



Eficacia de la naltrexona en el tratamiento de prurito severo

Effectiveness of Naltrexone in the Treatment of Severe Pruritus

Juan Pablo Aristizábal Linares*, Lester Andrade Almario**

Recibido: agosto 24 de 2010. Enviado para modificaciones: septiembre 12 de 2010. Aceptado: enero 13 de 2011.

RESUMEN

Introducción. El prurito es una complicación frecuente de las patologías hepáticas, que puede llegar a ser de difícil manejo. El incremento en el tono opioide cerebral se ha postulado como mecanismo fisiopatológico causal del prurito. Es así como el antagonismo opioide causa mejoría y resolución sintomática en estos pacientes.

Objetivo. Describir el manejo de prurito severo con antagonismo opioide en una paciente refractaria a manejo médico convencional, y hacer una revisión de la literatura.

Metodología y resultados. Este es el caso de una paciente de 50 años de edad, con antecedente de hepatitis autoinmune, quien se presenta con historia de cinco años de prurito severo secundario a colestasis, manejada con antihistamínicos, esteroides, ácido ursodeoxicólico y colestiramina sin mejoría. Se decide manejo con antagonismo opioide; se inicia con naloxona infusión por 24 horas, con dosis ascendentes desde 0,002 mcg/kg/min, hasta 0,2 mcg/kg/min, y posteriormente

SUMMARY

Introduction. Pruritus is a frequent complication in liver disease and may be difficult to manage. Increased cerebral opiod tone has been proposed as the physiological mechanism that causes pruritus. Opiod antagonism, therefore, leads to an improvement and resolution of symptoms in these patients.

Objective. Describe the management of severe pruritus using opiod antagonists in a patient who does not respond to conventional medical management, and conduct a review of the literature.

Methodology and results. This is the case of a 50 year-old female patient with a history of autoimmune hepatitis with a five-year history of severe pruritus secondary to cholestasis which does not improve after management with antihistamines, steroids, ursodeoxycholic acid and cholestyramine. It is decided to initiate management with opiod antagonists, starting with an infusion of naloxone for 24 hours with dose escalation

* Médico anesthesiólogo, Clínica Saludcoop Armenia, Colombia. Correspondencia: Carrera 23 norte No.15-21. Armenia, Colombia. Correo electrónico: juanpablo.aristizabal@gmail.com.

** Médico anesthesiólogo, Clínica Saludcoop Armenia, Colombia. Correo electrónico: andradelester28@gmail.com.

naltrexona, hasta dosis de 50 mg día. Se evaluó la respuesta terapéutica por medio de escala visual análoga (EVA). Desde el inicio de la infusión se obtiene disminución en la EVA hasta valores de 0/10 durante las primeras 24 horas, con mejoría clínica y sintomática.

Conclusiones. En el enfoque de la paciente con prurito refractario debe considerarse el uso de antagonismo opioide como alternativa terapéutica.

Palabras clave: Prurito, analgésicos opioides; naloxona, naltrexona. (Fuente: DeCS, BIREME).

INTRODUCCIÓN

Se trata de una paciente de 50 años de edad con historia de cinco años de evolución de hepatitis autoinmune y colestasis secundaria, manejada por gastroenterología y dermatología; que, asociado con su enfermedad actual, ha presentado prurito severo manejado con antihistamínicos, esteroides, colestiramina y ácido ursodeoxicólico durante este tiempo, sin mejoría. Se decide en conjunto como terapia de rescate para el manejo de su prurito el uso de antagonistas opioides, por lo cual se decide hospitalizar e iniciar manejo con naloxona y, posteriormente, naltrexona.

No presenta antecedentes de importancia.

Los paraclínicos previos al inicio de su tratamiento reportaron hemoglobina 10,5 gr/dl, hematocrito 33 %, leucocitos 6.300/mm³, plaquetas 340.000/mm³. Bilirrubina total 1,33 mg/dl, bilirrubina indirecta 0,44 mg/dl, bilirrubina directa 0,89 mg/dl. TGO 106 u/lit (5-34 u/lit), TGP 149u/lit (0-55 u/lit). Creatinina sérica 0,73 mg/dl.

Es hospitalizada y el primer día se inicia una infusión de naloxona en dosis ascendentes desde 0,002 mcg/kg/min hasta 0,2 mcg/kg/min, aumentándola progresivamente cada hora, durante un lapso de 24 horas, al cabo de las cuales se suspende la infusión y se inicia tratamiento oral. El segundo día se inicia naltrexona en dosis de 25 mg cada 12 horas, y el tercer día se aumenta a dosis de 50 mg al día para, posteriormente, continuar manejo ambulatorio durante cuatro semanas. Durante el tratamiento se monitorizó con presión arterial no invasiva, visoscopia y oximetría de pulso, sin presentar

from 0.002 µg/kg/min up to 0.2 µg/kg/min, followed by naltrexone up to a dose of 50 mg/day. The therapeutic response was assessed using the visual analog scale (VAS). Within 24 hours of initiating the infusion, there is a reduction in the VAS score down to 0/10, with clinical and symptomatic improvement.

Conclusions. The approach to patients with refractory pruritus should include the use of opioid antagonists as a therapeutic option

Keywords: Pruritus, analgesics, opioids, naltrexone, Naloxone (Source: MeSH, NLM).

INTRODUCTION

Fifty year-old female patient with a five-year history of autoimmune hepatitis and secondary cholestasis managed by gastroenterology and dermatology. Associated with the existing disease, the patient has presented severe pruritus managed with antihistamines, steroids, cholestyramine and ursodeoxycholic acid during that time, with no improvement. It is decided to use opioid antagonists as rescue therapy for the management of the pruritus, and the patient is admitted in order to start treatment with naloxone, followed later on by naltrexone.

There are no other significant findings.

Laboratory test results before the start of treatment were as follows: hemoglobin 10.5 gr/dl, hematocrit 33 %, leukocytes 6,300/mm³, platelets 340.000/mm³. Total bilirubin 1.33 mg/dl, indirect bilirubin 0.44 mg/dl, direct bilirubin 0.89 mg/dl, TGO 106 u/lit (5-34 u/lit), TGP 149u/lit (0-55 u/lit). Serum creatinine 0.73 mg/dl.

The patient is hospitalized and a naloxone infusion was started on the first day, at a dose of 0.002 µg/kg/min gradually increased every hour over a 24-hour period up to 0.2 µg/kg/min, at which point the infusion is interrupted and the oral treatment is started. Naltrexone is started on the second day at 25 mg every 12 hours, with dose escalation to 50 mg/day in order to continue with four weeks of outpatient management thereafter. Non-invasive arterial pressure monitoring, viscoscopy and pulse oxymetry were used for monitoring throughout treatment, with

cambios significativos en los signos vitales durante el tratamiento.

Desde el inicio del manejo intravenoso se evaluó escala visual análoga de prurito cada 6 horas, hasta completar las 24 horas de infusión, donde 0 = no prurito y 10 = prurito severo; se inició con EVA 10/10; a las 6 horas, 5/10; a las 12 horas, 4/10; a las 18 horas, 0/10, y a las 24 horas, 0/10. Luego cada día, hasta su salida de la clínica, permaneció con EVA 0/10. Se documentaron efectos adversos el segundo día, como dolor abdominal y malestar general, los cuales fueron transitorios y cedieron sin necesidad de alterar el tratamiento.

Durante su evolución ambulatoria, la paciente presenta nuevamente síntomas de náuseas, malestar general y ansiedad, y al séptimo día decide disminuir el tratamiento a 25 mg de naltrexona al día. Ante la persistencia de esta sintomatología, la paciente abandona definitivamente el tratamiento en el noveno día. Los síntomas de prurito reaparecen y la EVA aumenta progresivamente hasta valores de 10/10.

Se expone el caso de una paciente con prurito severo, manejada durante un periodo de cinco años con múltiples medidas farmacológicas, sin mejoría. Se propone manejo con antagonismo opiode en dosis ascendentes y, posteriormente, por cuatro semanas. Durante este tratamiento, la paciente presenta mejoría clínica total, hasta llegar a tener valores de EVA de 0/10. Durante la primera semana de tratamiento, la paciente, voluntaria y unilateralmente, decide suspender el tratamiento por efectos adversos. La sintomatología vuelve y la EVA de prurito llega a valores de 10/10.

DISCUSIÓN

El prurito es una complicación frecuente de los trastornos hepáticos asociados o no con colestasis; afecta frecuentemente las palmas de las manos y las plantas de los pies. Puede llegar a limitar las actividades cotidianas normales y causar privación de sueño, hasta el punto de culminar en ideas suicidas (1). El examen microscópico de la piel frecuentemente es normal o en algunos casos puede revelar cambios cró-

no significant changes in vital signs during that period.

Pruritus was assessed every six hours using the visual analog scale for the first 24 hours after initiating the intravenous management, where 0 = no pruritus and 10 = severe pruritus. The first VAS score was 10/10; at 6 hours, 5/10; at 12 hours, 4/10; at 18 hours, 0/10, and at 24 hours, 0/10. After that, the patient scored 0/10 on the VAS every day until discharge. Adverse effects were documented on the second day, including abdominal pain and general discomfort, but they were transient and resolved without the need to modify the treatment.

During follow-up, the patient again presented symptoms of nausea, general discomfort and anxiety, and on day seven she decided to reduce, of her own accord, the dose of naltrexone to 25 mg/day. In view of the persistence of symptoms, the patient abandoned the treatment definitively on day nine. The symptoms of pruritus reappeared and the VAS score rose steadily to 10/10.

We present the case of a female patient with severe pruritus managed over a five-year period with multiple pharmacological options, and no improvement. Management with opioid antagonists with dose escalation, followed by four weeks of therapy, is proposed. During this treatment, the patient showed complete clinical improvement, with VAS scores of 0/10. After the first week of treatment, the patient decided to interrupt treatment voluntarily of her own accord, because of adverse side effects. Symptoms reappeared and the VAS score for pruritus rose again to 10/10.

DISCUSSION

Pruritus is a frequent complication of liver disorders that may or may not be associated with cholestasis. It usually affects the palms of the hands and the soles of the feet. It may even limit normal daily activities and cause sleep deprivation, to the point of suicidal ideation (1). On microscopic examination, the skin is usually normal or, in some cases, may reveal chronic

nicos secundarios a la “rasquiña” intensa, como excoriaciones o prurigo nodulares. Las terapias tradicionales en general para el prurito son empíricas, basadas fundamentalmente en el manejo sintomático, sin un entendimiento de sus mecanismos fisiopatológicos, lo cual lleva a resultados parcialmente eficaces (2).

Durante la última década, el incremento en el tono opioide cerebral ha sido postulado como parte del componente fisiopatológico en el prurito secundario a trastornos hepáticos asociados o no con colestasis. Esta hipótesis ha sido demostrada por tres razones fundamentales: 1. efecto pruritogénico secundario a incremento en el tono opioide; 2. incremento en el agonismo opioide cerebral como causa de prurito en pacientes con trastornos hepáticos, y 3. disminución de prurito con antagonismo opioide (2,3).

Debido al incremento en el tono opioide cerebral como mecanismo causal del prurito, el antagonismo opioide debe disminuir los síntomas secundarios. El primer reporte de antagonismo opioide para manejo de prurito secundario a colestasis fue publicado en 1979. Inyecciones subcutáneas de naloxona fueron seguidas de disminución en el prurito severo en pacientes con cirrosis biliar primaria (4). Estudios subsecuentes doble ciegos, aleatorizados con naloxona intravenosa, modularon los síntomas secundarios a prurito en pacientes con cirrosis hepática.

Posteriormente, Thornton y Losowsky, en 1988, introdujeron el uso de antagonismo opioide oral con nalmefene para tratamientos hasta de seis meses de duración, con remisión sintomática del prurito en ocho de nueve pacientes tratados. En este estudio se reportó la presencia de reacciones adversas posterior a la administración de 5 mg de nalmefene, consistentes en anorexia, náuseas, dolor abdominal, insomnio, hipertensión arterial y alucinaciones. Estas reacciones fueron transitorias y usualmente desaparecieron en 24-48 horas, a pesar de la continuación del medicamento. Las características de estos efectos secundarios asemejan la presencia de un “síndrome de abstinencia” secundario a la supresión opioide, lo cual sugiere fuertemente la

changes secondary to intense itching such as nodular excoriations or prurigo. Usually, traditional therapies for pruritus are empirical, based mainly on symptomatic management, with no clear understanding of the pathophysiological mechanisms, leading to partially effective results (2).

During the past decade, increased cerebral opioid tone has been proposed as part of the pathophysiology of pruritus secondary to liver disorders, associated or not with cholestasis. This hypothesis has been demonstrated on the grounds of three fundamental reasons: 1) pruritogenic effect secondary to increased opioid tone; 2) increased cerebral opioid agonism as a cause of pruritus in patients with liver disorders; and 3) reduced pruritus as a result of opioid antagonism (2,3).

Due to increased cerebral opioid tone as the underlying mechanism for pruritus, opioid antagonism should reduce secondary symptoms. The first report on opioid antagonism for the management of the pruritus of cholestasis was published in 1979. Severe pruritus diminished following subcutaneous injections of naloxone in patients with primary biliary cirrhosis (4). Subsequent double-blind randomized trials with intravenous naloxone showed modulation of secondary symptoms of pruritus in patients with liver cirrhosis.

Later, in 1988, Thornton and Losowsky introduced the use of oral opioid antagonists with nalmefene for treatments lasting up to six months, showing symptomatic remission of pruritus in eight out of nine patients treated. In their study, they reported the presence of adverse reactions following the administration of nalmefene 5 mg, including anorexia, nausea, abdominal pain, insomnia, blood hypertension and hallucinations. These reactions were transient and usually disappeared after 24-48 hours, despite continuation of the medication. The characteristics of these side effects mimic the presence of a “withdrawal syndrome” following opioid suppression, strongly suggesting

asociación de un incremento en el tono opioide endógeno cerebral en los pacientes con trastornos hepáticos y colestasis asociada (5).

Fue el mismo Thornton quien describió tres métodos para disminuir la presencia de estas reacciones semejantes a “síndrome de abstinencia”, al iniciar antagonismo opioide. La primera forma es administrar clonidina concomitantemente con nalmefene. La clonidina disminuye la presencia de estos síntomas en pacientes con adicciones a medicamentos. La dosis inicial de clonidina fue de 100 mcg, tres veces al día, por tres días seguidos de discontinuación paulatina hasta completar siete días. La coadministración de clonidina aparentemente disminuye la severidad de estas reacciones, pero no previene su aparición (5).

La segunda forma es iniciar el antagonista opioide oral en dosis bajas y aumentar lentamente hasta obtener la dosis terapéutica deseada. Esta forma de iniciar el tratamiento disminuye la intensidad y la incidencia del “síndrome de abstinencia”. Se recomienda iniciar dosis crecientes de naltrexona, desde 12,5 mg hasta 50 mg al día. La literatura reporta efectos adversos de hasta 46 % cuando se inician dosis altas de naltrexona 50 mg al día, los cuales pueden ir desde leves a moderados y resuelven espontáneamente durante las primeras 24-48 horas de iniciada la terapia oral (6,7).

La tercera forma es iniciar el tratamiento combinado con naloxona intravenosa a dosis bajas, desde 0,002 mcg/kg/min hasta 0,2 mcg/kg/min, durante un periodo de 24 horas, y luego iniciar la naltrexona en dosis 12,5 mg, dos veces al día, y aumentar hasta 50 mg al día. Cuando se utiliza este método, la infusión de naloxona puede doblarse si no hay aparición de síntomas, de lo contrario se detiene la infusión hasta la remisión de la sintomatología. Con este método se puede disminuir la estancia hospitalaria e iniciar la naltrexona lo más pronto posible.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, Bergasa y colaboradores, en 1995, compararon dos grupos en los cuales se administraron, en un periodo de 24 horas, naloxona en dosis de 0,2 mcg/kg/min y placebo; se evaluó la respuesta al prurito por medio de escala visual análoga

an associated increase in cerebral endogenous opioid tone in patients with liver disorders and associated cholestasis (5).

It was Thornton himself who described three approaches to reduce the occurrence of these “withdrawal-type” reactions upon starting opioid antagonism. The first is the concomitant administration of clonidine with nalmefene. Clonidine reduces the presence of these symptoms in patients who are addicted to medications. The initial dose of clonidine was 100 µg three times a day, for three consecutive days, followed by tapering over a seven-day period. Co-administration of clonidine apparently reduces the severity of these reactions, but does not prevent their onset (5).

The second approach is to start a low-dose oral opioid antagonist and increase the dose slowly until the desired therapeutic dose is reached. When the treatment is initiated in this way, the intensity and incidence of the “withdrawal syndrome” diminish. It is recommended to administer increasing doses of naltrexone, starting at 12.5 mg until a dose of 50 mg/day is reached. There are reports in the literature of adverse effects in up to 46 % of cases when naltrexone is started at a high dose of 50 mg/day. These adverse effects may be mild-to-moderate and resolve spontaneously within 24-48 hours after the initiation of oral therapy (6,7).

The third strategy is to initiate treatment in combination with low-dose intravenous naloxone, starting at 0.002 µg/kg/min, followed by an increase to 0.2 µg/kg/min over 24 hours before starting naltrexone at a dose of 12.5 mg twice a day, with escalation up to 50 mg/day. When this approach is utilized, the naloxone infusion may be doubled if there are no symptoms; otherwise, the infusion is stopped until symptoms subside. This strategy may help reduce hospital stay and initiate naltrexone as early as possible.

In a double-blind randomized trial in 1995, Bergasa et al. compared two groups, the first receiving naloxone at a dose of 0.2 µg/kg/min

cada cuatro horas y la actividad de “rasquiña”, por medio de un transductor sensible a la vibración conectado a los dedos de los miembros superiores; los resultados demostraron una disminución significativa en el prurito durante la infusión y la actividad de “rasquiña”, lo cual soporta la hipótesis del aumento en el tono opioide cerebral en pacientes con trastornos hepáticos y sustenta el uso de antagonismo opioide (naloxona) en infusión como medida terapéutica (2,8).

El uso de antagonismo opioide también ha sido utilizado en pacientes quemados con prurito crónico refractario a manejo con antihistamínicos y anticonvulsivos, como gabapentin. El uso de naltrexona en dosis iniciales de 25 mg al día hasta 50 mg al día causó disminución en el prurito, en un 44 % en pacientes con quemaduras del 40 % de la superficie corporal total; este antagonismo se consideró como una herramienta terapéutica útil posterior al tratamiento convencional (9).

En conclusión, la literatura respalda la hipótesis de que el incremento en el tono opioide cerebral es uno de los mecanismos fisiopatológicos del prurito en los trastornos hepáticos y la colestasis, lo cual lleva al óptimo tratamiento con antagonistas opioides. En estudios controlados, el antagonismo opioide, ya sea tratamiento intravenoso con naloxona o tratamiento oral con naltrexona o nalmefene, ha demostrado reducción en los síntomas de “rasquiña” secundarios al prurito colestásico.

Este tratamiento ha tomado gran importancia, ya que la decisión de trasplante hepático —el cual se ha convertido en alternativa para pacientes con prurito intratable refractario a manejo convencional— está contraindicado hasta obtener un test de tratamiento con terapia antagonista opioide (10). Sin embargo, este tratamiento puede desencadenar respuestas similares a un “síndrome de abstinencia”, posibles de evitar al iniciar tratamientos con dosis bajas ascendentes o con tratamiento intravenoso con naloxona. Dicha infusión debe aumentarse gradualmente, hasta obtener dosis con efecto antagonista opioide, para así iniciar tratamiento oral hasta obtener efectos terapéuticos (2).

for 24 hours, and the second receiving placebo. They assessed the pruritus response every four hours using the visual analog scale, and the “itching” activity using a vibration-sensitive transducer connected to the fingers. The results showed a significant reduction in pruritus and “itching” during the infusion, supporting the hypothesis of an increased cerebral opioid tone in patients with liver disorders, and supporting the use of an opioid antagonist (naloxone) in infusion as a therapeutic option (2,8).

Opioid antagonists have also been used in burned patients with chronic pruritus that does not respond to antihistamines and anticonvulsants such as gabapentin. The use of naltrexone starting at a dose of 25 mg/day, increased to 50 mg, led to a reduction in pruritus in 44 % of patients with burns covering 40 % of their total body surface. This antagonism was considered a useful therapeutic option following conventional treatment (9).

In conclusion, the literature supports the hypothesis that increased cerebral opioid tone is one of the pathophysiological mechanisms of pruritus associated with liver disorders and cholestasis and, therefore, the use of opioid antagonists as a form of optimal treatment. In controlled studies, opioid antagonism, either with intravenous naloxone or oral naltrexone or nalmefene, has shown a reduction in the symptoms of “itching” secondary to pruritus.

This treatment has gained importance because liver transplant—a new option for patients with intractable pruritus that does not respond to conventional treatment—is contraindicated until a test treatment with opioid antagonists is performed (10). However, this treatment may trigger responses that mimic a “withdrawal syndrome”, but these may be avoided by starting at low doses with slow escalation, or with intravenous naloxone. This infusion must be increased gradually until opioid antagonism is achieved before starting oral treatment with the goal of obtaining therapeutic effects (2).

Se presenta el caso de una paciente con prurito intratable de cinco años de evolución, en quien se decidió manejar con el tercer método propuesto por Thornton, una combinación entre naloxona y naltrexona. De esta forma, se logró demostrar una reducción absoluta en la sintomatología de prurito en las primeras 24 horas, y soportar así la hipótesis del incremento en el tono opioide cerebral en pacientes con trastornos hepáticos.

We present the case of a patient with a five-year history of intractable pruritus, in whom we decided to use the third approach proposed by Thornton, consisting of a combination of naloxone and naltrexone. We were able to demonstrate an absolute reduction in the symptoms of pruritus within the first 24 hours, and support the hypothesis of increased cerebral opioid tone in patients with liver disorders.

REFERENCES

1. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol.* 1999;29:1003-6.
2. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: The Avoidance of opioide withdrawal-like reactions. *Q J Med.* 2002;95:547-52.
3. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: potencial pathogenic and therapeutic implications of opioids. *Gastroenterol.* 1995;108:1582-8.
4. Bernstein JE, Swift R. Relief of intractable pruritus with naloxone. *Arch Dermatol.* 1979;115:1366-7.
5. Thornton JR, Losowsky MS. Opioid peptides and primary biliary cirrosis. *Br Med J.* 1988;297:1501-4.
6. Terg R, Coronel E, Sorda J. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: A randomized, double blind, crossover study. *Hepatology.* 2000;32:167.
7. Fariborz MG, Amir T, Hossein F et al. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1125-8.
8. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL 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.
9. Jung SI, Cheong HS, Kiun J, et al. Efficacy of naltrexone in the treatment of chronic refractory itching in burn patients: preliminary report of an open trial. *J Burn Care Res.* 2009;30:257-60.
10. Neuberger J, Jones EA. Liver transplantation for intractable pruritus is contraindicated before an adequate trial of opiate antagonist therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1393-94.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Financiación: Ninguna.