

PROTOCOLO TERAPÉUTICO DEL PRURITO DE LA
COLESTASIS

Alejandro Fernández Casado
Sonia Segura Tigell
Ramon Maria Pujol Vallverdú

Servicio de Dermatología. Hospital del Mar
Julio 2007

1. Definición y patogenia.

El prurito se define como una sensación desagradable que desencadena la necesidad de rascarse¹. El estímulo asociado con la sensación de prurito es transmitida por fibras amielínicas tipo C, que también transmiten el dolor. Sin embargo, se han identificado en humanos neuronas que responden sólo a la histamina, definidas como “transmisoras del picor”.

El incremento de la neurotransmisión del sistema opioide endógeno también puede ocasionar prurito y podría ser el mecanismo implicado, al menos en parte, en el prurito de la colestasis².

El ejemplo clásico de la relación entre sistema opioide y prurito consiste en la administración intratecal de morfina en humanos, que al unirse al receptor opioide μ ocasiona prurito y este es revertido con la administración de naloxona³. Otros experimentos con animales han demostrado la relación directa entre la estimulación opioide central y el prurito.

En la colestasis existe evidencia que sugiere un tono opioide central aumentado: (1) desarrollo de sintomatología similar al síndrome de abstinencia a opioides con la administración de antagonistas de opiáceos; (2) un estado de analgesia reversible con naloxona; (3) inhibición de los receptores μ opioides en ratas con colestasis secundaria a resección del conducto biliar.

Aunque la causa del aumento del tono opioide central es desconocida⁴, la disminución del aclaramiento de opioides endógenos contribuiría al prurito de la colestasis. En este contexto, se ha detectado un incremento de los niveles plasmáticos de metionina y leuencefalinas, dos de los péptidos opioides endógenos, en pacientes con hepatopatía⁵.

La acumulación de ácidos grasos que se produce en los pacientes con colestasis se ha relacionado clásicamente con el prurito, en base a estudios con voluntarios sanos en los

que la inyección intradérmica de ácidos biliares desencadenaba prurito. En la actualidad esta relación es más discutida, dado que (1) en el fallo hepático, cuando la acumulación de ácidos biliares es máxima, el prurito puede desaparecer; (2) algunos pacientes con colestasis y elevación de las concentraciones de ácidos biliares en suero no desarrollan nunca prurito; (3) las concentraciones de sales biliares en suero no se correlacionan con la intensidad del prurito que presentan los pacientes con hepatopatía².

Finalmente, algunos estudios de biología molecular han querido relacionar determinados polimorfismos de genes que codifican para proteínas de transporte hepatobiliar con el desarrollo de prurito, lo que explicaría la variabilidad en el desarrollo de prurito entre los pacientes con hepatopatía. En este contexto se ha relacionado el prurito de la cirrosis biliar primaria con el polimorfismo de un nucleótido en el gen de la proteína de multiresistencia a fármacos (MRP) 2.

2. Tratamiento del prurito de la colestasis.

Ante un paciente con hepática primaria y prurito en primer lugar hay que establecer el diagnóstico de “prurito colestásico” tras descartar otras causas tratables de prurito no relacionadas con su hepatopatía. En segundo lugar habrá que tratar la patología hepática primaria, y finalmente intentar mejorar o eliminar el síntoma. En los casos de colestasis reversible (algunos tipos de colestasis obstructiva extrahepática o en colestasis secundaria a fármacos sin ductopenia) el tratamiento de la obstrucción o la eliminación del fármaco serán curativos. Sin embargo, la mayoría de procesos asociados a colestasis suelen ser crónicos e incurables, y a menudo ni siquiera la administración de tratamientos para la hepatopatía de base mejora el prurito, como ocurre en la cirrosis biliar primaria con la administración de ácido ursodesoxicólico.

2.1. Resinas de intercambio iónico no reabsorbibles.

Las resinas de intercambio iónico no reabsorbibles como la colestiramina⁶, colestipol y colesevalan se utilizan para aumentar la excreción intestinal de pruritógenos. En caso de respuesta, el efecto puede ser transitorio. Este fenómeno, que se considera una forma de taquifilaxia, sugiere un efecto mediado por receptores. La administración de colestiramina se ha relacionado con un aumento de los niveles de colecistoquinina, hormona con efecto antiopioide⁷. La administración estas sustancias produciría por este mecanismo un efecto inhibitor de la transmisión opioide y por tanto contribuiría a la mejoría del prurito.

2.2. Plasmaféresis⁸ y diálisis extracorpórea con albúmina (MARS)⁹.

Ambos son procedimientos invasivos que pretenden eliminar los pruritógenos que presumiblemente se acumulan en el plasma y los tejidos de los pacientes con colestasis

y prurito. La interpretación de los beneficios de estas técnicas debe realizarse cautamente, considerando el efecto placebo asociado y teniendo en cuenta que las sustancias eliminadas responsables de la disminución del prurito son desconocidas hasta el momento.

2.3. Modificadores de la neurotransmisión opioideérgica.

La administración de antagonistas opioides (nalmefene, naloxona y naltrexona¹⁰) produce una disminución del prurito en pacientes con colestasis. La naloxona en infusión endovenosa (0,2µg/kg/min) precedida de un bolus de 0,4 mg. ev. se asocia con una disminución significativa del prurito y es una alternativa útil en pacientes ingresados con prurito intratable¹¹. Se puede continuar el tratamiento domiciliario con naltrexona oral (25mg el primer día seguido de 50mg/d). A pesar de que algunas publicaciones informaban de la posible hepatotoxicidad de la naltrexona, ésta no se ha podido demostrar en estudios recientes. El inicio de la administración de antagonistas opioides puede desencadenar un cuadro similar al síndrome de abstinencia por opioides. Esta reacción puede evitarse iniciando la administración a dosis muy bajas (0,002 µg/kg/min de naloxona y aumentar la dosis según respuesta hasta máximo de 0,8µg/kg/min), así como iniciando la naltrexona a la mínima dosis posible (por ejemplo 12,5 mg/día, partiendo en cuatro los comprimidos de 50 mg).

El butorfanol es un antagonista de los receptores µ opioides y agonista ?. La forma de administración mediante spray nasal (1mg/aplic) produjo de forma aislada una marcada disminución del prurito en un paciente con VHC. No obstante, su potencial adictivo es elevado y debe administrarse con precaución.

2.4. Inductores del metabolismo hepático.

El fenobarbital y la rifampicina son inductores del metabolismo hepático usados en el tratamiento de pacientes con prurito de la colestasis. El mecanismo de acción del fenobarbital podría estar debido, al menos en parte, a su acción sedante. La inducción del metabolismo hepático que producen ambos producirían un aumento del aclaramiento de pruritógenos desconocidos. La rifampicina, además, podría tener actividad antiopiode. Según un metanálisis reciente este fármaco parece ser efectivo y seguro en pacientes con prurito asociado a colestasis crónica, siendo el riesgo de hepatotoxicidad bajo en cursos cortos de tratamiento. Las dosis habituales oscilan entre 300 y 450mg/día o 10mg/kg/día durante un periodo de 14 días¹²

2.5. Agentes anticoléstáticos.

El ácido ursodesoxicólico y S-Adenosilmetionina han sido utilizados en el tratamiento del prurito de la colestasis intrahepática gestacional. No existen estudios que demuestren su eficacia.

2.6. Antagonistas serotoninérgicos.

La administración de ondansetrón para el tratamiento del prurito de la colestasis ha sido utilizada con resultados variables. Estudios preliminares sin control placebo sugerían un beneficio de la administración de ondansetrón¹³, que no pudo confirmarse en estudios controlados posteriores¹⁴.

2.7. Dronabinol.

Se trata de un aceite de semillas de delta-9-tetrahidrocannabinol. Una dosis de 5 mg de dronabinol antes de dormir ha sido eficaz en un estudio aislado con 3 pacientes afectos

de colestasis y prurito intratable¹⁵. Según se observó en un modelo animal posterior, el mecanismo de acción del fármaco es debido a un aumento del umbral nociceptivo.

2.8. Gabapentina

Anticonvulsivante utilizado en el control del dolor neuropático y también en el prurito braquioral, así como en el prurito renal. En un estudio prospectivo controlado con 16 pacientes no demostró ningún beneficio respecto a placebo.

2.9. Antidepresivos

En una revisión retrospectiva, el uso de sertralina, un inhibidor de la recaptación de serotonina, fue útil en pacientes con prurito y colestasis. Esta observación ha sido confirmada en un estudio reciente prospectivo controlado con placebo con 12 pacientes, donde la administración de sertralina 75-100mg/día resultó ser eficaz y bien tolerada, sugiriendo un papel de las vías serotoninérgicas en la percepción del prurito¹⁶.

2.10. Anestésicos

El uso de propofol a dosis subhipnóticas ha sido utilizado con éxito pero de forma aislada en pacientes con prurito de la colestasis¹⁷.

2.11. Fototerapia.

Aunque la fototerapia UVB se ha utilizado en la práctica clínica en el tratamiento del prurito de la colestasis, se desconoce su mecanismo de acción y no existen estudios que evalúen su papel real en el tratamiento de estos pacientes.

2.12. Antihistamínicos.

El papel de la histamina en la patogenia del prurito de la colestasis no ha sido confirmado. Sin embargo, los antihistamínicos anti-H1, probablemente debido a su efecto sedante, son ampliamente empleados, con mejoría del prurito en algunos pacientes.

2.13. Otros

La administración de corticoides orales ha sido utilizada de forma aislada en el tratamiento del prurito de la colestasis. Se ha hipotizado que estos fármacos producirían un aumento en el metabolismo o detoxificación de algunas sustancias, que podría explicar la respuesta observada.

Se ha descrito recientemente un caso de buena respuesta al uso de tacrolimus tópico, sin que se conozca de momento el mecanismo de acción en el prurito de la colestasis, ni haya estudios que avalen su uso¹⁸.

ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL PRURITO DE LA COLESTASIS.

	Dosis	Efectos secundarios
Colestiramina	4g v.o. antes y después de desayuno. Incrementar 4 g en otra comida. No exceder 16 g/día	Estreñimiento, meteorismo, malabsorción, coagulopatía.
↓ Si no hay respuesta		
Naltrexona	25 mg v.o. el primer día seguido de 50 mg v.o./día	Sd. de abstinencia opiáceos-like. Hepatotoxicidad
Naloxona	0,2 µg/kg/min. ev. en infusión continua precedido de bolus de 0,4 mg ev. inicial	Sd. de abstinencia opiáceos-like.
↓ Si no hay respuesta		
Sertralina	75 mg/día v.o.	Trastornos gastrointestinales, anorexia, cefalea, sudoración, anorgasmia, HTIC, sd. serotoninérgico
Ondansetron	4-8 mg/8h v.o.	Cefalea, estreñimiento, diarrea, elevación transaminasas,
Gabapentina	Iniciar 300mg/día. Ajustar según respuesta. Dosis mantenimiento: 900-3600 mg/día repartido en 3 tomas	Somnolencia, aumento de peso, ataxia, cefalea, leucopenia,
↓ Si no hay respuesta		
Butarfanol	1-2 mg /día en spray nasal.	Adicción
Rifampicina	300 – 450 mg/día ó 10 mg/kg/día	Hepatotoxicidad, náuseas, vómitos, diarrea, miopatía, leucopenia, eosinofilia.
↓ Si no hay respuesta		
Plamaféresis/MARS/Propofol ev		

REFERENCIAS

1. Greaves MW, Wall PD. Pathophysiology of itching. *Lancet* 1996; 348: 938-940
2. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 2005; 43: 1078-1088
3. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. The incidence of pruritus after epidural morphine. *Anaesthesia* 1989; 44: 863
4. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepatology* 1990; 11: 884-887
5. Bergasa N. Hepatic Met-enkephalin immunoreactivity is enhanced in primary biliary cirrhosis. *Liver* 2002; 22: 107-113
6. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 196; 50: 323-332
7. Wiertelak EO, Maier SF, Watkins LR. Cholecystokinin antianalgesia: safety cues abolished morphine analgesia. *Science* 1992; 256: 830-833
8. Lauterburg BH, Taswell HF, Pineda AA et al. Treatment of pruritus of cholestasis by plasma perfusion through USP-charcoal-coated glass beads. *Lancet* 1980; 2: 53-55
9. Acevedo Ribo M, Moreno Planas, JM, Sanz Moreno C, et al. Therapy of intractable pruritus with MARS. *Transplant Proc* 2005; 37: 1480-1481
10. Terg R, Coronel E, Sordá J, et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002;37:717-722.
11. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, Schmitt JM, Walker EC, Jones EA. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1995 1;123:161-167.
12. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006;26:943-948.
13. Schwörer H, Ramadori G. Improvement of cholestatic pruritus by ondansetron. *Lancet* 1993;341:1277.
14. Jones EA, Molenaar HA, Oosting J. Ondansetron and pruritus in chronic liver disease: a controlled study. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1196-1199.
15. Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, et al. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2117-2119.
16. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666-674.
17. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Mentha G. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus associated with liver disease. *Gastroenterology* 1993;104:244-247.
18. Aguilar-Bernier M, Bassas-Vila J, Sanz-Munoz C, Miranda-Romero A. Successful treatment of pruritus with topical tacrolimus in a patient with primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol* 2005;152:808-809.