Kanai H, Nagashima A, Hirakata E, Hirakata H, Okuda S, Fujimi S et al. The effect of azelastin hydrochloride on pruritus and leucotriene B4 in hemodialysis patients. *Life Science* 1995; 57: 207-213.
43. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 413-419.
44. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG, Daly MJ, Chrystyn H. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 827-831.
45. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alscher DM, Kirschner T, Nagel W, Gugeler N et al. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 514-519.
46. Yoshimoto-Furuie K, Yoshimoto K, Tanaka T, Saima S, Kikuchi Y, Shay J et al. Effects of oral supplementation with evening primrose oil for six weeks on plasma essential fatty acids and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. *Nephron* 1999; 81: 151-159.
47. García-Pallares M, Bernaldez R, Sánchez MC, Gavilan J. Surgery for secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 908-910.
48. Cho Y-L, Liu H-N, Huang T-P, Tarng D-Ch. Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 538-541.