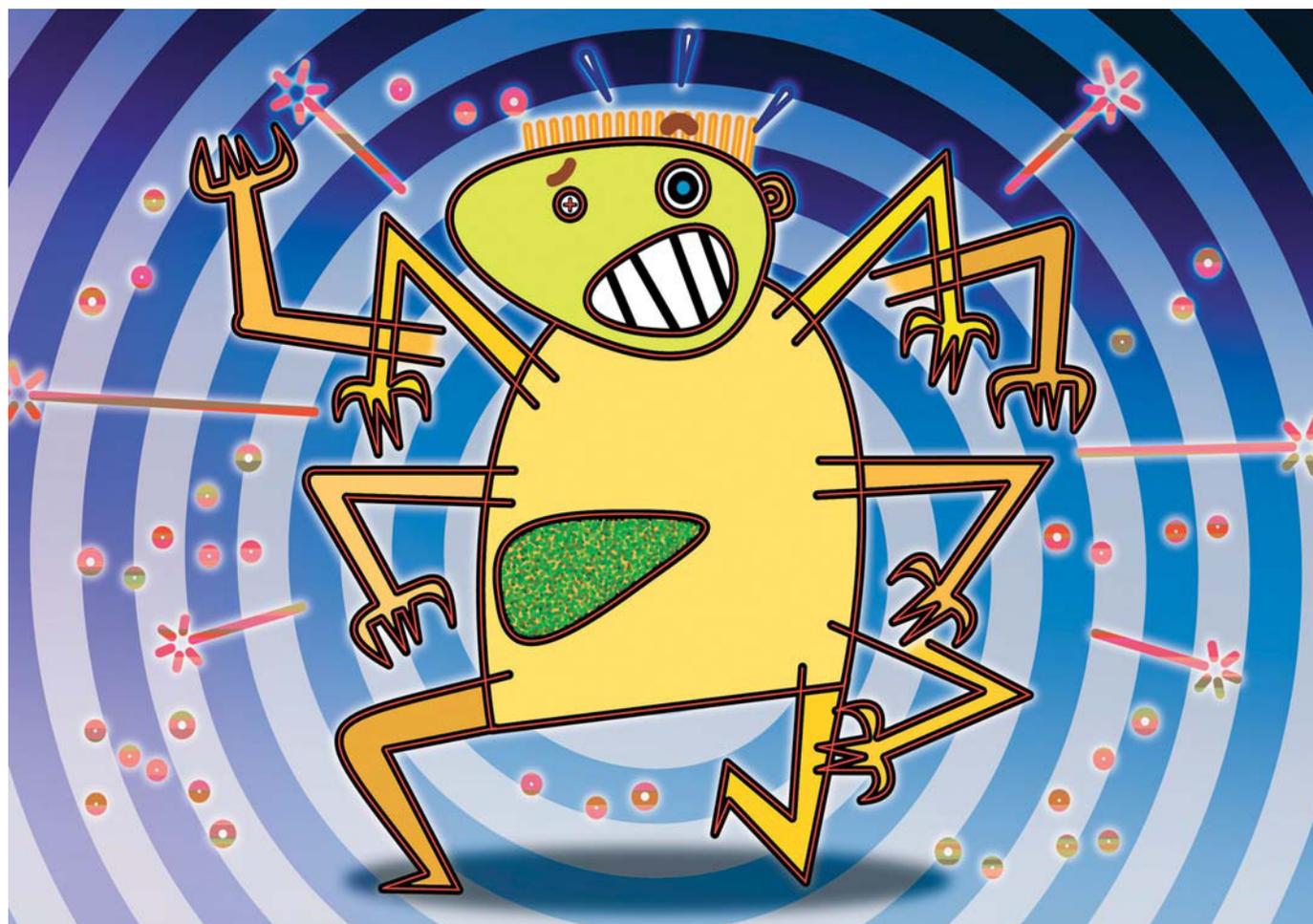


Tratamiento del prurito en el paciente con cirrosis

J. IGNACIO HERRERO

Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria. Pamplona. España.



Áxel Oliveres

Puntos clave

- El prurito es una complicación frecuente en la cirrosis, sobre todo si es de origen colestásico.
- En las colestasis parece producirse un aumento del tono opioidérgico, causante del prurito.
- Las resinas (colestiramina y colestipol) son el tratamiento de elección del prurito, aunque su eficacia no se ha demostrado en ensayos controlados.
- La eficacia de la rifampicina y la naltrexona se ha demostrado en estudios controlados.
- La eficacia del ácido ursodesoxicólico, ondansetrón, antihistamínicos, andrógenos, fenobarbital, fototerapia, plasmaféresis o MARS no se ha demostrado o se reduce a series de pocos pacientes.
- El trasplante hepático estaría indicado en los casos de prurito no controlado.

El prurito es una sensación desagradable que estimula la necesidad de rascado. Se produce en más del 25% de los pacientes con cirrosis¹. Su presencia afecta a la calidad de vida de forma importante^{1,2}. Es una manifestación frecuente y característica de las colestasis crónicas, como la cirrosis biliar primaria, incluso en estadios previos a la cirrosis. Sin embargo, también puede encontrarse en otras hepatopatías, como la hepatitis C, en la que el desarrollo de fibrosis moderada o avanzada parece asociarse a una ligera colestasis y a la desaparición de conductos biliares³.

Patogenia

Cuando se origina el prurito en la piel, el rascado produce una inhibición nerviosa que supera el estímulo excitatorio y mejora el prurito. Sin embargo, en el prurito asociado a colestasis, esta inhibición parece faltar, porque no mejora con el rascado. Esto sugiere que el origen del prurito en los pacientes con colestasis puede ser central⁴.

Se desconoce qué sustancia o sustancias pueden estar implicadas en el prurito de la colestasis. Probablemente sean sustancias producidas en el hígado, cuya eliminación biliar se encuentre alterada, ya que el deterioro de la función hepática suele asociarse a una mejoría del prurito. Se ha propuesto que los valores elevados de ácidos biliares actúan como mediadores del prurito, pero no se ha encontrado asociación entre la intensidad del prurito y los valores plasmáticos o cutáneos de ácidos biliares. El papel de los opioides endógenos parece cada vez más evidente⁴. En los pacientes con colestasis crónica existe una producción hepática de opioides endógenos que podría actuar como activador de los centros cerebrales responsables del prurito.

Tratamiento (tabla 1)

Medidas generales

En casos leves, suelen utilizarse cremas refrescantes y emolientes. También se usan frecuentemente los antihistamínicos⁵, a pesar de que no existe evidencia de su eficacia. En algunos ca-

sos, puede haber una mejoría del prurito con fenobarbital, pero su eficacia es limitada.

El ácido ursodeoxicólico (AUDC) es el tratamiento de elección de la cirrosis biliar primaria. Su efecto sobre el prurito es escaso; en algunos ensayos se ha podido observar que el AUDC mejora el prurito y en otros no produce mejoría alguna⁶. En un ensayo diseñado para comparar la eficacia de la colchicina y el metotrexato en el tratamiento de la cirrosis biliar primaria, se evaluó también su eficacia sobre el prurito. En este estudio, en el que no hubo grupo control, ambos fármacos mejoraron el prurito, aunque no se hallaron diferencias significativas entre ambos⁷.

Resinas

A pesar de que su eficacia únicamente se ha sugerido en un ensayo abierto, no aleatorizado, que incluyó a 27 pacientes⁸, el tratamiento más utilizado para el prurito de la colestasis son las resinas colestiramina y colestipol. También mejoran el prurito asociado a otras situaciones, como la uremia o la policitemia vera⁹. La dosis inicial de colestiramina es de 4 g/día y puede aumentarse hasta 16 g¹⁰. Se prefiere su administración antes y después del desayuno para intentar coincidir con la contracción de la vesícula biliar. Su efecto terapéutico se evidencia al cabo de varios días de tratamiento.

Tiene dos inconvenientes principales: en primer lugar, su interferencia en la absorción de grasas, vitaminas liposolubles y algunos fármacos, por lo que se recomienda que se separe al menos 2-4 h de la administración de otros medicamentos. Por otro lado, su sabor es desagradable y pueden causar estreñimiento.

Rifampicina

La rifampicina se ha utilizado con éxito en el tratamiento del prurito asociado a la cirrosis biliar primaria. Su eficacia se ha demostrado en varios estudios, en los que se ha comparado este fármaco con placebo¹¹⁻¹³ o con fenobarbital¹⁴. La dosis de rifampicina utilizada varía entre 300 mg/día y 10 mg/kg/día. Además de su eficacia frente al prurito, en algunos trabajos, su uso se ha seguido de un descenso de las concentraciones séricas de transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-

Tabla 1. Tratamientos farmacológicos del prurito en la cirrosis

Fármaco	Dosis	Eficacia en estudios controlados	Efectos secundarios
Colestiramina	4-16 g/día	No	Intolerancia digestiva Mala absorción de grasas/fármacos
Rifampicina	150-600 mg/día	Sí	Hepatitis Hiperbilirrubinemia Trombocitopenia Afectación tubular renal
Naltrexona	12,5-50 mg/día	Sí	Síndrome de abstinencia de opiáceos Dolor
Ondansetrón	8 mg/8 h	Sí	

transpeptidasa¹⁵. Sus principales efectos secundarios son: hepatitis, aumento de las concentraciones de bilirrubina no conjugada, trombopenia y afectación tubular renal.

Antagonistas opioides

El uso de naloxona por vía intravenosa a una dosis de 0,2 g/kg/min consiguió una mejoría significativa del prurito en estudios controlados con placebo, en pacientes con cirrosis biliar primaria y otras hepatopatías^{16,17}. El nalmefeno¹⁸, que produjo una sintomatología similar a la del síndrome de abstinencia de opiáceos en los primeros trabajos en los que se utilizó, puede permitir un buen control del prurito. El inicio con dosis bajas (2 mg/12 h) y un lento aumento de su dosis reducen considerablemente el riesgo de síndrome de abstinencia. La naltrexona (50 mg/día por vía oral) ha demostrado su eficacia en 2 estudios controlados frente a placebo^{19,20}; su beneficio terapéutico persiste al menos durante 2 meses.

En general, la tolerancia a estos fármacos es buena. Pueden producir una sintomatología similar a la del síndrome de abstinencia de opiáceos, pero habitualmente es autolimitada y de pocos días de duración. Sin embargo, en un trabajo reciente, se ha comunicado la necesidad de interrumpir el tratamiento en el 50% de los pacientes tratados y destaca la exacerbación de dolor (secundario a otra enfermedad) como efecto secundario²¹. Para evitar estos efectos secundarios es aconsejable comenzar la administración de estos fármacos a dosis bajas y aumentar sus dosis progresivamente.

En casos aislados, el uso de agonistas parciales de receptores opioides, como la buprenorfina o la codeína, ha sido eficaz en el tratamiento del prurito asociado a colestasis.

Otros tratamientos

El ondansetrón puede modular la transmisión opioidérgica. Su eficacia frente al prurito se ha demostrado en 2 ensayos controlados^{22,23}. Una dosis de ondansetrón de 8 mg, administrada tres veces al día, consigue una mejoría moderada pero significativa del prurito. Otros fármacos que han sido eficaces frente al prurito en series de muy pocos pacientes son el propofol a dosis subhipnóticas (15 mg), andrógenos (aunque pueden incrementar la colestasis) o el delta-9-tetrahidrocannabinol (marinol).

La fototerapia, que se lleva a cabo dirigiendo una luz clara a los ojos, hasta un máximo de 2 h al día, también se ha mostrado eficaz en el tratamiento del prurito de las enfermedades hepáticas crónicas en una serie de 8 pacientes. Su mecanismo de acción es desconocido y posiblemente tenga relación con alguna influencia sobre mediadores centrales.

La plasmáfesis y otras técnicas de depuración extracorpórea también han conseguido una mejoría evidente del prurito de los pacientes con colestasis, supuestamente por la eliminación de sustancias circulantes relacionadas con el prurito. Más recientemente se ha utilizado el *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS), un sistema de depuración extracorpórea en el que la solución de diálisis contiene albúmina al 20%. Con este tratamiento se ha conseguido un control del prurito que puede durar varios meses²⁴.

Por último, en los pacientes con cirrosis en los que el prurito produce una alteración importante de la calidad de vida (ha-

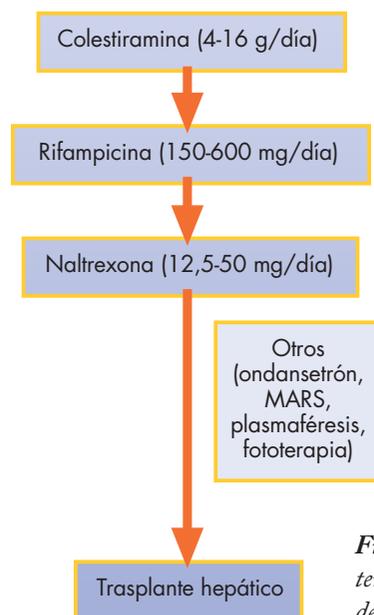


Figura 1. Secuencia terapéutica en el tratamiento del prurito en la cirrosis.

bitualmente cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria), y no responden a otros tratamientos, el trasplante hepático puede estar indicado²⁵. Esta es la situación más característica en la que el trasplante puede estar indicado con la única finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente.

Recomendaciones terapéuticas (fig. 1)

La American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) propone la colestiramina como tratamiento de elección del prurito en la cirrosis biliar primaria¹⁰. La segunda línea de tratamiento (en caso de resistencia del prurito o intolerancia al fármaco) es la rifampicina; los antagonistas opioides quedarían reservados para los casos resistentes a los anteriores. En los casos de prurito incontrolable estaría indicado el trasplante hepático. Pueden utilizarse como puentes al trasplante otros fármacos, como el ondansetrón u otros tratamientos, como fototerapia, MARS o plasmáfesis.

Algunos autores recomiendan iniciar el tratamiento farmacológico con naltrexona, sustituyéndola por rifampicina en caso de ineficacia, y usar rifampicina en tercer lugar, en caso de ineficacia de los anteriores⁹.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

1. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170-8.
2. Younossi ZM, Kiwi ML, Boparai N, Price LL, Guyatt G. Cholestatic liver diseases and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2000;95:497-502.

3. Chia SC, Bergasa NV, Kleiner DE, Goodman Z, Hoofnagle JH, DiBisceglie AM. Pruritus as a presenting symptom of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998;43:2177-83.
4. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1999;29:1003-6.
5. Verma A, Jazrawi RP, Ahmed HA, Northfield TC. Prescribing habits in primary biliary cirrhosis: a national survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:817-20.
6. Gouilis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1053-60.
7. Kaplan MM, Schmid C, Provenzale D, Sharma A, Dickstein G, McKusick A. A prospective trial of colchicine and methotrexate in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1999;117:1173-80.
8. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long-term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966;50:323-32.
9. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJ Med* 2003;96:7-26.
10. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:1005-13.
11. Podesta L, Lopez P, Terg R, Villamil F, Flores D, Mastai R, et al. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin. *Dig Dis Sci* 1991;36:216-20.
12. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1988;94:488-93.
13. Cynamon HA, Andres JM, Iafate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990;98:1013-6.
14. ●● Bachs L, Elena M, Pares A, Piersa C, Rodes J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet* 1989;333:574-6.
15. Bachs L, Pares A, Elena M, Piersa C, Rodes J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-80.
16. Bergasa NV, Talbot TL, Alling DW, Schmitt JM, Walker EC, Baker BL, et al. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1992;102:544-9.
17. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:161-7.
18. Bergasa NV, Schmitt JM, Talbot TL, Alling DW, Swain MG, Turner ML, et al. Open-label trial of oral nalmefene therapy for the pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1998;27:679-84.
19. ●● Wolfhagen FHJ, Sternieri E, Hop WCJ, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113:1264-9.
20. Terg R, Coronel E, Sorda J, Muñoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002;37:717-22.
21. ●● McRae CA, Prince MI, Hudson M, Day CP, James OFW, Jones DEJ. Pain as a complication of use of opiate antagonists for symptom control in cholestasis. *Gastroenterology* 2003;125:591-6.
22. Schwörer H, Hartmann H, Ramadori G. Relief of cholestatic pruritus by a novel class of drugs: 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) receptor antagonists: effectiveness of ondansetron. *Pain* 1995;61:33-7.
23. ●● Muller C, Pongratz S, Pidlich J, Penner E, Kaider A, Schemper M, et al. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:865-70.
24. Macia M, Aviles J, Navarro J, Morales S, Garcia J. Efficacy of molecular adsorbent recirculating system for the treatment of intractable pruritus in cholestasis. *Am J Med* 2003;114:62-4.
25. Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:355-75.

Bibliografía recomendada

Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170-8.

En este estudio se evalúan los factores asociados al deterioro de la calidad de vida de más de 500 pacientes con cirrosis (38% Child A, 38% B y 24% C). Más del 90% era de causa viral o alcohólica. Un 26% de los pacientes tenía prurito. La sensación subjetiva de progresión de la enfermedad se asoció de forma significativa a la presencia de prurito. Este estudio pone de relieve la elevada incidencia del prurito en la cirrosis y su importancia en la calidad de vida de los pacientes.

Bachs L, Elena M, Pares A, Piersa C, Rodes J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet* 1989;333:574-6.

En este estudio se compara la eficacia de la rifampicina y el fenobarbital en el tratamiento del prurito en pacientes con cirrosis biliar primaria. Se trata de un ensayo aleatorizado, cruzado, en el que los pacientes recibieron uno de los fármacos durante 2 semanas y posteriormente, tras un período de un mes sin tratamiento, el otro fármaco. La rifampicina fue más eficaz en el tratamiento y mejoró la colestasis.

Terg R, Coronel E, Sorda J, Muñoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002;37:717-22.

Este estudio valora la eficacia de la naltrexona en el tratamiento del prurito en pacientes con colestasis. Se trata de un ensayo aleatorizado, cruzado, en el que los pacientes recibieron naltrexona o placebo y posteriormente el otro tratamiento. La eficacia de la naltrexona fue superior que la del placebo. En los pacientes con mejoría apreciable del prurito, el tratamiento con naltrexona se prolongó durante 2 meses. Este estudio pone de relieve la eficacia y la tolerancia del tratamiento con antagonistas de opioides en el tratamiento del prurito asociado a colestasis.

Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1999;29:1003-6.

En este artículo se revisan la patogenia y el tratamiento de las enfermedades colestáticas. Se hizo especial hincapié en el papel de los antagonistas de los opiáceos y de la serotonina en el tratamiento del prurito.

Muller C, Pongratz S, Pidlich J, Penner E, Kaider A, Schemper M, et al. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:865-70.

Se trata de un estudio aleatorizado, cruzado y controlado con placebo en el que se evalúa la eficacia de ondansetron en el tratamiento del prurito en las hepatopatías crónicas. El control del prurito fue significativamente mejor con ondansetron que con placebo, pero obtuvo poco beneficio terapéutico.