TRATAMIENTO DEL PRURITO EN LAS COLESTASIS CRONICAS

MANEJO PRACTICO

PAOLA COISSON

Las Definiciones de Colestasis

Fisiológica

Disminución del flujo biliar Disfunción en la excresión biliar

Bioquímica

↑ de enzimas canaliculares (FAL, GGT, 5N)

Clínica

PRURITO

Histológica

Trombos biliares en la biopsia

Complicaciones de las Colestasis Crónicas

Colangitis biliar primaria

Colangitis biliar secundaria

Colangitis esclerosante primaria

Colangitis esclerosante secundaria

Colestasis por obstruccion o compresion

- Intrahepatica
- extrahepatica

Complicaciones de las Colestasis Crónicas

Progresión del daño hepático

- Cirrosis
- Trasplante

Extrahepático

- Enfermedad ósea: osteoporosis
- Astenia
- Dislipidemia
- Déficit de vitaminas liposolubles
- **PRURITO**

PRURITO

Afecta al 70 % de las colestasis crónicas

30 % persistente

Koulentaki M. Et al. Am j Gastoenterol. 2006
Hegade V S. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018

CLINICA

Más frecuente en las palmas de las manos y plantas de los pies
Puede ser generalizado.

Empeora

- Noche
- Calor/ verano
- Premestrual

No se relaciona con la severidad de la enfermedad hepática

CLINICA

No tienen lesiones en la piel causantes del prurito

Lesiones en la piel **secundarias** al rascado

- Excoriaciones
- Prurigo nodularis

CALIDAD DE VIDA

Alteraciones del sueño- Insomnio

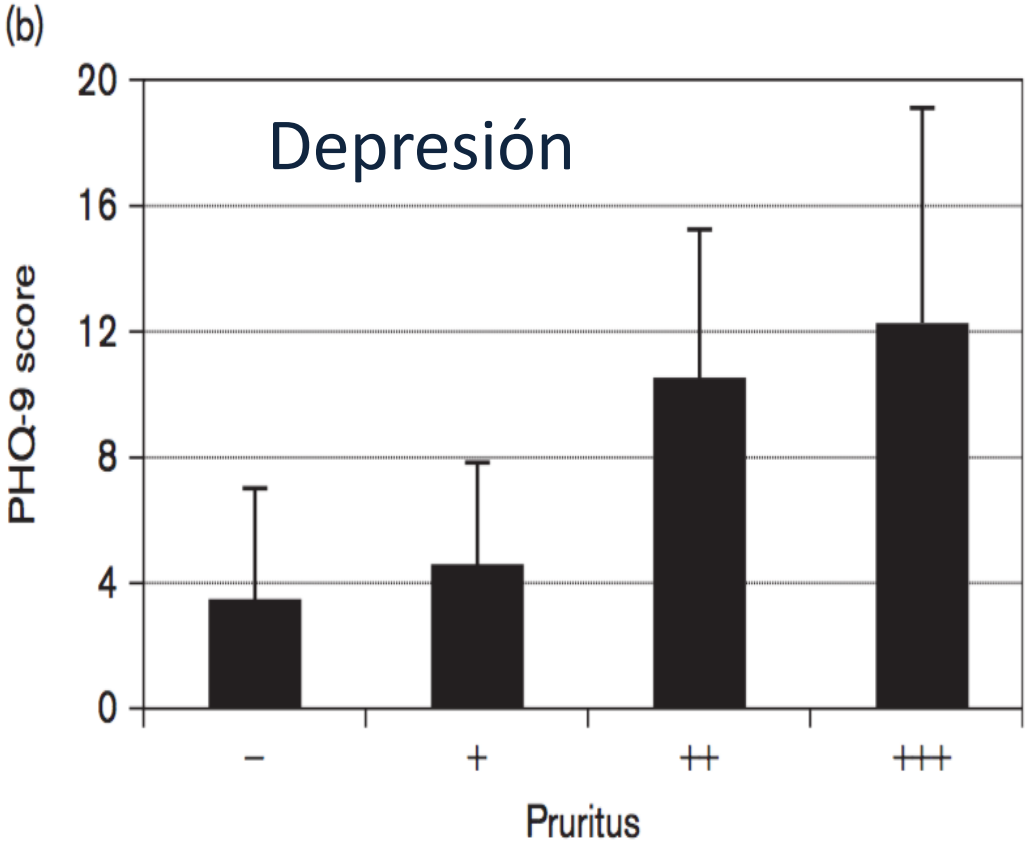
Fatiga

Dolor corporal

Limitación física

Menor vitalidad

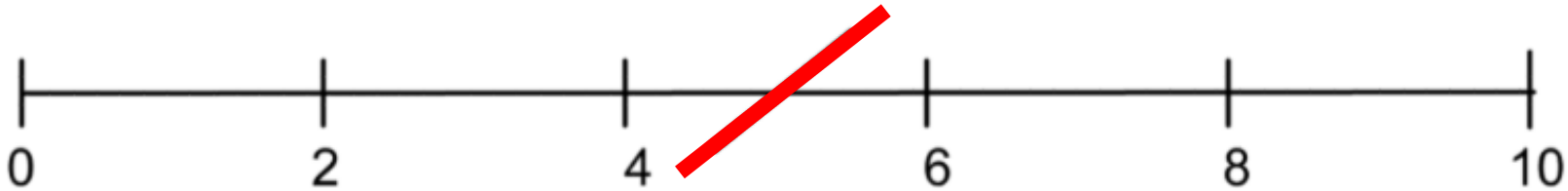
Menor salud mental



Gotthardt et al. Eur J Gastroernterol Hepatol. 2014

¿ COMO LO EVALUAMOS?

Escala numérica



Escala visual analógica

Subjetivo

¿ COMO LO EVALUAMOS?

5-D Pruritus Scale

1. Duración
2. Grado
3. Dirección
4. Discapacidad
5. Distribución

. **Duration**: During the last 2 weeks, how many hours a day have you been itching?

Less than 6hrs/day	6-12 hrs/day	12-18 hrs/day	18-23 hrs/day	All day
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

2. **Degree**: Please rate the intensity of your itching over the past 2 weeks

Not present	Mild	Moderate	Severe	Unbearable
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

3. **Direction**: Over the past 2 weeks has your itching gotten better or worse compared to the previous month?

Completely resolved	Much better, but still present	Little bit better, but still present	Unchanged	Getting worse
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

4. **Disability**: Rate the impact of your itching on the following activities over the last 2 weeks

	Never affects sleep	Occasionally delays falling asleep	Frequently delays falling asleep	Delays falling asleep and occasionally wakes me up at night	Delays falling asleep and frequently wakes me up at night
Sleep	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

	N/A	Never affects this activity	Rarely affects this activity	Occasionally affects this activity	Frequently affects this activity	Always affects this activity
Leisure/Social	☐	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Housework/ Errands	☐	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Work/School	☐	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

5. **Distribution:** Mark whether itching has been present in the following parts of your body over the last 2 weeks. If a body part is not listed, choose the one that is closest anatomically.

	Present		Present
Head/Scalp	☐	Soles	☐
Face	☐	Palms	☐
Chest	☐	Tops of Hands/Fingers	☐
Abdomen	☐	Forearms	☐
Back	☐	Upper Arms	☐
Buttocks	☐	Points of Contact w/ Clothing	
Thighs	☐	(e.g waistband, undergarment)	☐
Lower legs	☐	Groin	☐
Tops of Feet/Toes	☐		

Elman S. Et al. Br J Dermatol. 2010

¿ COMO LO EVALUAMOS?

PBC - 40

Itch	*In the last 4 weeks:*	Never, rarely, sometimes, most of the time, always
	Itching disturbed my sleep	
	I scratched so much I made my skin raw	
	I felt embarrassed because of the itching	

Jacoby A. et al. Gut. 2005

¿ *Que dicen algunos pacientes?*

Encuesta a 238 pacientes con diagnostico de CBP

¿Como su doctor evaluó el prurito?

70%
No fue evaluado

Rishe E. et al. Acta Derm. 2008

¿ *Que dicen algunos pacientes?*

Encuesta a 238 pacientes con diagnostico de CBP

¿Qué tratamiento le indicaron?

30%
Ninguno

45%
Antihistamínicos

25%
Tratamiento

Rishe E. et al. Acta Derm. 2008

Acido Ursodesoxicolico

Colangitis biliar primaria

Prevenir la progresión del daño hepático: cirrosis

Mejorar la sobrevida libre de trasplante

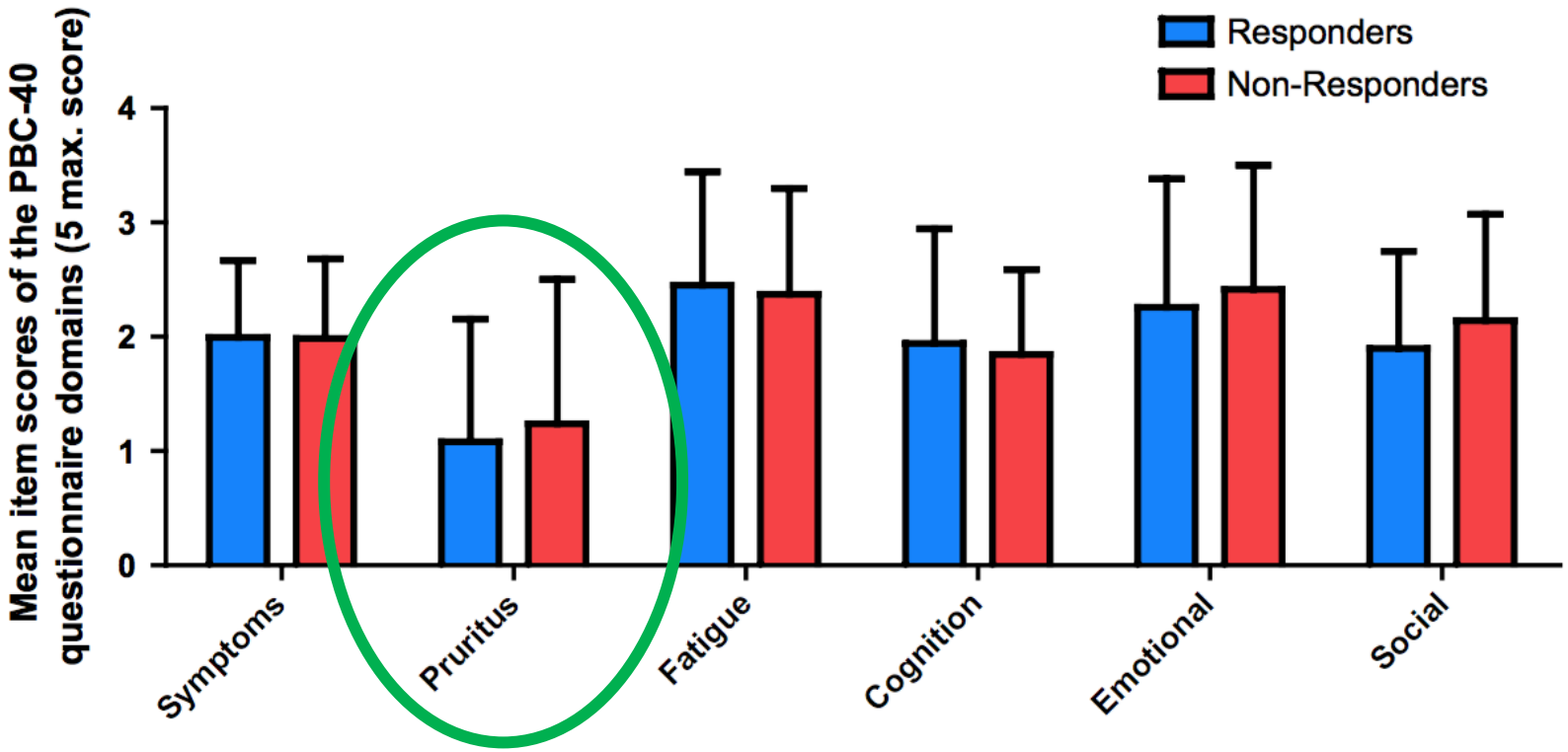
Con el tratamiento *NO* hay mejoría de:

- Fatiga o astenia
- **Prurito**
- Osteopatía (osteopenia y osteoporosis)
- Enfermedades autoinmune asociadas

Clinical Practice Guidelines CBP. Journal of Hepatology. 2017

Acido Ursodesoxicolico

El Acido ursodesoxicolico no mejora el prurito



Kaps L. et al. Dig Dis Sci. 2019

Antihistaminicos

Ineficaces en el tratamiento del prurito

Tienen un efecto sedante, que puede empeorar la astenia que generalmente acompaña a estos pacientes.

NO se recomiendan como terapia específica

Pederson M. et al. Clinical Liver Disease. 2020

Tratamiento del prurito

Colestiramina

Rifampicina

Naltrexona

Sertralina-Paroxetina
Gabapentin

Plasmaferisis
MARS

PRURITO REFRACTARIO INVALIDANTE TRASPLANTE HEPATICO

Hirschfield G M, et al. Gut 2018

Lindor K. et al. Practice guidance CBP . Hepatology. 2018

EASL Clinical Practice Guidelines CBP . Journal of Hepatology 2017

Colestiramina

Primera linea

Dosis 4 g día. Máximo 16 mg día

- 1 hora antes o despues del desayuno
- 4 hs antes o despues de administrar otra medicación.

Interfieren con la absorción intestinal

Efectos adversos

Gastrointestinales: disconfort abdominal, nauseas, gases, malaabsorcion de vitaminas liposolubles.

Rifampicina

Segunda linea

Dosis 150 mg día. Máximo 600 mg día

- Generalmente bien tolerado.
- Control con laboratorio luego de 2 y 4 semanas

Efectos adversos

Gastrointestinales: nauseas hiporexia

Cambio en la coloración de lágrimas u orina.

Rifampicina

Efectos adversos Hepatotoxicidad: 5% al 13%

- Monitoreo del hepatograma, especialmente el primer mes.
- Mejoría al suspender.

Muchos pacientes eligen no usar rifampicina cuando se les informa sobre la posibilidad de hepatotoxicidad. Sin embargo, cuando se usa tiene un efecto rápido sobre el prurito.

Naltrexona

Tercera linea

Dosis 25- 50 mg día.

Dos caminos:

- Iniciar con dosis bajas via oral, con incrementos progresivos.
- Internar al paciente iniciar dosis intravenosas, titular y luego rotar a via oral.

Fenómeno de Breakthrough: recurre el prurito durante el tratamiento. Indicar pausas de 2 días por semana.

Efectos adversos

Cefalea, nauseas, vómitos y mareos.

ISRS : Sertalina -Paroxetina

Cuarta linea

Dosis Sertralina 75- 100 mg día.
Paroxetina 20 mg dia.

- Reduce el efecto psicógeno del prurito

Efectos adversos

Boca seca, Insomnio, agitación y disminución del apetito.

Plasmaferesis - MARS

Plasmaferesis

- Causa un alivio transitorio. El mecanismo no está establecido
- Es seguro durante el embarazo.
- Considerar en pacientes con prurito intratable (puente al trasplante)

Soporte hepatico extracorporeo (MARS- Prometheus)

- Requiere mas investigación
- Alto costo
- Menor disponibilidad

Trasplante Hepático

- Indicado en prurito intratable
- Accesibilidad al trasplante → puntos suplementarios
- Es **altamente efectivo:** reducción rápida de la severidad del prurito (frecuentemente dentro de las primeras 24 horas de trasplante).

Sobrevida Post Trasplante

1 año 90%

5 años 80 -85%

Lo nuevo…. Fibratos

En CBP no respondedores a UDCA

BEZURSO TRIAL Fase III RCT (n:100, 2 años)

Reducción significativa del prurito

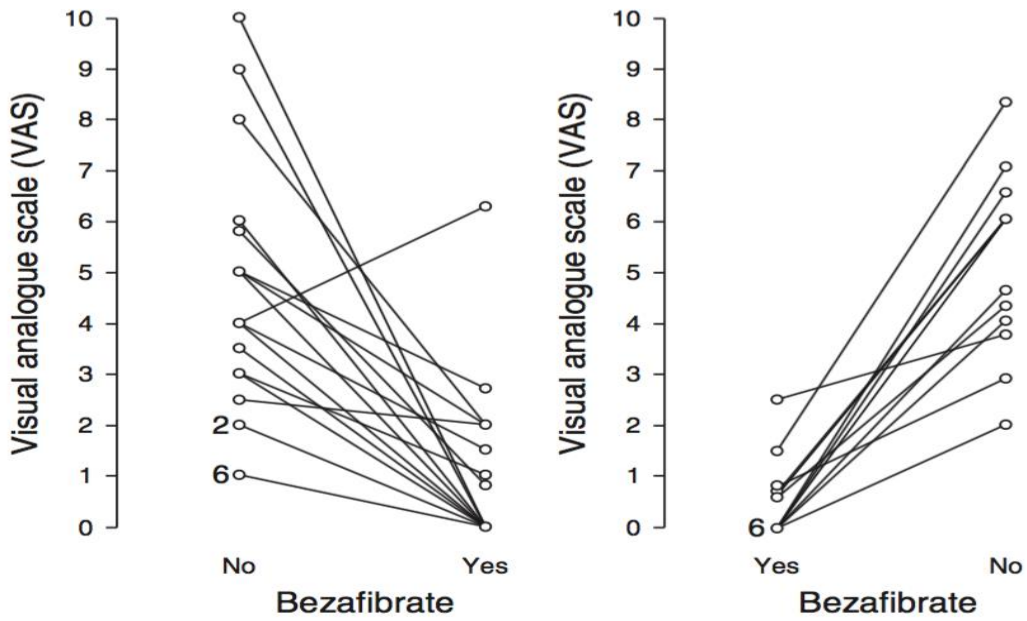


Figure 2. Changes in the severity of pruritus in patients treated with bezafibrates ($P<0.001$) (left panel) and recurrence of severity pruritus after bezafibrate discontinuation ($P<0.001$) (right panel).

Efectos adversos

Mialgias
↑ CPK
Disconfort gastrointestinal

Reig A, et al. Am J gastroenterol 2018

Carpechot, NEJM 2018

Lo nuevo…. Fibratos

Fibrates for the treatment of cholestatic itch (FITCH): study protocol for a randomized controlled trial

NCT02701166.

Ruth Bolier, Elsemieke S. de Vries, [...], and the Netherlands Association for the Study of the Liver (NASL) Cholestatic Liver Diseases Study Group

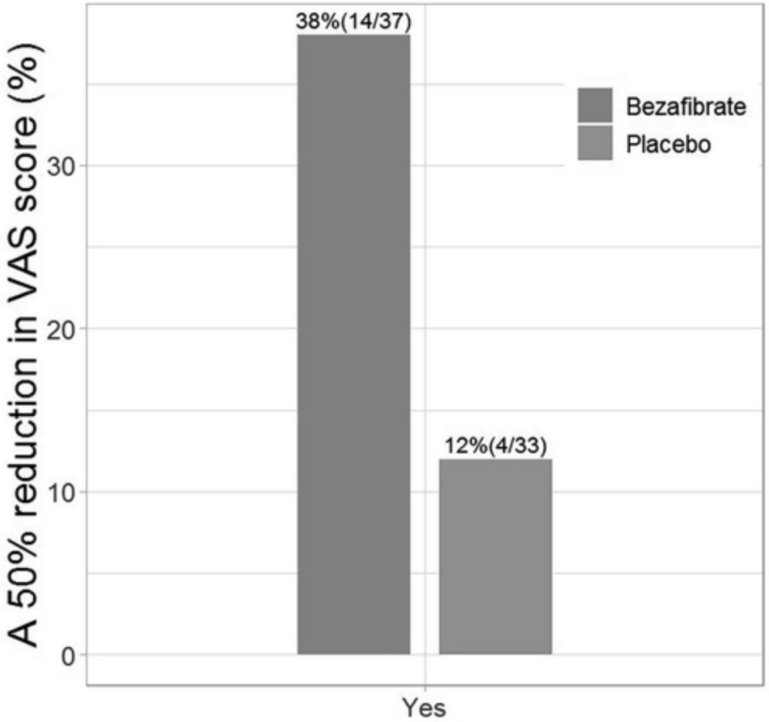
<u>Se incluyeron:</u>

70 pacientes (30 recibieron fibratos) con diagnostico de colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y secundaria

Objetivo Primario: reducción de 50% del prurito

Bezafibrate is More Effective than Placebo in Pruritus of Chronic Cholestasis: The Fitch Trial

Elsemieke de Vries [1], Ruth Bolier[1], Jorn Goet[2], Albert Pares[3], Jef P.H.M. Verbeek[4], Marleen De Vree[5], Joost P.H. Drenth[6], Karel J. Van Erpecum[7], Catharina CMJ Van Nieuwkerk[8], Nahid Mostafavi[1], Jeltje Helder[1], Cyriel Ponsioen[9], Ronald PJ Oude Elferink[10], Henk R Van Buuren[2], Ulrich Beuers[11], Netherlands Association for the Study of the Liver - Cholestasis Working Group



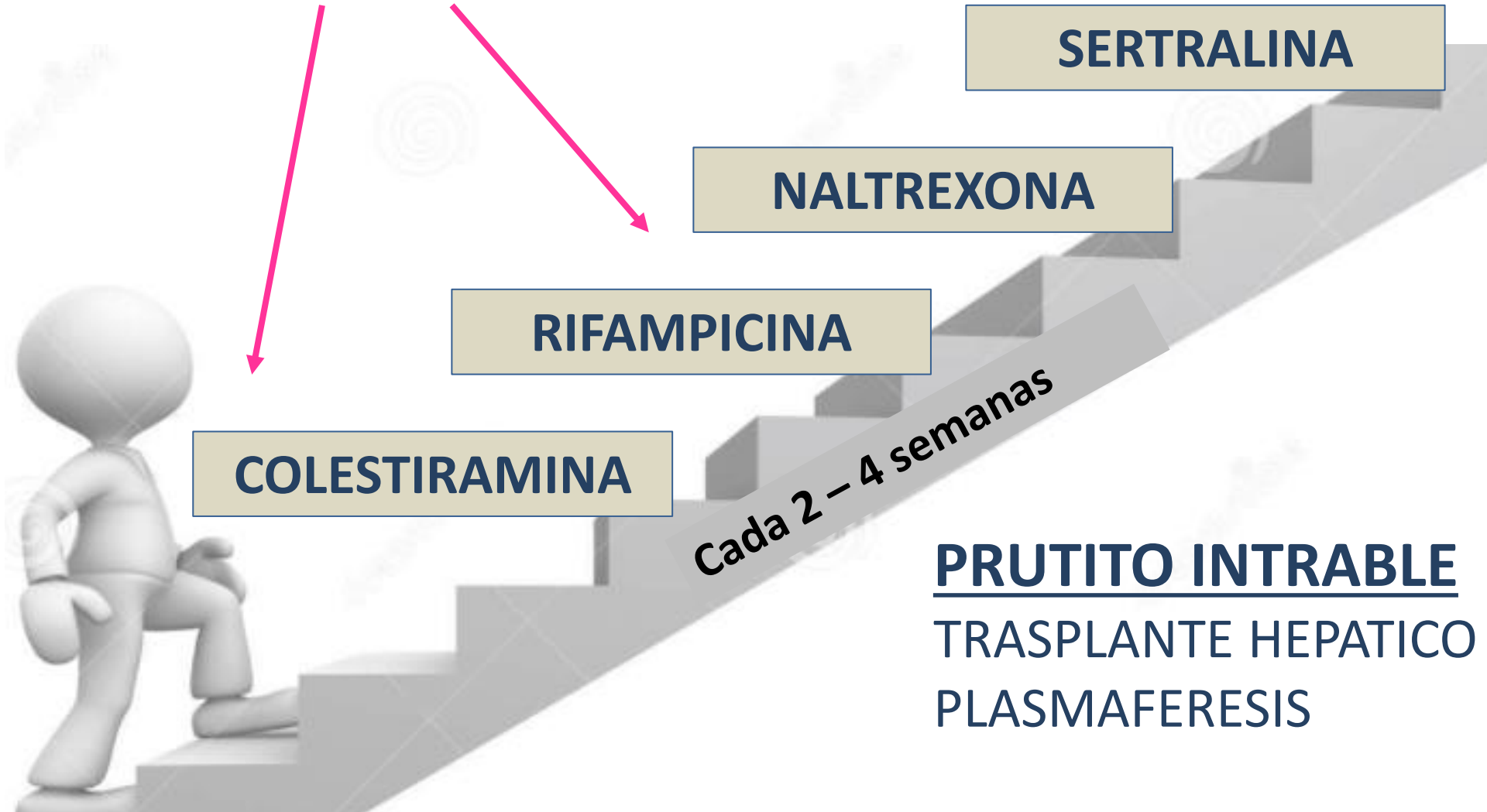
38% logro el objetivo primario

Mejoría de la intensidad del prurito.

Cambios positivos en el Cuestionario 5D

The Liver Meeting 2019. Abstract 13. DOI: 10.1002/hep.30940

Tratamiento



PRUTITO INTRABLE

TRASPLANTE HEPATICO

PLASMAFERESIS

El futuro…

Inhibidor del trasportador de acido biliar en íleon (IBAT)

LINERIXIBAT (=GSK2330672)
Fase II. Dosis inicial 90 mg dia por 3 días, se incrementa a 180 mg dia del dia 4 al 14. Mejoro el prurito 57% de los pacientes.
Fase IIb GLIMMER trial:
investiga distintas dosis 20 – 180 mg dia.

MARALIXIBAT CLARITY trial. Fase II.
ODEVIXIBAT

El futuro…

Agonista del receptor opioide Kappa

Nalfurafine

No autorizado. Requiere mas estudio.

MENSAJES …

- ✓ El prurito es muy frecuente.

Generalmente infravalorado

- ✓ Los pacientes tienen deterioro de su calidad de vida

- ✓ Diagnóstico correcto

Tratamiento precoz→ escalonado

- ✓ Si no mejora con ningún tratamiento → Refractario → derivar para evaluación pre trasplante hepático

GRACIAS

paola.coisson@gmail.com