

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL



**“EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON GABAPENTINA PARA EL
MANEJO DEL PRURITO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON DIALISIS
PERITONEAL”**

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y MUNICIPIOS
HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN SATÉLITE

TESIS
PARA OBTENER DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
M C y P. SAMUEL ZENTENO TORRES

DIRECTOR DE TESIS
E. en M.I. ANDRES DOMÍNGUEZ BORGUA

ASESOR DE TESIS
E. EN MI Y N. FERNANDO ARTURO REYES MARÍN

REVISORES
M. en I.C. CATALINA MIRANDA SAUCEDO.
M. en S.P. HECTOR OCAÑA SERVIN.
E en M.I. CESAR RODRIGO QUEZADA BURGOS.
E en M.I. ALFREDO VALENZUELA PLATA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013.

RESUMEN

Introducción: El prurito urémico es un síntoma común y desagradable en paciente con enfermedad renal crónica (ERC) afectando a 1/3 de pacientes en diálisis, con incidencia reportada entre 42 a 52 % e impacto en la calidad de vida de los pacientes. Varias hipótesis han sido propuestas para explicar la patogénesis del prurito urémico, por lo que los tratamientos disponibles no son completamente efectivos. Evidencia de tratamiento con antihistamínicos y gabapentina reportan efectos variables en pacientes en hemodiálisis. **Objetivo:** Comparar la eficacia y efectos secundarios de la gabapentina y la loratadina con prurito urémico en pacientes con ERC en diálisis peritoneal. **Métodos:** Se realizó un estudio clínico aleatorizado, prospectivo, abierto y comparativo en 40 pacientes con prurito urémico en diálisis peritoneal. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 9 semanas de tratamiento con gabapentina (300 mg) o loratadina (10 mg) cada 48 horas, por las noches. Para evaluar la severidad del prurito se utilizó la escala análoga visual (EAV), una reducción del prurito del 50% se consideró como efectiva. Para valorar otras características del prurito se utilizó la escala de prurito 5D, una reducción de 2 puntos en la escala utilizada se consideró como efectiva. **Resultados:** Se asignaron 20 pacientes en cada grupo, 38 pacientes concluyeron las 9 semanas de tratamiento. Se reportó efectividad en 15 pacientes en el grupo de gabapentina vs 7 reportada en el grupo con loratadina con diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.025$). Con respecto a la intensidad del prurito se encontró efectividad en 18 pacientes en el grupo con gabapentina vs 9 en el grupo con loratadina con diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.006$), en cuanto a la duración se encontró efectividad en 15 pacientes en el grupo con gabapentina vs 7 en el grupo con loratadina con diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.025$). En el grupo con loratadina se reportó buena tolerancia al tratamiento, mientras que en el grupo con gabapentina el efecto adverso más importante fue la somnolencia (8 pacientes) sin embargo con buena tolerancia en 6 pacientes, mientras que 2 disminuyeron la dosis. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la edad, género, etiología subyacente de la ERC, PTH, fósforo y parámetros de laboratorio entre ambos grupos. **Conclusiones:** El uso de gabapentina para el manejo de prurito urémico en pacientes con ERC en diálisis peritoneal es efectivo y superior comparado con loratadina, sin embargo con mayor riesgo de presentar efectos adversos a las dosis utilizadas (300 mg) sin ameritar suspensión del tratamiento por la presencia de efectos adversos. La loratadina es mejor tolerada sin embargo con menor reducción del prurito urémico.

Palabras clave: Prurito, prurito urémico, gabapentina.

ABSTRACT

Introduction: uremic pruritus is a common and unpleasant symptom in patients with chronic kidney disease (CKD), affects a third of dialysis patients, with reported incidence between 42-52% and impact on quality of life of patients. Several hypotheses have been proposed to explain the pathogenesis of uremic pruritus, so that available treatments are not completely effective. Evidence with gabapentin and antihistamines indicate variable effects in hemodialysis patients. **Objective:** To compare the efficacy and side effects of gabapentin and loratadine in uremic pruritus in patients on peritoneal dialysis. **Methods:** We performed a randomized, prospective, open, comparative clinical trial in 40 patients with peritoneal dialysis with uremic pruritus. Patients were randomized to receive 9 weeks of treatment with gabapentin (300 mg) or loratadine (10 mg) every 48 hours, at night. To assess the severity of pruritus was used visual analogue scale (VAS), a reduction of pruritus of 50% was considered effective. To assess other features of pruritus was used 5D itch scale; a reduction of 2 points on the scale used was considered as effective. **Results:** 20 patients were assigned to each group, 38 patients completed the 9 weeks of treatment. Effectiveness was reported in 15 patients in the gabapentin group vs 7 reported in loratadine group with statistically significant difference ($P = 0.025$). With respect to the intensity of pruritus was found effective in 18 patients in the gabapentin group vs 9 in the loratadine group with statistically significant difference ($P = 0.006$), in terms of duration effectiveness was found in 15 patients in the group with gabapentin vs 7 in the loratadine group with statistically significant difference ($P = 0.025$). In the group with loratadine was reported good tolerance to treatment, while in the gabapentin group the more important adverse effect was somnolence (8 patients) but well tolerated in 6 patients, while 2 decreased the dose. No statistically significant correlation was found between ages, sex, underlying cause of CKD, PTH, and laboratory parameters between groups. **Conclusions:** The use of gabapentin for the management of uremic pruritus in patients on peritoneal dialysis is effective and superior compared to loratadine, however with increased risk of adverse effects at the doses used (300 mg) without discontinuation treatment due the presence of adverse effects. Loratadine is better tolerated but less reduction of uremic pruritus.

Keywords: pruritus, uremic pruritus, gabapentin.

INDICE

1. Antecedentes	1
a. Prurito urémico. Epidemiología y características clínicas	1
b. Fisiopatología	2
c. Evaluación del prurito	6
d. Manejo del prurito	7
2. Planteamiento del Problema	15
3. Justificación	17
4. Hipótesis	20
5. Objetivos	21
6. Descripción del estudio	22
7. Material y método:	23
• Universo de Trabajo	23
• Población accesible	23
• Área de trabajo	23
• Periodo de tiempo	23
• Diseño	23
• Criterios de selección	24
• Estimación del tamaño de la muestra	25
• Definición operacional de variables	26
• Procedimiento	28
• Análisis estadístico	30
• Implicaciones Éticas.	31
• Recursos humanos	31
• Recursos financieros	31
• Recursos materiales	32
8. Representación grafica	33
9. Resultados	34
10. Discusión	45
11. Conclusión	50
12. Anexos	51
13. Bibliografía	55

ANTECEDENTES

Los trastornos de la piel asociados con el enfermedad renal crónica (ERC) pueden marcadamente afectar la calidad de vida de un paciente y puede impactar negativamente en su salud mental y física. Estas enfermedades son a veces relacionadas a la enfermedad renal subyacente pero son más frecuentemente asociados directa o indirectamente con la “uremia”. Con una prevalencia de casi 100% en pacientes con ERC, estos trastornos pueden inducir graves molestias, ansiedad, depresión y trastornos del sueño. Aunque la mayoría de los trastornos dermatológicos en ERC son relativamente benignos, algunos trastornos raros de la piel tienen el potencial de causar morbilidad y mortalidad graves(1,2,3).

Trastornos de la Piel en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)

*Hiperpigmentación	*Palidez	*Xerosis
*Hiperqueratosis subungueal	* <i>Prurito</i>	*Prurigo nodularis
*Dermatosis perforante adquirida	*Infecciones bacterianas, fúngicas y virales.	
*Cabello quebradizo	*Pseudoporfiria	*Onicólisis
*Porfiria cutánea tarda	*Calcifilaxis	*Coiloniquia
*Calcificación nodular benigna	*Onicomicosis	*Ictiosis
*Leuconiquia transversa	*Hemorragias astilla	*Purpura
*Queilitis angular	*Pingueculitis	*Alopecia
*Escarcha urémica	*Fibrosis sistémica nefrogénica	

Prurito urémico.

Epidemiología y características clínicas.

El prurito urémico (PU) es una de las complicaciones más comunes en ERC terminal, afectando alrededor de un tercio de los pacientes en diálisis. Este es un síntoma crónico, desagradable, con un impacto fuertemente negativo en la calidad de vida, con frecuencia produce trastornos del sueño y trastornos del estado de ánimo como agitación secundaria o depresión en la mitad de los pacientes(9). Los trastornos del sueño causan insomnio, fatiga crónica y son asociados con alteraciones en ciclo sueño vigilia influyendo negativamente en la capacidad mental y física(4). El PU a menudo conduce a un considerable daño mecánico en la piel como resultado del continuo rascado, con escoriaciones e infecciones superpuestas presentando frecuentemente lesiones crónicas como son prurigo nodular o liquenificación de la piel(8). Actualmente es considerada una

enfermedad sistémica inflamatoria más que un trastorno local de la piel. La prevalencia de PU ha disminuido en los últimos 10 años como resultado de las mejoras en diálisis y el desarrollo de membranas de diálisis biocompatibles(4). En recientes encuestas [incluida the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) que ha evaluado más de 18,000 pacientes], revela que el PU está presente en 42 – 52% de adultos con ERC, con diferencias no explicadas entre países(5,6). La prevalencia de PU en diálisis peritoneal (DP) resultó ser similar a la observada en hemodiálisis (6). Datos recientes muestran que también es asociado con incremento en el riesgo de mortalidad de 17%(5,2). Estas estadísticas muestran que el PU sigue siendo un importante síntoma clínico y problema de salud en pacientes con ERC.

En algunos pacientes, el PU ocurre intermitentemente y dura sólo unos minutos, pero otros pacientes sufren de periodos prolongados de prurito severo, que puede ocurrir durante todo el día y la noche(1-6). La aparición, duración e intensidad del PU puede cambiar con el tiempo y el prurito es usualmente peor generalmente en las noches. Las áreas más comúnmente afectadas por el PU son la espalda, extremidades, tórax y cabeza, pero 20 a 50 % de los pacientes experimentan prurito generalizado (5). El calor externo, sudor y el stress pueden agravar el PU y el frío o el baño con agua caliente puede aliviar los síntomas (4). Reportes contradictorios han sido publicados sobre el efecto agudo de la diálisis en PU; algunos estudios han demostrado que el prurito empeora durante las sesiones de diálisis mientras que otros han demostrado un efecto benéfico inmediato de la diálisis en PU(5,7).

Fisiopatología del PU.

La fisiopatología del PU es compleja y muchos factores urémicos y no urémicos contribuyen a su desarrollo. El prurito es transmitido por fibras nerviosas tipo C, las cuales son distintas de los nociceptores implicados en el procesamiento del dolor. Además una clase específica de neuronas del asta dorsal que se proyectan hacia el tálamo ha sido identificado en modelos animales. Así como el dolor, el prurito originado en la piel es inducido por la estimulación de las terminaciones nerviosas de fibras-C libres especializadas por uno o más pruritógenos periféricos, los cuales son procesados por el SNC(1,2). Sobre las bases de este concepto, el prurito en general ha sido clasificado como pruritoceptivo, neuropático y neurogénico o psicógeno(10). El prurito urémico parece ocupar un lugar en el marco de un entorno metabólico complejo y no encaja en ninguna de estas categorías específicas. Parece razonable hipotetizar que más de un solo

pruritígeno puede precipitar un estímulo predisponente (ej. La presencia concomitante de edad avanzada, diabetes mellitus, deficiencia de hierro, anemia y colestasis intrahepática asociadas con infección por virus de la hepatitis B y C, que son comunes entre pacientes con hemodiálisis a largo plazo), y es probablemente por eso que en cada intento para encontrar una causa única hasta ahora ha fracasado(2). Dos hipótesis en el mecanismo fisiopatológico subyacente del PU han sido postulados, la inmunohipótesis y la hipótesis opioide, ambas han sido apoyadas por el resultado de estudios clínicos(1).

La **inmunohipótesis** considera al PU una enfermedad sistémica inflamatoria más que un trastorno local de la piel. Esta idea es apoyada por estudios que han demostrado en pacientes con PU efectos benéficos de la exposición a radiación ultravioleta B (UVB) y aquellos que han mostrado mejora del PU con tratamiento con talidomida o inhibidores de la calcineurina como son el tacrolímús(1,4,7). La fototerapia con UVB ha demostrado disminuir el desarrollo de linfocitos TH-1 a favor de diferenciación de linfocitos TH-2 y por lo tanto la disminución de la producción de interleucina 2 (IL2) (11). El número de receptores de quimiocinas CXCL3 (CXCR3) expresado así como las células CD4+ secretoras de interferón γ (que indica la diferenciación de células TH-1) es significativamente mayor en paciente en diálisis con PU que en aquellos sin PU. Además, los niveles séricos de biomarcadores inflamatorios tales como proteína C-reactiva e IL-6, se encuentran incrementados en pacientes con PU, lo que confirma la naturaleza inflamatoria de la enfermedad(12). El aumento del riesgo de mortalidad asociado con PU que ha sido observado en estudios epidemiológicos puede ser explicado por el estado inflamatorio e implica al PU como un marcador potencialmente nuevo del síndrome de malnutrición inflamación aterosclerosis (MIA), un factor de riesgo conocido de mortalidad en población en diálisis(13).

La **hipótesis opioide**. La observación de que varios fármacos agonistas de los receptores μ inducen prurito particularmente después de la administración intratecal o epidural conduce a la hipótesis de que los receptores opioides están involucrados en el PU. Esta hipótesis propone que el PU es en parte resultado de cambios en el sistema opioide endógeno, con la sobreexpresión de receptores opioides μ en células dérmicas y linfocitos (15,17). La hiperactividad de los receptores opioides μ (y concomitantemente la regulación a la baja de los receptores opioides- κ) puede ser causado por el incremento sérico de β -endorfinas a dinorfinas A, relación observada en pacientes con ERC y podría explicar el desarrollo de PU. Sin embargo no se ha encontrado correlación entre la prevalencia y

severidad del prurito y los niveles séricos de β -endorfinas antes o después de la diálisis (18). La activación del sistema opioide- κ mediado por la administración de agonistas de los receptores- κ tales como la nalfurafina reduce la severidad del prurito en pacientes con hemodiálisis. El uso de naltrexona, un antagonista de los receptores μ , también ha mostrado efectos benéficos como se describió antes(16,17).

Existen otros mecanismos fisiopatológicos subyacente en el PU que son claramente muy complejos y permanecen en gran medida desconocidos algunos de los cuales se mencionan a continuación.

La hormona paratiroidea y iones divalentes (ej. iones de calcio, fósforo y magnesio) han sido implicados en la patogénesis del PU, como el prurito frecuentemente se acompaña de hiperparatiroidismo severo y un producto calcio-fósforo (Ca x P) elevado. Sin embargo la PTH por si misma no es pruritogénica cuando se inyecta en la piel. El estudio DOPPS mostró que sólo un producto calcio-fósforo muy elevado (ej. $>80 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$) se correlaciona con la frecuencia del PU(5). La falta de correlación consistente entre los niveles de hormona paratiroidea, calcio, fósforo y la severidad del PU, indica que otros factores son más importantes en la patogénesis del PU (19,20,21,22).

Citocinas pruritogenas. Pueden ser producidas en la piel por varias células activadas y actuar localmente en los receptores pruritogenos. La histamina que se libera desde los mastocitos en respuesta a la sustancia P, también ha sido implicada en el PU; el número de mastocitos dérmicos se encuentra incrementado en pacientes con ERC así como aumento de los niveles plasmáticos de triptasa e histamina han sido reportados en individuos con PU severo, sin embargo no hay correlación entre la severidad del prurito y los niveles plasmáticos de histamina (23). Los receptores de histamina H1 no parecen ser exclusivamente responsables del prurito por histamina, de hecho el receptor de histamina H4 en neuronas sensoriales cutáneas ha sido identificado en estudios experimentales; esto explicaría los resultados insatisfactorios del tratamiento con antagonistas selectivos de receptores anti-H1 en el control del prurito urémico (25). El rol de los niveles plasmáticos elevados de serotonina [5 hidroxitriptamina (5-HT)] en pacientes en diálisis con PU es aún punto de debate, sin embargo, algunos estudios clínicos con inhibidores selectivos de los receptores 5-HT han publicado resultados contradictorios (24).

La xerosis cutánea (piel seca). La piel de los pacientes con ERC es usualmente atrófica y seca, esta puede facilitar el desarrollo de PU. La xerosis es causada por atrofia de las

glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas, dañando la secreción de sudor, alterando la hidratación dérmica, ocasionando anomalías en las fibras nerviosas cutáneas tipo C, otro mecanismo implicado es el daño nervioso simpático sugerentes de disautonomía(1,2). Sin embargo una correlación entre la xerosis y el PU no ha sido claramente demostrada; la xerosis cutánea puede actuar como un co-factor en la promoción del prurito.

Neuropatía urémica. Una relación entre el PU y neuropatía urémica (somática y autonómica) ha sido hipotetizada en algunos estudios(9). Se ha encontrado una correlación significativa entre las parestesias y el PU, junto con una correlación entre la severidad del PU y la presencia de síndrome de piernas inquietas, sugiriendo una respuesta neurofisiológica alterada como mecanismo fisiopatológico del prurito. El PU supuestamente de origen central, podría ser el resultado de un umbral de percepción disminuida, independientemente del factor causal específico. Esto puede ser el resultado de fibras nerviosas periféricas dañadas como resultado de la neuropatía urémica asociada con una sensibilización central al prurito que podría ser crónicamente sostenida por las toxinas urémicas(26). Esta hipótesis es similar a la propuesta para el dolor neuropático en la cual el daño a la fibra nerviosa y central se cree que son factores patognomónicos. Esta hipótesis patogénica emergente correlaciona estrictamente el prurito y el dolor. La neurofisiología del prurito y el dolor son similares, ambas son transmitidas por un subtipo de fibras-C especializadas en las astas dorsales de dos sistemas separados y transmitidos al tálamo y la corteza somatosensorial a través del tracto espinotalámico lateral(27). Además el prurito y el dolor se encuentra presente concomitantemente en enfermedades como la neuralgia postherpética, neuralgia parestésica, infección por VIH y esclerosis múltiple. Además diversos mediadores inflamatorios (ej. bradicininas, serotonina, prostanoídes, IL y el pH bajo) pueden ser mediadores periféricos no sólo del prurito, si no también del dolor, lo anterior sugiere que las 2 vías interactúan y se modulan entre si a diferentes niveles (ambos a nivel central y periférico) (27).

Una mejor comprensión de esos mecanismos fisiopatológicos son requeridos para permitir el desarrollo de estrategias terapéuticas para esta enfermedad angustiante.

Evaluación del prurito.

Una consideración común en la evaluación y el estudio del prurito es la escala utilizada para evaluar la intensidad y severidad del mismo. Casi todos los estudios utilizan frecuentemente la escala análoga visual (VAS por sus siglas en inglés) para la cuantificación del prurito, validada por Yosipovitch, la cual consiste en una línea de 10 cm etiquetada en los extremos con "0" y "10" que respectivamente indican "sin prurito" y "prurito muy intenso, tan malo como pueda ser". Mientras que la VAS es adecuada en la evaluación de la severidad de los síntomas, no toma en cuenta otros aspectos del prurito, como son el impacto relativo del prurito en la calidad de vida. Algunos pacientes también tienen dificultad en traducir un síntoma subjetivo, tales como es el prurito, en un punto de la línea. A pesar de su uso histórico, la habilidad del VAS en detectar cambios en el tiempo nunca ha sido validada. Se ha observado que los individuos a los que se les realiza VAS frecuentemente tienen respuestas similares en mediciones repetidas, incluso cuando informan verbalmente cambios significativos en su prurito. En consecuencia la VAS puede fallar en detectar algunos cambios en la severidad del prurito. La naturaleza subjetiva y multidireccional del prurito requiere una herramienta de evaluación que es sensible a estas cualidades.

En el 2001 Yosipovitch et al publicaron : "The questionnaire for the assessment of pruritus", un cuestionario validado para la evaluación del prurito en pacientes con prurito de origen urémico. El cuestionario evalúa y provee datos fiables sobre la intensidad sensorial, afectiva y general del prurito. También colecta información acerca del impacto del prurito en la calidad de vida(28,29). Además algunos estudios han utilizado cuestionarios alternos como la escala de severidad de prurito (ISS por sus siglas en inglés, validada en pacientes con psoriasis) detallando la severidad, variaciones durante el día, distribución del prurito y la presencia de alteraciones en el sueño, reportando un valor similar a los datos proporcionados por las otras escalas (28,29). Mientras que estos cuestionarios proporcionan información valiosa, para entender mejor el prurito, tiene el inconveniente de ser tardadas y no proporcionan una medida cuantificable de prurito. Además ninguna de esas escalas, ha demostrado ser sensible a los cambios en el tiempo, una característica fundamental que determina si son útiles como medida de resultados en ensayos clínicos. En el 2010 se publicó el cuestionario de prurito "5-D" (duration, degree, direction, disability and distribution), el cual fue desarrollado como escala del prurito breve (1 página), fácil de completar, fácil de calificar (ya sea

manualmente o electrónicamente en ensayos clínicos grandes), sensible a la naturaleza multidireccional del prurito y su efecto en la calidad de vida, aplicable a múltiples enfermedades (validada en pacientes con enfermedades hepáticas, infecciones con VIH/SIDA, enfermedades dermatológicas, enfermedades renales y lesiones por quemaduras) y capaz de detectar cambios con el tiempo(30). Aunque todas las escalas evalúan el síntoma ampliamente, no evalúan todos los aspectos del síntoma tales como la experiencia, manejo y consecuencias. Por lo anterior se desarrolló en el 2011 la “escala de prurito de Leuven”, enfocándose en todas las características del síntoma (frecuencia, duración, severidad, circunstancias, tratamiento, consecuencias, características sensoriales, angustia, y localización). Esta escala fue validada en pacientes con quemaduras, dermatitis atópica o urticaria la cual puede ser utilizada en diferentes pacientes, además de poder ser utilizada en pacientes no aptos para evaluación repetida sin embargo no es aplicable a población pediátrica (31).

Manejo del prurito.

Actualmente, no hay un uso general de drogas anti-pruriginosas para el prurito crónico. Evidentemente antes de considerar el tratamiento del PU, los médicos deben evaluar si el prurito es causado por uremia o es relacionada a otra enfermedad dermatológica (dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis y urticaria), enfermedades hepáticas (hepatitis, colestasis), trastornos endocrinos (enfermedad de Graves, hipotiroidismo y diabetes mellitus), alergia a medicamentos o enfermedades sistémicas, cada uno de los cuales requiere un enfoque y tratamiento diferente.

Medidas generales para el control del PU en pacientes en diálisis incluye la optimización de la eficacia de la diálisis, uso de membranas de diálisis biocompatibles (en el caso de pacientes en hemodiálisis) y mejora del estado nutricional del paciente. Adecuado control de niveles plasmáticos de calcio, fósforo y el tratamiento concomitante del hiperparatiroidismo secundario pueden mejorar síntomas del prurito en algunos casos (1,2). Pacientes con problemas de prurito generalmente se benefician de mantenerse frescos, por ejemplo usando ropa ligera y fresca, mantener un ambiente no demasiado seco y evitar el alcohol. Se debe advertir a los pacientes de mantener sus uñas cortas y frotar suavemente la piel en caso necesario (2).

El complejo fisiopatológico del PU hace que sea difícil encontrar un tratamiento efectivo. Las opciones terapéuticas propuestas derivan de reportes anecdóticos y pequeños

estudios clínicos que comparan el tratamiento de prueba contra el placebo. En el escenario clínico, muchos pacientes soportan esta molestia crónica desagradable, que significativamente empeora su calidad de vida(5).

En general se han clasificado la gran cantidad de opciones terapéuticas propuestas para el prurito urémico en 4 grupos: 1) tratamientos de la uremia, 2) tratamientos tópicos, 3) tratamientos físicos y 4) tratamientos sistémicos.

Tratamiento de la uremia. Una correlación significativa entre la eficacia de la diálisis (evaluada utilizando Kt/V) y la frecuencia/severidad del prurito no ha sido claramente demostrado hasta el momento, sin embargo algunos estudios han demostrado que la mejoría en la eficacia de la diálisis podría controlar el PU(2). Cabe mencionar que el Kt/V evalúa la eficacia de la diálisis calculando el aclaramiento de la urea y no toma en cuenta la eliminación de toxinas de peso molecular medio, que están implicadas en la patogénesis del PU (32). Por lo tanto, la posibilidad de que Kt/V no es una herramienta confiable en este escenario necesita ser considerado. En esencia aunque no esta apoyado por rigurosos hallazgos basados en evidencia, la optimización de la eficacia de la diálisis sigue siendo uno de los enfoques básicos en el tratamiento del PU.

La importancia de una regulación apropiada del metabolismo mineral sin un incremento en la carga de calcio (reduciendo el contenido del calcio del dializado, limitando la vitamina D y la suplementación con calcio oral), propuesta por algunos autores como un abordaje potencial para reducir o prevenir el PU, es ahora parte del arsenal de los nefrólogos contra la calcificación vascular progresiva en pacientes en diálisis(1).

La introducción de filtros de polimetilmetacrilato (PMMA por sus siglas en inglés) para la hemodiálisis dió como resultado una reducción en el prurito en algunos estudios. Esto se justificaría ya que filtros de PMMA pueden mejorar el PU a través de adsorción y filtración de sustancias iónicas o citocinas (33). Hipotéticamente, la sangre urémica contiene un número de solutos que difieren de aquellos en individuos sanos. Los filtros de PMMA pueden remover solutos de peso molecular grande por adsorción y filtración. Por otra parte, como otros dializadores biocompatibles, PMMA induce una liberación menos pronunciada de citocinas que se cree contribuyen al desarrollo de PU. Sin embargo la sugerencia de que la reducción en el PU es resultado de estos dializadores más biocompatibles es aun cuestión de debate. La ausencia de diferencias significativas en la frecuencia y severidad el PU entre hemodiálisis y pacientes en diálisis peritoneal (DP)(6)

cuestiona el rol de la reacción de la sangre al contacto con el filtro como uno de los factores causales potenciales del PU.

Tratamientos tópicos. El tratamiento tópico para el PU incluye emolientes para la piel, crema de capsaicina y tacrolimús. La terapia primaria en pacientes con ERC que tienen PU es la aplicación de emolientes de piel con alto contenido de agua (80%) para hidratar el estrato corneo, ha demostrado reducir significativamente el PU en algunos estudios no controlados(34, 35). El uso de emolientes simples que no contienen perfumes u otros aditivos es preferible. Muchas otras preparaciones tópicas han mostrado efecto benéfico en el PU y pueden ser probados en casos donde los emolientes simples fallan. También el uso de aceites esenciales mejoran el PU al incrementar la hidratación del estrato corneo. Algunas preparaciones incluyen el aceite de onagra (rico en ácidos grasos esenciales tales como ácido γ -linolénico), aceite de pescado, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de baño que contiene polidocanol y cremas que contienen lípidos naturales y endocannabinoides(36).

Capsaicina (trans-8-metil-N-vanillil-6-nonenamida) un alcaloide natural encontrado en la planta del chile pimienta (*genero capsicum*), reduce los niveles de sustancia P en las terminaciones nerviosas sensoriales tipo C y bloqueo de la conducción del dolor o prurito. Estudios clínicos han mostrado resultados contradictorios, un estudio mostró que la aplicación de una crema de capsaicina al 0.025% alivia significativamente el PU en pacientes en diálisis sin presentar efectos adversos(37). Sin embargo otro estudio más reciente reportó que la pomada de capsaicina tópica al 0.05% no reduce significativamente el prurito(38). Aunque la capsaicina tópica puede ser utilizada para el tratamiento de enfermedad localizada, no es práctica para grandes áreas de prurito generalizado, además de la sensación dolorosa de ardor asociada con el uso frecuente de la capsaicina frecuentemente conduce a la interrupción del tratamiento.

El tacrolimús bloquea la diferenciación de los linfocitos tipo TH1 y por lo tanto, suprime la producción de IL-2. Un estudio piloto en un solo centro en 25 pacientes en diálisis crónica con PU mostró que 6 semanas de tratamiento con tacrolimús en pomada (0.03% por 3 semanas y 0.1% por 3 semanas) mostró una reducción significativa de la severidad del PU sin exposición o efectos adversos serios(39). Sin embargo un estudio controlado aleatorizado subsecuente falló en confirmar estos datos. En este último estudio, la reducción en la severidad del prurito fue 70% del valor basal en el grupo de tratamiento y

en el grupo control. Sin embargo la FDA emitió una advertencia en 2006 contra el uso tópico prolongado del tacrolimús en cremas y pomadas, sobre las bases de resultados de estudios animales que mostraron un incremento en el riesgo de tumores malignos de la piel, tras el uso de estos agentes(40).

Tratamiento físico. La fototerapia, especialmente radiación UVB (de longitud de onda 280 – 315 nm) se considera eficaz en paciente con PU. Hipotéticamente la radiación UVB actúa al inactivar las sustancias pruritógenas circulantes, supresión de la liberación de histamina, apoptosis de mastocitos y una atenuada diferenciación de TH1. En un pequeño estudio controlado aleatorizado realizado por *Gilcrest y cols*(41) encontró que 9 de 10 pacientes experimentaron una marcada mejoría en el prurito después de 6 exposiciones de UVB; el efecto benéfico se mantuvo al menos 6 meses. Recientemente otro estudio con UVB mostró ser efectivo en la reducción de la intensidad del PU por más de 6 semanas sin embargo la remisión no fue prolongada(42). Por lo tanto, futuras investigaciones son necesarias para definir el protocolo más apropiado de fototerapia. Así mismo los posibles efectos cancerígenos de la radiación UVB requiere serias consideraciones, particularmente en pacientes con una piel tan clara (fototipo de piel tipo I y II).

Tratamientos sistémicos. Los tratamientos sistémicos que han sido utilizados en el PU incluye: antihistamínicos, agonistas y antagonistas de los receptores de opioides, carbón activado, antagonistas de 5-HT³, gabapentina, inmunomoduladores y eritropoyetina entre otros.

Los antihistamínicos orales han sido tradicionalmente la piedra angular del tratamiento del prurito. Con la excepción de la urticaria, los antihistamínicos tienen poco efecto sobre los trastornos asociados al prurito. Sin embargo clásicamente los antihistamínicos sedantes como la hidroxizina (1^a generación) tienen un efecto benéfico limitado en el manejo del PU resultado predominantemente de su efecto sedante, el cual puede ser de utilidad en pacientes donde el prurito es exacerbado por las noches. Mientras que los antihistamínicos no sedantes como la loratadina, desloratadina, ceterizina y levoceterizina (2^a generación) pueden ser adecuados para manejo del prurito durante el día (43,44, 50).

La naltrexona un antagonista de los receptores opioides μ oral, efectivamente reduce la severidad del PU en un estudio aleatorizado cruzado en pacientes en diálisis(45, 50). Sin

embargo un estudio grande más reciente placebo-control no pudo confirmar una diferencia significativa en la eficacia entre tratamiento con naltrexona y placebo(46). En el 2005 un agonista de receptor opioide κ fue investigado, la nalfurafina fue investigada para el tratamiento del PU en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, placebo-control que incluyo 144 pacientes en diálisis. La intensidad del prurito, escoriaciones y trastornos del sueño fueron significativamente reducidos modestamente en pacientes que recibieron 2 semanas de tratamiento con el compuesto activo y sin exceso de los efectos adversos relaciones con el tratamiento con nalfurafina comparado con placebo(47,50). El tratamiento continuo con nalfurafina por 4 semanas no alivia los síntomas del peor prurito significativamente mayor que el placebo, sugiriendo una posible atenuación en el efecto benéfico del tratamiento con el uso continuo. Dentro de las desventajas del tratamiento con nalfurafina incluye el hecho de que actualmente solo esta disponible en formulación IV, la mejoría de los síntomas es potencialmente incompleta durante el intervalo interdialitico y que su uso es asociado con efectos adversos del sistema nervioso central tales como somnolencia, vértigo, insomnio, cefalea y nausea. En una serie de casos de pacientes sin ERC con prurito, a los que se les manejo con butorfanol intranasal, un agonista de los receptores opioides κ y antagonista de los receptores opioides μ , redujo la severidad del prurito intratable(4).

Ondasertron, un antagonistas selectivo de 5-HT^3 fue usado satisfactoriamente en un pequeño grupo de pacientes en diálisis peritoneal con PU, pero un estudio grande controlado, aleatorizado, subsecuente en pacientes en hemodiálisis no puedo probar la eficacia del ondasertron en el tratamiento del PU(48, 49). Ganisertron otro antagonista selectivo de 5-HT^3 fue efectivo y bien tolerado para el manejo del PU en un pequeño estudio no controlado.

Gabapentina un análogo del acido γ -aminobutírico usado como anticonvulsivante, reduce significativamente la severidad del prurito asociado a la ERC cuando se administra a dosis de 100 a 300 mg después de cada sesión de diálisis. Algunos estudios clínicos aleatorizados han demostrado su efectividad en pacientes con prurito refractario al tratamiento con antihistamínicos (51,52, 55). El mecanismo de acción de la gabapentina no es completamente entendido, se sabe que modula varios sitios de receptores y altera la liberación de dopamina, serotonina y noradrenalina (norepinefrina) probablemente inhibiendo la subunidad $\alpha 2\delta$ voltaje dependiente de los canales de calcio y a su vez incrementando el umbral de excitación neuronal. Esto disminuye el influjo de calcio e

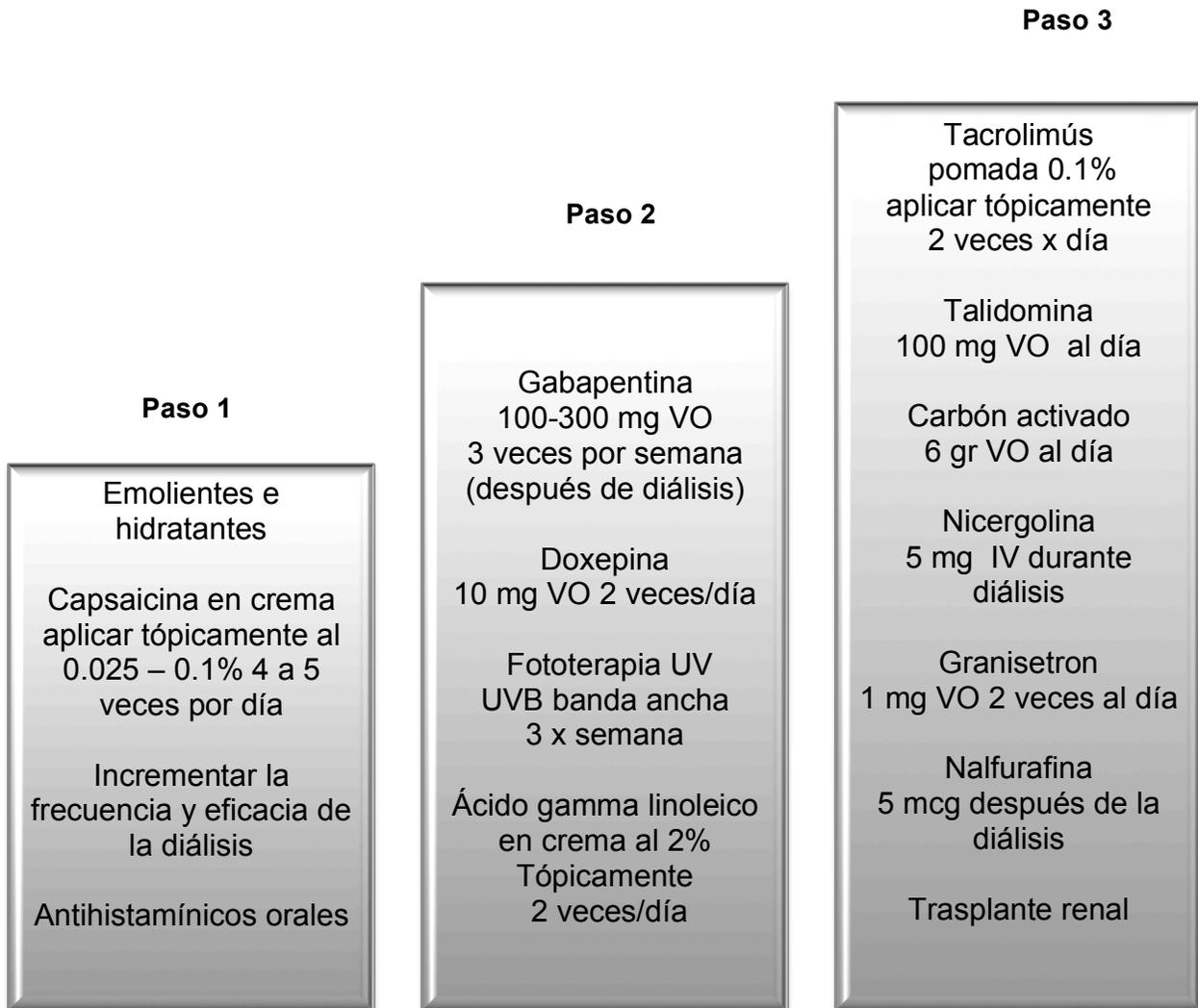
inhibe la liberación presináptica de glutamato y la transmisión sináptica. Así la gabapentina causa estabilización de la sinapsis nerviosa involucrada en la vía aferente del prurito (nociceptores-C, mecanoreceptores y fibras A- δ). La potenciación del ácido γ -aminobutírico, neurotransmisor inhibitorio (GABA) puede jugar un papel mediante la alteración de la actividad de la descarboxilasa de ácido glutámico(53). Así mismo puede estar relacionado con la obstaculización de sensaciones nociceptivas en el cerebro y por lo tanto del prurito. Cabe señalar que la gabapentina es una droga emergente en el tratamiento del prurito braquioradial, una forma crónica de prurito localizado probablemente causado por daño de la raíz nerviosa secundario a enfermedad de la columna cervical (un típico prurito neuropático), por lo que se usa particularmente en formas de prurito neuropático relacionado con trastornos de atrapamiento del nervio. Algunos autores han sugerido que podría ser usado para prurito crónico sin respuesta a otros tratamiento. Se debe prestar atención a los efectos adversos neurotóxicos tales como el mareo, somnolencia, coma por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas de 100 mg, después de cada sesión de hemodiálisis y posteriormente titulada de acuerdo a la respuesta clínica. Otro efecto adverso reportado de gabapentina incluye fatiga y náuseas(1,2,50). Estudios clínicos aleatorizados han demostrado su efectividad en pacientes con prurito refractario al tratamiento con antihistamínicos.

En el 2007 *Naini AE et al* realizaron un estudio controlado doble ciego en 34 pacientes en hemodiálisis a los que se manejaron con gabapentina o placebo durante 4 semanas dos veces por semana a dosis de 400 mg después de cada sesión de hemodiálisis. Se observó una disminución en la escala análoga visual comparado con el grupo placebo, así mismo se reportó que las dosis utilizadas fueron seguras sin producir efectos adversos que hayan ameritado la suspensión del tratamiento(54). Sin embargo hasta el momento existen resultados variables con las mismas dosis utilizadas. *Márquez D. et al* en 2012 reportó el efecto de la gabapentina vs desloratadina en pacientes con PU en hemodiálisis a dosis de 300 mg y 5 mg, 3 veces por semana respectivamente reportando mejor tolerancia al tratamiento con desloratadina vs gabapentina, ya que ésta última reportó un efecto marginal ocasionando sedación excesiva en los pacientes(56). Se requieren estudios controlados aleatorizados más grandes para esclarecer los resultados tan variables con el uso de la gabapentina.

Otros agentes han sido propuestos para el manejo del PU y ensayos aislados se han llevado a cabo, sin estudios controlados aleatorizados grandes confirmatorios. La

impresionante lista de agentes probados incluye: a) talidomida, un inmunomodulador que actúa suprimiendo el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que conduce a supresión de células TH-1 productor de IL-2, pero que tiene un importante efecto sedante y probablemente actúa sobre la neuropatía periférica, se ha reportado en algunos estudios que disminuye el prurito hasta en 80% en pacientes en hemodiálisis, sin embargo se reserva a pacientes con PU resistente a la terapia que no estén en edad reproductiva; b) nicergolina, la cual fue probada en un pequeño estudio aleatorizado con buenos resultados que nunca fueron reconfirmados; c) carbón activado vía oral y neurotrofinas probadas con buenos resultados en estudios no controlados, resolviendo significativamente o por completo el prurito en pacientes en diálisis. Ésta sustancia bien tolerada y barata puede ser considerada en pacientes con terapia resistente al PU; d) eritropoyetina recombinante que aparentemente produce una marcada mejoría en PU con pacientes en hemodiálisis en pequeños estudios aleatorizados sin embargo los resultados no fueron confirmados en estudios posteriores. Así mismo se ha encontrado que la administración de eritropoyetina induce una reducción reversible de las concentraciones de histamina en plasma y una disminución simultánea de la intensidad del prurito (1,2, 50)

ENFOQUES POR ETAPAS PARA EL TRATAMIENTO DEL PRURITO UREMICO



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entre las múltiples alteraciones asociadas con la enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, el prurito es uno de los más comunes con prevalencias reportadas en la literatura que van de 50 a 90 %. Dentro de los factores de riesgo incluidos para la presencia del prurito se encuentran: género masculino, niveles elevados de nitrógeno de urea en sangre, calcio elevado, niveles de fósforo y $\beta 2$ microglobulina elevada. A pesar de los avances en el cuidado de pacientes con ERC, el manejo del prurito sigue siendo uno de los problemas clínicos más desafiantes para el tratamiento por el nefrólogo. Aunque el trasplante renal es el único tratamiento definitivo actual para el manejo del prurito urémico refractario en pacientes con ERC, con frecuencia no es factible o no es inmediatamente posible. Actualmente existen múltiples opciones de tratamiento propuestas para el manejo del prurito, sin embargo el manejo del prurito es un desafío especialmente cuando no se puede identificar una etiología subyacente. Debido al pobre entendimiento de la fisiopatología, el desarrollo de modalidades de tratamiento efectivo para el prurito ha demostrado ser particularmente difícil. Actualmente no existe ninguna terapia universal aceptada para el manejo del prurito urémico por lo que el manejo del prurito debe ser adaptado a cada paciente. Uno de los tratamientos utilizados para el manejo del PU es la gabapentina, un agente antiepiléptico aprobado por la FDA para convulsiones parciales y neuralgia postherpética la cual es bien tolerada, con pocos efectos adversos la cual no requiere monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio clínicos. La gabapentina no tiene interacción con otros medicamentos debido a su farmacocinética. Es importante destacar que la excreción renal de la gabapentina es reducida en pacientes con diálisis y por lo tanto se requiere ajuste de la dosis de acuerdo a la función renal del paciente con titulación lenta ascendente de la dosis para reducir el riesgo de neurotoxicidad inducida por la gabapentina. Existe reporte contradictorios en diferentes estudios clínicos de la eficacia y seguridad del tratamiento con gabapentina para el manejo del PU en pacientes con ERC en hemodiálisis. Hasta la fecha no existen publicaciones de la eficacia ni la seguridad de la gabapentina para el manejo del PU en pacientes en diálisis peritoneal y mucho menos en población mexicana de esta opción terapéutica accesible y fácil de utilizar para el manejo del PU(1,2,7, 50, 53). Por lo cual se plantea el siguiente cuestionamiento:

¿Es la gabapentina efectiva y segura en el tratamiento del prurito de origen urémico en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal, adscritos al servicio de nefrología del Hospital de Concentración Satélite?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica constituye actualmente un problema de salud pública a nivel mundial. La incidencia y prevalencia de la misma han aumentado en las últimas 3 décadas, así como los costos derivados de su tratamiento. Datos epidemiológicos en México obtenidos de un estudio transversal que incluyó 3564 sujetos afiliados al IMSS a los que se les aplicó un cuestionario para evaluar su estado de salud, así como la determinación de muestras de sangre, orina y la determinación de depuración de creatinina, reportó una prevalencia de pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min de 1,142 por millón de habitante (pmh) en tanto que la prevalencia de una depuración de creatinina < 60 ml/min fue de 80, 788 pmh, lo que comprueba la elevada prevalencia de la ERC en nuestro país al igual que en el resto del mundo(58). Por otro lado la evidencia indica que algunos de los trastornos asociados a ERC pueden ser prevenidos o retrasados mediante un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Tal es el caso de las alteraciones de la piel relacionados con la enfermedad renal subyacente o asociados directa o indirectamente con la uremia. Con casi 100% de prevalencia en pacientes en diálisis, los trastornos de la piel son frecuentemente objeto de quejas de los pacientes con ERC, con un considerable efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Dentro de los trastornos de la piel más frecuentes se encuentra el prurito urémico el cual aún se encuentra presente en el 42 a 52% de los adultos con ERC. Estos porcentajes reflejan que el PU es un síntoma clínico importante y un problema de salud en pacientes con ERC. Actualmente la incidencia del prurito asociado a la enfermedad renal crónica ha disminuido debido a la mejora en la tecnología dialítica. Sin embargo el prurito de la enfermedad renal crónica puede llegar a ser severo y refractario al tratamiento. Un reconocimiento temprano de estas alteraciones y el pronto inicio de tratamiento pueden dramáticamente alterar el curso de estos trastornos y mejorar la vida de los pacientes que los presentan(1,2,50).

La fisiopatología del PU es compleja y muchos de los factores urémicos y no urémicos contribuyen a su desarrollo. Se han propuesto varias hipótesis así como mecanismos fisiopatológicos subyacentes que contribuyen al mismo, a través de los cuales se han propuesto varias opciones de tratamiento los cuales han sido probados en múltiples estudios clínicos con resultados variables, sin encontrar hasta el momento un tratamiento que remita la sintomatología por completo. Aunque numerosos medicamentos sistémicos

han sido prescritos para el tratamiento del prurito urémico, actualmente existe cierto porcentaje de pacientes resistentes al tratamiento.

Dentro de los medicamentos más ampliamente utilizados para el manejo del prurito se encuentra la gabapentina, un análogo del ácido γ -aminobutírico usado como anticonvulsivante relacionado estructuralmente con el neurotransmisor GABA pero con mecanismo de acción diferente a otros fármacos que actúan a través de la sinapsis GABAminérgicas, sin embargo hasta la fecha no se ha identificado el sitio de acción. Ha sido utilizado en el tratamiento del dolor neuropático y síndromes pruriginosos como son neuralgia postherpética, neuropatía diabética, neuropatía por VIH y prurito braquioradial. Pequeños estudios aleatorizados han reportado que el uso de la gabapentina después de la hemodiálisis disminuye significativa en el prurito de origen urémico con buen porcentaje de eficacia para el manejo del PU y con un perfil de seguridad amplio para ser usado en este tipo de pacientes(1,2).

Se cree que la eficacia de este tratamiento se basa en la hipótesis neuropática como mecanismo fisiopatológico responsable del prurito urémico. Esto se apoya por el alto porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica secundarios a nefropatía diabética. Este tipo de pacientes cursan con neuropatía en porcentajes mayores de 65% en los cuales se ha encontrado la presencia de disfunción del sistema nervioso periférico. Por lo anterior se sugiere que la actividad del sistema nervioso juega un papel importante en el mecanismo del prurito urémico, atribuyendo a esto la eficacia del tratamiento con gabapentina en el prurito de esta etiología.

Sin embargo a pesar de los múltiples reportes en pacientes en hemodiálisis, existe poca o nula evidencia internacional que confirme el uso de la gabapentina como opción de tratamiento para el manejo de prurito urémico en pacientes con diálisis peritoneal (DP). En México la DP es la primera opción de tratamiento de reemplazo renal en los pacientes con ERC terminal. La mayoría de los estudios publicados han sido realizados en pacientes en hemodiálisis, en muestras pequeñas en periodos cortos de tiempo, sin evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo. Debido a que la gabapentina es una opción de tratamiento bien tolerada, efectiva, accesible para el manejo del PU en la población mexicana, con pocos efectos adversos reportados en poblaciones estudiadas, con una farmacocinética segura y que no requiere un monitoreo rutinario de parámetros de laboratorio, resulta imprescindible conocer la eficacia, seguridad y tolerancia de dicha

opción terapéutica en población mexicana que se encuentra en diálisis peritoneal. Mejorando con ello la calidad de vida de los pacientes afectados por el PU, problema con alta incidencia en pacientes con ERC.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna.

El tratamiento con gabapentina es eficaz y segura para el manejo del prurito urémico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal.

Hipótesis nula.

El tratamiento con gabapentina no es eficaz para el manejo del prurito urémico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Objetivo General:

Determinar la eficacia de la administración de *gabapentina* para el tratamiento del prurito urémico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal.

Objetivos Específicos:

- Determinar la seguridad de la utilización de la gabapentina en el tratamiento del prurito urémico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal.
- Reportar los posibles efectos secundarios de la gabapentina con la dosis ajustada utilizada en el tratamiento del prurito urémico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal.
- Comparar la eficacia y seguridad de la gabapentina vs loratadina para el manejo del prurito urémico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

DISEÑO

- ❖ TIPO DE INTERVENCIÓN.
Experimental.

- ❖ TIPO DE ANÁLISIS
Comparativo (analítico)

- ❖ TEMPORALIDAD
Prospectivo

- ❖ MÉTODO DE OBSERVACIÓN
Longitudinal

- ❖ CEGAMIENTO O NO CEGAMIENTO
Abierto

- ❖ TIPO DE DISEÑO
Ensayo Clínico Aleatorizado

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de Trabajo.

Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal que se atienden en el servicio de nefrología del Hospital de Concentración Satélite, quienes presenten el síntoma de prurito, entre el 1º de junio del 2011 al 30 de junio del 2012.

Población accesible.

Pacientes de nefrología con enfermedad renal crónica terminal en diálisis peritoneal con prurito urémico que acudan al servicio de diálisis en el área nefrología, consulta externa de nefrología, hospitalización medicina interna y consulta externa de nefrología.

Área de trabajo.

Hospital de Concentración ISSEMYM Satélite.

Periodo de tiempo.

Comprendido entre el 1º de junio del 2011 y el 30º de septiembre del 2012.

Diseño.

Ensayo clínico aleatorizado: prospectivo, longitudinal, comparativo, abierto, analítico y experimental.

Criterios de Selección.

Criterios de Inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal quienes presenten prurito.
- Pacientes con edad mayor de 18 años y menor de 70 años.
- Ambos sexos.
- Prurito sin evidencia de cualquier otra enfermedad que pueda explicar la presencia del prurito más que la etiología renal.
- Aparición del prurito en un patrón regular durante un periodo de 3 meses.
- Pacientes que proporcionen su consentimiento informado por escrito.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes que presenten alguna enfermedad dermatológica, hepática o metabólica asociada a la presencia de prurito.
- Pacientes con prurito atribuido a otra causa que no sea secundario a la enfermedad renal crónica.
- Pacientes con antecedente o diagnóstico de enfermedades psiquiátricas o condiciones que interfieran con la capacidad de entender o cumplir con los requerimientos del estudio.
- Pacientes que no cumplan con un tiempo de evolución del prurito mayor de 3 meses.
- Pacientes que se encuentren ya bajo tratamiento con gabapentina por otras condiciones ajenas al prurito como la neuropatía diabética.

Criterios de eliminación.

- Paciente que durante el periodo de tratamiento presenten alguna reacción adversa o secundaria asociado a la ingesta de la gabapentina.
- Pacientes quienes durante el tratamiento fallezcan por alguna otra causa.
- Pacientes que no deseen continuar en el estudio, y que retiren voluntariamente el consentimiento informado.

Estimación del tamaño de muestra.

Se estimó en base a los siguientes criterios: la variable dependiente que fue prurito con escala de medición cualitativa, asumimos un alfa del 5%, una potencia del 80% y una diferencia del tratamiento del prurito entre los dos grupos estudiados del 70%, aplicando la fórmula de diferencia de dos proporciones nos da 20 pacientes por grupo.

Para el cálculo del tamaño de muestra y la aleatorización simple para cada grupo se utilizará el software de programa medcalc versión 9.

Definición operacional de Variables .

Variable Independiente	Variabes Dependiente
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica. • Diálisis Peritoneal. • Edad. • Género. • Tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito urémico

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio	Pacientes >18 años y <70 años cumplidos	Cuantitativa continua	Razón
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Sexo del paciente de acuerdo con diferenciación genital	Cualitativa dicotómica	Nominal Masculino Femenino
Enfermedad Renal Crónica	Disminución de la función renal, expresada por TFG < 60 ml/min/1.73 m ² SC o la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada directamente por alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por marcadores de daño renal	Pacientes con falla renal definida por TFG < 15 ml/min/1.73 m ² SC, en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis mas de 6 meses.	Cualitativa dicotómica.	Nominal SI NO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Diálisis Peritoneal	Técnica de tratamiento sustitutivo que utiliza como membrana de diálisis la membrana peritoneal.	Pacientes que se encuentren en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) o diálisis peritoneal automatizada (DPA) al menos en los últimos 6 meses.	Cualitativa dicotómica	Nominal SI NO
Prurito Urémico	Sensación incómoda que provoca el deseo de rascarse, asociado como complicación de la ERC.	Pacientes con ERC en DP con prurito, sin otra evidencia de enfermedad que pueda explicar el prurito.	Cualitativa dicotómica	Nominal SI NO

Procedimiento.

Una vez aprobado el protocolo de investigación y registrado en la Jefatura de enseñanza del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite, se incluirán el universo de pacientes de acuerdo con los criterios de selección establecidos en el protocolo. Se realizará una aleatorización simple por computadora utilizando el software medcalc, en la sección de aleatorización por grupos, se creará una fila de pacientes(40) y de manera aleatoria o al azar se asignará a cada paciente a un grupo de administración de tratamiento asignando el número 1 al grupo de loratadina (control) y el número 2 al grupo con gabapentina equilibrando 20 pacientes en cada grupo de tratamiento. Los pacientes se incluirán en uno de ambos grupos conforme se vayan diagnosticando e incluyendo al estudio para lo cual se seguirá el orden de aleatorización proporcionado por el software utilizado para dicho fin. Los pacientes asignados al grupo control se les medicará con loratadina tab 10 mg (dosis ajustada a la función renal del paciente), mientras que en el grupo de estudio se les medicará con gabapentina tab 300 mg (dosis ajustada a la función renal del paciente). Ambos medicamentos se indicaran cada 48 hrs los cuales serán ingeridos por las noches 1 hora previa a dormirse. Ambos tratamientos serán administrados durante 9 semanas de forma continua. Una vez diagnosticado el paciente e incluirlo al estudio se le explicarán las características del estudio y se solicitará su consentimiento informado por escrito (Anexo 4). Previo al inicio de la medicación con alguno de los 2 tratamientos, a cada paciente incluido en el estudio se le aplicará una cédula de recolección de datos (Anexo 1) en la que se incluyen datos personales del paciente, comorbilidades asociadas, tiempo de diagnóstico de ERC, etología de la ERC, uso de medicamentos actuales, alergias medicamentosas y se le realizará determinación de exámenes de laboratorio basales en ayuno de: hemoglobina, hematocrito, glucosa, urea, nitrógeno ureico, creatinina, sodio, potasio, cloro, fósforo, calcio y albumina. Así mismo a cada paciente se le aplicará antes de iniciar el tratamiento la escala de prurito 5-D (Anexo 2) por sus iniciales en inglés (duration, degree, direction, disability, distribution) la cual es una escala de evaluación multidireccional validada en pacientes con enfermedad renal crónica, al mismo tiempo se aplicará la escala análoga visual para evaluar la intensidad del prurito (Anexo 2). Una vez iniciado el tratamiento para el manejo del prurito se realizará vigilancia y seguimiento del tratamiento por teléfono a cada uno de los pacientes a las semanas 2, 5 y 9 para evaluar la presencia de efectos adversos así como la tolerancia del tratamiento los cuales serán recolectados en una cédula para registro de efectos adversos (Anexo 3). Si el paciente tolera los efectos adversos se indicará continuar con el tratamiento, de no tolerar dichos

efectos adversos se indicará disminuir la dosis del tratamiento a la mitad y si a pesar de haber disminuido la dosis del mismo continua con intolerancia a los efectos adversos se indicará evaluar la suspensión del mismo. Se efectuará determinación de parathormona (PTH) intacta a todos los pacientes a la semana 5 del tratamiento para descartar que la presencia del prurito sea secundaria a hiperparatiroidismo. Una vez concluidas las 9 semanas de tratamiento se repetirá la aplicación de la escala de prurito 5-D así como la escala análoga visual para evaluar la eficacia de ambos tratamientos y su repercusión en la calidad de vida de los pacientes estudiados. Además de la aplicación de ambas escalas, se realizarán nuevas determinaciones de estudios de laboratorio finales en ayuno de: glucosa, urea, nitrógeno ureico, creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo y se realizará el cálculo del producto calcio-fósforo, dicha información obtenida se recolectará en la cédula de recolección de datos inicial, mismos que serán capturados en una hoja de cálculo electrónica de Excel para finalmente ser analizados.

Análisis Estadístico Planteado.

- La información recolectada se analizará con estadística descriptiva de acuerdo con los métodos convencionales.
- Los resultados de las variables cualitativas se describirán en términos de porcentajes o proporciones. Además la información se resumirá en tablas de frecuencia y se elaborarán gráficas de pastel.
- Los resultados de las variables cuantitativas se describirán en términos de porcentajes o proporciones, promedio y desviación estándar. La información se resumirá en tablas de frecuencia y se representará visualmente en gráficas.
- Para analizar las diferencias en el promedio de la edad, tiempo de diagnóstico de ERC, intensidad del prurito según la escala análoga visual basal y final así como los exámenes de laboratorio basales y finales se utilizará la t de Student para grupos independientes si hay distribución normal.
- Para evaluar el impacto del tratamiento en relación a la duración, intensidad, dirección y sueño se considerará efectivo o con respuesta positiva al tratamiento si existe una reducción de 2 puntos en la escala intervalar utilizada que va de 1 a 5 (para hacer referencia a la intensidad de la variable estudiada). Para comparar la efectividad entre ambos grupos se utilizará la chi cuadrada (X^2)
- Para evaluar la eficacia del tratamiento en ambos grupos, se considerará efectivo o con respuesta positiva al tratamiento si existe una reducción del 50 % en la escala análoga visual. Para comparar la efectividad en los dos grupos se utilizará la chi cuadrada (X^2).
- Para comparar los efectos adversos y suspensión del tratamiento entre ambos grupos se utilizará la prueba exacta de Fisher para valorar si existe diferencia estadística entre ambos grupos.
- El análisis del estudio se hará con análisis por intención a tratar.
- Valores de $P < 0.05$ serán consideradas como estadísticamente significativos.
- Para el análisis de los datos, se utilizarán los programas de estadística medcalc (versión9), Biostat Calculator para IOS (versión 1.3.1) y Excel.

Implicaciones Éticas.

El presente trabajo de investigación se encuentra autorizado por las autoridades correspondientes del hospital tomando en cuenta los beneficios aportados con la realización del mismo así como los riesgos existentes.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado (Anexo III).

Recursos Humanos.

M.C. Samuel Zenteno Torres. Médico residente de 4to año de la especialidad de Medicina Interna.

Médicos adscritos al servicio de Nefrología de ambos turnos del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

Recursos Financieros.

La realización del estudio será financiado por el Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite y por el médico responsable del mismo (M.C Samuel Zenteno Torres). El instituto proporcionará los recursos farmacológicos disponibles necesarios para el mismo (gabapentina y loratadina), así como los estudios de laboratorio disponibles en esta unidad para la determinación de hemoglobina, hematocrito, glucosa plasmática en ayuno, urea, nitrógeno ureico, creatinina, albumina, sodio, potasio, cloro, fósforo y calcio. El responsable del estudio proporcionará el equipo de papelería necesario para la impresión de el consentimiento informado y las escalas utilizadas para la evaluación del prurito.

La determinación de PTH se realizará con apoyo de la Fundación Mexicana del Riñón A.C, se incluirá a los pacientes al programa de apoyo al diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a ERC. Para incluir a los pacientes a dicho programa se proporcionará una tarjeta intransferible para determinación de PTH, calcio, fósforo y producto calcio – fósforo, dichas tarjetas serán proporcionadas por representantes médicos de AMGEN laboratorios.

Sin costo alguno para los pacientes ya que forma parte del protocolo de atención y manejo que se brinda a los pacientes con ERC inscritos en el programa DP del hospital.

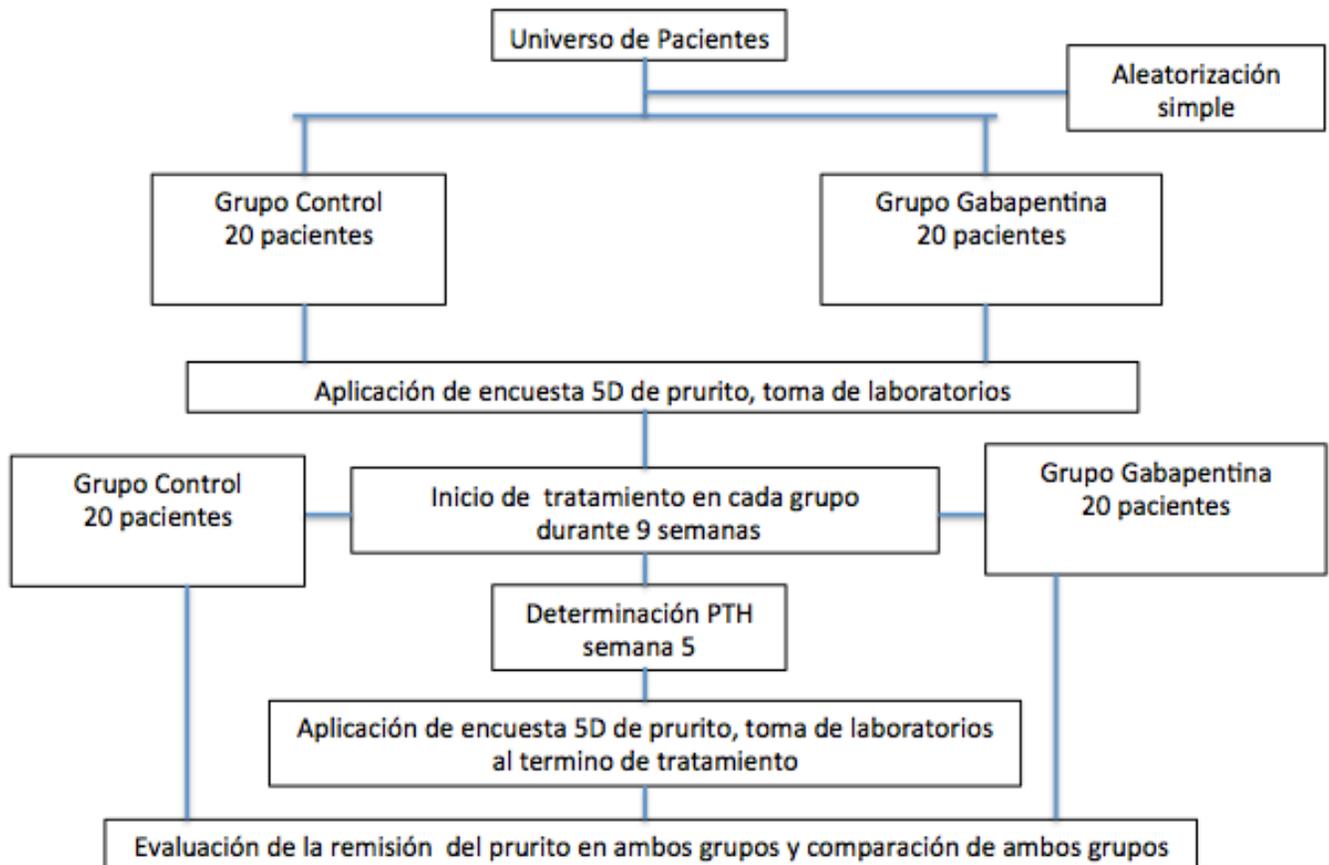
Recursos Materiales.

-Servicio de Nefrología del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

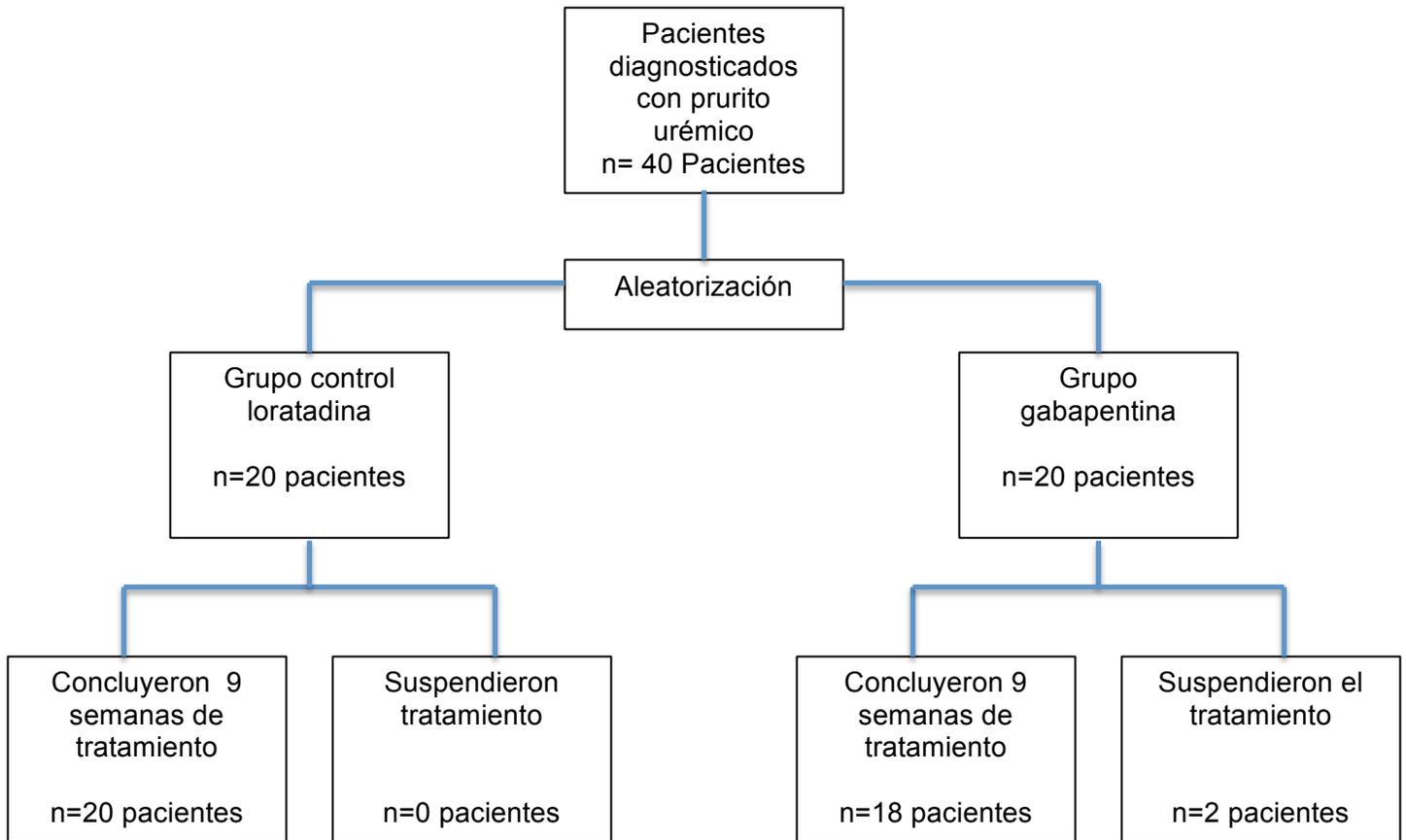
-Consultorio de Nefrología del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

-Papelería: pluma, negra, pluma azul y/o roja, hojas, clips.

REPRESENTACION GRAFICA



RESULTADOS



RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 40 pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal con la presencia de prurito de etiología urémica, que contaban con los criterios de inclusión y firmaron autorizaron para participar en el estudio. Se asignaron 20 pacientes al grupo con gabapentina y 20 pacientes al grupo con loratadina (control) los cuales fueron asignados a cada grupo conforme fueron diagnosticados y asignados a cada grupo de acuerdo a la aleatorización simple realizada previamente.

De los 40 pacientes incluidos al inicio del estudio, 38 pacientes concluyeron las 9 semanas de tratamiento, 2 de ellos suspendieron el tratamiento por no presentar mejoría en el prurito. En el grupo control (loratadina) se encontró una edad promedio de 48.5 ± 14.6 , mientras que en el grupo de gabapentina se encontró una edad promedio de 56.75 ± 12.4 sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos ($P = >0.05$). De los 20 pacientes del grupo de loratadina 70 % (14 pacientes) eran del sexo masculino y 30 % (6 pacientes) del sexo femenino, mientras que en grupo de gabapentina 85% (17 pacientes) eran del sexo masculino y 15% (3 pacientes) del sexo femenino. Los años promedio de ERC para el grupo control fue de 4.55 ± 2.3 años y para el grupo con gabapentina de 4.35 ± 3.19 sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos ($P=>0.05$).

En cuanto a las etiologías subyacentes responsables de la ERC en etapa terminal se encontró en el grupo control que 50% (10 pacientes) eran secundarios a DM tipo 2; 15% (3 pacientes) secundaria a hipoplasia renal; 10% (2 pacientes) secundaria a litiasis renal; 5% (1 paciente) secundaria a hipertensión arterial y 20 % (4 pacientes) de los pacientes desconocían la etiología de la ERC. En el grupo con gabapentina se encontró que el 60% (12 pacientes) era secundario a DM tipo 2; 10% (2 pacientes) secundarios a hipertensión arterial; 5%(1 paciente) secundario a hipoplasia renal; 5% (1 paciente) secundario a litiasis renal; 5 %(1 paciente) secundario a glomerulonefritis; 5% (1 paciente) secundario a poliquistosis renal y 10% (2 pacientes) de los pacientes desconocían la etiología de la ERC. **Tabla 1.**

Los exámenes de laboratorio basales en ambos grupos fueron los siguientes: hemoglobina en grupo control 10.64 ± 2.1 g/dl, grupo con gabapentina 10.45 ± 2.0 g/dl sin diferencia estadística entre ambos grupos ($P=>0.05$); hematocrito grupo control

32.72±6.58, hematocrito grupo con gabapentina 31.86±5.88 sin diferencia estadística entre ambos grupos ($P > 0.05$); glucosa grupo control 117.65±32.1 mg/dl, glucosa grupo gabapentina 141.8±66.1 mg/dl sin diferencia estadística entre ambos grupos ($P > 0.05$); urea grupo control 118.26±52.45 mg/dl, grupo con gabapentina 121.31±41.25 mg/dl sin diferencia estadística entre ambos; BUN grupo control 57.6±21.5 mg/dl, grupo con gabapentina de 56.6±19.1 mg/dl sin diferencia estadística entre ambos grupos ($P = > 0.05$); creatinina grupo control 11.74±4.73 mg/dl, grupo con gabapentina 11.07±3.50 mg/dl sin encontrar diferencia estadística entre ambos grupos ($P > 0.05$); sodio en grupo control 138.95±3.11 meq/L, grupo con gabapentina 140.35±7.72 meq/L sin diferencia estadística entre ambos grupos ($P > 0.05$); potasio en grupo control de 4.43 meq/L, grupo con gabapentina 4.48±0.79 meq/L sin diferencia estadística entre ambos grupos ($P = > 0.05$); albumina en grupo control 3.56±0.94 g/dl, grupo con gabapentina de 3.04±0.88 g/dl sin diferencia estadística entre ambos grupos ($P > 0.05$). Con respecto a la intensidad del prurito evaluada con la escala análoga visual al inicio del tratamiento se encontró en el grupo control un promedio de intensidad de 6.95±1.2 y en el grupo de gabapentina un promedio de intensidad de 8.5±0.9, encontrando diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($P < 0.0005$) con una mayor intensidad del prurito en el grupo de gabapentina. **Tabla 1.** Así mismo al evaluar la intensidad del prurito con la escala análoga visual al final de tratamiento se encontró en el grupo control un promedio de intensidad de 3.4±1.42 y en el grupo de gabapentina un promedio de intensidad de 2.25±1.58 encontrando diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($P = 0.020$) con mayor intensidad del prurito en el grupo con loratadina y una mayor disminución de la intensidad del prurito en el grupo con gabapentina. **Tabla 4.**

Tabla 1.
Características demográficas y de laboratorio basales en ambos grupos

Variables	Grupo Control n=20	Grupo Gabapentina n=20	P
Edad	48.5±14.6	56.75±12.4	NS
Sexo			
Masculino	14(70%)	17(85%)	--
Femenino	6(30%)	3(15%)	
ERC (años)	4.55±2.3	4.35±3.19	NS
Etiología			--
DM2	10(50%)	12(60%)	
HAS	1(5%)	2(10%)	
Hipoplasia	3(15%)	1(5%)	
Litiasis	2(10%)	1(5%)	
Desconocida	4(20%)	2(10%)	
GMN	--	1(5%)	
Poliquistosis	--	1(5%)	
Prurito (EAV)	6.95±1.2	8.5±0.9	<0.0005
Hb (g/dl)	10.64±2.1	10.45±2.0	NS
Htto	32.72±6.58	31.86±5.88	NS
Glucosa(mg/dl)	117.65±32.1	141.8±66.1	NS
Urea (mg/dl)	118.26±52.45	121.31±41.25	NS
BUN (mg/dl)	57.6±21.5	56.6±19.1	NS
Creatinina (mg/dl)	11.74±4.73	11.07±3.50	NS
Sodio (meq/L)	138.95±3.11	140.35±7.72	NS
Potasio (meq/L)	4.43±1.06	4.48±0.79	NS
Albumina (g/dl)	3.56±0.94	3.04±0.88	NS

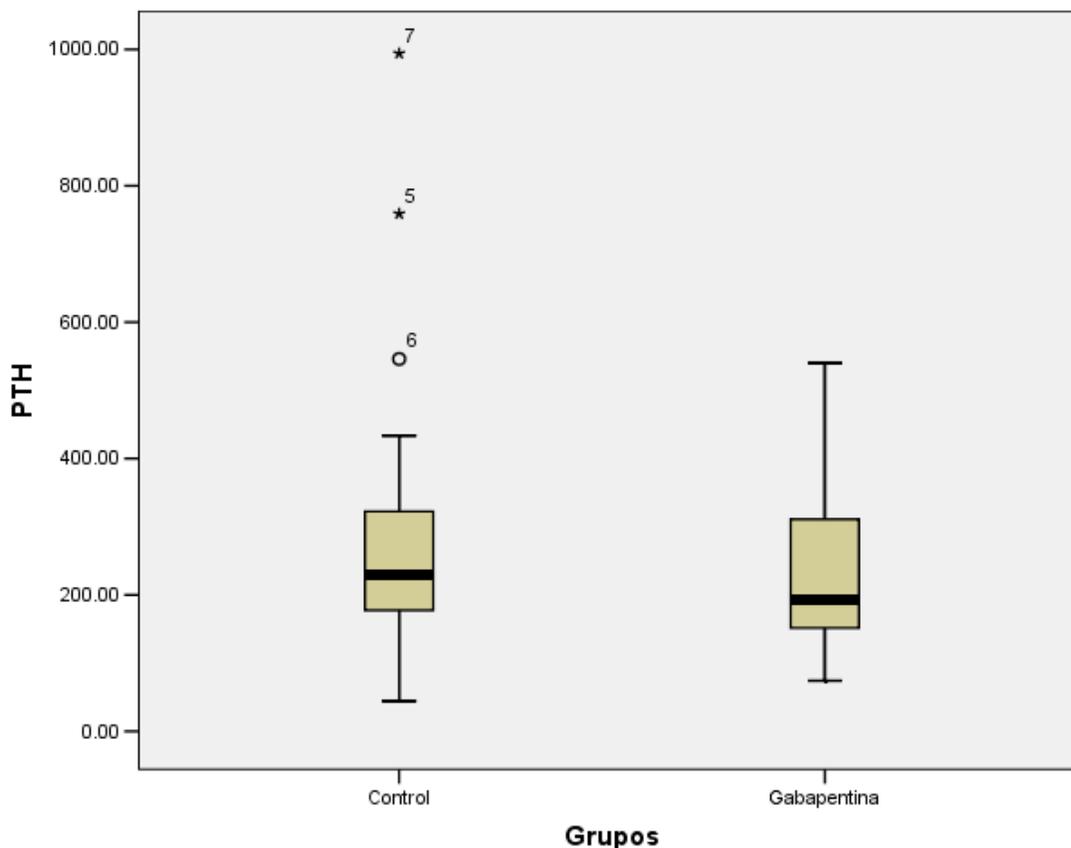
Se encontró con respecto al calcio en grupo control de 8.2±1.2 mg/dl, grupo con gabapentina de 8.6 mg/dl±0.82 sin diferencia estadística entre ambos grupos (P>0.05); fósforo en grupo control 5.8±1.9 mg/dl, grupo con gabapentina de 5.6±2.2 mg/dl sin diferencia estadística entre ambos grupos (P=>0.05); producto calcio - fósforo en grupo control de 48±18 mg/dl², grupo con gabapentina de 46±15 mg/dl² sin diferencia estadística entre ambos grupos (P=>0.05). Con respecto a la PTH intacta se realizó la determinación de la misma para evitar sesgos, para la comparación entre ambos grupos se excluyeron en cada grupo los valores extremos, con la finalidad de evitar que estos

valores alterarán los valores promedios en cada grupo, encontrando en el grupo control una PTH intacta de 300±231 pg/dl y grupo con gabapentina de 240±132 pg/dl, sin encontrar diferencia estadística significativa entre ambos grupos (P >0.05). **Tabla 2 y Figura 1.**

Tabla 2.
Concentraciones de Calcio, Fósforo, Calcio-Fósforo y PTH
basales en ambos grupos

Variables	Grupo Control n=20	Grupo Gabapentina n=20	P
Calcio (mg/dl)	8.2±1.2	8.6±0.82	NS
Fósforo (mg/dl)	5.8±1.9	5.6±2.2	NS
Calcio-Fósforo (mg/dl ²)	48±18	46±15	NS
PTH intacta (pg/dl)	300±231	240±132	NS

Figura 1
Concentraciones de PTH intacta en suero en ambos grupos



Con respecto a las determinaciones de laboratorio realizadas a las 9 semanas de tratamiento se encontró: glucosa en grupo control 116.95±42.87 mg/dl, grupo con gabapentina 153.55±68.24 mg/dl encontrando diferencia estadística significativa en el promedio de dichas determinaciones (P= 0.049) con promedio de glucosas mayores en el grupo con gabapentina; urea en grupo control 124.22±40.52 mg/dl, grupo con gabapentina 124.44±48.29 mg/dl sin diferencia estadística entre ambos grupos (P>0.05); BUN grupo control 58.05±18.94 mg/dl, grupo con gabapentina 58.15±22.56 mg/dl sin diferencia estadística entre ambos grupos (P=>0.05); creatinina grupo control 11.79±3.94 mg/dl, grupo con gabapentina 10.8±3.73 mg/dl sin diferencia estadística entre ambos grupos (P >0.05); sodio grupo control 139.7±4.99 meq/L, grupo con gabapentina 138.3±4.29 meq/L sin diferencia estadística entre ambos grupos (P >0.05); potasio grupo control 4.52±0.63 meq/L, grupo con gabapentina 4.62±1.19 meq/L sin diferencia estadística entre ambos grupos (P=>0.05); calcio grupo control 8.9±1.3 mg/dl, grupo con gabapentina 8.7±1.2 mg/dl sin diferencia estadística entre ambos grupos y fósforo en grupo control 5.38±1.71 mg/dl, grupo con gabapentina de 5.29±1.62 mg/dl sin diferencia estadística entre ambos grupos. **Tabla 3.**

Tabla 3
Laboratorios a las 9 semanas de tratamiento

Variables	Grupo Control n=20	Grupo Gabapentina n=20	P
Glucosa(mg/dl)	116.95±42.87	153.55±68.24	0.049
Urea (mg/dl)	124.22±40.52	124.44±48.29	NS
BUN (mg/dl)	58.05±18.94	58.15±22.56	NS
Creatinina (mg/dl)	11.79±3.94	10.8±3.73	NS
Sodio (meq/L)	139.7±4.99	138.3±4.29	NS
Potasio (meq/L)	4.52±0.63	4.62±1.19	NS
Calcio (mg/dl)	8.9±1.3	8.7±1.2	NS
Fósforo(mg/dl)	5.38±1.71	5.29±1.62	NS

Para evaluar la efectividad de ambos tratamientos se consideró efectivo si hubo disminución del 50% en la escala análoga visual entre ambas evaluaciones realizadas. Se compararon ambos grupos encontrando en el grupo control 11 pacientes con efectividad al tratamiento, 9 pacientes sin efectividad del tratamiento y en el grupo con gabapentina 18 pacientes con efectividad al tratamiento, 2 pacientes sin efectividad del tratamiento, al realizar el análisis estadístico entre ambos grupos se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos ($P < 0.0336$) con mayor efectividad al tratamiento en el grupo con gabapentina.

Tabla 4
Comparación de reducción del prurito en ambos grupos

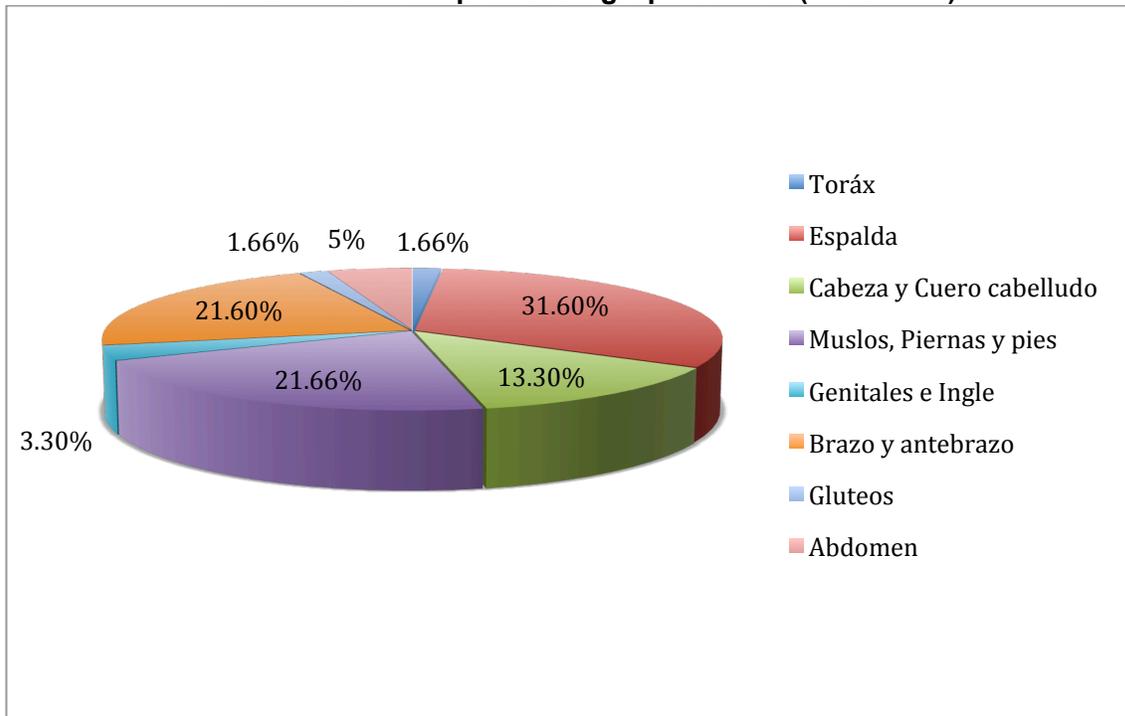
Variables	Grupo Control n=20	Grupo Gabapentina n=20	P
EAV Basal	6.95±1.27	8.5±0.94	<0.0005
EAV Final	3.4±1.42	2.25±1.58	0.020

Para evaluar las diferentes características del prurito utilizadas en la escala de prurito 5D se consideró efectivo el tratamiento si se encontraba una reducción de 2 puntos de la escala utilizada encontrando:

- **Duración.** Se encontró en el grupo control a 7 pacientes con disminución de la duración, 13 pacientes sin disminución de la duración, en el grupo con gabapentina 15 pacientes con disminución de la duración, 5 pacientes sin disminución de la duración encontrando en el análisis estadístico una diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($P=0.025$) con mayor disminución en la duración en el grupo con gabapentina.
- **Intensidad.** Se encontró en el grupo control a 9 pacientes con disminución de la intensidad, 11 pacientes sin disminución de la intensidad, en el grupo con gabapentina 18 pacientes con disminución de la intensidad, 2 pacientes sin disminución de la intensidad encontrando en el análisis estadístico una diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($P=0.006$) con mayor disminución de la intensidad en el grupo con gabapentina.

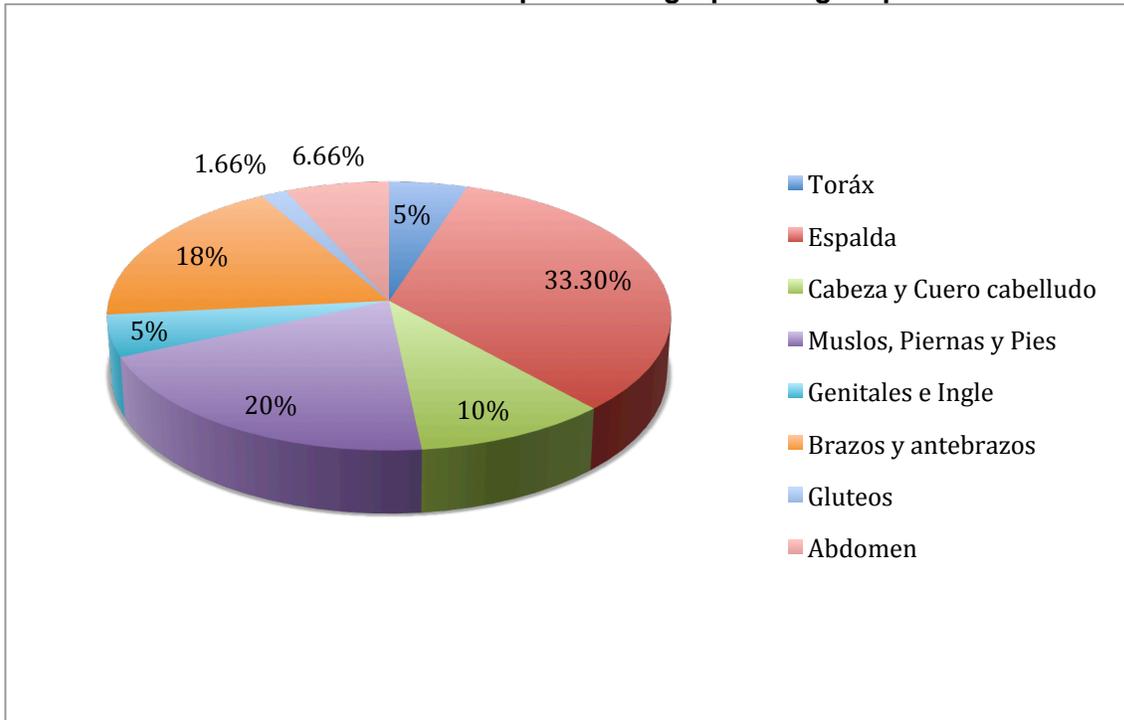
- **Dirección.** Se encontró en el grupo control a 14 pacientes con tendencia a la mejoría del prurito en las 2 semanas previas, 6 pacientes sin modificaciones del prurito en las 2 semanas previas, en el grupo con gabapentina se encontró a 14 pacientes con tendencia a la mejoría del prurito en las 2 semanas previas, 6 pacientes sin modificaciones del prurito en las 2 semanas previas, sin encontrar diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($P=1.000$).
- **Discapacidad.** Con respecto a la discapacidad producida por el prurito únicamente se evaluó el impacto del prurito en el sueño ya que no fue posible evaluar su impacto en las actividades sociales, actividades del hogar y en actividades laborales debido a que una gran parte de los pacientes son jubilados con poco interés por las actividades sociales. Con respecto a su impacto en el sueño se encontró en el grupo control 5 pacientes con mejoría para conciliar el sueño, 15 pacientes sin cambios en la discapacidad producida por el prurito en el sueño. En el grupo con gabapentina se encontró 10 pacientes con mejoría para conciliar el sueño, 10 pacientes sin cambios en la discapacidad producida por el prurito en el sueño. Al realizar el análisis estadístico entre ambos grupos no se encontró diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($P=0.191$).
- **Distribución.** En cuanto a la distribución corporal del prurito se encontró en el grupo control : 31% (19 pacientes) espalda; 21.66% (13 pacientes) en muslos, piernas y pies; 21.60% (13 pacientes) en brazos y antebrazos; 13.3% (8 pacientes) en cabeza y cuero cabelludo; 5% (3 pacientes) en abdomen; 3.30% (2 pacientes) en genitales e ingle; 1.66% (1 paciente) en tórax y 1.66% (1 paciente) en glúteos. **Figura 2.**

Figura2
Distribución del prurito en grupo control (loratadina)



- Distribución.** En cuanto a la distribución corporal del prurito en el grupo con gabapentina encontramos: 33.3%(20 pacientes) en espalda; 20% (12 pacientes) en muslos, piernas y pies; 18%(11 pacientes) en brazos y antebrazos; 10% (6 pacientes) en cabeza y cuero cabelludo; 6.66% (4 pacientes) en abdomen; 5% (3 pacientes) en tórax; 5% (3 pacientes) en genitales e ingle y 1.66%(1 paciente) en glúteos. **Figura 3.**

Figura 3
Distribución del prurito en grupo con gabapentina



Al evaluar la presencia de efectos adversos no se reportaron efectos adversos en el grupo control (loratadina) mientras que en el grupo con gabapentina se encontró: 2 pacientes con mareo, 1 con vomito, dichos síntomas referidos como ocasional y de intensidad leve a moderada con disminución de la intensidad a los 5 a 10 días posteriores de haber iniciado el tratamiento, al comparar la presencia de estos 2 efectos adversos (seguridad) no se encontró diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($P \geq 0.05$).

También se reportó en el grupo con gabapentina la presencia de sueño y somnolencia en 8 pacientes de los cuales 6 tenían síntomas tolerables sin suspensión ni modificaciones del tratamiento y 2 pacientes disminuyeron la dosis a la mitad (150 mg) por la presencia de sueño y somnolencia importantes. Al comparar dichos resultados se encontró una diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($P < 0.05$) con predominio de sueño y somnolencia en el grupo con gabapentina. **Tabla 5.**

Tabla 5
Efectos adversos en ambos grupos

Variables	Grupo Control n=20	Grupo Gabapentina n=20	P
Mareo	0	2	>0.05
Nauseas	0	1	>0.05
Sueño/Somnolencia	0	8	<0.05
-Tolera	--	6	
-Disminución de dosis a 150 mg	--	2	

Con respecto a la suspensión del tratamiento, en el grupo control, ninguno de los pacientes suspendió el tratamiento por ninguna causa, en el grupo con gabapentina se reportaron 2 pacientes con suspensión del tratamiento por no observar cambios en la intensidad del prurito. Al comparar ambos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($P > 0.05$).

DISCUSIÓN.

El prurito es un síntoma común entre los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal con prevalencia del 42 al 52%, con impacto significativo en la calidad de vida para el cual se han utilizado múltiples opciones de tratamiento, sin embargo la fisiopatología del prurito urémico es desconocida por lo que limita el uso de un tratamiento completamente efectivo. Se han propuesto múltiples hipótesis fisiopatológicas dentro de la cual se encuentra la hipótesis neuropática la cual justifica el enfoque terapéutico del tratamiento con gabapentina para el manejo del prurito de origen urémico. La neuropatía frecuentemente se encuentra presente en $\geq 65\%$ de pacientes con ERC en etapa terminal exhibiendo una disfunción del sistema nervioso periférico. Se ha sugerido que la actividad del sistema nervioso juega un rol importante en el mecanismo del prurito urémico. Debido a que la fisiopatología es pobremente entendida, el tratamiento del prurito urémico continua siendo principalmente empírico. Las terapias usadas generalmente son eficientes pero insuficientemente, debido a la falta de proveer alivio adecuado y duradero(5,51).

La gabapentina es un agente antiepiléptico aprobado por la FDA para el tratamiento de las convulsiones parciales y neuralgia postherpética. Es bien tolerado con pocos efectos reportados y no necesita monitoreo rutinario de parámetros de laboratorio, además no tiene interacción con otros medicamentos debido a su farmacocinética. *Winhoven y cols* (59) reportaron que la gabapentina mejora con buen éxito los síntomas del prurito braquioradial, otra forma de prurito neuropático, éste y otros reportes sugieren que la gabapentina puede tener un rol en controlar los síntomas de prurito neuropático. Estudios clínicos posteriores han evaluado la eficacia del tratamiento con gabapentina comparado con placebo para el manejo del prurito de origen urémico en pacientes con ERC en hemodiálisis utilizando dosis de gabapentina de 100 a 400 mg 2 a 3 veces por semana posterior a su sesión de hemodiálisis, dependiendo del estudio, con un periodo de tratamiento de 4 semanas aproximadamente, encontrando reducción del prurito en la escala análoga visual con una diferencia significativa de dicho tratamiento comparado con placebo. En dichos estudios se ha reportado que el uso de la gabapentina es seguro y efectivo para el tratamiento del prurito de origen urémico en pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis (51, 52, 54, 55).

En el 2012 *Marquez Diego y Cols* (56) publicaron un estudio clínico prospectivo cruzado con 22 pacientes con ERC en hemodiálisis en el que se comparó la eficacia y la

presencia de efectos adversos del tratamiento con gabapentina 300 mg vs desloratadina 5 mg tres veces por semana durante 3 semanas posterior al cual se realizó el cambio del tratamiento durante otras 3 semanas dejando una semana sin tratamiento (periodo de lavado) reportando eficacia del uso de gabapentina y desloratadina para el manejo del prurito urémico con una efectividad discretamente superior a la desloratadina para el manejo del prurito, ya que el perfil de efectos adversos desfavorables de la gabapentina limita su uso como primera línea de tratamiento.

El presente estudio comparó 2 opciones de tratamiento para el manejo de prurito urémico en pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal. Todos los estudios publicados en la bibliografía mundial(51,52,54,55,56) se han realizado en paciente con prurito urémico en tratamiento con hemodiálisis, sin embargo no existe hasta el momento estudios que evalúen la efectividad y seguridad de la gabapentina en el prurito de origen urémico en pacientes con ERC en diálisis peritoneal. En México la diálisis peritoneal es el tratamiento estándar y principal opción de tratamiento para el manejo de la ERC en estadio terminal que requieren tratamiento sustitutivo de la función renal en la mayoría de los hospitales del sector salud. El conocer la eficacia y la seguridad de dicho tratamiento en pacientes en diálisis peritoneal permitirá evaluar el uso de esta opción de tratamiento. Así mismo a pesar de que ya se han publicado estudios que evalúan la eficacia y seguridad de los antihistamínicos como opción de tratamiento, existen pocos ensayos clínicos que comparan la gabapentina vs antihistamínicos. La loratadina es un antihistamínico antagonista selectivo de los receptores H-1 periféricos de acción prolongada con poca actividad sedante debido a su poca penetración en el SNC. Considerando la presencia de somnolencia como principal efecto adversos de ambos tratamientos se consideró usar ambos medicamentos por las noches de forma que la presencia de dicho efecto adverso (en caso de presentarse) puede tener un efecto positivo en la calidad de vida, en el sueño y disminuir la posibilidad de suspensión del tratamiento

En nuestro estudio la edad promedio de la población estudiada fue de 52.6 ± 14.02 sin diferencia estadística entre ambos grupos, en los estudios publicados y comentados (51,52,54,55,56) las edades promedios que reportan se encuentran en promedio de 54 a 58 años, muy similares a las encontradas en nuestra población. En nuestro estudio se encontró predominio de población masculina (77.5%) vs (22.5%) población femenina con un promedio de diagnóstico de ERC de 4.45 años y con un promedio en años de diálisis

peritoneal de 3.54 años muy similar a la reportada por *Gunal y cols*(51) de 3.5 años y por debajo de los reportados por *Razeghi* (55) y *Márquez* (56) en población en hemodiálisis quizás debido al mayor tiempo de supervivencia de los pacientes en hemodiálisis. La principal condición subyacentes que condujo a la ERC terminal fue la diabetes mellitus en 55% de los casos (22 pacientes) del total de paciente, de los cuales 12 pacientes (60%) se encontraban en el grupo con gabapentina, valores por arriba de los reportados por *Razeghi et al* (55) con 36 % de los pacientes con diabetes mellitus como causa de ERC terminal. Lo anterior apoya la relación de la hipótesis neuropática como causa fisiopatológica del prurito de origen urémico así como la respuesta al tratamiento con gabapentina. No se encontraron diferencias significativas en los estudios de laboratorios basales que pudieran haber modificado los resultados obtenidos. Con respecto a los estudios de laboratorios finales tampoco se encontró diferencia significativa, excepto en la glucosa en donde se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos ($P=0.049$) con hiperglucemias en grupo con gabapentina sin embargo esta hiperglucemia puede ser secundaria al uso de soluciones dializantes.

Con respecto a la intensidad del prurito en la EAV, en nuestro estudio se encontró un promedio de 7.72 en la población general mientras que separados por grupos encontramos un promedio en el grupo control de 6.95 ± 1.2 con una reducción a 3.4 ± 1.42 al final del tratamiento y en el grupo de gabapentina de 8.5 ± 0.9 , con una reducción a 2.25 ± 1.58 al final del tratamiento. Comparado con los datos reportados por *Gunal et al* (51) se reporta un promedio en la EAV basal de 8.4 ± 0.94 muy similar a la reportada por el grupo con gabapentina con una reducción al término del tratamiento con gabapentina de 1.2 ± 1.8 , resultados por debajo a los encontrados en nuestro estudio, sin embargo con diferencia significativa. Al comparar la eficacia del tratamiento con gabapentina vs loratadina, se reportó una mayor proporción de pacientes con respuesta favorable al tratamiento con gabapentina con diferencia estadísticamente significativa para este grupo ($P=0.0336$).

Al evaluar y comparar los diferentes parámetros utilizados en la encuesta de prurito 5D encontramos: en la intensidad del prurito encontramos una mayor proporción de pacientes con disminución en la intensidad en el grupo tratado con gabapentina con diferencia estadísticamente significativa ($P=0.006$), en la duración del prurito encontramos una mayor proporción de pacientes con disminución en la duración en el grupo tratado con gabapentina con diferencia estadísticamente significativa ($P=0.025$). Lo anterior

reflejó que el tratamiento con gabapentina no sólo disminuye la intensidad de los síntomas sino también disminuye la frecuencia de la misma, parámetro que no puede ser evaluado con la EAV.

Con respecto a su impacto del tratamiento en la mejoría de diferentes actividades como el sueño, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($P=0.191$) quizás debido a que una gran parte de los pacientes no contaba con alteraciones significativa en el sueño a nivel basal. En cuanto al impacto del tratamiento en actividades sociales, ocio, tareas del hogar, escuela y trabajo no fue posible dicha evaluación ya que gran parte de nuestra población en estudio se encontraba en edad de jubilación por lo que no realizan las actividades antes comentadas. En cuanto a la distribución corporal del prurito se encontró que el principal sitio afectado en ambos grupos fue la espalda afectando a una tercera parte de los casos en cada grupo, seguido de extremidades inferiores. Lo anterior nos delimita las áreas principalmente afectadas y en las cuales se puede utilizar como tratamiento concomitante alguno de los diferentes tratamiento tópicos utilizados para la mejoría del problema.

La seguridad en el estudio, es decir, los efectos adversos observados en el grupo con gabapentina fue la somnolencia (y/o sueño) como el principal síntoma reportado en los paciente en tratamiento con gabapentina, reportado en 40 % de los casos (8 de los pacientes), de los cuales 6 toleraron dicha sintomatología sin suspensión ni modificación del tratamiento y 2 de ellos con disminución de la dosis a 150 mg. En el grupo con loratadina no se reportaron efectos adversos en ninguno de los pacientes con este tratamiento. Al comparar dichos resultados se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P <0.05$) entre ambos grupos con mayor seguridad en los pacientes en tratamiento con loratadina. Otros síntomas reportados en el grupo con gabapentina fueron: mareo en 2 pacientes, náuseas en 1 paciente ambos reportados de forma ocasional, de intensidad leve a moderada los cuales fueron bien tolerados por disminución de los mismos en los 5 a 10 días posteriores al inicio del tratamiento sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($P >0.05$) al compararlo con el grupo con loratadina. Por otro lado con respecto a la suspensión del tratamiento, sólo 2 pacientes en el grupo con gabapentina decidieron suspender el tratamiento por no presentar mejoría del prurito con dicho tratamiento.

Los resultados encontrados con respecto a la presencia de efectos adversos fueron muy similares a los resultados encontrados por *Márquez et al* (56) en donde se reporta la

presencia somnolencia en el 47% de los casos (9 pacientes), comparados con el 40 % encontrado en nuestro estudio. Cabe mencionar que el principal síntoma reportado en otros estudios fue la somnolencia aunque con frecuencias variables muy probablemente debido a las diferentes dosis utilizada en cada uno de los estudios. Así mismo la presencia de una frecuencia mayor de efectos adversos en nuestro estudio comparado con la literatura mundial, puede estar en relación al tipo de modalidad dialítica utilizada por nuestros pacientes (diálisis peritoneal) y que pudiera alterar la farmacocinética de la gabapentina en este tipo de pacientes, lo anterior puede ser apoyado por la eficacia de la gabapentina a dosis menores (150 mg) a las propuestas en el estudio.

El presente estudio demostró que el uso de la gabapentina como tratamiento para el prurito de origen urémico, es un tratamiento efectivo comparado con loratadina (tratamiento de primera elección) para reducir la intensidad y la duración de dicho síntoma, frecuente y molesto en los pacientes con ERC terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal. Así mismo se encontró que es una opción de tratamiento efectiva comparado vs loratadina, así mismo segura ya que ninguno de los pacientes suspendió dicho tratamiento por la presencia de efectos adversos, con buena tolerancia de los mismos. Sin embargo se requieren nuevos estudios en pacientes en diálisis peritoneal para evaluar la dosis optima a la cual el tratamiento es efectivo y seguro.

CONCLUSIONES

1. El uso de gabapentina para el manejo del prurito urémico en pacientes con ERC en diálisis peritoneal es efectiva a dosis de 300 mg cada tercer día.
2. El uso de la gabapentina es más efectivo para el manejo del prurito urémico comparado con loratadina (primera opción de tratamiento) en pacientes con ERC en diálisis peritoneal.
3. La presencia de efectos adversos fue mayor en el grupo con gabapentina con diferencia estadísticamente significativa al compararlo con loratadina sin embargo con buena tolerancia de los síntomas sin ameritar en ningún caso suspensión de dicho tratamiento.
4. La presencia de efectos adversos desfavorables en los pacientes en tratamiento con gabapentina limita su uso como primera opción de tratamiento sin embargo puede ser utilizado evaluando la respuesta y la tolerancia en cada caso.
5. El uso de gabapentina en pacientes con hiperparatiroidismo fue efectiva como tratamiento sintomático para el manejo de las molestias que presentan este tipo de pacientes.

ANEXO I
CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Fecha: _____

Género: F M Edad: _____ años.

Teléfono: _____ Clave: _____

Tiempo de diagnostico de la Enfermedad Renal Crónica: _____

Etiología de la ERC: _____

Tiempo de inicio de diálisis peritoneal: _____

Presencia de prurito: SI NO Tiempo de duración del prurito: _____

Comorbilidades: E. Neurológica _____

DM E. Hepática _____

HAS E. Dermatológica _____

Medicamentos Utilizados:

Alergia a medicamentos: SI NO Especificar: _____

Estudios de Laboratorio:

N	Hb	Htto	Glu	Urea	N.Ur	Urea	Crea	Na*	K*	Cl*	P*	Ca**	PTH	Alb
1 ^a														
2 ^a														

Numero de paciente: _____ Grupo de aleatorización: _____

Escala de Prurito 5-D

1.- Duración: Durante las ultimas 2 semanas, cuantas horas al día ha presentado prurito.

<6 hrs/día 6-12 hrs/día 12 a 18 hrs/día 18-23 hrs/día Todo el día
 1□ 2□ 3□ 4□ 5□

2.- Intensidad: Por favor califique la intensidad del prurito en las ultimas 2 semanas.

No presente Leve Moderada Severa Inaguantable
 1□ 2□ 3□ 4□ 5□

3.- Direction: En las ultimas 2 semanas el prurito ha mejorado o empeorado comparado con el mes previo.

Completamente Mucho mejor, pero Poco mejor, pero Sin cambios Cada vez peor
 resuelto aun presente aun presente
 1□ 2□ 3□ 4□ 5□

4.- Discapacidad: Valora el impacto del prurito en las siguientes actividades en las ultimas 2 semanas.

Sueño

Nunca afecta el sueño	Ocasionalmente retrasa para conciliar el sueño	Frecuentemente retrasa para conciliar el sueño	Retrasa para conciliar el sueño y ocasionalmente me despierta por la noche	Retrasa para conciliar el sueño y frecuentemente me despierta por la noche		
1□	2□	3□	4□	5□		
	N/A	Nunca afecta esta actividad	Raramente afecta esta actividad	Ocasionalmente afecta esta actividad	Frecuentemente afecta esta actividad	Siempre afecta esta actividad

Ocio/Social □ 1□ 2□ 3□ 4□ 5□

Tareas del Hogar □ 1□ 2□ 3□ 4□ 5□

Escuela/ Trabajo □ 1□ 2□ 3□ 4□ 5□

5. Distribución. Marca si la comezón ha sido presente en las siguientes partes de su cuerpo en las ultimas 2 semanas. Si la parte del cuerpo no esta enlistada, escoge la que este mas cerca.

- | | | | |
|--|---|-------------------------------|---|
| Cabeza/Cuero cabelludo | □ | Platas de los pies | □ |
| Cara | □ | Palmas | □ |
| Pecho | □ | Parte superior de manos/dedos | □ |
| Abdomen | □ | Antebrazos | □ |
| Espalda | □ | Parte superior de brazos | □ |
| Nalgas | □ | Puntos de contacto con ropa | □ |
| Muslos | □ | (pretina, ropa interior) | □ |
| Parte inferior de piernas | □ | Ingle | □ |
| Parte superior de pies/
dedos de los pies | □ | | |

Marca con una línea en cualquier lugar de la escala que mejor representa la severidad del prurito.

Sin comezón La peor comezón posible



ANEXO 3
CEDULA PARA REGISTRO DE EFECTOS ADVERSOS

Fecha: _____

Iniciales: _____ Edad: _____ Expediente: _____

Desde la ultima visita ha presentado algún efecto adverso: Si _____ No _____

Relaciona usted el evento adverso al medicamento del estudio: Si _____ No _____

Dentro de los evento adversos que ha presentado en el último mes señale con un tache cuál tuvo usted:

Ataxia: _____

Cefalea: _____

Vértigo(mareo): _____

Dolor abdominal: _____

Fatiga: _____

Boca seca: _____

Somnolencia: _____

Fatiga: _____

Diplopía: _____

Insomnio: _____

Nistagmus: _____

Debilidad muscular: _____

Tremor: _____

Constipación: _____

Ambliopia: _____

Disartria: _____

Edema periférico: _____

Nerviosismo: _____

Si el evento adverso fue diferente a los señalados anteriormente describa brevemente cual fue:

ANEXO 4
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MEDICA.

Título del protocolo:

“Eficacia del tratamiento con gabapentina para el manejo del prurito en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal”

Investigador principal: M.C y P. Samuel Zenteno Torres, R4 Medicina Interna

Sede donde se realiza el estudio: Hospital de Concentración Satélite ISSEMYM.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados, este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Justificación: El prurito es un síntoma común en pacientes con enfermedad renal crónica la cual afecta entre 22 y 90% de los pacientes. Actualmente la incidencia del prurito asociado a la enfermedad renal crónica ha disminuido debido a la mejoría de la tecnología dialítica sin embargo el prurito puede llegar a ser severo y refractario a tratamiento ocasionando disminución en la calidad de vida, contribuyendo al insomnio, conduciendo a otros pobres resultados de los pacientes y puede llegar a ser un factor predictivo independiente de aumento de la mortalidad. Existen múltiples opciones de tratamiento enfocados en las posibles causas etiológicas para el alivio del prurito con resultados variables.

Objetivo: -Evaluar la intensidad, duración y discapacidad del prurito en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal con D.P.

-Evaluar la eficacia del tratamiento con gabapentina comparado con tratamientos convencionales (antihistamínicos) para el control del prurito en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal.

-Evaluar la seguridad y posibles efectos secundarios asociados a dichos tratamientos en pacientes con ERC en tratamientos sustitutivo de la función renal.

-Beneficios del estudio: -Evaluar la intensidad, duración y discapacidad del prurito en pacientes con ERC y con ello indicar las acciones terapéuticas para mejoría de la misma.

-En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que existe mejoría del prurito secundario a enfermedad renal crónica tratados con gabapentina

-Con el presente estudio conocer de manera clara si usted responde al tratamiento ofrecido: antihistamínicos o gabapentina, así como las posibles etiologías del mismo.

-Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenidos en este estudio.

Procedimiento: En caso de aceptar participar en el estudio se le realizara un cuestionario con preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos de forma seriada, así mismo se le tomaran estudios de laboratorio en esta unidad de forma seriada así como estudios de laboratorio de forma externa para la determinación de estudios complementarios que no se cuentan en esta unidad.

Aclaraciones:

-Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

-No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitación.

-Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

-No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

-No recibirá pago por su participación.

-En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.

-La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo: _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma del participante

Fecha

BIBLIOGRAFIA

1. Kuypers DR (2009). Skin problems in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009 Mar;5(3):157-70. Epub 2009 Feb 3. Review.
2. Manenti L, Tansinda P, Vaglio A (2009). Uraemic Pruritus: Clinical characteristics, pathophysiology and treatment. *Drugs* 2009; 69 (3): 251-263.
3. Lugon JR (2005). Uremic pruritus: A review. *Hemodialysis International* 2005; 9: 180–188.
4. Patel TS et al. (2007) An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis* 50: 11–20.
5. Pisoni RL et al. (2006) Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 21: 3495–3505.
6. Mistik S et al. (2006) An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20: 672–678.
7. Keith-Reddy SR et al. (2007) Uremic pruritus. *Kidney Int* 72: 373–377.
8. Dyachenko P et al. (2006) Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int J Dermatol* 45: 664–667
9. Zucker I, Yosipovitch G, David M, et al. 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.
10. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJ Med* 2003; 96: 7-26.
11. Garssen J et al. (1999) UVB exposure-induced systemic modulation of TH1- and TH2-mediated
12. Kimmel M et al. (2006) The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uremic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 21: 749–755
13. Qureshi AR et al. (2002) Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13 (Suppl): S28–S36
14. Fallahzadeh MK et al (2011) Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 3338–3344

15. Umueuchi H et al. (2003) Involvement of central μ -opioid system in the scratching behavior in mice, and the suppression of itch by the activation of μ -opioid system. *Eur J Pharmacol* 477: 29–35
16. Kumagai H et al. (2004) Prospects for a novel kappa- opioid receptor agonist, TRK-820, in uremic pruritus. In *Itch, Basic Mechanisms and Therapy*, 279–286 (Eds Yosipovitch G et al.) New York, NY: Dekker
17. Phan NO, Bernhard JD et al (2010) Antipruritic treatment with systemic μ opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:680-8.
18. Bosch-Krakenhaus R. Uremic pruritus is not related to b-endorphin serum levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 231-2
19. Cho YL et al. (1997) Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 36: 538–543
20. Chou FF et al. (2000) A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 190: 65–70
21. Momose A et al. (2004) Calciums ions are abnormally distributed in the skin of haemodialysis patients with uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2061–2066
22. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 42:S1-S202, 2003 (suppl 3)
23. Szepietowski J et al. (1995) Pruritus and mast cell proliferation in the skin of haemodialysis patients. *Inflamm Res* 44 (Suppl 1): S84–S85.
24. To T, Clark K et al (2012) The role of Ondansetron in the Management of Cholestatic or Uremic Pruritus – A Systemic Review. *J PainSymptom Manage* 2012.
25. Shim WS, Oh U. Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Mol Pain* 2008 Jul 31; 4: 29
26. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and auto- nomic neuropathy? *Neurophysiol Clin* 2001; 31: 181-93
27. Schmelz M. Itch and pain. *Dermatol Ther* 2005; 18: 304-7
28. Yosipovitch G, Zucker I, Boner G, et al. A questionnaire for the assessment of pruritus: validation in uremic patients. *Acta Dermatol Venereol* 2001; 81: 108-11.
29. Majeski, CJ, Johnson JA et al. Itch severity Scale: a self report instrument for the measurement of pruritus severity, *British Journal of Dermatology* 2007 156, pp667–673.

30. Elman S, Hyna LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D Itch Scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol* 2010;162(3):587–93.
31. Haest C, Casaer MP et al (2011). Measurement of itching: Validation of the Leuven Itch Scale. *Burns* 37 (2011) 939–950.
32. .Narita I, Alchi B, Omori K, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1626-32
33. Lin HH, Liu YL, Liu JH, et al. Uremic pruritus, cytokines and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif Organs* 2008; 32: 468-72
34. Morton CA et al. (1996) Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2031–2036.
35. Okada K et al. (2004) Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. *Ther Apher Dial* 8: 419–422.
36. Chen YC et al. (2006) Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 48: 69–76
37. Tarng DC et al. (1996) Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron* 72: 617–622 .
38. Weisshaar E, Dunker N, Gollnick H. Topical capsaicin therapy in humans with hemodialysis-related pruritus. *Neurosci Lett* 2003; 345: 192-4
39. Kuypers DK et al. (2004) A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uremic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1895–1901.
40. US Food and Drug Administration (online 10 March 2005) FDA Public Health Advisory: Elidel (pimecrolimus) cream and Protopic (tacrolimus) ointment. [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Elidel] (accessed 2 January 2012).
41. Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, et al. Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *N Engl J Med* 1977; 297: 136-8.
42. Seckin D, Demircay Z, Akin O. Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol* 2007; 46: 367-70.
43. Tejesh P, Yosipovitch G (2010) Therapy of Pruritus. *Expert Opin Pharmacother*, 2010 July; 11(10): 1673-1682.
44. Feramisco JD, Berger T, Steinhoff M(2010). Innovative Management of Pruritus. *Dermatol Clin* 28 (2010) 467-478.
45. Peer G et al. (1996) Randomised cross-over-trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 348: 1552–1554.

46. Pauli-Magnus C et al. (2000) Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* 11: 514–519 .
47. Wikström B et al. (2005) Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double- blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 16: 3742–3747
48. Balaskas EV et al. (1998) Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD- pruritic patients. *Nephron* 78: 395–402
49. Ashmore SD et al. (2000) Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 827–831.
50. Patel T and Yosipovithc G (2010). Therapy of Pruritus. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 July ; 11(10): 1673–1682.
51. Gunal AI et al. (2004) Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo- controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 19: 3137–3139
52. Manenti L et al. (2005) Gabapentin in the treatment of uremic itch: an index case and pilot evaluation. *J Nephrol* 18: 86–91.
53. Anand S (2012). Gabapentina for pruritus in Palliative care. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*® 00(0) 1-5.
54. Naini EA et al (2007) Gabapentin: A Promising Drug for the Treatment of Uremic Pruritus. *Saudi J. Kidney Dis Transplant* 2007;18(3):378-381.
55. Razeghi E et al. Gabapentin and Uremic Pruritus in Hemodialysis Patients. *Renal Failure*, 31:85–90, 2009.
56. Marquez D, Ramonda C et at (2012). Uremic pruritus in hemodialysis patients: treatment with desloratadine versus gabapentin. *J Bras Nefrol* 2012;34(2):148-152.
57. Dehesa LE. Enfermedad Renal Crónica: definición y clasificación. *El residente. Vol III, Número 3-2008: 73-78.*
58. Amato D, Álvarez AC, Castañeda LR, Rodríguez E, Ávila DM, Arreola F et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int* 2005; 68(Su- ppl 97): S11-S17.
59. Winhoven SM, Coulson IH, Bottomley WW. Brachioradial pruritus: response to treatment with gabapentin. *Br J Dermatol* 2004; 150: 786–787.