

PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Prurito asociado a colestasis

Álvaro Terán*, Emilio Fábrega y Fernando Pons-Romero

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

Recibido el 11 de julio de 2009; aceptado el 20 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Prurito;
Colestasis;
Pruritocepción;
Resinas de intercambio aniónico;
Rifampicina;
Antagonistas opioides;
Ácido ursodeoxicólico

KEYWORDS

Pruritus;
Cholestasis;
Pruritoception;
Anion exchange resins;
Rifampicin;
Opioid antagonists;
Ursodeoxycholic acid

Resumen

El prurito es un síntoma frecuentemente asociado a las enfermedades que cursan con colestasis y muestran una gran variabilidad interindividual. En la valoración clínica del prurito es útil tener en cuenta la presencia de lesiones por rascado, así como la escala subjetiva visual analógica. Aunque su fisiopatología no es del todo bien conocida, en los últimos años se ha progresado en el conocimiento de la vía pruritoceptiva, la que muestra ciertas semejanzas con la vía nociceptiva, si bien existen otras características distintivas, como la acción de un neurotransmisor específico —el *gastrin releasing peptide*— en la primera sinapsis en el asta posterior medular. Entre los mecanismos reguladores de esta vía pruritoceptiva se encuentra la acción de los opioides endógenos, cuyo aumento en las situaciones de colestasis es la hipótesis más aceptada actualmente para explicar el prurito de estos pacientes. Existen varios tratamientos que han demostrado eficacia en los ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con colestasis, como las resinas de intercambio aniónico, la rifampicina, los antagonistas opioides o el ácido ursodeoxicólico, este último en el caso particular de la colestasis gravídica.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pruritus associated with cholestasis

Abstract

Pruritus is commonly associated with cholestatic disorders and shows wide interindividual variability. The presence of skin lesions due to scratching and the application of a visual analogue scale are useful for clinical evaluation. Although the pathophysiology of this entity is not well understood, advances have recently been made in understanding of the pruritoceptive neural pathway, which shares certain similarities with the nociceptive pathway, although there are other distinguishing characteristics such as the action of a specific neurotransmitter, GPR, on the first synapsis at the posterior horn of the spinal cord. Amongst the modulator systems of the pruritoceptive pathway is the action of the endogenous opioids. An increase of these opioids in cholestatic situations is the most widely accepted hypothesis for pruritus in these patients. Some treatments have proven

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: altelan@hotmail.com (Á. Terán).

efficacy in randomized clinical trials in patients with cholestatic disorders, such as anion exchange resins, rifampicin, opioid antagonists and ursodeoxycholic acid; the latter is especially useful in intrahepatic cholestasis of pregnancy.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El prurito es un síntoma relevante en muchas enfermedades cutáneas, pero también puede ser capital en algunas enfermedades sistémicas, como la insuficiencia renal crónica, el cáncer o la colestasis. Desde el punto de vista hepatobiliar, el prurito es un síntoma frecuente en los pacientes con colestasis intrahepáticas, como la cirrosis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP), la colestasis gravídica (CG), las hepatopatías crónicas (virales u otras), o la hepatitis alcohólica o la producida por toxicidad farmacológica. Además, también podemos encontrar pacientes con prurito en situaciones con colestasis extrahepática, como por ejemplo en estenosis u obstrucciones de la vía biliar, bien sean benignas o malignas. Este conjunto de entidades con diferente etiología y con otras muchas diferencias clínicas comparten, no obstante, una característica común como es una disfunción en la excreción biliar¹. En la presente revisión nos centraremos en la fisiopatología y en los tratamientos disponibles para el prurito asociado a la colestasis sobre la base de las evidencias científicas actuales.

Características clínicas

El prurito de la colestasis afecta típicamente a las palmas y a las plantas, pero puede ser generalizado. A diferencia de las enfermedades dermatológicas, no encontramos lesiones cutáneas causantes del prurito en estos pacientes, aunque en los casos graves podemos observar lesiones secundarias al rascado, tales como excoriaciones o prurigo nodularis, en el que aparecen pápulas o nódulos hiperpigmentados y se debe a cambios crónicos secundarios al rascado. La incidencia y la intensidad del prurito son muy variables entre las diferentes etiologías, así como entre los diferentes pacientes dentro de una misma enfermedad. La prevalencia del prurito en la enfermedad hepatobiliar se estima que oscila entre un 5% en la hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C y un 80% en la CBP². Recientemente se han publicado algunos trabajos que intentan explicar la variabilidad interindividual mediante el estudio de determinados polimorfismos genéticos en pacientes con CBP. Por un lado, Wei et al proponen que la sustitución de asparagina (Asn) por aspartato (Asp) (A118G) en el dominio extracelular del receptor opioide μ -1 podría modificar la respuesta a la morfina y proteger a estos pacientes frente al prurito³. Por otro lado, Hoffmaster et al proponen que la sustitución de valina (Val) por glutamato (Glu) (V1188E) en la proteína MRP (*multidrug resistance protein*)-2 podría alterar el transporte de pruritógenos en la zona hepatobiliar y afectar así a la "capacidad" de desarrollar prurito⁴.

Clínicamente, nos encontramos ante un síntoma a menudo infravalorado, debido a que el propio paciente

puede no manifestarlo durante la entrevista clínica por no relacionarlo con su enfermedad hepática; mientras que en otras ocasiones es el propio facultativo quien no le presta la suficiente atención. Una encuesta en línea realizada a 238 pacientes (231 mujeres) con CBP en Estados Unidos recoge que hasta el 69% de los pacientes presentaba prurito, que en el 69% de los casos no había sido evaluado, mientras que en el 28% de los casos identificados no se había establecido ninguna medida para su control⁵. Estos datos muestran la necesidad de realizar una aproximación sistemática y bien dirigida hacia este síntoma que puede llegar a ser muy invalidante, de modo que incluso hay casos de suicidio relacionados con éste. Para realizar una correcta valoración clínica del prurito, en primer lugar, debe tenerse en cuenta la presencia de lesiones por rascado como las arriba mencionadas. Por otra parte, existen escalas subjetivas que, a pesar de los inconvenientes que esto presenta, se utilizan ampliamente tanto en la práctica como en los ensayos clínicos. Entre las más utilizadas se encuentra la escala visual analógica que determina la intensidad del prurito en una escala habitualmente de 0 a 10 puntos, donde 10 corresponde al peor prurito imaginable. Otras escalas útiles pueden ser las que se destinan a valorar la calidad de vida o del sueño nocturno. Más objetivos para la evaluación del prurito son los sistemas piezoeléctricos para la monitorización de la actividad de rascado durante el sueño, aunque no parecen tener utilidad en la práctica clínica por la complejidad en su realización y por el coste elevado⁶.

Además de la propia presencia o no del prurito, existen otras condiciones que actúan modulándolo y son, en parte, responsables de la variabilidad interindividual tanto en su percepción como en la respuesta a las eventuales terapéuticas. Buena parte de éstas se conocen gracias a la experiencia clínica, algunas de las cuales se recogen en la encuesta en línea comentada previamente y se exponen en la tabla 1⁵.

Tabla 1 Características clínicas asociadas al prurito de la colestasis*

Alteración del sueño	74%
Empeoramiento nocturno	65%
Mejoría con temperaturas frescas	64%
Empeoramiento estival	46%
Empeoramiento premenstrual	25%
Empeoramiento tras la ingesta	14%
Alivio con el rascado	14%
Rascado hasta provocar hemorragia	4%

*Frecuencia de los síntomas recogida en la encuesta en línea publicada por Rische et al⁵.

Fisiopatología

Clasificación fisiopatológica del prurito

La fisiopatología del prurito no es del todo conocida, si bien en los últimos años se han realizado importantes avances al respecto. Como se ha comentado anteriormente, nos encontramos ante un síntoma común a muy diversas enfermedades y existen, además, diferencias entre éstas en cuanto a los mecanismos que conducen a la aparición de éste. Al intentar aclarar estos conceptos se ha establecido una clasificación del prurito en relación con la enfermedad de base, tal y como se muestra en la [tabla 2](#)⁷. A continuación, se detallarán las vías nerviosas encargadas de transmitir los estímulos pruritógenos, así como los mecanismos fisiopatológicos conocidos en la aparición del prurito en las enfermedades colestásicas.

Neurotransmisión. Pruritocepción

Buena parte de los conocimientos sobre las vías sensitivas que recogen la información pruritoceptiva se basa en la nocicepción, aunque hoy se conoce que no se trata de las mismas vías aferentes como inicialmente se creía. En la [figura 1](#) se muestra un esquema de las vías de transmisión del prurito junto con los sistemas reguladores.

Periféricamente, en la dermis, los propios queratinocitos junto con las terminaciones sensitivas de las fibras C amielínicas asociadas pueden considerarse como un auténtico receptor específico para el prurito. Algunos de los mediadores implicados en esta zona son el *neural growth factor* o la sustancia P; es relevante también a presencia en ambas células del receptor vaniloide de tipo 1, a través del cual ejerce la capsaicina su efecto deplecionador de mediadores^{8,9}. En la dermis

Tabla 2 Clasificación fisiopatológica del prurito

Tipo	Características	Enfermedades
Pruritoceptivo	Generado en la piel en trastornos inflamatorios u otros procesos habitualmente manifiestos	Urticaria, dermatitis o sarna
Neurógeno	Generado en el SNC en respuesta a mediadores	Colestasis, uremia o uso de morfina intratecal
Neuropático	Secundario a una lesión anatómica en el SNC o el SNP	Tumores o atrapamiento nervioso
Psicógeno	Secundario a psicopatología. Diagnóstico de exclusión	Parasitosis ilusoria

SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico.

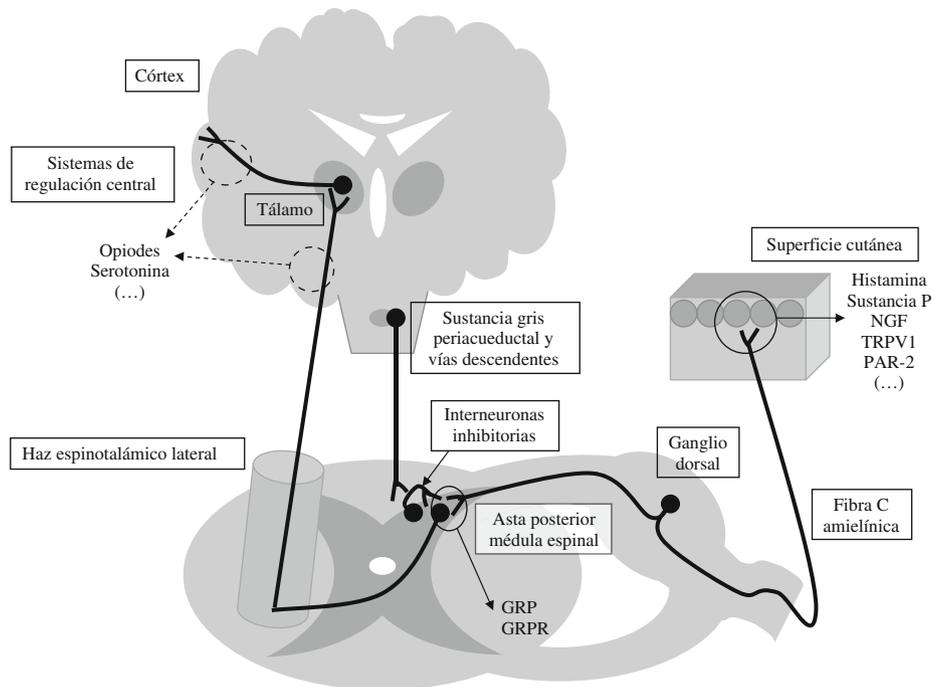


Figura 1 Vías de transmisión y regulación de la sensibilidad pruritoceptiva. NGF: *neural growth factor*; TRPV1: *transient receptor potential vanilloid-1* 'receptor vaniloide de tipo 1'; PAR-2: *proteinase-activated receptor-2*; GRP: *gastrin releasing peptide*; GRPR: *gastrin releasing peptide receptor*.

también es importante la acción de los mastocitos (aunque su participación en el prurito de la colestasis es controvertida) a través de diferentes mediadores, como la histamina que actúa sobre los receptores H1 y H4 en el terminal de las fibras C¹⁰ o la triptasa que lo hace sobre el receptor *proteinase-activated receptor-2* y que promueve la liberación de la sustancia P¹¹.

A partir de aquí el estímulo pruritoceptivo se transmite a través de las fibras C amielínicas específicas¹² y establece la primera sinapsis de la vía en la lámina I del asta posterior de la médula espinal. En esta primera sinapsis se ha identificado recientemente el papel del GRP (*gastrin releasing peptide*) como neurotransmisor que actúa sobre su receptor específico, el *gastrin releasing peptide receptor*, en la membrana postsináptica de la segunda neurona de la vía. Este hecho es específico de la vía pruritoceptiva, a diferencia de la nociceptiva¹³. A continuación, la vía se cruza y el estímulo viaja por el haz espinotalámico contralateral, con una segunda sinapsis en el núcleo dorsomedial del tálamo¹⁴. Davidson et al han mostrado recientemente que diferentes estímulos pruritógenos pueden viajar a través de diferentes fibras dentro de este haz espinotalámico de modo similar a lo que ocurre en la nocicepción¹⁵. Finalmente, el estímulo se transmite hasta el córtex cerebral donde no se ha identificado un área específica, aunque mediante técnicas de neuroimagen funcional se ha registrado actividad en córtex sensitivo primario, área motora suplementaria, córtex cingulado anterior y lóbulo parietal inferior, con un predominio hemisférico izquierdo¹⁶.

En último lugar, es necesario señalar la presencia de diferentes sistemas de regulación que interactúan con la vía sensitiva a varios niveles y modulan así la percepción del prurito. Las vías de transmisión del prurito y del dolor se encuentran estrechamente interrelacionadas, de tal modo que la vía nociceptiva es capaz de inhibir la transmisión del prurito¹⁷. Así, por ejemplo, el rascado, que actúa mediante la estimulación de fibras mielínicas A y β de conducción rápida, y a través de interneuronas inhibitorias de la sustancia gelatinosa del asta posterior medular, es capaz de disminuir la percepción del prurito¹. Esta red de interneuronas inhibitorias del asta posterior resulta importante, debido a su acción como mecanismo de entrada que regula el tráfico aferente pruritoceptivo. Se encuentran también influidas por vías descendentes con origen en núcleos superiores como la sustancia gris periacueductal, lo que condiciona un aumento en su actividad inhibitoria en respuesta a otros estímulos como los visuales o auditivos. De este modo, disminuiría la percepción del prurito, mientras que al desaparecer estos estímulos como ocurre por la noche, la sensación de prurito aumentaría¹. Asimismo, se considera que en el SNC existen otras vías con una probable acción moduladora sobre la percepción del prurito. Algunas de éstas podrían ser vías serotoninérgicas o de otras aminas endógenas, no bien conocidas en cuanto la regulación del prurito y cuyo papel en las hipótesis fisiopatológicas se deriva de resultados de estudios clínicos y experimentales, en ocasiones contradictorios. Se postula que dichas vías serotoninérgicas actuarían mediante la inhibición de la vía aferente pruritoceptiva en el SNC, y pueden además modular la respuesta emocional al prurito¹⁸.

Prurito asociado a colestasis

La presencia de prurito asociado a las situaciones de colestasis se ha relacionado con el defecto en la excreción biliar de determinadas sustancias pruritógenas de producción hepática, con su consiguiente acumulación a nivel plasmático y tisular. Esto se basa principalmente en la observación clínica de la desaparición del prurito tras la resolución de la enfermedad causante de la colestasis, como ocurre por ejemplo en la obstrucción biliar. Algunas de las sustancias propuestas como pruritógenos fueron los ácidos biliares, los cuales se acumulan en los tejidos de pacientes con colestasis. En la década de 1970 se publicaron algunos trabajos en los que se reproducía el prurito tras la inyección intradérmica de ácidos biliares^{19,20}. Además, el uso de una sal biliar como la colilsarcosina parecía aumentar el prurito en los pacientes con CBP²¹. No obstante, los estudios de inyección intradérmica se llevaron a cabo en condiciones experimentales y no se reprodujeron posteriormente. Por otra parte, el prurito no está presente en todos los pacientes con el mismo "grado de colestasis", ni tampoco su intensidad se correlaciona con los niveles de ácidos biliares plasmáticos. Más aún, en casos de fallo hepático se observa una tendencia a la desaparición del prurito a pesar de que los valores de ácidos biliares se encuentran elevados en esta situación²²⁻²⁴. Este último dato pone de manifiesto la necesaria presencia de otro u otros mecanismos pruritógenos, y además refleja el hecho de que parece necesaria una función hepática adecuada, de acuerdo con la teoría de un pruritógeno de síntesis hepática. Por otro lado, también existen otras hipótesis que han intentado unir ambas ideas mediante el planteamiento de una posible toxicidad hepatocitaria por el acúmulo de ácidos biliares con la consiguiente liberación al torrente sanguíneo de sustancias intrahepatocitarias pruritógenas²⁵.

Actualmente la teoría más aceptada para explicar el prurito asociado a las situaciones de colestasis es la presencia de un "tono opioide" endógeno aumentado en estos pacientes. Es bien conocido que el aumento en la actividad opioide en la zona central puede provocar prurito a través de receptores de tipo μ , lo que se demuestra con la administración de morfina intratecal²⁶. La participación de los diferentes tipos de receptores opioides en el prurito se hace patente en el estudio de Ko et al, donde se observa la reproducción del prurito con el uso de agonistas- μ , algo que no ocurre en el caso del agonista- κ o del agonista- δ , y puede prevenirse la aparición de éste con la administración previa de antagonistas- μ ²⁷. Además, en modelos animales, el uso de diferentes agonistas- κ reduce el prurito inducido por agonistas- μ ²⁸. Existen varias evidencias clínicas que apoyan la teoría del aumento del "tono opioide". En primer lugar, se encuentra la provocación de un síndrome de abstinencia a opiáceos en los pacientes con colestasis tras el empleo de antagonistas opioides, a pesar de no haber recibido nunca fármacos agonistas^{29,30}. Por otra parte, el uso de antagonistas opiáceos disminuye el prurito en los pacientes con colestasis, como se ha demostrado en varios ensayos clínicos³⁰⁻³⁷. Bergasa et al han sido muy prolíficos en su aportación al conocimiento de la fisiopatología del prurito de la colestasis en la línea de los opioides endógenos. Así, en uno de sus estudios demostraron un aumento de la producción hepática de opioides endógenos en animales con colestasis³⁸. En otro estudio observaron la reproducción de prurito en monos

tras la inyección intratecal de suero de los pacientes con colestasis³⁹, reversible con la administración de naloxona. Adicionalmente, este grupo también ha demostrado un cierto "estatus de analgesia" en roedores con colestasis, reversible con el uso de naloxona⁴⁰, así como la presencia de un mecanismo de *down-regulation* de receptores- μ opioides en el SNC ratas con resección de la vía biliar⁴¹.

Los opioides y su tono aumentado también se han relacionado con otros neurotransmisores como la sustancia P, cuya administración central provoca respuestas de rascado en ratones⁴² y su concentración aumenta en el ganglio dorsal de la médula espinal en respuesta a la administración crónica de morfina (al igual que el GRP)⁴³.

Tratamiento

Medidas generales

Como parece obvio, la primera medida en los pacientes que presentan prurito asociado a colestasis deberá ser la resolución de ésta siempre que sea posible. Habitualmente esto es sólo factible en la colestasis secundaria a obstrucción biliar, que suele resolverse mediante cirugía o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Dentro de las colestasis intrahepáticas destaca el caso de la CG, que se resuelve con la finalización de la gestación. Por otra parte, otras medidas que también pueden ser de utilidad para aliviar el prurito son una buena hidratación cutánea, evitar temperaturas elevadas o evitar el uso de medicamentos que puedan exacerbarlo.

Tratamiento farmacológico basado en la evidencia

Se ha empleado una gran diversidad de fármacos para tratar el prurito asociado a la colestasis, la mayor parte de forma empírica. En este apartado nos referiremos en detalle a aquellos cuyo empleo está basado en la evidencia. En la [tabla 3](#) se presentan los ensayos clínicos aleatorizados publicados que utilizan dichos fármacos en pacientes con colestasis y prurito. En primer lugar, se encuentran las resinas de intercambio aniónico, como la colestiramina (más ampliamente utilizada), el colestipol y el colesevalán, fármacos orales utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Su mecanismo de acción se basa en la fijación de las sales biliares, y quizá otro tipo de pruritógenos excretados en la bilis, en la luz intestinal lo que impide su reabsorción. Sin embargo, debido a una cierta eficacia en el prurito asociado a policitemia vera, su acción también se ha relacionado con la liberación de colecistoquinina⁴⁴, que parece poseer una determinada acción antiopioide endógena⁴⁵. La eficacia de la colestiramina se ha probado en 2 ensayos clínicos aleatorizados^{46,47} y posteriormente se ha recogido en un metaanálisis⁴⁸, si bien de éste no pueden extraerse conclusiones firmes debido a la disparidad entre los estudios. El estudio de Di Padova et al presenta una gran mayoría de pacientes con colestasis extrahepática⁴⁷, lo que imposibilita extrapolar directamente los resultados a las situaciones de colestasis intrahepática crónica. Sin embargo, dada su buena tolerancia clínica y sus escasos efectos secundarios como pueden ser las molestias gastrointestinales y la interacción con otros medicamentos, estos fármacos constituyen la primera línea de tratamiento ante

un paciente con prurito asociado a colestasis. La pauta recomendada para el tratamiento con colestiramina es la toma inicial de 4 g justo antes y después del desayuno, de acuerdo con la teoría de una posible liberación de pruritógenos acumulados en la vesícula biliar durante el ayuno nocturno. Si esta dosis es insuficiente, pueden administrarse otros 4 g en la comida y en la cena, sin exceder los 16 g/día. En los niños la dosis recomendada es de 240 mg/kg/día, sin exceder los 4 g/día en los menores de 10 años, ni los 8 g/día en los niños mayores de 10 años⁶. Asimismo, se recomienda separar la toma de la colestiramina unas 2 h de la administración de otros fármacos por su posible interferencia en la absorción de éstos¹.

En caso de no haber eficacia o pérdida de ésta, el siguiente escalón terapéutico lo constituyen la rifampicina, los antagonistas opiáceos y la sertralina^{49,50}. La rifampicina es un antibiótico ampliamente utilizado en el tratamiento antituberculoso que actúa como ligando del receptor del pregnano X, cuya estimulación induce la síntesis de enzimas metabolizadoras del complejo del citocromo P 450 (CYP34A) y mecanismos de transporte hacia el canalículo biliar (MRP-2, entre otros)⁵¹, y puede influir así en la eliminación de los posibles pruritógenos. Existen varios ensayos aleatorizados⁵²⁻⁵⁶ que, recogidos en 2 metaanálisis^{48,57}, han demostrado la eficacia de la rifampicina en el control del prurito sin una significativa presencia de efectos adversos. Sin embargo, dado que la hepatotoxicidad por este fármaco es bien conocida, se recomienda monitorizar las pruebas de función hepática durante su uso y debe retirarse en caso de aparecer incremento en las aminotransferasas⁴⁸. Otros efectos adversos descritos son interacciones medicamentosas, insuficiencia renal o anemia hemolítica. La dosis recomendada es de 10 mg/kg/día o bien 150 mg 3 veces al día siempre que la bilirrubina sérica sea menor de 3 mg/dl, y se reduce a 2 tomas diarias si ésta es mayor de 3 mg/dl⁴⁸.

La utilización de antagonistas opiáceos se basa tanto en los conocimientos experimentales expuestos con anterioridad como en varios ensayos clínicos aleatorizados^{33,35-37} que, agrupados en el metaanálisis de Tandon et al⁴⁸, han demostrado una eficacia en la reducción del prurito asociado a colestasis. El principal efecto adverso de estos fármacos, previamente mencionado, es la aparición de un síndrome de abstinencia a opiáceos incluso en los pacientes que no han tomado nunca fármacos agonistas. Por tanto, estos tratamientos deben comenzarse con dosis bajas e ir aumentando progresivamente hasta titular la dosis eficaz. En casos de prurito incapacitante, puede iniciarse el tratamiento con naloxona i.v. mediante un bolo lento de 0,4 mg, seguido de una infusión de 0,2 μ g/kg/min en 250 o 500 cm³ de suero salino. En algunos casos se han utilizado dosis mucho menores (0,002 μ g/kg/min) con el fin de prevenir la aparición del síndrome de abstinencia a opiáceos. Posteriormente, habrá de aumentarse el ritmo de infusión cada 2-4 h hasta lograr la resolución del prurito o hasta lograr una dosis máxima de 0,8 μ g/kg/min. Finalmente, después de 24 o 48 h puede introducirse la naltrexona oral en dosis de 12,5 mg/día y debe retirarse entonces la naloxona i.v. En estos casos y en aquéllos en que se emplee el fármaco oral como primera opción, la dosis inicial será de 12,5 mg/día para posteriormente ir aumentando 12,5 mg cada 1-2 semanas hasta los 50-100 mg/día. Cuando aparezcan síntomas de abstinencia leves puede bastar con mantener la misma dosis, ya que existe una tendencia a la desaparición

Tabla 3 Ensayos clínicos controlados y aleatorizados en el tratamiento del prurito asociado a la colestasis

Estudio	Año	n	Etiología	Duración	Dosis	Comparación	Resultado
<i>Colestiramina</i>							
Duncan ⁴⁷	1984	8	7 CBP y 1 CEP	2 semanas	8 g/día	Placebo	Beneficio
Di Padova ⁴⁸	1984	10	Mayoría de colestasis extrahepática	4 semanas	12 g/día	Placebo	Beneficio
<i>Rifampicina</i>							
Ghent ⁵²	1988	9	CBP	2 semanas	300–450 mg/día	Placebo	Beneficio
Bachs ⁵³	1989	22	CBP	2 semanas	10 mg/kg/día	Fenobarbital	Beneficio
Wolf ⁵⁴	1990	12	4 CBP, 3 VHC, 1 CEP y 4 cirrosis alcohólica	2 semanas	300 mg/día	Placebo	Sin beneficio
Podesta ⁵⁵	1991	14	CBP	1 semana	600 mg/día	Placebo	Beneficio
Cynamon ⁵⁶	1991	5	Colestasis pediátricas (edad media: 5 años)	2 semanas	10 mg/día	Placebo	Beneficio
<i>Antagonistas opiáceos</i>							
<i>Naloxona</i>							
Summerfield ³⁴	1980	20	Hepatopatía crónica (?)	4 días	Bolo de 2 mg	Placebo	Beneficio
Bergasa ³³	1995	29	16 CBP, 3 VHC, 3 BRIC y 7 otros	24 h	Bolo de 0,4 mg e infusión de 0,2 µg/kg/min	Placebo	Beneficio
<i>Naltrexona</i>							
Wolfhagen ³⁶	1997	16	Colestasis crónica (?)	4 semanas	50 mg/día	Placebo	Beneficio
Terg ³⁷	2002	20	15 CBP, 2 VHC, 1 CEP y 2 otros	2 semanas	50 mg/día	Placebo	Beneficio
<i>Sertralina</i>							
Mayo ¹⁸	2007	12	9 CBP, 2 CEP y 1 otro	6 semanas	75–100 mg/día	Placebo	Beneficio
<i>AUDC</i>							
Palma ⁶⁵	1997	15	CG	3 semanas	1.000 mg/día	Placebo	Beneficio
Nicastro ⁶⁶	1998	32	CG	20 días	(?)	Placebo, SAmE y AUDC+SAmE	Beneficio con AUDC+SAmE
Glantz ⁶⁷	2005	130	CG	3 semanas	1.000 mg/día	Placebo y DXM+placebo	Beneficio en casos de CG grave
Kondrackiene ⁶⁸	2005	84	CG	2 semanas	8–10 mg/kg/día	Colestiramina	Beneficio

AUDC: ácido ursodeoxicólico; BRIC: colestasis benigna recurrente familiar; CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; CG: colestasis gravídica; DXM: dexametasona; SAmE: S-adenosil-L-metionina; VHC: hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C.

espontánea de éstos. Estos fármacos estarán contraindicados en los pacientes que tomen agonistas opioides por otras indicaciones. Durante el tratamiento con naltrexona se aconseja monitorizar las pruebas de función hepática ya que existen casos descritos de hepatotoxicidad, si bien éstos son poco frecuentes y no se describe ninguno en los ensayos recogidos en el metaanálisis referido^{1,48}. Existe un estudio con un tercer antagonista opioide oral como es el nalmeffene, también con resultado positivo, aunque se trata de un único ensayo clínico con un reducido número de pacientes³⁰. Como se ha comentado previamente, el prurito es un efecto opioide mediado a través del receptor- μ , mientras que el receptor- κ ejerce una acción antipruriginosa. Esto plantea la posibilidad futura de emplear eficazmente fármacos agonistas- κ en el tratamiento del prurito asociado a colestasis, algo ya realizado a nivel experimental con la nalfurafina (agonista puro κ), lo que disminuye las

respuestas de rascado en ratones con colestasis⁵⁸. Además, la nalfurafina se ha empleado satisfactoriamente en un ensayo clínico aleatorizado en los pacientes con prurito asociado a uremia sin observarse síndrome de abstinencia en ningún caso⁵⁹. Del mismo modo, en la línea de los antagonistas opiáceos cabe señalar el butorfanol, disponible en *spray* nasal. Se trata de un fármaco con actividad antagonista- μ y agonista- κ , con eficacia en las primeras experiencias clínicas⁶⁰, si bien su principal problema es la producción de dependencia y no puede recomendarse por el momento su uso de forma extensiva¹.

El fármaco que podemos situar a continuación en la “escalera terapéutica” del prurito, y a falta de estudios que lo comparen con los anteriores, es la sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Este antidepresivo también ha demostrado ser útil en el tratamiento del prurito asociado a colestasis en un único

ensayo clínico cruzado y aleatorizado¹⁸. La dosis necesaria para la reducción del prurito fue de 75–100 mg/día, aunque la recomendación es iniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg/día e ir aumentando progresivamente 25 mg cada 4 semanas. En dicho estudio se observó además una mejoría en el estado de ánimo que puede actuar como adyuvante, pero que parece ser independiente de la mejoría del prurito. Entre los posibles efectos secundarios de este fármaco cabe destacar molestias gastrointestinales, mareo o cefalea, aunque el estudio comentado mostró una buena tolerancia incluso con la dosis completa. Aunque no se han estudiado en el contexto de la colestasis, existen otros ISRS, como la paroxetina o la fluvoxamina⁶¹, y un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la mirtazapina⁶², que han demostrado un beneficio en el control del prurito crónico asociado a enfermedades tanto dermatológicas como sistémicas.

En último lugar, nos referiremos al ácido ursodeoxicólico (AUDC), un ácido biliar presente en menos del 3% en la composición fisiológica de la bilis, que actúa mediante la estimulación de la secreción biliar a través de la regulación postranscripcional de la bomba transportadora de sales biliares y otros transportadores como la MRP-2⁶³. Este fármaco, empleado como primera línea en el tratamiento de la CBP, no ha demostrado, sin embargo, beneficio en el control del prurito, tal y como se recoge en una revisión reciente de la Cochrane Library⁶⁴. Aunque también se utiliza en el tratamiento de otras enfermedades colestásicas, el

AUDC no se ha estudiado específicamente como antipruriginoso salvo en la CG, donde existen varios estudios aleatorizados que apoyan su uso como tratamiento de primera línea en esta entidad, y reduce tanto el prurito como las complicaciones maternofoetales^{65–68}. En uno de dichos estudios, el AUDC se muestra superior a la colestiramina, por lo que debería situarse en el primer lugar de la “escalera terapéutica” en el caso de la CG^{68,70}. La dosis recomendada es de 10–15 mg/kg/día, si bien pueden utilizarse dosis de hasta 20 mg/kg/día, y presenta habitualmente pocos efectos secundarios, entre los que se encuentra la diarrea^{69,70}.

Otras medidas terapéuticas

Los fármacos antihistamínicos, ampliamente utilizados en el prurito secundario a otras etiologías, no parecen tener lugar en el tratamiento de los pacientes con prurito y colestasis, dado que la histamina no interviene en su fisiopatología y no aporta más allá del efecto placebo o el efecto sedante de los de primera generación. Finalmente, encontramos publicados en la literatura médica múltiples artículos que relatan el beneficio de diversos fármacos en casos aislados y pequeños ensayos no reproducidos posteriormente. Algunos ejemplos son el metronidazol en pacientes con CBP⁷¹, el dronabinol (agonista cannabinoide B1)⁷², el propofol (agonista GABA) en dosis subhipnóticas⁷³, la lidocaína⁷⁴, el ondansetrón (antago-

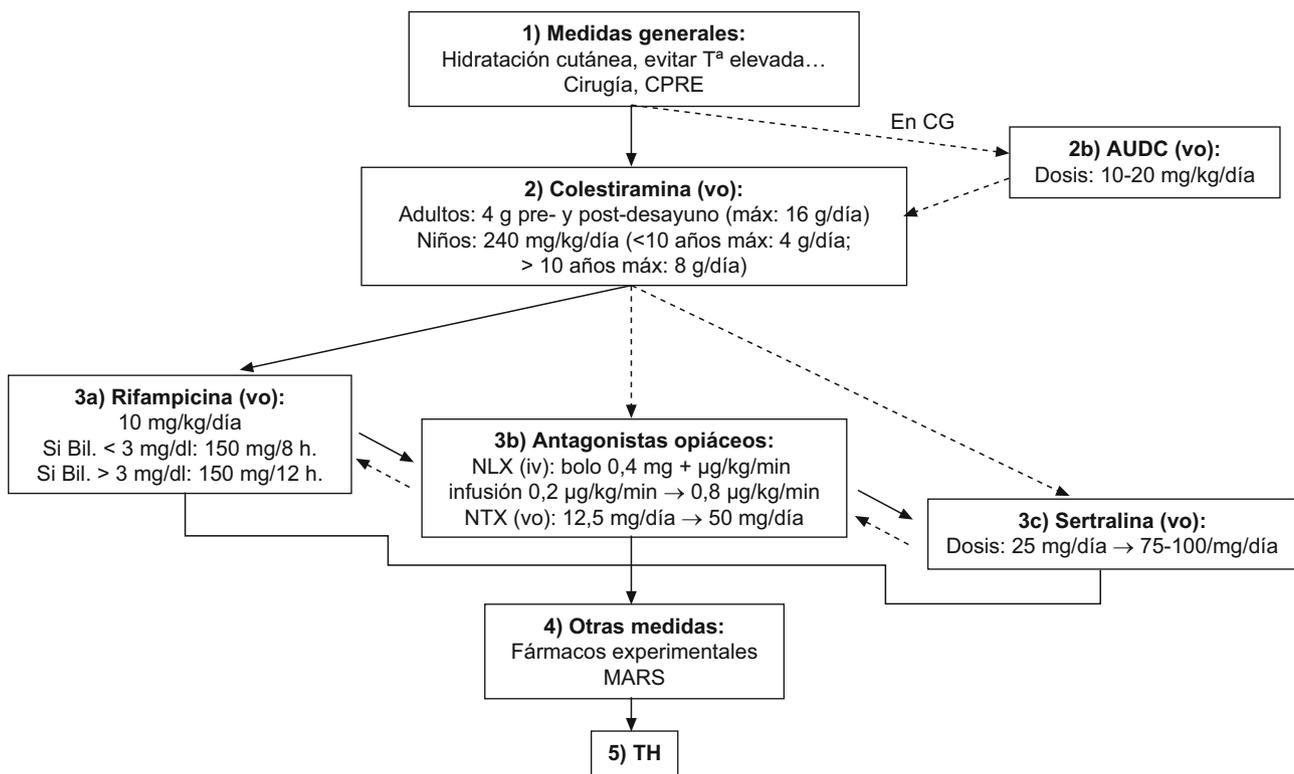


Figura 2 Algoritmo terapéutico para el prurito asociado a colestasis. Las flechas con línea continua muestran la secuencia terapéutica habitual, mientras que aquéllas con línea discontinua indican la posibilidad de pasar directamente a otros escalones en determinados pacientes. Tª: temperatura; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CG: colestasis gravídica; AUDC: ácido ursodeoxicólico; Bil.: bilirrubina total sérica; NLX: naloxona; i.v.: intravenosa; NTX: naltrexona; v.o.: vía oral; MARS: *molecular adsorbent recirculating system*; TH: trasplante hepático.

nista del receptor 5-HT₃ de la serotonina) con resultados contradictorios^{75,76}, el fenobarbital (inductor enzimático)⁷⁷, los andrógenos⁷⁸ y la S-adenosil-L-metionina⁷⁹.

En un escalón ulterior al farmacológico se encuentran los sistemas de diálisis extracorpórea con albúmina tipo *molecular adsorbent recirculating system*, medida terapéutica que ha mostrado eficacia en pequeños grupos de pacientes con prurito refractario a las medidas habituales^{80,81}. No obstante, no existen estudios aleatorizados que establezcan su situación dentro del arsenal terapéutico y contribuyan a aclarar otros hechos como el posible efecto placebo de dichos tratamientos. Por último, el propio prurito intratable que condiciona una gran alteración de la calidad de vida puede constituir la indicación de trasplante hepático en algunos pacientes con colestasis, principalmente con CBP, aunque también puede ocurrir en CEP o en colestasis pediátricas⁸².

Algoritmo terapéutico

En la *figura 2* se representa esquemáticamente el algoritmo terapéutico que proponemos para el prurito asociado a la colestasis. Dado que no existen ensayos que comparen directamente la rifampicina y los antagonistas opiáceos, y puesto que han demostrado sobradamente su eficacia clínica, ambos podrían situarse en el mismo escalón terapéutico tras la colestiramina e intercambiarse en aquellos casos que se muestren resistentes a uno u otro. Del mismo modo, la sertralina podría también en determinados casos situarse como segundo fármaco tras la colestiramina, puesto que tampoco se ha comparado directamente con los 2 anteriores. No obstante, dado que la sertralina sólo fue eficaz en un único ensayo clínico, la situamos por detrás de la rifampicina y los antagonistas opiáceos. Por último, en el caso particular de la CG, el primer escalón debe corresponder al AUDC.

Bibliografía

- Bergasa NV. Update on the treatment of the pruritus of cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2008;12:219–34.
- Jeffrey GP, Reed WD, Shilkin KB. Primary biliary cirrhosis; Clinicopathological characteristics and outcome. *J Gastroenterol Hepatol*. 1990;5:639–45.
- Wei LX, Floriani A, Variola A, El Younis C, Bergasa NV. A Study of the mu opioid receptor gene polymorphism A 118G in patients with primary biliary cirrhosis with and without pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:323–6.
- Hoffmaster KA, Zamek-Gliszczyński MJ, Pollack GM, Brower KL. Multiple transport systems mediate the hepatic uptake and biliary excretion of the metabolically stable opioid peptide [D-penicillamine_{2,5}] enkephalin. *Drug Metab Dispos*. 2005;33:287–93.
- Rishe E, Azram A, Bergasa NV. Itch in primary biliary cirrhosis: A patient's perspective. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:34–7.
- Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RPJ, Puhl T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*. 2008;68:2163–82.
- Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, et al. Itch: Scratching more than the surface. *QJM*. 2003;96:7–26.
- Inoue K, Koizumi S, Fuzuwara S, Denda S, Denda M. Functional vanilloid receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;291:124–9.
- Southall MD, Li T, Gharibova LS, Pei Y, Nicol GD, Travers JB. Activation of epidermal vanilloid receptor-1 induces release of proinflammatory mediators in human keratinocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304:217–22.
- Bell JK, McQueen DS, Rees JL. Involvement of histamine H4 and H1 receptors in scratching induced by histamine receptor agonists in Balb C mice. *Br J Pharmacol*. 2004;142:374–80.
- Steinhoff M, Vergnolle NM, Young SH, Tognetto M, Amadesi S, Ennes HS. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by neurogenic mechanism. *Nat Med*. 2000;6:151–8.
- Schmelz M. A neural pathway for itch. *Nat Neurosci*. 2001;4:72–7.
- Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature*. 2007;448:700–3.
- Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: A central neural pathway for itch. *Nat Neurosci*. 2001;4:72–7.
- Davidson S, Zhang X, Yoon CH, Khasabov SG, Simone DA, Gleiser Jr. GJ. The itch-producing agents histamine and cowhage active separate populations of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci*. 2007;27:10007–14.
- Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, Sakurada Y, Itoh M, Tanai K. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain*. 2003;105:339–46.
- Schmelz M. Itch and pain. *Neurosci Biobehav*. 2008;25 [Epub ahead of print].
- Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007;45:666–74.
- Varadi DP. Pruritus induced by crude bile and purified bile acids. Experimental production of pruritus in human skin. *Arch Dermatol*. 1974;109:678–81.
- Kirby J, Heaton KW, Burton JL. Pruritic effect of bile salts. *Br Med J*. 1974;4:693–5.
- Ricci P, Hofmann AF, Hagey LR, Jorgensen RA, Rolland Dickson E, Lindor KD. Adjuvant choly sarcosine during ursodeoxycholic acid treatment of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1998;43:1292–5.
- Lloyd-Thomas HG, Sherlock S. Testosterone therapy for the pruritus of obstructive jaundice. *Br Med J*. 1952;2:1289–91.
- Murphy GM, Ross A, Billing BH. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1972;13:201–6.
- Leuschner U. Primary biliary cirrhosis-presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2003;7:741–58.
- Ghent CN. Pruritus of cholestasis is related to effects of bile salts on liver, not the skin. *Am J Gastroenterol*. 1987;82:117–8.
- Slappendel R, Weber EW, Benraad B, Van Limbeek J, Dirksen R. Itching after intrathecal morphine. Incident and treatment. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17:616–21.
- Ko MC, Song MS, Edwards T, Lee H, Naughton NN. The role of central mu opioid receptors in opioid-induced itch in primates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310:169–76.
- Ko MC, Husbands SM. Effects of atypical kappa-opioid agonists on intrathecal morphine-induced itch and analgesia in primates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;328:193–200.
- Thornton JR, Losowsky MS. Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *Br Med J*. 1988;297:1501–4.
- 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.
- Bernstein JE, Swift R. Relief of intractable pruritus with naloxone. *Arch Dermatol*. 1979;115:1366–7.
- 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.
- Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdayin 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.

34. Summerfield JA. Naloxone modulates the perception of itch in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10:180–3.
35. Carson KL, Tran TT, Cotton P, Sharara AI, Hunt CM. Pilot study of the use of naltrexone to treat the severe pruritus of cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1022–3.
36. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 1997;113:1264–9.
37. 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.
38. Bergasa NV, Sabol SL, Young 3rd WS, Kleiner DE, Jones EA. Cholestasis is associated with preproenkephalin mRNA expression in the adult rat liver. *Am J Physiol.* 1995;268:G346–54.
39. Bergasa NV, Thomas DA, Vergalla Turner ML, Jones EA. Plasma from patients with the pruritus of cholestasis induces opioid receptor-mediated scratching in monkeys. *Life Sci.* 1993;53:1253–7.
40. Bergasa NV, Alling DW, Vergalla J, Jones EA. Cholestasis in the male rat is associated with naloxone-reversible antinociception. *J Hepatol.* 1994;20:85–90.
41. Bergasa NV, Rothman RB, Vergalla J, Xu H, Swain MG, Jones EA. Central mu-opioid receptors are down regulated in a rat model of cholestasis. *J Hepatol.* 1992;15:220–4.
42. Kuraishi Y, Nagasawa T, Hayashi K, Satoh M. Scratching behavior induced by pruritogenic but not algisogenic agents in mice. *Eur J Pharmacol.* 1995;275:229–33.
43. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Porreca F. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers.* 2005;80:319–24.
44. Koop I, Fellgiebel A, Koop H, Schafmayer A, Arnold R. Effect of cholestyramine on plasma cholecystokinin and pancreatic polypeptide levels, and exocrine pancreatic secretion. *Eur J Clin Invest.* 1988;18:517–23.
45. Wiertelak EP, Maier SF, Watkins LR. Cholecystokinin antianalgesia: Safety cues abolished morphine analgesia. *Science.* 1992;256:830–3.
46. Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289:22.
47. Di Padova C, Tritapepe R, Rovagnati P, Rosetti S. Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: Relationship between itching and serum bile acids. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1984;6:773–6.
48. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1528–36.
49. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology.* 2009;50:291–308.
50. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of the cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51:237–67.
51. Tirona RG, Kim RB. Nuclear receptors and drug disposition gene regulation. *J Pharm Sci.* 2005;94:1169–86.
52. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology.* 1988;94:488–493.
53. Bachs L, Parés A, Elena M, Piera C, Rodés J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet.* 1989;1:574–6.
54. Woolf GM, Reynolds TB. Failure of rifampin to relieve pruritus in chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:174–7.
55. Podesta A, López P, Terg R, Villamil F, Flores D, Mastai R, et al. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampicin. *Dig Dis Sci.* 1991;36:216–20.
56. Cynamon HA, Andres JM, Iafrate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1990;98:1013–6.
57. 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;26:943–8.
58. Inan S, Cowan A. Nalfurafine, a kappa opioid receptor agonist, inhibits scratching behavior secondary to cholestasis induced by chronic ethynylestradiol injections in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;85:39–43.
59. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3742–7.
60. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:527–31.
61. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: Results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Dermatol Veneorol.* 2009;89:45–51.
62. Davis MP, Frandsen J, Walsh D, Andresen S, Taylor S. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25:288–91.
63. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid ‘mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders’. *J Hepatol.* 2001;35:134–46.
64. Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane database of systematic reviews.* 2008. CD000551.
65. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: A randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol.* 1997;27:1022–8.
66. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:1205–7.
67. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005;42:1399–405.
68. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005;129:894–901.
69. Geens V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2049–66.
70. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoi P, Bovicelli L, Miracolo A, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: Effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology.* 2001;33:504–8.
71. Berg CL, Gollan JL. Primary biliary cirrhosis: New therapeutic directions. *Scand J Gastroenterol (Suppl).* 1992;192:43–9.
72. Neff GW, O’Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E, et al. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2117–9.
73. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Mentha G. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus associated with liver disease. *Gastroenterology.* 1993;104:244–7.
74. Villamil AG, Bandi JC, Galdame OA, Gerona S, Gadano AC. Efficacy of lidocaine in the treatment of pruritus in patients with chronic cholestatic liver diseases. *Am J Med.* 2005;118:1160–3.

75. Müller C, Pongratz S, Pidlich J, Penner E, Kalder A, Schemper M, et al. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: A randomized, placebocontrolled, double-blind cross-over trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:865–70.
76. O'Donohue JW, Pereira SP, Ashdown AC, Haigh CG, Wilkinson JR, Williams R, et al. A controlled trial of ondansetron in the pruritus of cholestasis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1041–5.
77. Bloomer JR, Boyer JL. Phenobarbital effects in cholestatic liver diseases. *Ann Intern Med.* 1975;82:310–7.
78. Walt R, Daneshmend T, Fellows I. Effect of stanozolol on itching in primary biliary cirrhosis. *Br Med J.* 1988;296:607.
79. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 1990;99:211–5.
80. Doria C, Mandala L, Smith J, Vitale CH, Claudio A, Gruttadauria S, et al. Effect of molecular adsorbent recirculating system in hepatitis C virus-related intractable pruritus. *Liver Transpl.* 2003;9:437–43.
81. Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, Caballería L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal albumin dialysis: A procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1105–10.
82. Neuberger J, Jones EA. Liver transplantation for intractable pruritus is contraindicated before an adequate trial of opiate antagonist therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1393–1394.