

## La Agencia Europea del Medicamento aprueba la difelicefalina para el tratamiento del prurito asociado a la enfermedad renal crónica y hemodialisis.

**Miguel Valverde Urrea**

Departamento de Ciencias del Mar y Biología Aplicada. Universidad de Alicante.

---

*La EMA se suma en abril de 2022 a la FDA, que ya aprobó el uso de este fármaco en el año 2021 para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica y hemodiálisis que sufren de prurito. Además, se están llevando a cabo otros ensayos en países como Japón para su aprobación.*

---

El prurito afecta al 50-60% de los pacientes en diálisis y al 25% de los pacientes con enfermedad renal crónica no dializados y no hay tratamientos disponibles [1]. La difelicefalina es un péptido opioide sintético con una alta selectividad agonista del receptor k-opioide (KOR). Al unirse al receptor se produce una inhibición de los canales de calcio responsables de la transmisión de señales en el sistema nervioso, reduciendo la sensación de prurito [2]. Además, también tiene un efecto inmunomodulador, ya que la activación del receptor KOR en las células del sistema inmune provoca una disminución de la síntesis de citoquinas, lo que produce una reducción de la inflamación [3].

A pesar de ser un opioide, se trata de un fármaco con propiedades hidrofílicas, por lo que su capacidad para cruzar la membrana hematoencefálica está muy limitada. Por lo tanto, sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso central son menores a los de otros opioides como la morfina [4]. La administración del fármaco se realiza por vía intravenosa al final del tratamiento de diálisis, 3 veces a la semana. La dosis recomendada es de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal seco. Su vida media de eliminación es de 2-3 horas, y es excretada sin metabolizar en un 81 % por la orina.

No obstante, en pacientes sometidos a diálisis la vida media aumenta hasta 23-31 horas y la eliminación es principalmente por vía fecal con un 59 %. Puesto que su eliminación no está mediada por ningún citocromo, no presenta interacciones con otros fármacos; no obstante, se recomienda no administrarlo con otros fármacos, en especial junto a otros opiáceos, hasta que existan estudios de compatibilidad.

La eficacia y seguridad de difelicefalina ha sido estudiada antes de su aprobación en dos ensayos principalmente: KALM-1 y KALM-2. En un estudio con el conjunto de datos de ambos ensayos [5], aleatorizados doble ciego, se consideró un tamaño muestral de 851 pacientes. Un grupo formado por 370 pacientes recibió 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de difelicefalina, mientras que otro grupo formado por 394 pacientes recibió placebo. Los pacientes registraron diariamente la peor intensidad del picor sufrido en una escala numérica (WI-NRS) durante 12 semanas. El 51,1 % de los pacientes tratados con el fármaco redujo en al menos 3 puntos el picor percibido al final del estudio, mientras que en el grupo placebo la reducción fue del 35,2 %. Además, la reducción del picor fue significativa desde la primera semana de tratamiento. La reducción en al menos 4 puntos del picor también fue significativa

en todas las semanas en los pacientes tratados con respecto al grupo control. Esta mejora también se encontró en la escala SKINDEX-10 y 5-D itch. Además, el efecto se mantuvo 64 semanas en el período de extensión del estudio. Por otro lado, los efectos secundarios encontrados fueron diarrea (9 %), mareo (6,8 %) y náuseas (6,1 %).

En cuanto a los estudios de la difelicefalina en el campo de la farmacoeconomía, Thokala et al.[6], estudiaron el coste-efectividad del fármaco en comparación con el tratamiento estándar en el UK National Health Service. En la simulación de la aplicación del tratamiento durante 64 semanas observaron un incremento en el coste al prescribir el fármaco en comparación con el tratamiento estándar. Sin embargo, el año de vida ajustado por calidad también aumentó. Además, el coste-utilidad mostró que el uso de difelicefalina en los pacientes que sufren prurito medio-grave asociado a enfermedad renal crónica o hemodiálisis representa una terapia coste-efectiva para abordar la enfermedad.

Por último, cabe destacar los nuevos ensayos clínicos que estudian la eficacia y seguridad del fármaco administrado de forma oral, solucionando así la necesidad de administrarlo de forma intravenosa, uno de sus principales inconvenientes. Yosipovitch et al. [7], realizaron un estudio en fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo a diferentes dosis. El estudio tuvo una duración de 12 semanas, donde se analizó la puntuación WI-NRS semanal. La mejora fue significativa desde la segunda semana de tratamiento, y se mantuvo durante las 12 semanas estudiadas. Por otro lado, al igual que el fármaco administrado de forma intravenosa, los efectos secundarios principales fueron mareos y alteraciones digestivas de poca importancia.

Este fármaco ha logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren prurito asociado a enfermedades renales crónicas y diálisis; además, sigue en estudio su posible administración oral con el fin de facilitar y aumentar la adherencia al tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lipman ZM, Yosipovitch G: An evaluation of difelikefalin as a treatment option for moderate-to-severe pruritus in end stage renal disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Apr;22(5):549-555.
2. Albert-Vartanian, A., Boyd, M. R., Hall, A. L., Morgado, S. J., Nguyen, E. Nguyen PharmD, V. P. H. Nguyen PharmD, S. P. Patel PharmD, L. J. Russo PharmD, A. J. Shao PharmD, y Raffa, R. B. (2016). Will peripherally restricted kappa-opioid receptor agonists (pKORA s) relieve pain with less opioid adverse effects and abuse potential? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(4), 371-382.
3. Shirazian, S.; Spencer y R.; Kilfeather, S. Reduction of Pruritus by Difelikefalin Correlates With Reductions in Markers for Pruritus and Inflammation in Subjects Undergoing Hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2022, 79, S42.
4. Pilla, J.E.; Devulapally, P. *Difelikefalin*; StatPearls: Treasure Island, FL, USA, 2021.
5. 5-Topf, J., Wooldridge, T., McCafferty, K., Schömig, M., Csiky, B., Zwiech, R., Wen W., Bhaduri S., Munera C., Ling R., Jebara A., Cirulli J., Menzaghi F. (2022). Efficacy of difelikefalin for the treatment of moderate to severe pruritus in hemodialysis patients: pooled analysis of KALM-1 and KALM-2 phase 3 studies.
6. Thokala, P., Hnyyn Si, P. E., Hernandez Alava, M., Sasso, A., Schaufler, T., Soro, M., y Fotheringham, J. (2023). Cost Effectiveness of Difelikefalin Compared to Standard Care for Treating Chronic Kidney Disease Associated Pruritus (CKD-aP) in People with Kidney Failure Receiving Haemodialysis. *PharmacoEconomics*, 1-10.
7. Yosipovitch, G., Awad, A., Spencer, R., Munera, C. y Menzaghi, F. (2020, May). efficacy and safety of oral difelikefalin in stage 3-5 chronic kidney disease patients with moderate-to-severe pruritus: a response analysis from a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. in *american journal of kidney diseases* (vol. 75, no. 5, pp. 820-820). 1600 john f kennedy boulevard, ste 1800, philadelphia, pa 19103-2899 usa: wb saunders co-elsevier inc.