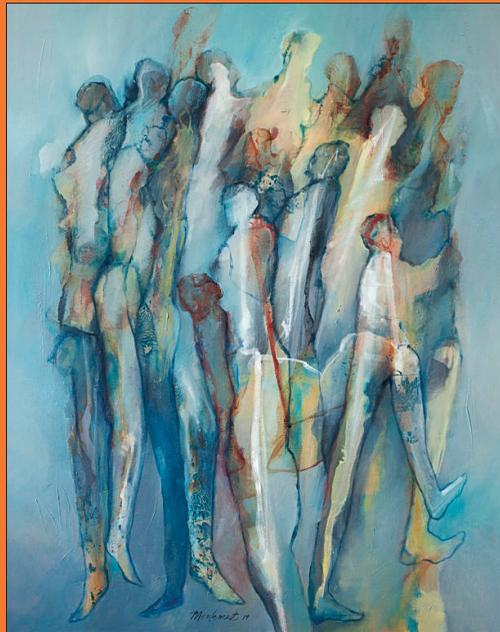


Colección  
**Acontecimientos Terapéuticos**

Serie  
**Alteraciones Secundarias  
a Enfermedades Colestásicas**



Michel Meulener, «Coyuntural», óleo sobre tela, 2019.

**Diagnóstico y Tratamiento de la Diarrea por Ácidos Biliares**

Royal Alexandra Hospital, Edmonton, Canadá; Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.;  
Imperial College London, Londres, Reino Unido. Pág. 1

**Efectos del Agregado de Secuestradores de Ácidos Biliares  
a la Terapia con Estatinas**

Northwestern Memorial Hospital, Chicago, EE.UU.. Pág. 3

**Epidemiología, Fisiopatología y Recomendaciones Terapéuticas  
sobre el Prurito Secundario a la Enfermedad Hepática**

Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Alemania. Pág. 5

**Prurito Colestásico: Causas y Tratamiento**

RNT Medical College and Associate Hospitals, Udaipur, India. Pág. 8

**Prurito Colestásico Asociado a Diversas Enfermedades**

University Hospitals Leuven, Leuven, Bélgica. Pág. 11



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Fuente:** Journal of the Canadian Association of Gastro-enterology 3(1):10-27, 2020

**Autores:** Sadowski D, Camilleri M, Walters J y colaboradores

**Institución:** Royal Alexandra Hospital, Edmonton, Canadá; Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.; Imperial College London, Londres, Reino Unido

**Título:** Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea Therapy

**Traducción textual:** Norma de Práctica Clínica sobre el Tratamiento de la Diarrea por Ácidos Biliares de la *Canadian Association of Gastroenterology*

# Diagnóstico y Tratamiento de la Diarrea por Ácidos Biliares

El propósito de esta norma fue revisar críticamente la bibliografía existente acerca de las pruebas diagnósticas y del tratamiento de la diarrea por ácidos biliares, con el objetivo elaborar recomendaciones específicas de consenso para los pacientes con esta afección.

## Introducción

Se calcula que la prevalencia de la diarrea crónica comprende aproximadamente al 5% de la población general, y puede ser superior en las personas mayores. Las causas más comunes de diarrea crónica en la práctica clínica son los trastornos funcionales, como el síndrome de intestino irritable (SII), y las enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn y la enfermedad celíaca, mientras que la alteración del metabolismo de los ácidos biliares es una causa común, pero frecuentemente no diagnosticada. Los ácidos biliares no absorbidos en el colon pueden provocar diarrea al estimular la secreción de líquido, moco o sodio; aumentar la motilidad gastrointestinal; por daño de la mucosa o por estímulo de la defecación. Se describieron 3 subtipos de diarrea por ácidos biliares (DAB): tipo 1, pacientes con enfermedad ileal terminal (enfermedad de Crohn, resección) o lesión por radiación que da lugar a una reabsorción alterada de los ácidos biliares; tipo 2, idiopática o primaria, y tipo 3, otras afecciones (enfermedad celíaca, colecistectomía) que alteran la motilidad intestinal o la absorción de los ácidos biliares. Se informó la presencia de DAB en aproximadamente el 25% al 35% de los pacientes con diarrea crónica o SII con predominio de diarrea (SII-D). El diagnóstico de DAB es un desafío. Las pruebas diagnósticas específicas están en investigación, específicamente las pruebas radiodiagnósticas para la medición de ácidos biliares con ácido homocólico-taurina marcado con <sup>75</sup>selenio (SeHCAT, por su sigla en inglés) o la medición de los niveles séricos de biomarcadores de la síntesis de ácidos biliares como 7 $\alpha$ -hidroxi-4-colesten-3-ona (C4) o la

hormona reguladora ileal, el factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF-19). La prueba SeHCAT no está disponible en algunos países (incluidos los Estados Unidos). Para el diagnóstico, con frecuencia se utiliza una prueba terapéutica con resinas secuestradoras de ácidos biliares (BAST, *bile acid sequestrant therapy*), aunque este enfoque no se estudió adecuadamente, y es probable que sea impreciso y pueda conducir tanto a un subtratamiento como a un sobretatamiento. En general, la DAB no se cura. El propósito de esta norma fue revisar críticamente la bibliografía existente acerca de las pruebas diagnósticas y del tratamiento de inducción y mantenimiento de la DAB, con el objetivo de elaborar recomendaciones específicas de consenso para los pacientes con esta afección.

## Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos de publicaciones en busca de estudios de evaluación y tratamiento de la diarrea biliar (DAB). La certeza (calidad) de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se calificaron de acuerdo con el enfoque *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*. Las preguntas sobre la población de pacientes, la intervención, el comparador y los resultados se realizaron mediante un proceso iterativo y se votaron por un grupo de especialistas.

## Resultados y discusión

La certeza de la evidencia se calificó, en general, como muy baja. Por lo tanto, 16 de las 17 recomendaciones son condicionales. En los pacientes con diarrea crónica no sanguinolenta, se recomendó



**Tabla 1.** Factores de riesgo en pacientes con diarrea crónica no sanguinolenta más comúnmente asociados con tener una prueba SeHCAT positiva que hace presumir el diagnóstico de DAB.

Factor de riesgo	SeHCAT, < 10% (al menos moderado)	SeHCAT, < 15% (al menos leve)
Colecistectomía	78% <b>(26)</b> 68%; OR, 5.70; CI 95%, 2.42-13.46 <b>(25)</b> 21% <b>(24)</b>	86%; CI 95%, 71%-95% <b>(26)</b> 68%; OR, 2.51; CI 99%, 1.10-5.77 <b>(24)</b> 57%, OR, 2.54; CI 95%, 1.36-4.74 <b>(29)</b>
Resección IT o hemicolectomía derecha para la enfermedad de Crohn	100% <b>(44)</b> 97% <b>(28)</b> 91%, OR, 15.83; CI 95%, 2.62-95.69 <b>(25)</b> 87% <b>(24)</b>	92%, OR, 12.4%; CI 99%, 2.42-63.8 (24)91%; CI 95%; 78%-87% <b>(26)</b> 87%; RR, 5.0, CI 95%, 2.20-11.4 <b>(29)</b>
Resección IT o hemicolectomía derecha por razones distintas a la enfermedad de Crohn	76% <b>(24)</b>	82%, OR, 7.94; CI 99%, 1.02-61.6 <b>(24)</b>
Radioterapia sin resección	18% <b>(30)</b>	62% <b>(27)</b> 36% <b>(30)</b>
Radioterapia con resección	71% <b>(30)</b>	88% <b>(30)</b>

tener en cuenta los factores de riesgo (antecedentes de resección ileal terminal, colecistectomía o radioterapia abdominal) (Tabla 1), pero no los síntomas adicionales, para identificar a los pacientes con posible DAB. El grupo sugirió la realización de pruebas diagnósticas SeHCAT o la medición de los niveles séricos de biomarcadores de la síntesis de ácidos biliares (C4), en los pacientes con SII-D, diarrea funcional y enfermedad de Crohn sin inflamación.

Se recomendó la realización de pruebas diagnósticas en lugar de una terapia empírica con secuestradores de ácidos biliares (BAST). Una vez tratadas las causas remediables, el grupo sugirió la colestiramina como terapia inicial, con BAST como alternativa ante la presencia de intolerancia.

El grupo indicó que no se administre BAST a los pacientes con enfermedad de Crohn ileal extensa o resección y sugirió agentes antidiarreicos alternativos si no se tolera la BAST. La BAST de mantenimiento debe administrarse a la dosis eficaz más baja, con una prueba de administración intermitente y a demanda, revisión de la medicación concurrente y reevaluación

para los pacientes cuyos síntomas persisten a pesar de la BAST.

## Conclusiones

Sobre la base de una revisión sistemática, la DAB debe considerarse en los pacientes con diarrea crónica.

Para los pacientes con resultados positivos en las pruebas de detección de DAB, se sugiere una prueba terapéutica con BAST, inicialmente con colestiramina. El grupo reconoció que faltaban pruebas específicas y de alta certeza en muchas áreas y recomendó la realización de más investigaciones. Las pruebas actuales indican que la precisión de las pruebas diagnósticas (SeHCAT, C4) para predecir la DAB o la respuesta al tratamiento son muy inciertas. La evaluación económica indica que las estrategias que consisten en una prueba empírica con BAST o la realización de la prueba diagnóstica SeHCAT pueden ser rentables. Por lo tanto, se puede utilizar cualquiera de las dos estrategias para identificar a los pacientes con posible DAB sobre la base de los costos, los recursos disponibles, la experiencia local y las preferencias de los pacientes.

**Fuente:** American Journal of Medicine 133(11):1322-1327, Nov 2020

**Autores:** Alder M, Bavishi A, Stone N y colaboradores

**Institución:** Northwestern Memorial Hospital, Chicago, EE.UU.

**Título:** A Meta-Analysis Assessing Additional LDL-C Reduction from Addition of a Bile Acid Sequestrant to Statin Therapy

**Traducción textual:** Metanálisis para Valorar Reducciones Adicionales de LDLc con el Agregado de Secuestradores de Ácidos Biliares a la Terapia con Estatinas

# Efectos del Agregado de Secuestradores de Ácidos Biliares a la Terapia con Estatinas

El tratamiento combinado con estatinas más secuestradores de los ácidos biliares aumenta el porcentaje de cambio del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en 16.2 puntos en promedio, en comparación con el uso exclusivo de estatinas.

## Introducción

Si bien las estatinas representan la terapia de primera línea para la reducción de los niveles séricos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), algunos pacientes con indicación de prevención secundaria no toleran la administración de dosis máximas de estatinas o no responden favorablemente al tratamiento con estatinas de potencia alta. En estos casos, las guías nacionales recomiendan el agregado de fármacos de otras clases, como ezetimibe o inhibidores de PCSK-9 a la terapia con estatinas para lograr disminuciones adicionales del LDLc. El *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* confirmó los beneficios de los secuestradores de ácidos biliares (SAB) para la reducción de los niveles séricos de LDLc y para la disminución de la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por eventos cardiovasculares. Diversos estudios mostraron que la utilización combinada de estatinas y agentes de otras clases, como ezetimibe, SAB e inhibidores de PCSK-9, que aumentan la expresión de receptores de LDLc, se asocia con índices reducidos de eventos coronarios graves. Si bien se dispone de información acerca de las reducciones adicionales de LDLc que se logran con el agregado de ezetimibe o inhibidores de PCSK-9 a la terapia con estatinas, los beneficios del agregado de SAB al tratamiento con estatinas, en términos de los descensos adicionales de LDLc, no se conocen poco. El objetivo del presente metanálisis fue conocer

los efectos del agregado de SAB al tratamiento con estatinas sobre los niveles de LDLc.

## Materiales y métodos

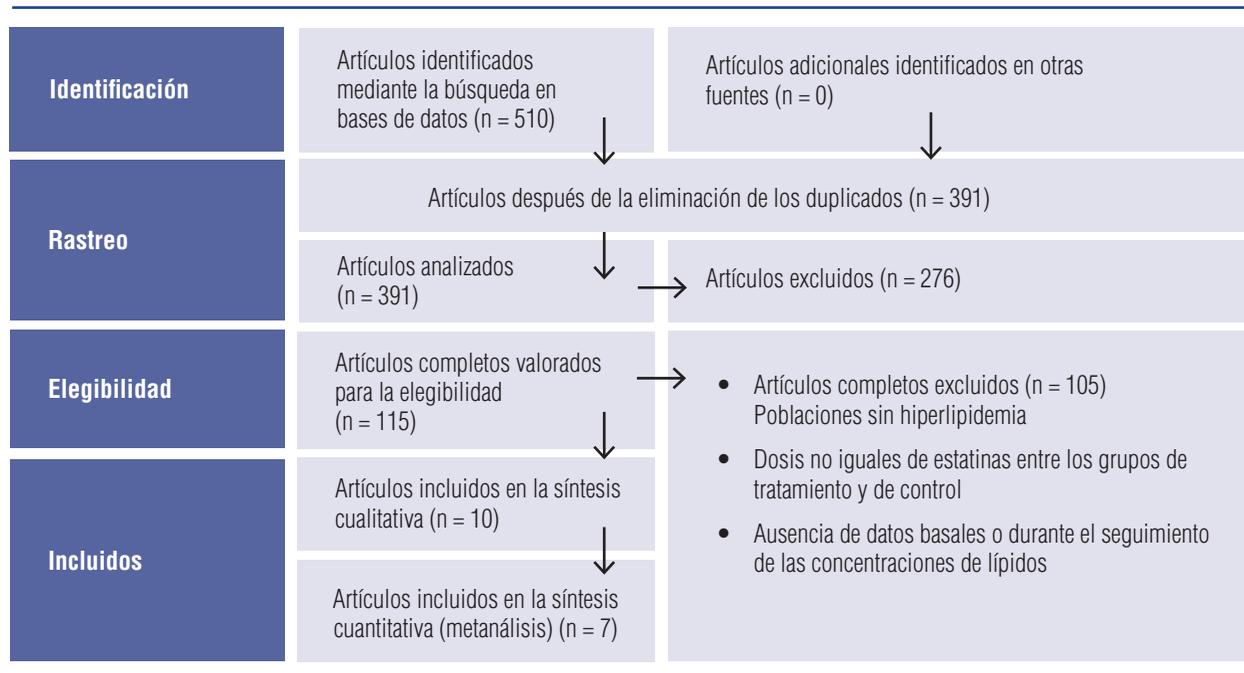
Los artículos publicados en inglés hasta octubre de 2018 se identificaron mediante búsquedas en PubMed/Medline, Embase, y la *Cochrane Library*. Se incluyeron estudios controlados y aleatorizados de grupos paralelos. Para la selección de los estudios se aplicaron las pautas PRISMA (Figura 1).

Se tuvieron en cuenta el año de publicación, el número de pacientes tratados con estatinas únicamente o con estatinas más SAB, el tipo y la dosis de estatinas, el tipo y la dosis de SAB, la duración del tratamiento, la edad, el sexo y la etnia, y los niveles plasmáticos de las distintas fracciones de lípidos. Se realizó metanálisis para estimar las diferencias promedio con modelos de efectos aleatorios, método de DerSimonian-Laird y ponderación por inversa de la varianza.

## Resultados

Fueron analizados inicialmente 115 estudios, 10 de los cuales fueron aptos para la síntesis cualitativa y 7 reunieron los criterios de inclusión para el presente metanálisis (síntesis cuantitativa). Sin embargo, dos investigaciones (Knapp y colaboradores, 2001 y Sprecher y colaboradores, 1994) evaluaron dosis diferentes de estatinas en los grupos de comparación, motivo por el cual se con-





**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA.

sideraron como estudios diferentes en el metanálisis y la metarregresión, con 9 grupos de datos. En total se analizaron 1324 pacientes en las 9 cohortes seleccionadas; en 8 de ellos, el porcentaje de hombres fue superior al de mujeres. La mayoría de los enfermos en cada estudio (85% a 98%) eran blancos. La terapia con estatinas incluyó estatinas de alta potencia en un trabajo, de potencia moderada en 3 estudios y de intensidad baja en 5 ensayos. En tres investigaciones se utilizaron dosis máximas de SAB ( $\geq 24$  g de colestiramina o  $\geq 3.75$  g de colesevelam por día). En los modelos sin ajuste, el tratamiento combinado con estatinas y SAB fue significativamente más eficaz para reducir los niveles de LDLc, en comparación con la monoterapia con estatinas. En los enfermos que recibieron SAB más estatinas, el porcentaje esperado de cambio en los niveles de LDLc fue del 16.21% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 9.71 a 22.70;  $p < 0.0001$ ) más alto, en comparación con los sujetos que recibieron únicamente estatinas, es decir que se observó una reducción más importante de los niveles de LDLc respecto de los valores basales.

No se registraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del tratamiento en relación con el año del estudio, la duración, la intensidad de las estatinas ni el tipo de hipercolesterolemia. La elección del SAB se asoció, de manera marginal, con la eficacia del tratamiento, en tanto que la intensidad del tratamiento se vinculó significativamente con el efecto. En comparación con los sujetos tratados con SAB de potencia más baja, los enfermos

que recibieron terapia más intensa con SAB ( $\geq 24$  g de colestiramina o  $\geq 3.75$  g colesevelam) tuvieron eficacia aumentada, con un porcentaje de cambio de los niveles de LDLc, respecto del inicio, de 14.47% (IC 95%: 3.65 a 25.29;  $p = 0.0087$ ). El tratamiento combinado con estatinas más SAB aumentó el porcentaje de cambio del LDLc en 16.2 puntos en promedio, en comparación con el uso exclusivo de estatinas.

## Conclusiones

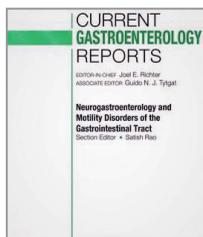
Los resultados del presente metanálisis de estudios clínicos aleatorizados indican que los pacientes con hiperlipidemia tratados con estatinas más SAB presentan reducciones más importantes de los niveles séricos de LDLc, respecto del uso aislado de estatinas. Si bien las otras opciones de tratamiento combinado (ezetimibe e inhibidores de PCSK-9) son eficaces, el costo de estos últimos es prohibitivo para muchos enfermos. Se destaca que en los pacientes con diabetes tipo 2, los SAB también mejoran el control de la glucemia; el tratamiento combinado con estatinas y SAB sería particularmente beneficioso en sujetos con síndrome metabólico.

En conclusión, en pacientes que no toleran la dosis necesaria de estatinas, el agregado de SAB representa una alternativa eficaz para lograr la reducción esperada de los niveles de LDLc. Se requieren más estudios para conocer con precisión los riesgos y beneficios de los SAB en pacientes de alto riesgo, con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, diabetes o hipercolesterolemia familiar.

**Fuente:** Current Gastroenterology Reports 21(9):1-9, Jul 2019  
**Autores:** Düll M, Kremer A  
**Institución:** Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Alemania  
**Título:** Treatment of Pruritus Secondary to Liver Disease  
**Traducción textual:** Tratamiento del Prurito Secundario a la Enfermedad Hepática

# Epidemiología, Fisiopatología y Recomendaciones Terapéuticas sobre el Prurito Secundario a la Enfermedad Hepática

Esta reseña analizó la epidemiología, la fisiopatología y las recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia para el prurito asociado con los trastornos hepatobiliares.



## Introducción

Se estima que aproximadamente uno de cada 5 pacientes con prurito generalizado presenta una enfermedad sistémica, entre ellas, las más comunes son los trastornos hepatobiliares, la enfermedad renal crónica y los trastornos hematológicos. En general, el prurito secundario a las enfermedades hepáticas se observa con más frecuencia en las colestasis intrahepáticas que en las extrahepáticas. Esta reseña analizó la epidemiología, la fisiopatología y las recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia para el prurito asociado con los trastornos hepatobiliares.

## Epidemiología

Los datos epidemiológicos sobre el prurito crónico secundario a enfermedades hepáticas son escasos. Datos epidemiológicos recientes indican que el prurito es un síntoma común e importante en las enfermedades hepáticas inmunomediadas, tales como la colangitis biliar primaria, con más del 70% de los pacientes afectados, con hasta el 56% de los cuales con prurito crónico.

## Características clínicas

El prurito en las enfermedades hepatobiliares se presenta de forma característica de manera más intensa en las extremidades, sobre todo en las palmas y las plantas, aunque también puede generalizarse. Puede tener consecuencias graves al inducir privación del sueño, así como agotamiento, fatiga y depresión. El prurito es más intenso en las mujeres, lo

que indica un impacto de las hormonas sexuales femeninas en el prurito de las enfermedades hepáticas.

## Patogénesis

Los mecanismos fisiopatológicos del prurito crónico en el ser humano, entre ellos el prurito secundario a la enfermedad hepática, solo se han dilucidado parcialmente.

Las sales biliares se implicaron como agentes potenciales en el prurito de la colestasis durante muchos años. La eliminación de pruritógenos potenciales, como los ácidos biliares de la circulación enterohepática, representa un tratamiento interesante en el prurito secundario a las enfermedades hepáticas. Por ello, el transportador ileal de ácidos biliares (IBAT) se consideró un posible objetivo terapéutico. Los inhibidores del IBAT demostraron un efecto aliviador del prurito en diversos estudios clínicos. Sin embargo, otros indicaron que las sales biliares no son los principales pruritógenos en el prurito colestásico.

Recientemente, se señaló que la bilirrubina activa directamente las neuronas sensoriales y media el prurito en un modelo de colestasis en animales.

La experiencia clínica demostró que numerosos pacientes que sufren de prurito no tienen ictericia, y viceversa. Por lo tanto, es probable que una molécula aún no definida de la fracción de bilirrubina pueda desencadenar el prurito en la colestasis. El sistema opioide podría ser un factor modulador del prurito colestásico, pero es poco probable

que los opioides endógenos sean los pruritógenos causantes. Se demostró que el ácido lisofosfatídico (LPA) es un importante activador neuronal en el suero de pacientes con prurito asociado con enfermedades hepáticas. Las concentraciones séricas de la enzima autotaxina (ATX), que hidroliza al LPA a partir de su molécula precursora lisofosfatidilcolina (LPC), aumentaron en los pacientes con prurito, en comparación con los que no lo tenían. La actividad de la ATX se correlacionó con la intensidad del prurito y la respuesta a las intervenciones terapéuticas, lo que no se pudo demostrar para otros presuntos

pruritógenos. La interacción molecular entre la señalización ATX-LPA y las sales biliares naturales se describió recientemente. El eje ATX-LPA representa una vía de señalización para posibles intervenciones terapéuticas en pacientes con prurito secundario a una enfermedad hepática.

### Tratamiento

Los datos fiables para las recomendaciones de tratamiento del prurito en la enfermedad hepática proceden de unos pocos ensayos aleatorizados controlados con placebo y de diversos estudios de cohortes.

**Tabla 1.** Recomendaciones terapéuticas para el prurito secundario a la enfermedad hepática.

Enfoque	Fármaco <sup>1</sup>	Dosis	Interacciones/precauciones
1ª línea	Colestiramina	4-16 g/día (po)	Interferencia con la absorción intestinal; intervalo de 4 horas para la administración de otros medicamentos
2ª línea	Rifampicina	150-600 mg/día (po)	Inducción de enzimas hepáticas, alteración del metabolismo de otros fármacos, hepatotoxicidad
3ª línea	Bezafibrato	200-400 mg/día (po)	Hepatotoxicidad, toxicidad renal, miopatía y rabdomiólisis
4ª línea	Naltrexona	25-50 mg/día (po)	Reacciones de abstinencia de opiáceos, dosis inicial baja; dolor, confusión
5ª línea	Sertralina	75-100 mg/día (po)	Posibles interacciones farmacológicas
6ª línea	Enfoques experimentales, p. ej; Gabapentina Fenobarbital Luz UVB Diálisis de albúmina, drenaje nasobiliar	300-3600 mg/día (po) 2-5 mg/día (po) 1-2×/semana	Administración recomendada solo en centros especializados

<sup>1</sup> Solo la colestiramina está autorizada para el tratamiento del prurito hepático; todos los demás medicamentos son de uso no autorizado.  
po, *per os* (por vía oral).

Además del tratamiento sistémico, deben darse al paciente consejos generales sobre el cuidado de la piel. El tratamiento para el prurito colestásico se basa en diversas consideraciones patogenéticas que se enumeran a continuación: eliminar los pruritógenos potenciales del ciclo enterohepático/circulación corporal mediante resinas de intercambio aniónico como la colestiramina, inhibidores del IBAT (limerixibat, maralixibat, A4250), enfoques intervencionistas como el drenaje nasobiliar y transcutáneo o la derivación biliar externa, la plasmaféresis o la diálisis extracorpórea de albúmina en casos difíciles; modificar el metabolismo de los pruritógenos potenciales en el hígado o el intestino mediante inductores de las enzimas de biotransformación hepática, como la rifampicina o el agonista del receptor activado por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR), bezafibrato; modular la vía central del prurito o dolor mediante la interferencia en el sistema opioidérgico y serotoninérgico endógeno mediante fármacos modificadores de los opioides y de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), ta-

les como antagonistas de los receptores opioides mu como la naltrexona, agonistas de los receptores opioides kappa como la nalfurafina y de ISRS como la sertralina; modificar la percepción del prurito a nivel local en la piel mediante fototerapia UV.

### Recomendación de expertos para la práctica clínica

El ácido ursodesoxicólico (UDCA) a 13-15 mg/kg/día debe ser elegido como tratamiento antipruriginoso de primera línea en la colestasis intrahepática del embarazo. Aunque el UDCA ejerce efectos antiolestáticos positivos en las enfermedades hepáticas crónicas, no tiene un impacto significativo en el prurito.

En estos trastornos, la resina de intercambio aniónico colestiramina representa la primera opción para el prurito de las enfermedades hepáticas. Las normas europeas y norteamericanas actuales recomiendan administrar terapias antipruriginosas de forma escalonada para aliviar eficazmente el prurito secundario a enfermedad hepática.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
www.siicsalud.com

**Fuente:** Current Problems in Dermatology 50:142-148, 2016

**Autores:** Mittal A

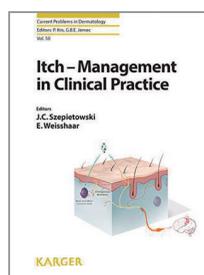
**Institución:** RNT Medical College and Associate Hospitals, Udaipur, India

**Título:** Cholestatic Itch Management

**Traducción textual:** Abordaje del Prurito Colestásico

# Prurito Colestásico: Causas y Tratamiento

El prurito colestásico es una forma de prurito sistémico que se presenta en pacientes con enfermedades hepatobiliares. Se resumen las causas y se describen las alternativas de tratamiento farmacológico e invasivo del prurito colestásico.



## Definición y características clínicas

El prurito colestásico (PC) es una forma de prurito sistémico que se presenta en pacientes con enfermedades hepatobiliares. Sin embargo, la prevalencia de prurito en estos trastornos es variable; por ejemplo, el PC es el síntoma predominante en mujeres con colestasis intrahepática gestacional (CIG) y está presente en el 70% al 80% de los pacientes con cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria, en cualquier momento durante el curso de la enfermedad. En cambio, el prurito es menos común en pacientes con colestasis obstructiva o en la infección crónica por virus C de la hepatitis.

El prurito, a menudo subestimado, ocasiona deterioro importante de la calidad de vida; en algunos pacientes compromete el desempeño para las actividades cotidianas y ocasiona privación del sueño, fatiga, depresión e, incluso, tendencia suicida. En algunos enfermos, el prurito intratable puede transformarse en una indicación de trasplante. El PC suele presentar ritmo circadiano, con mayor intensidad en la tarde y en las primeras horas de la noche.

El PC afecta esencialmente plantas y palmas, pero puede ser generalizado; varía en intensidad, de leve a intenso. Los pacientes con PC no presentan lesiones cutáneas primarias; sin embargo, el prurito intenso y el rascado generan lesiones secundarias, como exoriaciones y prurigo nodular. Solo una minoría de enfermos presenta signos clínicos sugestivos de enfermedad hepática crónica, como ictericia, eritema palmar y telangiectasias, ya que el PC suele aparecer en los estadios tempranos de

la enfermedad. En pacientes con prurito, en ausencia de lesiones dermatológicas, se debe solicitar laboratorio de rutina, incluida la determinación de fosfatasa alcalina y de gamma glutamil transferasa.

## Causas del prurito en los trastornos hepatobiliares

La fisiopatogenia del PC no se conoce, pero se considera que diversas sustancias que se acumulan en plasma u otros tejidos a causa de la colestasis generan prurito; las sustancias más importantes en este sentido incluyen sales biliares, opioides- $\mu$  endógenos, histamina, serotonina y esteroides. La evidencia en conjunto, sin embargo, sugiere que los ácidos biliares no son la causa de prurito en la colestasis.

En la CIG, el PC aparece en el segundo o el tercer trimestres de la gestación, en coincidencia con el aumento de los niveles de metabolitos de la progesterona y sales biliares.

En un estudio, solo los niveles urinarios de metabolitos sulfatados de la progesterona se asociaron con la intensidad del prurito en estas enfermas, antes y después del tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA, por su sigla en inglés); ninguno de los metabolitos de sales biliares analizados presentó una correlación similar.

Recientemente se identificó que el ácido lisofosfatídico, un fuerte activador neuronal, y la autotaxina, la enzima involucrada en la formación de este ácido, serían elementos fisiopatogénicos importantes en el PC; la autotaxina se asoció con valor predictivo positivo del 70% para la diferenciación del PC de otras formas de prurito.

## Tratamiento del PC

El abordaje apropiado se basa en el diagnóstico preciso –con la confirmación de enfermedad hepática y la exclusión de otras causas de prurito sistémico–, el tratamiento de la enfermedad hepática de base, y el tratamiento sintomático del PC cuando la causa de la colestasis es reversible, como ocurre en algunos tipos de obstrucción biliar extrahepática. Las terapias para el PC incluyen intervenciones farmacológicas y procedimientos destinados a revertir la colestasis (Tabla 1).

Cualquier forma de tratamiento se basa en la eliminación de las sustancias involucradas en el PC del ciclo enterohepático, por medio de resinas de intercambio aniónico no absorbibles, como la colestiramina, en los pacientes con prurito leve, o las intervenciones invasivas, como el drenaje nasobiliar y transcutáneo o la derivación externa biliar, como última alternativa. También debe modificarse el metabolismo de las posibles sustancias asociadas con el prurito en hígado o intestino por medio de inductores de la biotransformación hepática, como rifampicina.

Puede ser necesaria la modulación los sistemas endógenos de opioides y serotonina, con antagonistas opioides- $\mu$  e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, respectivamente.

En pacientes particulares puede ser necesaria la eliminación de las sustancias que causan prurito con métodos invasivos, como plasmaféresis o diálisis extracorpórea con albúmina.

## Fármacos específicos para el tratamiento del PC

### Terapia de ácidos biliares

El UDCA pertenece a esta categoría de fármacos; el UDCA constituye el tratamiento de primera línea para el PC en diversos trastornos hepatobiliares, como la cirrosis biliar primaria, los síndromes colestásicos de la infancia y la CIG (tratamiento de primera línea). El UDCA representa el 3% del conjunto ácidos biliares en los seres humanos; la administración exógena se asocia con aumento de las propiedades hidrofílicas de la bilis.

La dosis recomendada es de 10 a 15 mg/kg/día.

**Tabla 1.** Tratamiento invasivo/quirúrgico.

<b>1. Plasmaféresis</b>
<b>2. Diálisis extracorpórea con albúmina: sistema de recirculación con adsorbentes moleculares</b>
<b>3. Separación de plasma y adsorción de aniones</b>
<b>4. Derivación biliar externa parcial</b>
<b>5. Derivación ileal</b>
<b>6. Drenaje nasobiliar</b>
<b>7. Trasplante de hígado – la última alternativa para pacientes con prurito refractario</b>

### **Resinas de intercambio aniónico**

Con excepción de la CIG, en las restantes formas de prurito asociado con colestasis, las resinas de intercambio de aniones se recomiendan como terapia de primera línea.

Estos agentes –colestiramina, colestipol y colesvelam–, utilizados básicamente para el tratamiento de la hipercolesterolemia, aumentan la excreción intestinal de sustancias asociadas con prurito en bilis. La colestiramina también induce liberación de colestistoquinina, que actúa como un antiopiáceo endógeno, con supresión del prurito mediado por opioides. La dosis recomendada de colestiramina es de 4 a 16 g por día por vía oral, antes y después del desayuno. Los efectos adversos de este fármaco incluyen la distensión abdominal, la constipación, los trastornos en la absorción de nutrientes y otras complicaciones, como coagulopatía. Debe considerarse también la interferencia con la absorción de otros fármacos.

### **Otras alternativas terapéuticas**

Otras opciones para el tratamiento del PC incluyen los inductores enzimáticos hepáticos (rifampicina); los antagonistas opiáceos (nalmefeno, naloxona y naltrexona), recomendados como tercera línea de tratamiento, y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina), como terapia de cuarta línea.

### **Conclusión**

La evidencia global para las distintas opciones farmacológicas para el PC no es muy firme; la fototerapia con UVB podría ser útil en algunos enfermos, por mecanismos que todavía no se conocen.

Los estudios realizados en la última década sugirieron la participación de diversos receptores y neuropéptidos involucrados en la sensación y la transmisión del prurito; es de esperar que en el futuro estos hallazgos permitan crear nuevas alternativas terapéuticas específicas para el PC.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
www.siicsalud.com

**Fuente:** Acta Gastro-Enterologica Belgica 82(1):75-82, Ene 2019  
**Autores:** De Vloo C, Nevens F  
**Institución:** University Hospitals Leuven, Leuven, Bélgica  
**Título:** Cholestatic Pruritus: an Update  
**Traducción textual:** Actualización en Prurito Colestásico

# Prurito Colestásico Asociado con Diversas Enfermedades

El prurito asociado con diversas enfermedades colestásicas es un síntoma complejo, de difícil tratamiento y cuya causa precisa es aún desconocida; en la actualidad, se han planteado varias estrategias terapéuticas para el alivio de esta manifestación.



## Introducción

La enfermedad hepática colestásica puede complicarse con manifestaciones extrahepáticas como prurito, fatiga, osteoporosis y malabsorción de las grasas. El prurito es un síntoma debilitante, capaz de provocar perturbaciones del sueño, alteraciones afectivas y disminución en la calidad de vida; puede acompañar a cualquier trastorno colestásico, por secreción hepatobiliar reducida, daño de los conductos biliares intrahepáticos u obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos, aunque es más común en las colestasis intrahepáticas.

Es frecuente en la colestasis intrahepática del embarazo y en la colangitis biliar primaria, y también se manifiesta en las obstrucciones biliares malignas; es menos común en las obstrucciones benignas, la hepatitis C crónica, la hepatitis B crónica, la esteatohepatitis no alcohólica o en la hepatopatía grasa no alcohólica, incluso en presencia de colestasis.

Para la presente revisión, los autores realizaron una búsqueda en PubMed de artículos sobre el tema, que abarcó el período entre 1970 y 2018, junto a los lineamientos propuestos por la *European Association for the Study of the Liver* (EASL).

## Manifestaciones clínicas

El prurito colestásico puede ser generalizado o localizarse en los miembros, especialmente las palmas de las manos y las plantas de los pies; puede observarse en cualquier etapa de la enfermedad hepática y disminuir en las fases terminales. Las fluctuaciones circadianas son comunes, con picos al atardecer y al inicio de la noche; la intensidad puede disminuir

con el tiempo, o exacerbarse con el estrés psicológico, el calor y el contacto con prendas de lana. Es más común en mujeres, con posible empeoramiento durante la fase progestacional del ciclo menstrual, hacia el final del embarazo o durante la terapia de reemplazo hormonal.

## Diagnóstico

Diversas herramientas ayudan al diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento del prurito, como la escala visual analógica (EVA), la escala de gravedad del prurito o el cuestionario para la evaluación del prurito 5D, que mide la duración, el grado, la discapacidad, la dirección y la distribución del síntoma; para trastornos específicos existen opciones como el PBC-40 para la colangitis biliar primaria.

Estos métodos, aunque subjetivos, tienen gran valor práctico, debido a la naturaleza particular del prurito, y permiten evaluar el impacto del síntoma en la vida diaria; otros métodos más objetivos y precisos, como la medición del rascado con cristales piezoeléctricos, son de utilidad limitada debido al costo elevado.

El diagnóstico presuntivo de prurito colestásico puede plantearse en pacientes con colestasis que refieren picazón; no obstante, deben descartarse diversas enfermedades, como parte del diagnóstico diferencial, capaces de cursar con prurito, como ser trastornos dermatológicos, trastornos sistémicos (uremia, linfomas) y prurito psicogénico, neurológico o iatrogénico.

## Patogénesis

Aún no se ha establecido cuál sustancia es responsable, por sí sola, del prurito

colestásico; las moléculas pruritógenas, según estudios previos, son probablemente sintetizadas o transformadas en el hígado o el intestino y liberadas a la bilis, para luego acumularse en la circulación sistémica y alcanzar el sistema nervioso central, donde afectan la transmisión serotoninérgica y opioide endógena.

Distintas hipótesis planteadas buscan explicar los mecanismos subyacentes, e incluyen acumulación de ácidos biliares y de metabolitos de la progesterona en la periferia, y aumento en los opioides endógenos y en los niveles del ácido lisofosfatídico, producto de la acción de la enzima autotaxina sobre la lisofosfatidilcolina, en el sistema nervioso central.

Factores hormonales, genéticos, ambientales y dietarios podrían igualmente ser claves en la aparición del síntoma.

## Tratamiento

Es necesario identificar y tratar la enfermedad hepatobiliar de base y descartar la presencia de obstrucciones biliares; en la colestasis farmacológica, debe suspenderse la administración del medicamento responsable. En la colestasis intrahepática del embarazo o la colangitis biliar primaria, el ácido ursodesoxicólico (UDCA), fármaco modificador de la enfermedad, es la primera opción, aunque la información sobre su utilidad para el alivio del prurito, salvo en la colestasis intrahepática del embarazo, es limitada; además, el 40% de los pacientes con colestasis biliar primaria no responde al fármaco.

Existen alternativas como el ácido obeticólico y los fibratos, para los pacientes que no responden al UDCA; sin embargo, divergen en su efecto sobre el prurito, ya que el ácido obeticólico puede exacerbar el síntoma, mientras que los fibratos lo disminuyen. Las medidas generales, como la aplicación de agua

fría, emolientes con mentol o cremas acuosas, pueden ser útiles, aunque su eficacia aún no ha sido demostrada de manera sólida; igualmente, los anti-histamínicos son en general ineficaces, pero pueden indicarse en pacientes con prurito nocturno, debido su efecto sedante.

Los objetivos del tratamiento sistémico enfocado en el control del prurito, cuando no es posible corregir la causa, según los lineamientos de la EASL, incluyen eliminar los pruritógenos del ciclo enterohepático mediante la administración de secuestradores de ácidos biliares (colestiramina); regular el metabolismo de los pruritógenos con rifampicina, o modular la percepción de la picazón con antagonistas opioides (naltrexona) o inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina).

En pacientes refractarios al tratamiento, puede emplearse la fototerapia con rayos UVB, la plasmaféresis o el sistema de recirculación con adsorbentes moleculares.

El prurito intratable puede ser indicación suficiente para trasplante de hígado, cuando todas las opciones terapéuticas han fallado, incluso en ausencia de insuficiencia hepática.

De las opciones terapéuticas evaluadas, según los autores, la rifampicina fue el único medicamento con eficacia demostrada por la evidencia.

## Conclusión

El prurito es un síntoma complejo, de difícil tratamiento, asociado con diversas enfermedades colestásicas. Aunque en la actualidad existen varias opciones terapéuticas, según lo propuesto por la EASL, en la medida en que estudios futuros contribuyan a identificar el elemento pruritígeno clave, se dispondrá de terapias más eficaces.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
www.siicsalud.com



Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, junio de 2021. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.