

Guías de práctica clínica de la EASL: Manejo de la Colestasis Hepática

Asociación Europea para el estudio del hígado*

Palabras clave: Cirrosis biliar primaria; Colangitis esclerosante primaria; Síndrome de superposición; Colangitis asociada a Inmunoglobulina G4; Colestasis hepática inducida por fármacos; Colestasis hepática genética; Colestasis hepática en el embarazo; Colestasis intrahepática en el embarazo; Fatiga; Prurito

1. Introducción

La Guía de Práctica Clínica (GPC) de la EASL sobre el manejo de la colestasis hepática define los modelos de diagnóstico, tratamiento y prevención, incluyendo procedimientos invasivos y no invasivos en pacientes con enfermedad colestásica hepática.

Está destinada a profesionales médicos y a otros profesionales de la salud, así como a pacientes e individuos interesados en el proceso de toma de decisiones clínicas mediante la descripción de una serie de métodos generalmente aceptados para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad hepática colestásica.

La atención médica del paciente con colestasis hepática ha avanzado considerablemente en las últimas décadas gracias al conocimiento, cada vez mayor, de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, así como notables desarrollos tecnológicos y avances en los procedimientos de diagnóstico, tratamiento y prevención.

No obstante, algunos aspectos sobre el manejo del paciente con colestasis permanecen todavía sin resolver. La GPC de

la EASL sobre el manejo de la colestasis hepática tiene como objetivo proporcionar las recomendaciones actuales sobre los siguientes temas:

- Enfoque diagnóstico del paciente con colestasis hepática.
- Diagnóstico y tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP).
- Diagnóstico y tratamiento de la síndrome de superposición hepatitis autoinmune (HAI) – CBP.
- Diagnóstico y tratamiento de la colangitis esclerosante primaria (CEP)
- Diagnóstico y tratamiento del síndrome de superposición HAI - CEP.
- Diagnóstico y tratamiento de la colangitis asociada a inmunoglobulina G4 (CAI).
- Diagnóstico y tratamiento de la colestasis hepática inducida por fármacos.
- Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad colestásica hepática de causa genética.
- Diagnóstico y tratamiento de la colestasis hepática en el embarazo.
- Tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas de la colestasis.

Un panel de expertos seleccionados por la Junta de Gobierno de la EASL de mayo de 2008 redactó estas directrices entre junio y noviembre de 2008.

Estas directrices han sido originadas utilizando la evidencia disponible en las bases de datos de PubMed y Cochrane mediante búsquedas de información previas al 1 de octubre de 2008. Siempre que sea posible, se citará tanto el grado de

*EASL Office, 7 rue des Batoirs, 1205 Ginebra, Suiza.
Tel.: +41 22 8070360; fax: +41 22 3280724.

E-mail: easloffice@easloffice.eu

Abreviaturas: AMA, anticuerpos antimitocondriales; AML, anticuerpos anti músculo liso; CBP, cirrosis biliar primaria; CIRB, colestasis intrahepática recurrente benigna; CCA, colangiocarcinoma; CHC, carcinoma hepatocelular; CAI, Colangitis asociada a inmunoglobulina G4; CEP, colangitis esclerosante primaria; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRM, colangiopancreatografía mediada por resonancia magnética; CU, colitis ulcerosa; EASL, Asociación Europea para el Estudio del Hígado; ECO, ecografía; EHAFQ, enfermedad hepatobiliar asociada a fibrosis quística; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; EUS, Ecoendoscopia; FDG-PET, (18F)-fluoro-desoxi-D-glucosa tomografía por emisión de positrones; FXR, receptor X farnesoide; FQ, fibrosis quística; GPC, Guías De Práctica Clínica; γ GT, γ -glutamiltansaminotransferasa en suero; HAI, hepatitis autoinmune; HTX, hepatotoxicidad inducida por fármacos; TC, Tomografía computarizada; IAIHG Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmunes; IgG, inmunoglobulina G en suero; IgG4, inmunoglobulina IgG4 en suero; PAI, pancreatitis autoinmune; PAL, fosfatasa alcalina en suero; PDC-E2, subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa; PIINP, péptido procolágeno 3-aminoterminal; LSN, límite superior de la normalidad.

Contribuyentes: Grupo de guías de práctica clínica: Ulrich Beuers, Kirsten M. Boberg, Roger W. Chapman, Olivier Chazouillères, Pietro Invernizzi, David E.J. Jones, Frank Lammert, Albert Parès, Michael Trauner; **Revisores:** Antonio Benedetti, Peter L.M. Jansen, Hanns-Ulrich Marschall, James Neuberger, Gustav Paumgartner, Raoul Poupon, Jesús Prieto.

Disclaimer:

The Spanish version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Tabla 1a
Grados de evidencia.

Grado	Evidencia
I	Ensayo clínico controlado y aleatorizado
II-1	Ensayo clínico controlado no aleatorizado
II-2	Estudios analíticos de cohortes o casos y controles
II-3	Serie de casos, experimentos no controlados
III	Opiniones de expertos, epidemiología descriptiva

evidencia como la recomendación (Tablas 1a, 1b). La evidencia y las recomendaciones de estas guías se han clasificado de acuerdo a la clasificación Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) [1]. De este modo, el grado de las recomendaciones refleja la calidad de la evidencia subyacente, que ha sido clasificada en uno de estos tres niveles: alto [A], moderado [B] o baja calidad de la evidencia [C]. El sistema GRADE ofrece dos grados de recomendación: fuerte [1] o débil [2] (Tabla 1b). Como consecuencia de ello, la GPC considera lo siguiente respecto a la calidad de la evidencia: cuanto mayor sea, mayor probabilidad de emitir y justificar una recomendación firme; así como cuanto mayor sea el grado de incertidumbre más probable será justificar una recomendación de carácter débil.

En el caso de no existir una clara evidencia, la recomendación se basará en la opinión de expertos de la literatura y del comité de redacción.

2. Enfoque diagnóstico de la colestasis

La colestasis es una alteración en la formación de la bilis y/o de su flujo que se manifiesta clínicamente con síntomas de fatiga, prurito y, en su forma más evidente, ictericia. Los marcadores bioquímicos que se manifiestan de manera temprana en pacientes asintomáticos, a menudo, incluyen el aumento de la fosfatasa alcalina sérica (FA) y γ glutamiltanspeptidasa (γ GT), seguido de hiperbilirrubinemia conjugada en etapas más avanzadas. La colestasis puede ser clasificada como intrahepática o extrahepática. La colestasis intrahepática puede ser debida a defectos funcionales hepatocelulares, u obstrucciones del tracto biliar intrahepático distal procedente de los canalículos biliares. La colestasis también puede estar relacionada con diferentes enfermedades y tener un origen mixto, como es el caso del linfoma [2]. Por convenio, la colestasis se considera crónica si su duración es superior a 6 meses. La mayoría de las formas crónicas de colestasis son de origen intrahepático, mientras que la colangitis esclerosante puede afectar a conductos biliares pequeños y grandes tanto intra-

hepáticos como extrahepáticos. Los pacientes asintomáticos son generalmente identificados en pruebas de laboratorio rutinarias llevadas a cabo durante el estudio o diagnóstico de otra enfermedad, observando un aumento en los niveles séricos de FA y/o γ GT. Una elevación aislada en suero de γ GT tiene poca especificidad para el diagnóstico de colestasis. Además podría ser el resultado de una inducción enzimática en respuesta a la ingesta de alcohol o fármacos. La elevación aislada de FA sérica se observa en la colestasis hepática, así como en ciertas enfermedades raras (por ejemplo en la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) 1 y 2, o defectos en la síntesis de ácidos biliares), pero también puede ser el resultado de un crecimiento rápido de los huesos (por ejemplo, en los niños), enfermedades óseas (por ejemplo, la enfermedad de Paget), o el embarazo.

Los puntos de corte de los niveles séricos de FA y γ GT para el diagnóstico son objeto de debate: se han propuesto niveles de FA 1,5 veces por encima del límite superior de los niveles normales y 3 veces por encima para γ GT. El diagnóstico diferencial de la enfermedad colestásica puede ser amplio (Tabla 2). Sin embargo, el primer paso crítico es saber diferenciar las formas intra y extrahepáticas de colestasis. Tanto una historia detallada como un examen físico del paciente, son esenciales para el diagnóstico, proporcionando una información valiosa de tal manera que todo médico con experiencia sea capaz de predecir la naturaleza de la colestasis en la mayoría de los casos [3]. Se debe recordar la posible existencia de enfermedades extrahepáticas. Es obligatoria la realización de una historia ocupacional y una historia de toda la medicación administrada en las 6 últimas semanas incluyendo plantas medicinales, vitaminas y otras sustancias. El antecedente de fiebre, especialmente acompañada de escalofríos o dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, es sugerente de una colangitis relacionada con enfermedades obstructivas (particularmente la coledocolitiasis), aunque también se puede presentar en enfermedad alcohólica y raramente en hepatitis virales. Los antecedentes de cirugía biliar aumenta la probabilidad de obstrucción biliar. Por último, los antecedentes familiares de colestasis hepática sugiere la posibilidad de trastornos hereditarios. En algunos casos, la colestasis se observa únicamente bajo ciertas circunstancias (embarazadas, trasplante hepático, infección por VIH), y requiere de una investigación específica que no resulta relevante en el resto de la población. La ecografía abdominal suele ser el primer paso para excluir la dilatación de los conductos biliares intra y extrahepáticos y las lesiones con efecto masa, ya que es más sen-

Tabla 1b
Grados de evidencia (adaptado del sistema GRADE [1]).

Evidencia	Observaciones	
Alta	La investigación adicional es poco probable que cambie la estimación del efecto.	A
Moderada	La investigación adicional es probable que tenga un importante impacto en nuestro conocimiento sobre la estimación del efecto, y podría cambiar la estimación.	B
Baja	La investigación adicional es muy probable que tenga un impacto importante en nuestro conocimiento y en la estimación del efecto. Es probable que cambie la estimación. Cualquier cambio en la estimación es incierto.	C
Recomendación		
Fuerte	Los factores que influyen en la fuerza de la recomendación son la calidad de las pruebas, resultados presuntamente importantes para el paciente y el coste.	1
Débil	Variabilidad en los resultados. Mayor incertidumbre. La recomendación se realiza con menor certeza, mayor coste o consumo de recursos	2

sible y específica, no invasiva, portátil y relativamente barata. Como desventajas destacar que las conclusiones dependen del operador y que algunas anomalías de los conductos biliares, tales como las observadas en la colangitis esclerosante pueden ser pasadas por alto. Por otro lado, el colédoco distal y el páncreas no se suelen apreciar muy bien. La tomografía computarizada del abdomen es menos dependiente del intérprete, pero se asocia con exposición a la radiación y no resulta tan buena como la ecografía para dibujar el árbol biliar.

En el caso de la presencia de anomalías en los conductos biliares la realización de exámenes complementarios dependerá de la presunta causa. Desde una perspectiva diagnóstica, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) resulta ser una opción segura para explorar el árbol biliar. Su precisión para la detección de obstrucción del tracto biliar se aproxima a la de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) cuando se realiza en centros con experiencia y elevada tecnología. La ecografía endoscópica (EUS) es equivalente a la CPRM en la detección de cálculos del conducto biliar y de las lesiones que causan la obstrucción extrahepática, y puede ser preferible a la CPRM en unidades de endoscopia.

La obstrucción biliar extrahepática puede ser causada por cálculos, tumores, quistes, o estenosis. El “gold” standard para la visualización de las vías biliares y el tratamiento de la obstrucción biliar extrahepática es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), pero incluso en manos de expertos conlleva una tasa de complicaciones significativa (pancreatitis en el 3-5% de los casos; y cuando se combina con esfinterotomía, sangrado en 2% de los casos, colangitis en

1%, y mortalidad relacionada con el procedimiento en 0,4% de los casos[4]). Por lo tanto, ante una sospecha de obstrucción extrahepática y cuando no está clara la realización de una intervención endoscópica, se podría valorar la CPRM o la EUS con el fin de evitar la CPRE en caso de que no fuera necesaria [3].

En caso de que los estudios por imagen no muestren obstrucción mecánica, podría ser razonable el diagnóstico de colestasis intrahepática. Sin embargo, en un individuo con antecedentes que sugieren una causa extrahepática (como por ejemplo pancreática), se debe hacer hincapié y repetir la prueba mediante una ecografía u otra prueba de imagen [3].

En caso de que la obstrucción extrahepática haya sido descartada de forma razonable, la realización de exámenes adicionales (Tabla2) dependerá del escenario clínico.

En pacientes adultos con colestasis intrahepática crónica, el siguiente paso es la búsqueda de anticuerpos antimitocondriales (AMA), ya que el diagnóstico de CBP, causa principal de las enfermedades biliares relacionadas con los pequeños conductos [5], puede hacerse con seguridad en un paciente con título elevado de AMA ($\geq 1/40$) y colestasis, siempre que no se disponga de una explicación [6]. La realización de una biopsia hepática podría ser de utilidad en pacientes seleccionados. En caso de que los AMA y los anticuerpos antinucleares (ANA) específicos para CBP sean negativos, la realización de una CPRM (en un centro especializado) podría ser el siguiente paso diagnóstico para la mayoría de los pacientes con colestasis crónica intrahepática de causa desconocida.

Posteriormente se podría realizar una biopsia hepática, en caso que el diagnóstico siga siendo incierto. Se debe prestar una especial atención al estado de los conductos biliares en la evaluación histológica, así a la presencia una biopsia calidad que incluya al menos 10 especios porta debido a la gran variabilidad de la muestra en pacientes con enfermedades de los conductos de pequeño tamaño. Los hallazgos de la biopsia se clasifican en: (i) trastornos relacionados con los conductos biliares (por lesiones biliares típicas, véase Tabla 3) siendo las principales causas la CBP AMA-negativa, el déficit de ABCB4, la sarcoidosis, la ductopenia idiopática o colestasis prolongada inducida por fármacos; (ii) trastornos que no impliquen conductos biliares, dentro de las cuales se incluyen enfermedades infiltrativas del hígado, granulomas hepáticos

Tabla 2a

Causas de colestasis hepática en adultos.

Colestasis Hepatocelular
Sepsis, colestasis inducida por endotoxemia
Colestasis por hepatitis víricas
Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica
Colestasis inducida por fármacos o nutrición parenteral
Alteraciones genéticas: ej., deficiencia de CIRB, PFIC, ABCB4, Colestasis intrahepática de la embarazada (CIE), protoporfiria eritropoyética
Trastornos infiltrantes malignos: ej., alteraciones hematológicas, cáncer metastásico
Trastornos infiltrantes benignos: ej., amiloidosis, sarcoidosis y otras granulomatosis, enfermedades de almacenamiento o depósito
Síndromes paraneoplásicos: por ejemplo, Hodgkin, carcinoma renal
Malformaciones de la placa ductal: por ejemplo hepatitis congénita fibrosis nodular hiperplasia regenerativa
Alteraciones vasculares: por ejemplo Síndrome de Budd–Chiari, trastornos veno-oclusivos, hepatopatía congestiva
Cirrosis (cualquier origen)
Colestasis Colangiocelular
Cirrosis biliar primaria (AMA+/AMA–) Colangitis esclerosante primaria
Síndromes de superposición de CBP y CEP con HAI
Colangitis asociada a IgG4
Ductopenia idiopática del adulto
Malformaciones de la placa ductal: hamartoma biliar, Síndrome de caroli
Fibrosis quística
Colangiopatía inducida por fármacos
Enfermedad de injerto contra huesped
Colangitis esclerosante secundaria: por ejemplo debida a diferentes formas de colangiolitiasis, colangiopatías isquémicas (telangiectasia hemorrágica hereditaria, poliarteritis nodosa y otras formas de vasculitis), colangitis infecciosa relacionada con SIDA y otras formas de inmunosupresión, etc.

Tabla 2b

Causas de colestasis intrahepática en la infancia [2].

Enfermedad Metabólica
– Con la implicación del conducto biliar: enfermedades de almacenamiento de α 1-antitripsina, fibrosis quística
– Sin la implicación del conducto biliar: galactosemia, tirosinemia, defectos en la oxidación de ácidos grasos, lípidos y trastornos en el almacenamiento de glucógeno, trastornos peroxisomales
– Defectos específicos de la función biliar:
Trastornos en la biosíntesis de ácidos biliares y conjugación, y trastornos de la excreción
Falta de conductos biliares:
– sindrómica: Síndrome de Alagille (Defecto Jagged 1)
– no sindrómica
Malformaciones de la placa ductal
Infecciones: bacterianas, víricas
Tóxicas: nutrición parenteral, fármacos, cirrosis hepática idiopática neonatal (de cualquier origen)

(sin colangitis), hiperplasia nodular regenerativa, peliosis, dilatación sinusoidal y cirrosis; y (iii) colestasis hepatocelular pero con anomalías histológicas mínimas tal y como se observa en la colestasis intrahepática benigna recurrente (CIRB), uso de estrógenos o esteroides anabolizantes, sepsis, nutrición parenteral total o fenómenos paraneoplásicos.

En la Figura 1 se muestra un algoritmo general para la evaluación del paciente adulto con colestasis.

Recomendaciones

1. Una historia detallada y un examen físico son esenciales (III/C1).
2. La ecografía es la técnica de imagen no invasiva de primera línea con el fin de diferenciar la colestasis intrahepática de la extrahepática (III/C1).
3. La determinación de anticuerpos antimitocondriales (AMA) es obligatoria en adultos con colestasis intrahepática crónica (III/C1).
4. La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) es el siguiente paso a considerar en pacientes con colestasis de origen inexplicable (III/C1).
5. La ecografía endoscópica (EUS) supone una alternativa a la CPRM para la evaluación de la obstrucción de la vía biliar distal (II-2/B1).
6. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) como método diagnóstico debe reservarse para casos muy seleccionados (II-2 / A1). Si no se prevé una maniobra terapéutica, la CPRM o la ecografía endoscópica son preferibles a la CPRE debido a la morbilidad y la mortalidad relacionadas con ésta (II-2/A1).
7. Se debe considerar la realización de una biopsia hepática en pacientes con colestasis intrahepática no filiada y AMA negativo (III / C1).
8. Siempre que sea posible, se debe considerar la realización de pruebas genéticas para ABCB4 en pacientes con AMA negativo y resultados en biopsia compatibles con CBP o CEP.

3. Cirrosis Biliar Primaria (CBP)

3.1. Diagnóstico de la CBP

Los pacientes con cirrosis biliar primaria pueden presentar síntomas como fatiga, prurito y/o ictericia pero la mayoría de ellos se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico. En la presentación inicial, pocos pacientes debutan en estadios avanzados de la enfermedad, así como con complicaciones derivadas de hipertensión portal (ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia por varices esofágicas). En la actualidad, el diagnóstico de la CBP se realiza combinando parámetros analíticos alterados (elevación de FA sérica de origen hepático de al menos 6 meses de evolución) y la presencia de AMA ($\geq 1:40$) en suero [6]. El diagnóstico debe ser confirmado mediante estudio histológico de las lesiones del conducto biliar.

Los pacientes con AMA positivo y niveles de FA elevados, presentan un elevado riesgo de desarrollo de CBP durante el periodo de seguimiento [7].

Tabla 3

Lesiones biliares típicas y sus principales causas (excluido trasplante hepático) [2].

1. Colangitis destructiva no supurativa
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Hepatitis autoinmune
Colangitis inducida por fármacos
Sarcoidosis
Déficit ABCB4 (Hepatitis C, B, E)
2. Colangitis obliterante fibrosa
Colangitis esclerosante primaria
Colangitis esclerosante secundaria
Colangitis asociada a IgG4
Sarcoidosis
3. Otras colangitis (inusuales)
Colangitis maligna
Linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) Mastocitosis sistémica
Histicitosis de células de Langerhans
Colangitis neutrofílica: dermatosis neutrofílica
4. Malformaciones de la placa ductal
Hamartomas biliares (Complejos de von Meyenburg)
Síndrome de Caroli
Fibrosis hepática congénita

3.1.1. Pruebas de laboratorio

Marcadores bioquímicos: Tanto la FA como la γ GT se encuentran elevadas en la CBP; las aminotransferasas séricas (ALT, AST) y la bilirrubina conjugada podrían estar también elevadas, pero no son de criterio diagnóstico. Los pacientes con niveles normales de FA y γ GT pero con signos serológicos de CBP, pueden ser bioquímica y clínicamente evaluados a intervalos anuales. Los pacientes con CBP presentan niveles típicamente elevados de inmunoglobulina M. Los niveles de colesterol sérico se elevan al igual que sucede en otras condiciones de colestasis. Las alteraciones en el tiempo de protrombina, albúmina sérica y bilirrubina conjugada sólo son observadas en la enfermedad avanzada.

Marcadores inmunológicos: La clave diagnóstica de la CBP es la presencia de AMA, presentes en el suero de más del 90% de los individuos afectados; la especificidad de AMA en la CBP es superior al 95% [8]. La reactividad de AMA es estudiada mediante inmunofluorescencia y se considera positiva con título de $\geq 1/40$ [9]. La identificación molecular de antígenos mitocondriales diana ha permitido la puesta en marcha de ensayos inmunoenzimáticos con proteínas recombinantes que aumentan la sensibilidad y especificidad de la prueba. Si se dispone de ello, la determinación de los anti-AMA-M2 (anti-PDC-E2) podrían ser una alternativa útil. En al menos el 30% de CBP figuran anticuerpos antinucleares (ANA) séricos inespecíficos. Sin embargo, los ANA dirigidos contra el cuerpo nuclear o contra su envoltura como anti-Sp100 y anti-gp210, se presentan como múltiples puntos nucleares y perinucleares respectivamente, y, en la inmunofluorescencia indirecta, muestran una elevada especificidad para la CBP (>95%), pudiendo ser utilizados como marcadores para la CBP en caso de ausencia de AMA. En cambio, su sensibilidad es baja.

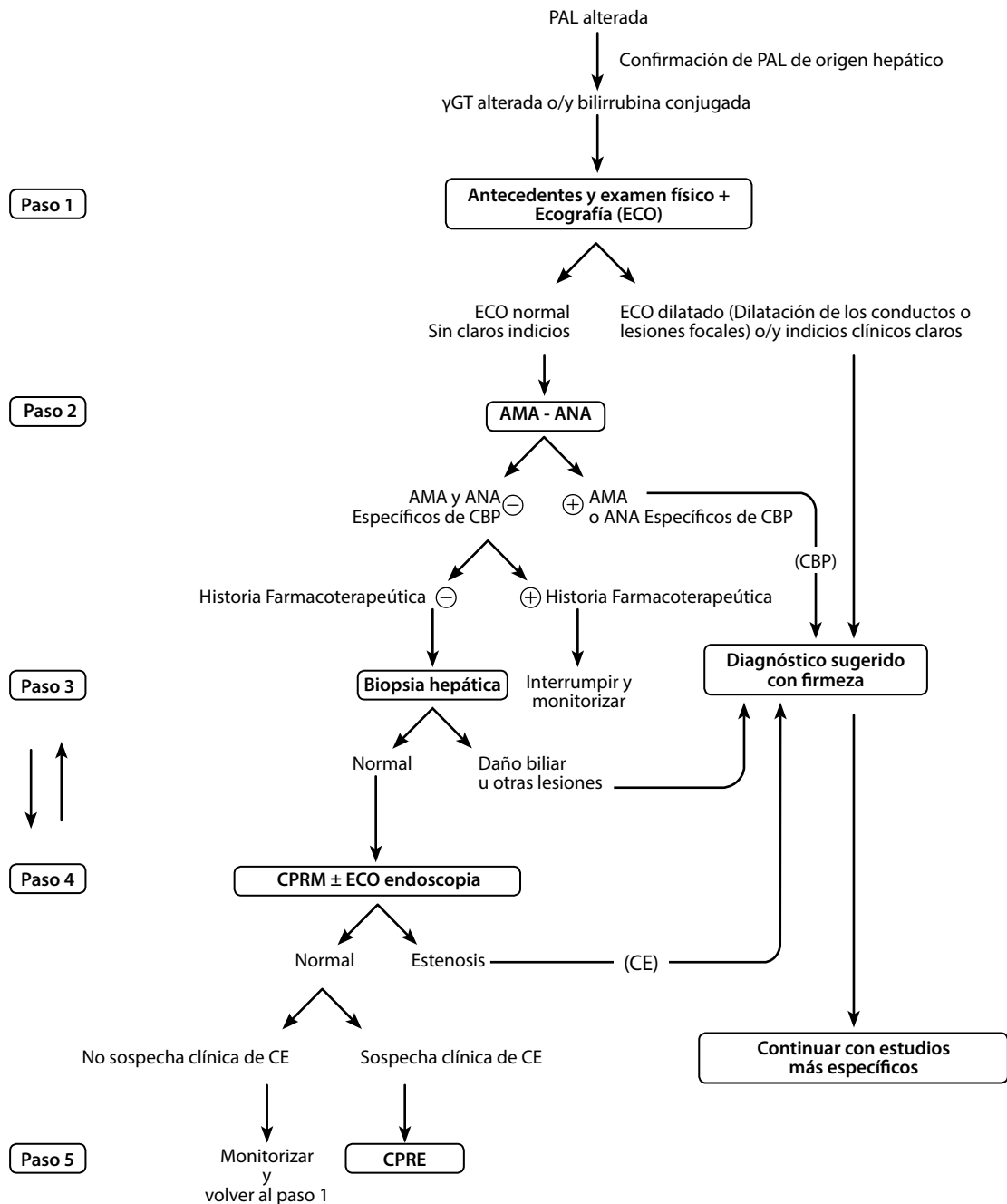


Fig. 1. Enfoque diagnóstico de la colestasis hepática en adultos. *Abreviaciones:* ECO, ecografía; AMA, anticuerpos antimitocondriales; ANA, anticuerpos antinucleares; CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CBP, cirrosis biliar primaria; CE, colangitis esclerosante.

3.1.2. Histología

La biopsia hepática ya no es considerada de elección para el diagnóstico de la CBP en pacientes con enzimas indicativas de colestasis en suero y AMA elevados. Sin embargo, podrían ser de utilidad para la evaluación de la actividad y estadificación de la enfermedad. La estadificación histológica de la CBP (estadios 1-4) ha sido propuesta por Ludwig et al. [10] y Scheuer [11] acorde al grado de afectación hepática, inflamación y fibrosis. La obliteración focal del conducto biliar

junto con la formación de granulomas, denominada lesión florida del conducto biliar, se considera un signo patognomónico de la CBP. El hígado no está afectado de manera uniforme, y las características de las cuatro etapas de la CBP podrían coexistir simultáneamente en una sola biopsia.

3.1.3. Imagen

La ecografía abdominal está indicada en todos los pacientes con elevación de FA y γ GT en suero, con el objetivo de identi-

ficar la dilatación de las vías biliares intra o extrahepáticas así como posibles lesiones hepáticas focales. No existen una serie de características específicas para la detección de CBP por ultrasonido, ya que el árbol biliar es normal. Los hallazgos que ecográficos observados en la CBP avanzada, se asemejan a las observadas en otras formas de cirrosis.

Recomendaciones

1. Es posible realizar el diagnóstico de CBP con seguridad en pacientes adultos con elevación de FA y presencia de AMA ($\geq 1/40$) y/o AMA tipo M2. La biopsia hepática no resulta esencial para el diagnóstico de CBP en estos pacientes, pero permite evaluar la actividad y el estadio de la enfermedad (III/A1).
2. Es necesaria una biopsia hepática para el diagnóstico de CBP en ausencia de anticuerpos específicos de CBP. Además, también puede ser útil ante una elevación desproporcionada de las transaminasas séricas y/o niveles de IgG en suero, para poder identificar causas adicionales o alternativas (III/CI).
3. En pacientes con AMA positivos y enzimas hepáticas normales en suero, se debe realizar un seguimiento anual de los marcadores bioquímicos de colestasis (III/C2).

3.2. Tratamiento de la CBP

3.2.1. Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

Durante las dos últimas décadas, ha ido aumentando cada vez más la evidencia de que el uso del AUDC (13-15 mg/kg/día) resulta ser el tratamiento de elección para pacientes con CBP basándose en los ensayos controlados con placebo y estudios recientes de casos y controles a largo plazo. El AUDC ha demostrado ejercer efectos anticoléstáticos en diversos trastornos relacionados con la colestasis. Diversos estudios clínicos y experimentales han logrado desentrañar su potencial mecanismo y lugar de acción, y podrían explicar sus efectos beneficiosos. Su contribución relativa a la acción anticoléstática dependerá del tipo de lesión establecida. En estadios tempranos de CBP, podría prevalecer la protección de las células dañadas ante los efectos tóxicos de los ácidos biliares, así como su estimulación a causa de la secreción deteriorada mediante mecanismos post-transcripcionales que incluyan la síntesis, orientación e inserción de transportadores en la membrana apical, puesto que podría ser clave en casos más avanzados de colestasis [12]. Además, la estimulación de coleresis alcalina ductal y la inhibición de la síntesis de bilis por el medio ácido generado por el hepatocito y la apoptosis celular, podrían tener cierto papel en el efecto beneficioso del AUDC en la CBP [12].

Comparado con placebo, el AUDC ha demostrado reducir notablemente las concentraciones séricas de bilirrubina, FA, γ GT, colesterol e inmunoglobulina M, así como una mejoría de las características histológicas en pacientes con CPB [13-17] a pesar no obtener efectos significativos al actuar contra la fatiga y el prurito. Además, el tratamiento a largo plazo con AUDC retrasa la progresión histológica de la enfermedad en pacientes en los que el tratamiento se inicia en estadios tempranos [17,18]. Aun así, no se ha mostrado el efecto beneficioso del AUDC en la supervivencia en cualquiera de los

estudios mencionados anteriormente, probablemente debido al número limitado de pacientes así como a los limitados períodos de observación, ya que fueron demasiado cortos para tratarse de una enfermedad de progresión lenta. El beneficio del AUDC en la supervivencia únicamente ha sido demostrado en un análisis combinado de datos procedentes de cohortes francesa, canadiense y americana seguidos durante 4 años [19]. En este análisis, el tratamiento con AUDC se asoció con una reducción significativa del riesgo de muerte o de trasplante hepático. Este beneficio se observó en pacientes con enfermedad moderada y grave, pero no en los casos leves (concentraciones séricas de bilirrubina $< 1,4$ mg/dL (24 μ mol/L), en estadios de cambio histológico I o II), aquellos en los que la enfermedad no progresó a estadios finales durante el período de 4 años de observación [19].

Los resultados afirmativos sobre la supervivencia han cambiado debido a un meta-análisis que incluye una proporción de estudios de hasta dos años de duración, así como ensayos en los que usaron dosis de AUDC que actualmente se sabe que no son eficaces [20,21]. La inclusión de ensayos con una duración de tres meses a dos años para una enfermedad con una estimación de dos décadas de duración y sin ningún tipo de intervención, puede resultar adecuado para analizar los efectos bioquímicos del tratamiento farmacológico, pero sin duda conlleva un riesgo de pérdida de información necesaria a la hora de realizar un buen análisis de supervivencia. Por lo tanto, no es sorprendente que aquellos meta-análisis que excluyeron estudios de corta duración (menos de 24 meses) y aquellos que utilizaron dosis ineficaces de AUDC (por debajo de 10 mg/kg/día) llegaran a la conclusión de que el AUDC a largo plazo mejora la supervivencia libre de trasplante así como retrasa la progresión en pacientes con estadios tempranos de enfermedad [22,23].

Estudios recientes han demostrado los efectos beneficiosos del AUDC a dosis estándar sobre la supervivencia a largo plazo en torno a 10-20 años en pacientes con CBP (13-15 mg/kg/día) [24]. El tratamiento de los pacientes con AUDC condujo a una supervivencia libre de trasplante similar a la de la población control sana agrupados por edad y sexo en pacientes con estadios tempranos de enfermedad [25,26] y mejoró la supervivencia en comparación con la estimada al inicio del tratamiento, según la escala de riesgo Mayo para la CBP [25-27]. Curiosamente, un descenso de $> 40\%$ de los niveles de FA en comparación con los basales o normalización de los mismos, se considera como una “buena respuesta bioquímica” al AUDC (“Criterio Barcelona”) y se asoció con una excelente supervivencia libre de trasplante del 95% a los 14 años de seguimiento, similar a la prevista en población estándar [27]. El impacto en el pronóstico del “criterio Barcelona” fue confirmado en una gran cohorte independiente de pacientes afectados de CBP con bilirrubina sérica de ≤ 1 mg/dL (17 μ mol/L), FA ≤ 3 x LSN y AST ≤ 2 x LSN (“Criterio París”) donde tras un año de tratamiento se mejoró la identificación de aquellos pacientes con un buen pronóstico a largo plazo y una supervivencia libre de trasplante a los 10 años del 90% (vs. 51%).

De este modo, estaría justificada la adición de alternativas terapéuticas en aquellos pacientes que no logran una “buena respuesta bioquímica” con el AUDC.

3.2.2. Corticoesteroides y agentes inmunosupresores

La prednisolona ha demostrado mejorar los parámetros bioquímicos de daño hepático así como la lesión histológica, pero afectando negativamente a la densidad mineral y ósea de los pacientes con CBP [29], por lo que se desestima su uso a largo plazo en estos pacientes. En combinación con AUDC (10 mg/kg/día), la prednisolona (10 mg/día durante 9 meses) mostró ejercer efectos beneficiosos sobre la histología hepática de pacientes en estadios tempranos de CBP en comparación con AUDC en monoterapia [30].

La budesonida en combinación con AUDC mostró resultados favorables tanto en los parámetros bioquímicos como histológicos en fases tempranas de la enfermedad [31,32], pero no en fases avanzadas [33,34]. Estudios con un seguimiento prolongado y utilizando combinaciones de budesonida y AUDC en pacientes en fase inicial que no respondieron adecuadamente al tratamiento con AUDC en monoterapia, garantizan la seguridad y el beneficio a largo plazo en la prevención de trasplante hepático. El desarrollo de trombosis en la vena porta, probablemente esté relacionado con la administración de budesonida a corto plazo en pacientes con hipertensión portal asociada y estadios avanzados de enfermedad [34]. Por este motivo, los pacientes con cirrosis no deberían de recibir tratamiento con budesonida.

Se han probado otro tipo de agentes inmunosupresores como azatioprina [35], ciclosporina A [36], metotrexato [37-39], clorambucilo [40] y micofenolato de mofetilo [41] obteniendo resultados inefectivos y potencialmente dañinos a largo plazo, por lo que no se recomienda su utilización como tratamiento estándar de la CBP.

3.2.3. Agentes antifibrosis

La colchicina mostró ser inferior a AUDC en el tratamiento de la CBP [42] así como cuando se utilizó en combinación en ambos en comparación con AUDC solo [43], empeorando significativamente los síntomas, parámetros bioquímicos de función hepática, marcadores de fibrosis y perfil histológico. Por este motivo, no se recomienda la adición de colchicina a AUDC para el tratamiento de la CBP.

El empleo de D-Penicilamina no resulta ser efectivo para el tratamiento de la CBP y además se ha relacionado con efectos adversos graves [44,45].

3.2.4. Otros fármacos

El malotilato [46], la talidomida [47], la silimarina [48] y la atorvastatina [49], no resultaron ser efectivos en el tratamiento de la CBP. El sulindaco [50] y el bezafibrato [51], agonistas de los receptores α del factor activador de peroxisomas (PPAR α), mejoran algunos de los marcadores bioquímicos hepáticos séricos en determinados grupos reducidos de pacientes con respuesta incompleta al tratamiento con AUDC, bezafibrato merece el desarrollo de más estudios. Tamoxifeno [52], demostró la reducción de los niveles de FA en dos mujeres que recibieron tratamiento tras ser intervenidas quirúrgicamente debido a cáncer de mama.

También han sido probadas diferentes estrategias antirretrovirales para el manejo de la CBP: lamivudina en monoterapia o en combinación con zidovudina (Combivir) se asoció con

una reducción de los efectos clínicos y bioquímicos. Además, Combivir se asoció con la mejora de algunas características histológicas, pero este hallazgo necesita ser estudiado mediante estudios aleatorizados [53].

3.2.5. Trasplante hepático

El trasplante hepático ha incrementado de manera drástica la supervivencia de los pacientes con CBP en fases avanzadas. Las indicaciones vienen a ser similares a las de aquellos pacientes con otras etiologías o fallo hepático [54]: cirrosis descompensada con una calidad de vida inaceptable o muerte anticipada antes de un año debido a resistencia al tratamiento, ascitis peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia varicosa recurrente, encefalopatía o carcinoma hepatocelular. En casos graves, el prurito resistente al tratamiento merece consideración a la hora del trasplante. Todo paciente debería ser derivado a un centro de referencia de trasplante hepático cuando los niveles de bilirrubina se aproximen a 6 mg/dL (103 μ mol/L), la puntuación del riesgo de la escala Mayo sea $\geq 7,8$ y la puntuación MELD sea al menos > 12 . Diversos centros han reportado tasas de supervivencia superiores al 90% y 80-85% en uno y cinco años respectivamente [55]. La mayoría de los pacientes no muestran signos de enfermedad hepática tras el trasplante, pero el estatus de sus anticuerpos antimitocondriales no cambia. El porcentaje de recurrencia de la enfermedad es del 18% [56], y raramente se asocia con fracaso del injerto [54].

Recomendaciones

1. Los pacientes con CBP, incluidos aquellos con enfermedad asintomática, deberían ser tratados con AUDC (13-15 mg/kg/día) (I/A1) a largo plazo (II-2/B1).
2. El beneficio a largo plazo del AUDC se observa en pacientes con afectación leve y en aquellos con buena respuesta analítica (II-2/B1), y deberían ser evaluados al año. La buena respuesta analítica al año bajo tratamiento con AUDC se define mediante unos niveles de bilirrubina ≤ 1 mg/dL (17 μ mol/L), FA ≤ 3 x LSN y AST ≤ 2 x LSN ("Criterio París") o con la reducción del 40% o normalización de los niveles de FA en comparación con los iniciales ("criterio Barcelona") (II-2/B1).
3. Actualmente, no existe un consenso sobre cómo tratar a los pacientes con mala respuesta analítica al tratamiento con AUDC. Una propuesta es la combinación de AUDC con budesonida (6-9 mg/día) en pacientes no cirróticos (estadios 1-3) (III/C2). Debería ser prioritario el desarrollo de estudios que evalúen esta u otras combinaciones.
4. Se debería considerar seriamente el trasplante hepático en pacientes con enfermedad avanzada con niveles de bilirrubina séricos que excedan los 6 mg/dL (103 μ mol/L) o muestren signos de cirrosis descompensada con una calidad de vida inaceptable o muerte anticipada antes de un año debido a resistencia al tratamiento, ascitis peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia varicosa recurrente, encefalopatía o carcinoma hepatocelular (II-2/A1).

4. Síndrome "overlap" o de superposición HAI-CBP

Clásicamente la cirrosis biliar primaria (CBP) y la hepatitis autoinmune (HAI) se han visto como dos enfermedades

hepáticas diferentes. Sin embargo, los pacientes presentan características clínicas, bioquímicas, serológicas y/o histológicas que se asemejan a ambas patologías, apareciendo ya sea simultánea o consecutivamente en varias ocasiones. El término “Síndrome overlap” es utilizado para describir esta característica [57-60]. La patogénesis del síndrome de superposición u “overlap” HAI-CBP es ampliamente debatida y no queda claro si se trata de una entidad distinta o de una variante de la CBP o de la HAI. Se han discutido sobre diversos mecanismos fisiopatológicos: (i) pura coincidencia de dos enfermedades autoinmunes; (ii) antecedentes genéticos diferentes que determinan el aspecto clínico, bioquímico e histológico de la enfermedad autoinmune; y (iii) la representación de la mitad del espectro de dos enfermedades autoinmunes [59,60].

4.1. Diagnóstico

Hasta ahora no se ha logrado una estandarización de los criterios estandarización del síndrome HAI-CBP, y el término “síndrome de superposición/overlap” se utiliza ampliamente en el campo de la hepatología como descriptivo [61]. El diagnóstico tanto de la CBP como de la HAI se basa en la combinación de pruebas analíticas bioquímicas, serológicas e histológicas. Sin embargo, ningún test individual muestra una absoluta especificidad, y en gran medida depende de los criterios diagnósticos individuales, y de los puntos de corte de las variables continuas pudiendo ser representativo en función de la condición [59]. El sistema de puntuación 1999, establecido por el Grupo Internacional de Hepatitis autoinmune (IAIHG) para fines de investigación, incorpora características de la HAI y proporciona elementos de apoyo para su diagnóstico [62]. Sin embargo, la aplicabilidad de este sistema de puntuación sigue siendo cuestionable, y establecer una calificación “definida” de HAI sólo puede hacerse en pocos pacientes con características de síndrome de superposición puesto que alrededor del 20% de pacientes con CBP serán clasificados como probable síndrome de superposición [61,63,64]. Los criterios diagnósticos propuestos por el IAIHG todavía no han sido validados en pacientes con sospecha de síndrome de superposición HAI-CBP [65]. Para poder diferenciar la CBP del síndrome de superposición HAI-CBP, se ha establecido un nuevo criterio diagnóstico pero que para su introducción en la clínica es necesaria una confirmación mediante validación cruzada [66]. Debido a la limitada aplicabilidad de los diferentes criterios diagnósticos propuestos, se ha propuesto otro enfoque basado en las características principales de la CBP así como de la HAI, y requiere de al menos 2 de los 3 criterios aceptados de ambas enfermedades para el diagnóstico de síndrome de superposición HAI-CBP (Tabla 4) [57], además de una evidencia histológica de necrosis periportal estar confirmada.

Además de los casos con características simultáneas de CBP y HAI, que el modo de presentación más frecuente, la transición de formas de CBP a HAI y viceversa, se ha descrito con el término de “Síndrome secuencial” o formas consecutivas [67]. La aparición de superposición de HAI no puede ser predicha a partir de las características basales y de la respuesta inicial al tratamiento con AUCD para los pacientes con CBP [67]. Finalmente, comentar que se han identificado casos de

CBP con ANA negativos y HAI [57].

La prevalencia exacta del síndrome de superposición HAI-CBP es desconocida pero aproximadamente el 10% de los adultos con HAI o CBP podrían ser incluidos dentro de esta categoría [67-69]. Los pacientes con síndrome de superposición HAI-CBP podrían presentar síntomas de enfermedad avanzada y peores resultados clínicos, comparados con aquellos diagnosticados únicamente de CBP [70]. Esto pone de manifiesto la idea de que el síndrome de superposición debería de ser considerado una vez se haya establecido el diagnóstico de CBP [68].

4.2. Tratamiento

La baja prevalencia de este síndrome hace que sea difícil la realización de ensayos clínicos en estos pacientes. Como consecuencia, las recomendaciones terapéuticas se basan en la experiencia del tratamiento de ambas patologías (CBP y HAI) y de estudios retrospectivos y no aleatorizados. Supuestamente el síndrome de superposición HAI-CBP requiere de terapia inmunosupresora en combinación al AUCD, pero se trata de un tema muy debatido. Bajo el tratamiento con AUCD, la respuesta bioquímica a los 24 meses y la supervivencia de una cohorte definida de 12 pacientes fue similar a la de 159 pacientes con CBP [71]. Sin embargo, se requirió la adición de terapia inmunosupresora en la mayoría de los pacientes de otras cohortes para la obtención de una respuesta bioquímica completa [57,58]. En un estudio de seguimiento más prolongado, 17 pacientes [64] recibieron AUCD en monoterapia o en combinación con inmunosupresores y fueron seguidos durante un período de 7,5 años. En los 11 pacientes tratados con AUCD en monoterapia, la respuesta bioquímica en términos de HAI (ALT <2× LSN e IgG <16 g/L) se observó únicamente en 3 pacientes mientras que los 8 restantes fueron no respondedores y con un incremento del grado de fibrosis a 4. En general, la progresión del grado de fibrosis en pacientes no cirróticos ocurre con mayor frecuencia en pacientes en tratamiento con AUCD en monoterapia (4/8) que en pacientes con terapia combinada (0/6) ($p = 0.04$). Estos resultados sugieren que la terapia combinada (AUCD y corticoesteroides) es la mejor opción de tratamiento en la mayoría de los pacientes con síndrome de superposición HAI-CBP establecido. Un enfoque alternativo podría ser el inicio del tratamiento con AUCD en monoterapia y añadir corticoesteroides en caso de no obtener una adecuada respuesta terapéutica basándonos en los parámetros bioquímicos durante

Tabla 4
Criterios diagnósticos del síndrome de superposición HAI-CBP.

Criterios CBP
1. FA >2× LSN o γ GT >5× LSN
2. AMA \geq 1/40
3. Muestra de biopsia hepática con afectación en los conductos de la vía biliar.
Criterios HAI
1. ALT >5× LSN
2. IgG >2× LSN o test positivo para anticuerpos anti músculo liso (AML)
3. Biopsia hepática que muestre una moderada o severa necrosis periportal

Criterios diagnóstico de síndrome de superposición HAI-CBP en los cuales al menos 2 de los 3 criterios aceptados para ambas enfermedades deben de estar presentes para su diagnóstico (propuesto por Chazouilleres et al. [57]). Necesaria confirmación histológica de necrosis periportal.

un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 3 meses) [69]. Se ha utilizado prednisona a dosis iniciales de 0,5 mg/kg/día debiendo reducir las dosis progresivamente en función de la respuesta teniendo en cuenta los niveles de ALT [64]. La budesonida resulta una opción prometedora para pacientes con HAI y además ha sido utilizada con éxito en algunos pacientes con síndrome de superposición HAI-CBP [72]. El papel de otros inmunosupresores como la azatioprina resulta incierto en el manejo a largo plazo de estos pacientes, pero el éxito terapéutico logrado en pacientes con HAI hace que sea una alternativa a los corticoesteroides como terapia inmunosupresora a largo plazo. Curiosamente, en comparación con la HAI, se ha sugerido que las dosis de inmunosupresores pueden ser más bajas con un éxito terapéutico adecuado y una mayor retirada [64]. Para aquellos pacientes resistentes a la terapia corticoidea, se ha demostrado el efecto beneficioso de otros inmunosupresores como la ciclosporina A [73].

En pacientes con CBP y desarrollo de HAI bajo tratamiento con AUDC (síndrome secuencial) resulta fundamental el tratamiento con inmunosupresores [67].

Recomendaciones

1. La estandarización de los criterios diagnósticos del síndrome de superposición HAI-CBP todavía no se ha logrado. Los criterios diagnósticos como los mostrados en la Tabla 4, proporcionan un modelo de diagnóstico útil (III/C2).
2. El síndrome de superposición HAI-CBP debería ser siempre considerado una vez que la CBP haya sido diagnosticada, debido a las implicaciones terapéuticas (III/C2).
3. La terapia combinada de AUDC y cortico-esteroides es la recomendación terapéutica para pacientes con síndrome de superposición HAI-CBP (III/C2). Un enfoque alternativo sería el inicio con AUDC en monoterapia y añadir cortico-esteroides en caso de que la respuesta bioquímica al tratamiento con AUDC en monoterapia no sea la adecuada durante un tiempo (por ejemplo, 3 meses) (III/C2). Se debería considerar el uso controlado de agentes esteroides en pacientes que requieran tratamiento inmunosupresor a largo plazo (III/C2).

5. Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática crónica que se caracteriza por inflamación y fibrosis que afecta tanto a conductos biliares intrahepáticos como extrahepáticos [74]. Esta enfermedad conlleva a una obliteración irregular de los conductos biliares, incluyendo la formación de estenosis multifocal. La CEP es un trastorno progresivo que ocasionalmente evoluciona a cirrosis y fallo hepático. Su etiología es desconocida, pero hay evidencia de cierta predisposición genética que pueda estar involucrada [75]. El ratio hombre-mujer es de aproximadamente 2:1. La CEP puede ser diagnosticada en niños así como en edades avanzadas, pero la media de edad al diagnóstico se encuentra alrededor de los 40 años. Hasta un 80% de los pacientes con CEP presentan enfermedad inflamatoria intestinal (EII) asociada, que en la mayoría de los casos se diagnostica como colitis ulcerosa (CU). El típico paciente con CEP suele ser joven, varón y de mediana edad con EII que presenta síntomas

clínicos y analíticos de colestasis hepática.

5.1 Diagnóstico de la CEP

El diagnóstico de CEP se realiza en pacientes con marcadores bioquímicos de colestasis elevados (FA, γ GT), que no se explican por otro motivo, y cuando la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) muestran características de estenosis multifocal con dilatación segmental, como causa de una colangitis esclerosante secundaria [76] y se descartan otras formas de colestasis. Pacientes que presenten síntomas clínicos, analíticos e histológicos compatibles con una CEP, pero con una colangiografía normal, son clasificados como CEP de pequeño conducto.

5.1.1. Signos y síntomas

Alrededor del 50% de los pacientes presentan síntomas en el primer episodio. Los síntomas típicos incluyen prurito, dolor en el cuadrante superior derecho, fatiga, pérdida de peso, y episodios de fiebre y escalofríos, que han sido recogidos en un número de pacientes [77]. Raramente se observan síntomas de cirrosis hepática e hipertensión portal acompañado de ascitis y/o hemorragia varicosa en el momento del diagnóstico. Los hallazgos más frecuentes durante la exploración clínica son hepatomegalia y esplenomegalia. La osteopenia es una de las complicaciones de la CEP avanzada, aunque no es tan frecuente como en la CBP. La malabsorción de grasas acompañada de esteatorrea y malabsorción de vitaminas solubles, únicamente ocurre en casos prolongados de colestasis.

5.1.2. Pruebas analíticas y bioquímicas

La elevación de las concentraciones séricas de FA es el parámetro más comúnmente alterado en la CEP [77-79]. Sin embargo, un nivel adecuado de FA no debe ser impedimento para la realización de otros procedimientos diagnósticos de CEP en caso de alta sospecha de base clínica. Los niveles séricos de aminotransferasas se encuentran elevados en la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico, habitualmente con niveles 2-3 veces por encima de lo normal, pero también se suelen observar pacientes con niveles dentro de la normalidad. Los niveles de bilirrubina suelen estar dentro del rango de la normalidad en el 70% de los pacientes. Se han notificado casos de niveles elevados de IgG en el 61% de pacientes, comúnmente con niveles 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad [80]. En una cohorte de un estudio retrospectivo, en el 9% de los pacientes con CEP se notificaron niveles de IgG4 elevados, aunque no se proporcionaron los niveles totales de IgG en ellos. No está claro si algunos de estos pacientes sufrieron colangitis asociada a IgG4 (CAI) en lugar de CEP [81]. Niveles elevados de IgM se han notificado en al menos un 45% de los casos de CEP [79].

5.1.3. Autoanticuerpos

Se han detectado una gran variedad de autoanticuerpos en la CEP. Los notificados con mayor frecuencia son anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (pANCA) (26-94%), anticuerpos antinucleares (ANA) (8-77%), y anticuerpos anti músculo liso (AML) (0-83%) [82]. El patrón de pANCA en la CEP

es “atípico”, ya que el supuesto antígeno se encuentra en el núcleo en vez de en el citoplasma. Los pANCA atípicos se presentan en casos de CU y HAI por lo que su especificidad para el diagnóstico de la CEP es baja. La positividad de ANA y AML también resulta inespecífica. No se requiere un cribado de autoanticuerpos para establecer el diagnóstico de la CEP. El análisis de ANA y AML puede ser relevante en un subgrupo de pacientes para confirmar la sospecha etiológica autoinmune, que por sus características puede tener implicaciones terapéuticas (ver síndrome de superposición HAI-CBP).

5.1.4. Biopsia hepática

El estudio histológico del tejido hepático puede servir de apoyo para el diagnóstico de la CEP, pero no resulta específico y puede mostrar considerables variaciones. El progreso de la CEP ha sido descrito en 4 etapas. Los primeros cambios (etapa 1, escenario portal) se limitan al espacio porta con signos que incluyen edema portal, hepatitis portal leve, colangitis no destructiva con infiltrado de linfocitos en los conductos biliares, y proliferación ductal. Pueden estar presentes tanto la fibrosis periconductal como la colangitis fibro-obliterante. En la etapa 2 (escenario periportal), la afectación se extiende e incluye fibrosis periportal, a veces con hepatitis de interfase. Los tractos portales, a menudo se ven ampliados. En la etapa 3 (escenario septal), hay un desarrollo de puentes y tabiques fibrosos, mientras que los conductos biliares se degradan y desaparecen. La etapa 4 se caracteriza por cirrosis [83]. La fibrosis periductal concéntrica es considerada como hallazgo sugestivo de CEP, pero resulta ser infrecuente en las biopsias realizadas, y puede ser asociada a otros motivos. Los cambios histológicos pueden ser muy evidentes, y una biopsia hepática puede incluso resultar normal debido a la variabilidad en el muestreo y a que el hígado no termina de estar involucrado de manera uniforme. En la CEP los pacientes con niveles séricos elevados de aminotransferasas, particularmente aquellos casos con ANA y/o AML positivos en combinación y niveles de IgG marcadamente elevados, podría estar indicada la realización de una biopsia hepática para descartar signos de síndrome de superposición HAI-CBP.

5.1.5. Imagen

Ecografía (ECO): En la CEP, la ECO no resulta ser diagnóstica, pero los expertos podrían observar el engrosamiento de la pared del conducto biliar y/o dilataciones focales de las vías biliares. Una o más anomalías de la vesícula biliar, incluyendo el engrosamiento de la pared, la aumento de la vesícula [84], cálculos biliares, colecistitis, y lesiones de masa, se han llegado a notificar mediante ECO o colangiografía en hasta un 41% de los pacientes con CEP [85].

Colangiografía: Una evaluación detallada colangiográfica del árbol biliar es esencial para hacer el diagnóstico de la CEP [86]. Se deben de realizar esfuerzos para poder visualizar adecuadamente los conductos intrahepáticos con el objetivo de evitar falsos negativos al pasar por alto los cambios evidentes. Los hallazgos característicos en la colangiografía de la CEP incluyen irregularidades murales y difusas distribuidas de manera multifocal, cortas y estenosis alternada con segmentos normales o dilatados produciendo un patrón bordeado [87]. A veces, las evaginaciones tienen una apariencia diverticular

[87]. En casos de enfermedad avanzada, se pueden observar gran cantidad de estenosis confluyente [87]. En la mayoría de los casos están involucrados tanto los conductos biliares intrahepáticos como extrahepáticos. En una proporción variable de pacientes (<25%) se han notificado casos aislados de enfermedad intrahepática, mientras que las lesiones en los conductos extrahepáticos rara vez se observan (generalmente <5%) y sólo deben ser diagnosticados en presencia de un adecuada llenado de los conductos intrahepáticos. Dado que las anomalías en la vía biliar intrahepática también pueden ser observadas en patologías crónicas del hígado, hay que tener especial atención en aquellos casos en los que se diagnostique CEP en presencia únicamente de cambios intrahepáticos. La vesícula biliar y el conducto cístico están involucrados en algunos casos, y se han observado anomalías en el conducto pancreático similares a las observadas en los casos de pancreatitis crónica en un número variable de pacientes con CEP [87].

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha sido la base para el diagnóstico de la CEP [86,87], pero se ha relacionado con complicaciones como pancreatitis y sepsis [88]. Los clínicos pueden ser reacios para proceder a la realización de la CPRE en el momento de la evaluación de una colestasis, por lo que es probable que la CEP sea una entidad infradiagnosticada. La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) es un método no invasivo que en centros con experiencia es aceptada generalmente como una modalidad diagnóstica primaria en casos de sospecha de CEP. Los estudios que comparan la CPRE y la CPRM han demostrado una exactitud diagnóstica similar, aunque la representación de los conductos biliares puede ser más pobre con la CPRM que con la CPRE [89]. La sensibilidad y la especificidad de la CPRM son del 80% y 87% respectivamente para el diagnóstico de la CEP [89,90]. La CPRM resulta superior para la visualización de obstrucciones de los conductos biliares proximales. Este método también puede revelar cambios dentro de las paredes del conducto biliar y patologías en el parénquima hepático, así como en otros órganos. Sin embargo, los casos con cambios leves en la CEP sin dilatación de las vías biliares pueden pasar desapercibidas por la CPRM, por lo que hay que prestar especial atención a la hora de descartar una CEP temprana en base a una CPRM normal. Por ello, la CPRM tiene un papel equívoco en el diagnóstico en estos casos. Sin embargo, el principal papel de la CPRE radica en los procedimientos terapéuticos y de diagnóstico bajo el propósito de muestreo como la citología en casos de CEP.

5.1.6. CEP de pequeño ducto

El término CEP de pequeño ducto hace referencia a una enfermedad caracterizada clínica, bioquímica e histológicamente compatible con la CEP, pero con una colangiografía normal [91]. En una revisión se ha limitado el diagnóstico de CEP de pequeño ducto a pacientes con EII concomitante [92], mientras que en otros estudios la EII sólo ha estado presente en una proporción (50-88%) de los casos [93,94]. Estos estudios conllevan el riesgo de incluir pacientes con otras colangiopatías como el déficit de ABCB4, que presenta signos histológicos compatibles con CEP de pequeño ducto [95]. Se requiere una colangiografía de alta calidad con el fin de

descartar casos aislados de CEP con distribución intrahepática. Un posible enfoque futuro para el diagnóstico de la CEP de pequeño ducto, es aceptar la negatividad de la RMN en pacientes con EII concomitante, pero se requiere una CPRE normal y un análisis de la mutación negativa del ABCB4 en pacientes sin EII. Sin embargo, los criterios diagnósticos para la CEP de pequeño ducto, todavía se están debatiendo.

5.1.7. CEP en niños

Los criterios diagnósticos de la CEP en adultos también son aplicables a la población infantil. Es de destacar la observación de niveles de FA dentro de la normalidad en este grupo de población en un 47% de los casos [96,97]. En general, los pacientes con niveles de PAL normales, presentan elevación de los niveles de γ GT [96,97]. La presentación de la CEP en la población infantil, resulta similar a los casos de hepatitis autoinmune, incluyendo la elevación de los niveles de IgG, la positividad de ANA y/o AML y la observación de hepatitis de interfase en la biopsia hepática [96-98].

5.1.8. Diagnóstico diferencial de la CEP versus formas secundarias de colangitis esclerosante

Previo al diagnóstico de la CEP, se deben descartar causas de colangitis esclerosante secundaria como puede ser antecedentes de cirugía biliar, colangiolitiasis y trastornos que imiten una CEP como un carcinoma de las vías biliares, puesto que ambos podrían ser la consecuencia de una CEP [76]. Los hallazgos clínicos y colangiográficos característicos de una CEP y que con mayor frecuencia se notifican, son aquellos que guardan relación con una patología de cálculos intraductales, colecistectomía, cirugía abdominal, quimioterapia intra-arterial, y pancreatitis recurrente [76]. Una gran variedad de patologías se han relacionado con la imitación de una CEP, entre las que incluyen la colangitis asociada a IgG4/pancreatitis autoinmune (véase adelante), pseudotumor hepático inflamatorio, colangitis eosinofílica, colangiopatía mastocítica, biliopatía portal hipertensiva, colangiopatía SIDA, colangitis piógena recurrente, colangitis isquémica, así como otras [76]. La diferenciación entre la colangitis esclerosante primaria y secundaria puede ser particularmente difícil ya que los pacientes con CEP pueden haber sido sometidos a cirugía de las vías biliares o colestasis intraductal concomitante o incluso un colangiocarcinoma (CCA). Factores como la historia clínica, la distribución de las anomalías colangiográficas, así como la presencia de EII concomitante, han de tenerse en cuenta al determinar si una colangiografía patológica es debido a una CEP, o secundaria a una estenosis del conducto biliar benigna o maligna sin CEP [76].

Recomendaciones

1. Se debe realizar el diagnóstico de CEP en pacientes con marcadores bioquímicos de colestasis que no tengan otro tipo de explicación, cuando la CPRM muestre hallazgos típicos, o cuando la colangitis esclerosante secundaria haya sido descartada (II-2/B1). La biopsia hepática no resulta esencial para el diagnóstico de CEP en estos pacientes, pero podría informar del grado de afectación hepática y del grado de enfermedad.
2. Se debería realizar una biopsia hepática para el diagnós-

tico de CEP de pequeño ducto en caso de que la CPRM de alta calidad sea normal (III/C2). La biopsia hepática también puede ser útil ante la presencia de una elevación desproporcionada de los niveles séricos de transaminasas y/o niveles de IgG, para identificar procesos adicionales o alternativos (III/C1).

3. La CPRE se debe considerar:

- (i) Si la CPRM de alta calidad es incierta (III/C2): el diagnóstico de la CEP se realizará en base a los hallazgos típicos de la CPRE.
- (ii) En pacientes con EII con CPRM de alta calidad normal pero alta sospecha de CEP (III/C2).

5.2. Seguimiento de la CEP

5.2.1. Enfermedad inflamatoria intestinal y riesgo de cáncer de colon

La CEP está fuertemente relacionada con la EII, con una prevalencia en países occidentales del 60-80% [77,78], mientras que en un estudio reciente en 391 pacientes japoneses sólo 125 tenían antecedentes de EII concomitante [99]. La CU representa la mayor parte (80%) de los casos de EII en la CEP, mientras que alrededor del 10% presentan enfermedad de Crohn y otro 10% son clasificados como colitis indeterminada [100]. La EII puede ser diagnosticada en cualquier momento durante el curso de la CEP, pero en la mayoría de los casos la EII precede a la CEP. Dado que la colitis en la CEP resulta característicamente leve e incluso asintomática, se recomienda la realización de una biopsia mediante colonoscopia como parte de la rutina de trabajo en los pacientes diagnosticados de CEP. El diagnóstico de la EII tiene implicaciones en el seguimiento y supervisión de displasias/carcinomas, ya que los pacientes con CU y CEP presentan un elevado riesgo de displasias y cáncer de colon que los pacientes con CU [101,102]. En comparación con pacientes con CU sin CEP, la colitis en CEP es con mayor frecuencia una pancolitis (87% vs. 54%), con ileítis retrógrada (51% frente al 7%), y preservación del recto (52% frente a 6%) [100]. Los pacientes con CEP y enfermedad de Crohn, característicamente presentan únicamente afectación del colon. Recomendamos que los pacientes con CEP y colitis permanezcan inscritos en un programa de cribado anual mediante biopsias con colonoscopia desde el momento del diagnóstico [102].

5.2.2. Neoplasias hepatobiliares en la CEP

La CEP se ha asociado con un aumento del riesgo de enfermedades malignas hepatobiliares, en particular, con el colangiocarcinoma (CCA). En una gran cohorte de 604 pacientes suecos con CEP con una mediana de seguimiento de 5,7 años, se observaron malignidades hepatobiliares (CCA, carcinoma hepatocelular (CHC), y cáncer de vesícula) en un 13,3%, correspondiente a un riesgo 161 veces superior al del resto de la población general [103]. El CCA es el tumor maligno más frecuente en la CEP, con una incidencia acumulada de por vida del 10 al 15% [104], mientras que el carcinoma de vejiga [85] y el HCH [105] se observan ambos en alrededor del 2% de los pacientes con CEP. Hasta el 50% de los casos de CCA son diagnosticados durante el primer año de la CEP. Tras el primer año, la tasa de incidencia anual es de 0,5-1,5%

[104]. Aunque factores como la edad avanzada, consumo de alcohol y tabaquismo, larga evolución de EII previo al diagnóstico de CEP, y antecedentes de neoplasia colorrectal, se han asociado con un mayor riesgo de CCA en la CEP, no se han identificado todavía variables clínicas pronósticas útiles hasta el momento. Se deberían de estudiar posibles marcadores genéticos [75]. Los síntomas de CCA complican la CEP, pudiendo ser difícil a la hora de diferenciar de aquellas CEP sin neoplasias asociadas, pero el CCA en particular debe de ser planteado ante casos de rápido deterioro clínico.

Los niveles séricos del marcador tumoral antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9) se encuentran significativamente más elevados en los pacientes con CCA y CEP que en aquellos con CEP únicamente [140], pero de manera individual no podemos confiar en el CA 19.9 a la hora de realizar un diagnóstico diferencial para identificar a pacientes con CEP con o sin CCA [104]. Distinguir entre las formas benignas y los cambios a formas malignas en la CEP, resulta igual de complicado mediante la utilización de técnicas de imagen como la ECO, TC, CPRM/RMN así como con la CPRE [104]. Los valores de CA 19.9 combinados con imágenes transversales del hígado, podrían ser útiles como estrategia de cribado [107], pero es necesaria una validación adicional. La tomografía por emisión de positrones (PET-FDG) [108] resulta ser más dinámica y eficaz mediante el uso de (18F) fluoro-deoxi-D-glucosa que cuando se combina con TC o RM, pero es necesario que sea demostrado. La toma de muestras citológicas y biopsias durante la CPRE, se suma a la exactitud diagnóstica de la CCA en la CEP [104, 107, 109], pero es necesaria una mejora metodológica que incluya la validación del análisis digital de imágenes (DIA), así como una fluorescencia de hibridación in situ (FISH) de las muestras de las células tomadas [107].

Las lesiones en la vesícula biliar representan con frecuencia (>50%) la mayoría de los adenocarcinomas independientemente de su tamaño [85]. Se recomienda una colecistectomía cuando exista una masa en la vesícula biliar incluso < 1 cm de diámetro en pacientes con CEP [85]. En una cohorte de pacientes suecos con CEP, el riesgo de cáncer de páncreas fue 14 veces superior en comparación al grupo de la población control [103], pero su incidencia en pacientes con CEP es notablemente inferior respecto a neoplasias hepatobiliares, por lo que no se recomiendan en la actualidad estrategias regulares de detección o cribado.

Recomendaciones

1. Se debe realizar una colonoscopia acompañada de la extracción de biopsias en pacientes diagnosticados de CEP sin EII asociada (III/C1) y se debería de volver a realizar de manera individualizada de manera anual en pacientes con CEP y colitis asociada desde el diagnóstico de la CEP (III/C1).
2. Se debe considerar la realización de una ecografía abdominal anual para la detección de anomalías en la vesícula biliar (III/C2).
3. En la actualidad no disponemos de ningún marcador bioquímico ni de modalidades de imagen que puedan ser útiles para la detección precoz del colangiocarcinoma. Se debe de realizar una CPRE acompañada de una citología (y/o biopsia) siempre que esté clínicamente indicado (III/C2).

5.3. Tratamiento de la CEP

5.3.1. Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

AUDC y progresión de la enfermedad: Tal y como se ha señalado previamente (2.2.1), el AUDC resulta ser un tratamiento efectivo para la cirrosis biliar primaria (CBP). Por este motivo, el AUDC ha sido investigado como potencial candidato para el tratamiento de la CEP. Pequeños estudios piloto en los años 1990 demostraron la mejora analítica y en algunos casos la histológica, en pacientes con CEP tratados con dosis de 10-15 mg/kg/día [110-113]. Un ensayo clínico controlado con placebo y doble ciego publicado por Lindor en 1997 [114], resultó ser más representativo, en el que se reclutaron 105 pacientes con dosis de 13-15 mg/kg/día de AUDC durante 2 años. Los resultados mostraron la mejoría en los parámetros analíticos pero no en la sintomatología, y más importante aún, tampoco en cuanto a la mejora de la histología hepática, siendo evaluada según la etapa de la enfermedad [114]. Se estudiaron dosis más elevadas de AUDC con el argumento de que podrían ser necesarias para proporcionar un enriquecimiento suficiente en la reserva de ácidos biliares en el contexto de la colestasis, y también podrían aumentar el potencial efecto inmunomodulador del fármaco. Estudios realizados con dosis de 20-25 mg/kg/día han demostrado la mejora en el grado de fibrosis hepática, así como la apariencia colangiográfica en la CEP y mejor perfil analítico [115]. Un pequeño ensayo abierto con dosis de 25-30 mg/kg/día, mostró una significativa mejoría en la proyección de la supervivencia mediante la escala de riesgo Mayo, pero no se evaluó directamente la progresión de la enfermedad, así como tampoco se realizaron biopsias hepáticas ni colangiografías. Los resultados confirmatorios se obtuvieron a través de un estudio piloto de 2 años de duración con 30 pacientes en el que los pacientes con dosis bajas (10 mg/kg/día) y estándar (20 mg/kg/día) tendieron a mejorar, y los tratados con dosis altas (30 mg/kg/día) mejoraron significativamente la supervivencia proyectada [116].

Un ensayo escandinavo con AUDC merece mención especial por el reclutamiento de 219 pacientes con CEP durante un período de tiempo de tratamiento de 5 años con dosis de 17-23 mg/kg/día. Demostró una tendencia al aumento de la supervivencia en el grupo de tratamiento con AUDC respecto al tratado con placebo [117]. Pero a pesar del elevado número de pacientes reclutados, no fue lo suficientemente potente como para proporcionar un resultado estadísticamente significativo. En comparación con otros estudios, la respuesta analítica fue inesperadamente pobre en este ensayo, lo que provocó la incertidumbre sobre el adecuado cumplimiento del tratamiento en una parte de la población en estudio. Recientemente, un estudio multicéntrico que utilizaba dosis altas (28-30 mg/kg/día) de AUDC en 150 pacientes con CEP de más de 5 años de evolución ha sido paralizado debido a un incremento del riesgo en el grupo tratado con AUDC de trasplante hepático, o desarrollo de varices en pacientes con enfermedad avanzada, mientras que los parámetros analíticos mejoraron en todos los pacientes del grupo experimental [118]. Por lo tanto, el papel que desempeña el AUDC en el retraso de la progresión de la enfermedad hepática en pacientes con CEP, todavía no está claro, y dosis elevadas de AUDC

podrían ser perjudiciales en pacientes con enfermedad avanzada.

AUDC y quimioprevención: Un trabajo reciente sugiere que el AUDC juega un papel importante en la prevención de neoplasias colónicas en pacientes con CEP con EII subyacente. Estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* sugieren que el AUDC puede prevenir el desarrollo de cáncer de colon. Un estudio transversal de 59 pacientes con CEP y colitis ulcerosa (CU) sometidos a seguimiento endoscópico, mostró una reducción significativa del riesgo de neoplasias en pacientes en tratamiento con AUDC, si bien con en comparación con una tasa elevada de displasias en el grupo control [119]. Un estudio de cohortes históricas comparó a 28 pacientes en tratamiento con AUDC con CU asociada a CEP frente a 92 pacientes con CU asociada a CEP no tratados con AUDC [120], y se llegó a la conclusión de que había una tendencia a la disminución del riesgo de displasia y neoplasia colónica en pacientes en tratamiento con AUDC (riesgo relativo ajustado 0,59; IC 95%: 0,26-1,36; $p=0,17$) así como a una menor mortalidad (riesgo relativo ajustado 0,44; IC 95%: 0,22-0,90; $p=0,02$) [120]. Un tercer estudio analizó a 52 pacientes con CU asociada a CEP de 355 pacientes que participaron en un ensayo de AUDC aleatorizado y controlado con placebo mostrando una reducción significativa del riesgo relativo de 0,26 (95% CI 0,06–0,92, $p=0,003$) respecto al desarrollo de displasia o carcinoma colorrectal en los pacientes tratados con AUDC [121]. La evidencia es disponible sobre el efecto beneficioso del AUDC en el riesgo de desarrollar CCA es limitada y proviene de estudios observacionales. Los ensayos con AUDC aleatorizados y controlados con placebo escandinavos y americanos con 219 pacientes y 150 diagnosticados de CEP respectivamente, no observaron diferencias entre los pacientes tratados con AUDC y los tratados con placebo en cuanto al desarrollo de CCA [117]. Un estudio alemán con una cohorte de 150 pacientes tratados con AUDC y seguidos durante una mediana de 6,4 años, mostró el desarrollo de CCA en 5 pacientes (3,3%), lo que representa alrededor de la mitad de la incidencia esperada de CCA en la población con CEP [122]. Un estudio escandinavo de 255 pacientes con CEP seleccionadas como candidatas a trasplante hepático en un período de 11 años, reveló la falta de necesidad de tratamiento con AUDC, siendo un factor independiente para el desarrollo de malignidades a nivel hepatobiliar [123].

5.3.2. Inmunosupresores y otros agentes

Tanto los corticoesteroides como algunos inmunosupresores no han demostrado una mejoría en la actividad o progresión de la enfermedad en pacientes con CEP. Pequeños ensayos aleatorizados, controlados con placebo o incluso experimentales, han estudiado la potencia inmunosupresora y el papel de la prednisona, budesonida, azatioprina, ciclosporina, metotrexato, micofenolato y tacrolimus, así como agentes con actividad anti-TNF α como pentoxifilina, etanercept, y anticuerpos monoclonales e incluso agentes antifibróticos como colchicina, penicilamina o pirlfenidona. No existe evidencia sobre la efectividad de estos fármacos en pacientes con CEP, por lo que no pueden ser recomendados para su tratamiento. Estos fármacos podrían tener un papel en el contexto del síndrome de superposición HAI-CBP (véase más adelante) ya

que pacientes pediátricos y aquellos con evidencia de síndrome de superposición HAI-CBP son más propensos a responder al tratamiento inmunosupresor [59,60,98]. Un estudio retrospectivo realizado en adultos, sugirió un efecto beneficioso de la corticoterapia en un subgrupo de pacientes con características de síndrome de superposición HAI-CBP [124].

5.3.3. CPRE y terapia endoscópica

La CPRE diagnóstica ha sido el procedimiento de elección ante la sospecha de pacientes con CEP en el pasado, pero está asociada a riesgos significativos como pancreatitis y colangitis [125,126]. Mientras que en pacientes sometidos a una CPRE diagnóstica la tasa de complicaciones fue baja, esta aumentó hasta el 14% cuando se realizaron intervenciones como la dilatación con balón, esfinterotomía endoscópica o la colocación de un stent [4, 127].

Las estenosis dominantes del conducto biliar fueron definidas como las estenosis del conducto biliar común de un diámetro < 1,5 mm y de los conductos hepáticos derecho e izquierdo < 1 mm. La prevalencia de estenosis dominantes en el conducto biliar común en pacientes con CEP suele ser del 10-50% según los casos notificados. Estudios en animales y humanos sugieren que la descompresión de la obstrucción biliar puede prevenir un mayor daño, así como revertir la fibrosis hepática [129]. El tratamiento endoscópico de la estenosis biliar a menudo logra una mejora analítica, reducción del prurito e incluso reducción del riesgo de colangitis recurrente. Por lo tanto, la dilatación repetida de las estenosis biliares ha sido llevada a cabo en pacientes sintomáticos [130-132]. Estudios no aleatorizados que compararon la ictericia, colangitis, trasplante y tasa de supervivencia según modelos pronósticos, sugieren una tendencia hacia un beneficio de la intervención endoscópica en las estenosis biliares, aunque los pacientes también recibieron tratamiento con AUDC [131,133]. Por el contrario, un estudio sueco que comparó los parámetros analíticos de función hepática en pacientes con y sin estenosis, sugiere que las variaciones en la colestasis e ictericia son características de la enfermedad hepática y no están relacionadas con la dilatación de las estenosis [128]. Tanto el método como la frecuencia de la realización de las dilataciones de las estenosis, no está claro. La técnica más utilizada para facilitar el drenaje biliar ha sido la introducción del stent plástico con o sin dilatación previa. El problema de este enfoque terapéutico, es que se requiere de CPRE para poder eliminar o reemplazar el stent, y existe una elevada tasa de oclusión del stent y/o colangitis dentro de los 3 meses de la inserción. Un estudio evaluó la eficacia y seguridad del stent a corto plazo (9 días de media), obteniendo mejores resultados, especialmente relacionados con la colangitis y las tasas de oclusión del stent [134]. La estrategia de colocación de stents a corto plazo durante 2-3 semanas es llevada a cabo por varios centros con experiencia. Otros estudios han comparado el papel de la colocación de stents con la dilatación con balón, obteniendo similar eficacia y menores tasas de complicación como colangitis (18% vs. 50%), asociadas a la dilatación con balón [135]. Suelen ser necesarias múltiples dilataciones a lo largo de meses o años con el fin de mantener la permeabilidad de las estenosis, y hay que tener en cuenta que no todas las estenosis son susceptibles de intervención endoscópica.

En estos pacientes, se debe realizar una consideración especial respecto al tratamiento enfocándolo hacia intervención radiológica y quirúrgica (incluyendo trasplante hepático).

5.3.4 Trasplante hepático

El trasplante hepático es el único tratamiento capaz de curar las fases avanzadas de CEP. Últimamente la supervivencia del trasplante hepático ha sido del 90 y 80% de uno a diez años respectivamente, en centros con experiencia. La resección de la vía biliar extrahepática y la coledocoyunostomía en Y, es el método de elección considerado para la reconstrucción biliar tras el trasplante hepático en pacientes con CEP [136]. La recurrencia de la CEP tras el trasplante hepático se ha notificado en hasta un tercio de los pacientes trasplantados, pero resulta complicado de definir debido a las similitudes de los daños en los conductos biliares con lesiones de otro tipo como pueden ser isquémicas, infecciosas, inducidas por fármacos o por un proceso de rechazo crónico del injerto [137]. En diferentes cohortes, la recurrencia de CEP se asoció con el rechazo crónico a corticoides, el uso de OKT3, cirugía conservadora, incompatibilidad ABO, infección por citomegalovirus, o falta de compatibilidad entre donante y receptor [138]. La colectomía previa al trasplante hepático en casos de colitis avanzada o displasias colónicas, se ha visto que ejerce un efecto protector frente a la recurrencia de la CEP al igual que la ausencia de colitis ulcerosa [139].

Recomendaciones

1. Los datos disponibles muestran que el AUCD (15-20 mg/kg/día) mejora los parámetros analíticos hepáticos, así como el pronóstico (I/B1), pero no ejerce beneficio sobre la supervivencia (II/C2). La limitación de los datos no permite realizar una recomendación específica para el uso generalizado de AUCD en pacientes con CEP.
2. Actualmente existe evidencia que sugiere el uso de AUCD como agente quimiopreventivo para el cáncer de colon en pacientes con CEP, aunque los datos son limitados (II-2/C2). El AUCD puede ser considerado en grupos de alto riesgo, como aquellos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal, neoplasia colorrectal previa o colitis extensa de gran evolución (III/C2).
3. Los corticoesteroides y otros agentes inmunosupresores no están indicados para el tratamiento de la CEP en adultos, a no ser que exista evidencia de síndrome de superposición HAI-CBP (III/C2).
4. La estenosis del conducto biliar con colestasis significativa debe ser tratada con dilatación (II-2/B1). Se recomienda la profilaxis antibiótica para esta intervención (III/C1).
5. Se recomienda el trasplante hepático para pacientes con estadios avanzados de CEP (II-2/A1), y debería ser considerado también en pacientes con evidencia de displasia severa o colangitis bacteriana recurrente (III/C2).

6. Síndrome de superposición HAI-CEP

6.1. Diagnóstico

El síndrome de superposición HAI-CEP se trata de una enfermedad definida como trastorno inmunitario, que predomina en niños, adolescentes y adultos jóvenes [98,140-148].

Se caracteriza por la presencia de características bioquímicas, clínicas e histológicas similares a las de la hepatitis autoinmune, resumidas en la escala HAI modificada, por un grupo internacional de expertos para el estudio de las características colangiográficas [62] típicas de la CEP [60]. Un estudio de diagnóstico retrospectivo del síndrome de superposición HAI-CEP mediante el uso de la escala modificada de HAI, estableció que un 8% de los 113 pacientes con CEP en Holanda (149), y un 1,4% de los 211 casos de CEP en EEUU (con datos incompletos disponibles para el análisis retrospectivo) [150] padecían la enfermedad. El análisis prospectivo de 41 pacientes diagnosticados de manera consecutiva de CEP en Italia tuvo en cuenta la presencia de: (i) una puntuación revisada de HAI > 15; (ii) presencia de anticuerpos ANA y AML con al menos un título de 1:40; e (iii) histología hepática con necrosis erosiva, linfocitos en formación de roseta y moderada o severa inflamación periportal o periseptal, lo que reveló según estos criterios un 17% de casos de síndrome de superposición HAI-CEP [151]. Estos pacientes fueron tratados con AUCD (15-20 mg/kg/día), prednisolona (0,5 mg/kg/día de manera crónica, entre 10-15 mg/día) y 50-75 mg de azatioprina con buena respuesta analítica.

La serie de casos más amplia publicada hasta ahora consistió en 27 niños de Inglaterra con síndrome de superposición HAI-CEP [98] de 55 niños con características clínicas, analíticas e histológicas de HAI, seguidos de manera prospectiva durante 16 años. Los niños y adolescentes con síndrome de superposición HAI-CEP sufrían con elevada frecuencia EII, y además también presentaron con mayor frecuencia la positividad atípica de pANCA en suero respecto de los que únicamente padecían HAI. Por lo demás, todos presentaron signos y síntomas similares. Los valores analíticos de aminotransferasas tienen a ser superiores en la HAI, pero la FA a pesar de que permanece elevada en la CEP, su valor puede ser normal tanto en el síndrome de superposición HAI-CEP como en la HAI. El incremento en el conocimiento sobre el síndrome de superposición HAI-CEP ha dado lugar al conocimiento de que HAI y CEP podrían ser secuenciales en su aparición, puesto que ha sido descrito en niños [98] y en adultos [152]. Por lo tanto, aquellos pacientes con HAI que se traduce en colestásica y/o resistente a la inmunosupresión, deberían de descartar una CEP.

6.2. Tratamiento

El AUCD es ampliamente utilizado en el tratamiento de la CEP aunque su eficacia a largo plazo todavía no ha sido comprobada [112-117]. El AUCD se ha utilizado en combinación con inmunosupresores para el síndrome de superposición HAI-CEP [98,151]. En los niños, se ha documentado la adecuada respuesta a la terapia inmunosupresora [98]. El AUCD en combinación con inmunosupresores podría, por lo tanto, ser un tratamiento farmacológico adecuado para la mayoría de los pacientes con síndrome de superposición HAI-CEP [151], a pesar de la falta de ensayos clínicos controlados. El pronóstico del síndrome de superposición HAI-CEP se ha reportado que es mejor en comparación con el de la CEP [151], pero no desfavorable respecto al de la HAI [148]. El trasplante hepático está indicado en casos avanzados de la enfermedad.

Recomendaciones

1. El síndrome de superposición HAI-CEP se trata de un trastorno inmunitario mal definido con características histológicas de HAI y hallazgos colangiográficos típicos de CEP (III/C2).
2. Se recomienda el tratamiento farmacológico con AUDC y terapia inmunosupresora para el síndrome de superposición HAI-CEP, aunque no existe evidencia en la que nos podamos basar para ello debido a la falta de estudios adecuados (III/C2). El trasplante hepático es el tratamiento de elección para los casos avanzados de la enfermedad (III/A1).

7. Colangitis asociada a Inmunoglobulina G4

7.1. Diagnóstico

La colangitis asociada a Inmunoglobulina G4 (CAI) es un trastorno biliar de etiología desconocida descrito recientemente, que presenta tanto analítica como colangiográficamente características indistinguibles de la CEP, que con frecuencia involucra a los conductos biliares extrahepáticos, responde a la terapia inflamatoria, y a menudo se asocia con pancreatitis autoinmune y otras condiciones de fibrosis, caracterizada por la elevación de la IgG4 y la infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas en los conductos biliares y tejido hepático [153-159]. A diferencia que la CEP, la CAI no ha sido asociada con EII. Los datos preliminares, sugieren que la inmunopatogenia de la CAI difiere notablemente de otras enfermedades hepáticas colestásicas como la CEP y la CBP, puesto que las células T helper (Th2) y las T reguladoras (Treg) sobre expresan citoquinas en pacientes con CAI [158]. En dos cohortes de 53 y 17 pacientes con CAI [159, 157], la media de edad del diagnóstico de la enfermedad fue alrededor de los 60 años, y en su mayoría hombres. Recientemente se ha propuesto que el diagnóstico de la CAI debe de ser definitivo en caso de que un paciente con estenosis biliar en los conductos biliares intrahepáticos, extrahepático proximal y/o intrapancreático:

- (i) haya sido sometido a cirugía pancreática/biliar o que la biopsia pancreática muestre características de diagnóstico de pancreatitis autoinmune (PAI)/CAI; o
- (ii) muestre los hallazgos clásicos de PAI por imagen y la IgG4 elevada; o
- (iii) cumpla dos de los siguientes criterios (niveles IgG4 elevados; imágenes sugestivas de afectación hepática; otras manifestaciones incluida la sialoadenitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal, linfadenopatía gastrointestinal con infiltrado de IgG4; > 10 células plasmáticas positivas para IgG4 mediante campo de alta potencia en las biopsias de las vías biliares) y que muestre una adecuada respuesta al tratamiento con corticoesteroides tras 4 semanas que permita la retirada del stent sin recidiva de la colestasis obstructiva con el objetivo de alcanzar resultados analíticos de función hepática <2 x LSN, así como la disminución de los valores de IgG4 y CA 19.9 [159].

Aunque todavía no se ha validado en una cohorte independiente de pacientes con CAI, esta recomendación podría ser de utilidad temporalmente como herramienta para el diag-

nóstico de la CAI.

7.2. Diagnóstico

El tratamiento inmunosupresor ha mostrado ejercer un marcado efecto en la actividad de la CAI, y se han reportado casos de remisión completa a largo plazo tras tres meses de tratamiento. Sin embargo, la extensión de la enfermedad puede afectar a la respuesta a largo plazo, y un análisis retrospectivo mostró que pacientes con alteraciones extrahepáticas proximales y en los conductos biliares intrahepáticos son propensos a un mayor riesgo de recaída tras el fin del tratamiento que aquellos que únicamente presentan estenosis del conducto biliar distal [159]. Por lo tanto, los corticoesteroides son considerados como el tratamiento inicial de elección en esta enfermedad, la azatioprina debería ser considerada a dosis de 2 mg/kg/día en aquellos pacientes con estenosis proximal y estenosis intrahepática así como en aquellos con recaída durante o tras el tratamiento con la terapia corticoidea. El tratamiento de tres meses de duración puede ser suficiente para algunos paciente, pero el tratamiento a largo plazo con dosis bajas podría ser requerido cuando la actividad de la enfermedad no se ha logrado detener o ante una recaída.

Recomendaciones

1. La CAI se trata de una colangitis esclerosante sensible al tratamiento corticoesteroideo de inmunopatogenia desconocida que, a diferencia de la CEP afecta a pacientes en su mayoría adultos y presenta un buen pronóstico a largo plazo así como respuesta al tratamiento inmunosupresor (II-2/C2).
2. Se propone el diagnóstico de CAI en pacientes con hallazgos típicos de colangitis esclerosante mediante colangiografía sobre la base de (i) hallazgos histológicos de pancreatitis autoinmune (PAI)/CAI o (ii) hallazgos típicos en imágenes sugerentes de PAI y niveles de IgG4 elevados; o (iii) dos criterios diagnósticos bioquímicos, histológicos y de imagen, y una respuesta adecuada al tratamiento con corticoides durante 4 semanas, que permita la extracción de la endoprótesis biliar sin recidiva posterior de la colestasis obstructiva y alcanzar niveles bioquímicos hepáticos en suero <2xLSN (III/C2).
3. Podría ser necesario el tratamiento a largo plazo con corticoesteroides y/o azatioprina en pacientes con CAI tras una recaída o respuesta inadecuada (III/C2).

8. Colestasis hepática de causa genética

8.1. Enfermedad hepatobiliar asociada a fibrosis quística (EHA-FQ)

En hasta un 27% de los pacientes con FQ, se ha observado enfermedad hepática relacionada con su patología de base durante un seguimiento a largo plazo. Dicha patología hepática fue definida mediante signos de hepatomegalia, elevación persistente de parámetros analíticos en al menos dos exámenes, y hallazgos ecográficos sugestivos [160], y puede manifestarse en forma de colestasis neonatal, esteatosis hepática, cirrosis focal o multilobular. Las complicaciones de la EHA-FQ representan hoy en día la segunda causa más frecuente de muerte en pacientes con FQ.

8.1.1. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de EHAFQ no están bien definidos. La hepatomegalia relacionada con la FQ se encuentra en hasta un tercio de los pacientes FQ pudiendo estar relacionada con la EHAFQ o como consecuencia de una congestión hepática o pulmonar. Es recomendable la determinación de parámetros analíticos hepáticos en suero (FA, ALT, AST, bilirrubina) de forma anual en pacientes con FQ [161]. Una elevación superior a 1,5 x LSN de los parámetros analíticos hepáticos en suero, debe conllevar a una nueva determinación a los 3-6 meses, y en caso de que permanezcan alterados en el tiempo, se debería de evaluar de una forma más estrecha el posible daño hepático (tiempo de protrombina, albúmina) así como descartar otras causas de hepatopatía (por ejemplo fármacos, toxinas, infecciones, cálculos biliares, déficit de antitripsina, HAI, CEP u otras causas de obstrucción biliar). La ecografía abdominal podría revelar signos de EHAFQ, tales como alteraciones de los conductos biliares o hepatomegalia [161]. Existe polémica sobre la realización de una biopsia hepática debido a la naturaleza focal de la fibrosis/cirrosis en muchos de los casos.

8.1.2. Tratamiento

No existe como tal una terapia adecuada estudiada a largo plazo en el pronóstico de la EHAFQ. Se recomienda una optimización del estado nutricional en pacientes con colestasis para evitar el déficit de vitaminas, así como la malnutrición, aunque no hay una eficacia probada de ello.

El AUCD a dosis de 20-30 mg/kg/día ha demostrado una mejora constante de los parámetros analíticos hepáticos en suero [162, 163], así como una estimulación de la secreción biliar, con una mejoría del aspecto histológico (a más de 2 años) [164] y del estado nutricional. En cambio, la dosis óptima y su impacto sobre la supervivencia en la FQ todavía no se han establecido.

El tratamiento de las complicaciones derivadas por cirrosis en estos casos no difiere al de otras enfermedades hepáticas. El tratamiento de la hipertensión portal con beta-bloqueantes y/o endoscópico de las varices, no ha sido evaluado en pacientes con EHAFQ, mientras que la cirugía electiva ha permitido la supervivencia a largo plazo en una serie de pacientes con hipertensión portal [165]. En cuanto al trasplante hepático, los resultados son comparables a los de otras enfermedades hepáticas en estado terminal.

Recomendaciones

1. La EHAFQ afecta a un tercio de los pacientes con FQ de larga evolución, aunque no está bien definido. Puede ser detectada mediante signos de hepatomegalia (III/C2), determinación analítica anual de parámetros de función hepática en suero (III/C2), y en caso necesario, mediante ecografía (III/C2).
2. El AUCD (20-30 mg/kg/día) mejora los parámetros analíticos de función hepática (I/CQ), así como histológicos (III/C1) en pacientes con EHAFQ. No existe un tratamiento que demuestre los efectos beneficiosos a largo plazo (III/C2). En casos avanzados, el trasplante hepático es la elección (III/B1).

8.2. Colestasis intrahepática familiar progresiva

8.2.1 Clasificación

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) comprende un grupo de tres enfermedades colestásicas hereditarias que pueden comenzar en periodo postnatal o en la juventud y pueden progresar rápidamente a una etapa terminal de la enfermedad [166]. Las mutaciones en los genes del transportador canalicular del casete de unión a ATP (ABC) son responsables de estas enfermedades raras.

La *CIFP tipo 1* (antiguamente “enfermedad de Byler”) se presenta típicamente en el período neonatal, con signos y síntomas (prurito) de hepatopatía. La elevación sérica de las transaminasas, bilirrubina y ácidos biliares contrasta con los bajos niveles de γ GT (a diferencia de la atresia biliar y el síndrome de Alagille). La histología hepática revela fibrosis, pero sin proliferación de las vías biliares. La mayoría de los pacientes desarrollan la fase terminal de la hepatopatía antes del final de la primera década de la vida. La diarrea, la pancreatitis, el retraso en el desarrollo, y los déficits auditivos son manifestaciones extrahepáticas de este defecto genético causado por mutaciones en el gen ATP8B1 que codifica un fosfolípido (fosfatidilserina) flipasa, FIC 1 [167,168].

La *CIFP tipo 2* (antiguamente “síndrome de Byler”) se presenta como la CIFP tipo 1 en la primera infancia con signos clínicos, bioquímicos y síntomas de enfermedad hepática progresiva, pero con niveles bajos de γ GT. La histología revela inflamación portal y hepatitis de células gigantes. En microscopio electrónico la bilis se muestra con aspecto granular en CIFP 1 y con aspecto amorfo en la CIFP 2. La CIFP 2 está causada por mutaciones en el gen ABCB11, el cual codifica la bomba canalicular de exportación de sales biliares, ABCB11/BESB [169]. El curso de la CIFP 2 se complica por el desarrollo del carcinoma hepatocelular en una tasa importante [170] pudiendo estar indicado el trasplante hepático.

La *CIFP de tipo 3* se presenta típicamente en los primeros años de la infancia con colestasis progresiva [171], aunque también se ha descrito más recientemente la manifestación de la enfermedad y de la cirrosis en la edad adulta [95]. En contraste con la CIFP 1 y la CIFP 2, la γ GT se suele elevar marcadamente en la CIFP3 y la histología revela, además de inflamación portal y fibrosis/cirrosis, proliferación masiva del conducto biliar. La CIFP 3 puede estar asociada con litiasis biliar intrahepática. La CIFP 3 está causada por mutaciones en el gen ABCB4 que codifica la transportador canalicular fosfolípido, ABCB4 / PRFM3 [171].

8.2.2. Tratamiento

No existe ningún tratamiento médico eficaz para el pronóstico a largo plazo del CIFP. Se recomienda generalmente en los niños la suplementación con triglicéridos de cadena media y vitaminas liposolubles. Se ha descrito como el AUCD puede mejorar las pruebas bioquímicas en casi un 50% de los pacientes con CIFP 3 [172], pero generalmente no afecta CIFP 1 y CIFP 2. La rifampicina puede aliviar el prurito. Se han visto en series de casos cómo la derivación biliar parcial y la exclusión ileal puede mejorar los signos y síntomas de particularmente la CIFP 1 y también la CIFP 2 [173,174]. El trasplante

hepático es el tratamiento recomendado de la enfermedad en etapa avanzada de la CIFP.

Recomendaciones

1. La CIFP tipo 1, 2 y 3 son colestatias crónicas progresivas poco comunes de la primera infancia y la adolescencia. La CIFP tipo 1 y 2 se caracterizan por una baja γ GT, prurito severo y diversas manifestaciones extrahepáticas.
2. No existe ningún tratamiento médico de beneficio probado para el pronóstico a largo plazo del CIFP (III/C2). El AUDC mejora las pruebas hepáticas en suero en una parte de los pacientes con CIFP3 (III/C2). La rifampicina puede aliviar el prurito (III/C2). La derivación biliar parcial ha mostrado efectos clínicos y bioquímicos beneficiosos en la CIFP 1 y la CIFPC2 (III/C2). Se recomienda el trasplante de hígado en la etapa terminal de la enfermedad (III/B1).

8.3 Colestasis intrahepática recurrente benigna

La colestasis intrahepática recurrente benigna (CIRB) tipo 1 y 2 son colestatias agudas de la adolescencia y la edad adulta. Equivalen a las formas benignas de CIFP 1 y CFIP 2, causadas principalmente por mutaciones de sentido erróneo en los genes ATP8B1 y ABCB11 [166,171]. La CIRB se caracteriza por episodios agudos de colestatias, ictericia y prurito severo causado por factores desconocidos que, después de semanas o meses, se resuelven completamente, continuando después un período asintomático de meses a años. La CIRB 1, como la CFIP 1 puede ir acompañada de pancreatitis, mientras que la CIRB 2 puede ir acompañada de litiasis biliar [166]. La fibrosis hepática se ha descrito en los casos de las CIRB que indican un continuum entre la CIRB y la CFIP en algunos casos [175].

No existe ningún tratamiento médico eficaz de la CIRB. Se ha escrito de manera anecdótica sobre cómo el AUDC y la rifampicina puede afectar el curso de la CIRB, así como el drenaje nasobiliar [176].

Recomendaciones

1. La CIRB se caracteriza por episodios agudos de colestatias, ictericia y prurito intenso, que después de semanas a meses se resuelven completamente (III/C1).
2. No se conoce ningún tratamiento basado en la evidencia de la CIRB. Los intentos de tratamiento con AUDC, rifampicina o drenaje nasobiliar son todavía experimentales (III/C2).

8.4. Síndrome de Alagille

El síndrome de Alagille es una enfermedad autosómica dominante multiorgánica de niños y adolescentes que se caracteriza por colestatias crónica progresiva con ductopenia sin cambios inflamatorios relevantes en la histología hepática [177]. Los signos y síntomas extrahepáticos afectan a casi todos los sistemas incluyendo cardiaco, renal, esquelético, sistema nervioso central y una facies típica con hipertelorismo, ojos hundidos y un puente nasal plano. Dichas alteraciones pueden conducir al diagnóstico de síndrome de Alagille en pacientes jóvenes con colestatias que sufren prurito a menudo grave. Esta enfermedad está causada por mutaciones en el gen JAG1 en el 70% de los pacientes. No existe ningún tratamiento mé-

dico eficaz. De manera anecdótica, se ha informado de cómo la derivación biliar parcial puede aliviar el prurito severo.

Recomendaciones

1. El síndrome de Alagille se caracteriza por colestatias con prurito y ductopenia a una edad temprana en combinación con diversos estigmas y sintomatología extrahepática; indicando afectación multiorgánica como consecuencia de mutaciones en el gen JAG1 (III/C2).
2. No se conoce ningún tratamiento médico eficaz (III/C2).

9. Colestasis hepática inducida por fármacos

El daño colestatias agudo inducido por medicamentos representa uno de los tres tipos principales de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) y ha sido definida por un consenso internacional como una elevación aislada de la fosfatasa alcalina en suero (FA) $> 2 \times$ LSN o una relación alanina aminotransferasa (ALT)/FA (ambas elevadas SLN) < 2 [178]. En comparación, la lesión hepatocelular inducida por fármacos como forma predominante de LHIF, se define por un ALT aislado $> 2 \times$ LSN o una relación ALT/FA (ambas superiores al LSN) > 5 ; mientras que la lesión de tipo mixto se define por una relación ALT / FA de 2 a 5. La lesión colestatias inducida por fármacos tiene un mejor pronóstico que la lesión hepatocelular [179]. Se ha visto como cientos de medicamentos, remedios de hierbas, y compuestos ilegales pueden desencadenar una lesión colestatias inducida por fármacos. Las reacciones hepáticas adversas, predecibles, son en dosis-dependiente en una pequeña proporción, mientras que la gran mayoría están causadas por mecanismos de hipersensibilidad o idiosincrásicos impredecibles. Para muchos fármacos, la prevalencia de la LHIF es de entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 100.000 pacientes, apareciendo una LHIF colestatias en alrededor del 30% de los casos. Sin embargo, estas estimaciones esta subestimadas debido a un considerable subregistro de la LHIF. Tanto factores ambientales como genéticos pueden determinar la susceptibilidad de esta patología [180]. Variantes genéticas del transportador hepatobiliar y variaciones en su expresión y biotransformación pueden ser factores de riesgo relevantes para la susceptibilidad de un individuo a la colestatias en condiciones de estrés xenobiótico por fármacos.

9.1. Diagnóstico

Debido a que no existen pruebas diagnósticas específicas, este requiere de una sospecha clínica, una historia cuidadosa de la toma de fármacos, la consideración de la relación temporal entre el consumo de medicamentos y la hepatopatía y la exclusión de otros trastornos. La re-exposición puede confirmar la sospecha, pero es potencialmente dañina, poco ética y no está indicada en la práctica clínica; sin embargo, una re-exposición inadvertida a veces puede conducir al diagnóstico. Cuando se asume una lesión colestatias inducida por fármacos, no se requiere generalmente una biopsia hepática, observándose el curso natural del proceso tras cesar la administración del fármaco hasta la normalización de los marcadores hepáticos séricos. Esto se produce en los siguientes 3 meses en la mayoría de los casos. Un curso grave, progresivo o prolongado puede requerir una biopsia hepática para obtener información adicional sobre el tipo de lesión y excluir otras causas

de colestasis hepática. La ecografía abdominal está indicada para excluir otras hepatopatías (véase Introducción 1).

9.2 Mecanismos patogénicos y fármacos más frecuentes.

La colestasis inducida por medicamentos puede estar basada en dos grandes mecanismos y lugares de acción, [1] la inhibición de la expresión y/o función del transportador hepatocelular, con alteración de la secreción biliar a nivel hepatocelular (Tabla 5) y [2] la inducción de una reacción idiosincrásica inflamatoria o hipersensible a nivel de ductular biliar/ colangiocelular con colestasis ductular/ ductal, la cual también puede interferir con la secreción biliar de los hepatocitos (Tabla 5). En raras ocasiones, los fármacos pueden inducir un síndrome de vía biliar evanescente (SVBE) que puede progresar a cirrosis biliar [181,182]. Varios factores como la edad, el género, la dosis, o los medicamentos administrados conjuntamente pueden afectar al riesgo de desarrollar daño hepático inducido por medicamentos [183].

9.3. Tratamiento

No existe un tratamiento eficaz para la colestasis inducida por fármacos excepto la retirada del fármaco [184]. La prevención y la detección temprana de anomalías en los marcadores hepáticos séricos, junto con la rápida retirada del fármaco sospechoso son cruciales para evitar una lesión hepática grave. En algunos casos, la hepatotoxicidad es severa, incapacitante o pone en peligro la vida y puede ser necesario un trasplante hepático. Algunos estudios han reportado que el ácido ursodesoxicólico (AUDC) puede mejorar la colestasis en dos tercios de los casos [185]. Ocasionalmente se ha hablado de un beneficio potencial del tratamiento con corticosteroides en casos de colestasis inducida por fármacos, y particularmente puede valorarse en colestasis inducida por hipersensibilidad, no habiendo de todas formas ensayos controlados disponibles sobre este tema [182]. El resultado del daño colestásico inducido por fármacos es generalmente bueno después de la retirada del fármaco [186]; aunque, a veces, se sigue de colestasis prolongada. El fármaco típico causante de colestasis de más de 6 meses de duración es la clorpromazina; éste puede causar el “síndrome del conducto biliar evanescente inducido por fármacos”, que conduce a daño hepático permanente [187]. Una minoría de los pacientes que padecieron una hepatopatía inducida por fármacos mostraron durante el seguimiento marcadores hepáticos anormales y daño hepático persistente en la histología [186].

Recomendaciones

1. El diagnóstico de la hepatopatía colestásica inducida por fármacos (FA > 2 veces LSN o una relación ALT (x LSN) / FA (x LSN) <2) está basado principalmente por una relación temporal entre el consumo de fármacos y la aparición del cuadro clínico, junto con la exclusión de otras causas (III/C1). La biopsia hepática no es obligatoria (III/C2).
2. Se recomienda la retirada precoz del fármaco sospechoso y el seguimiento estrecho clínico y bioquímico (III/C2). Los intentos terapéuticos con AUDC o corticosteroides son considerados como experimentales debido a la falta de ensayos controlados adecuados (III/C2).

10. Colestasis durante el embarazo

10.1. Colestasis intrahepática del embarazo (CIE)

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE, también conocida como colestasis obstétrica) es una forma reversible de colestasis caracterizada por (i) prurito intenso en el embarazo (a partir del segundo o tercer trimestre del embarazo en la mayoría de los pacientes), (ii) niveles elevados de ALT sérica y de ácidos biliares en ayunas, y (iii) el alivio espontáneo de los signos y síntomas después del parto (en 4-6 semanas) [188,189]. En Europa, alrededor de 0,4- 2,0% de los embarazos se ven afectados [188,190]. La importancia clínica de la CIE se encuentra en los potenciales riesgos fetales (prematitud espontánea o iatrogénica, asfisia durante el parto, muerte intrauterina), si bien las tasas de mortalidad perinatal de estudios recientes (9/1000) son comparables con las de la población general, muy probablemente debido a la mejora de la atención obstétrica y neonatal [191]. El prurito (que por lo general empeora durante la noche) deteriora la calidad de vida de la madre. Con escasa frecuencia, la CIE se asocia con esteatorrea y hemorragia postparto debido a déficit de vitamina K.

La patogénesis de la CIE es multifactorial, donde los factores genéticos, hormonales y ambientales juegan un papel importante. Durante la CIE, existe un aumento del flujo de ácidos biliares de la madre al feto, como se indica por los niveles de ácidos biliares elevados hallados en el líquido amniótico, sangre del cordón umbilical y meconio [192]. El papel central de los factores hormonales es apoyado por la mayor incidencia de CIE en embarazos gemelares y por la observación de que altas dosis de anticonceptivos orales y progesterona pueden desencadenar una CIE [188]. Un aumento de la incidencia de la CIE en los miembros de una misma familia y diferencias étnicas indican factores genéticos. Recientes estudios genéticos han identificado variantes genéticas de las proteínas de transporte hepatocanalicular (casete de unión a ATP [ABC], transportador B4 = flipasa fosfatidilcolina, transportador ABC B11 = bomba de exportación de sales biliares, transportador ABC C2 = transportador conjugado de aniones orgánicos, ATP8B1 = C1F1) y sus reguladores (por ejemplo, el receptor sensor de ácidos biliares farnesoid X , FXR) en algunos pacientes con CIE [189]. La leve disfunción de estos transportadores hepatocanaliculares podría desencadenar la colestasis cuando se excede su capacidad de transporte de hormonas u otros sustratos durante el embarazo. Actualmente, las pruebas genéticas se realizan sólo en laboratorios de investigación y no son aplicables para el diagnóstico o la estratificación del riesgo. Sin embargo, el análisis de mutaciones de ABCB4 podría ser considerado en el futuro si la colestasis (con un aumento de los niveles CGT) persiste tras el parto.

10.1.1. Diagnóstico

La piel debe ser inspeccionada para diferenciar las lesiones de rascado de otros trastornos de la piel tales como eczema y erupción pruriginosa del embarazo. Aunque el prurito puede preceder a cualquier anomalía en la función hepática, se deben determinar los marcadores hepáticos en suero (ALT, bilirrubina, γ GT, ácidos biliares, el tiempo de protrombina) en toda mujer embarazada que experimente picor y repetirse si es normal pero hay prurito persistente. El diagnóstico de la coles-

Tabla 5
Fármacos más frecuentes que causan colestasis hepatocelular o ductular/ductal

Colestasis Hepatocelular	Colestasis ductular/ductal
Hormonas sexuales	Alopurinol
Carbamazepina	Amoxicilina/Ácido clavulánico
Clorpromacina	Azatioprina
Amoxicilina-Ácido clavulánico	Barbitúricos
Trimetoprim-Sulfametoxazol	Captopril
Eritromicina, Claritromicina	Carbamazepina
Nitrofurantoína	Clorpropamida
Clorpropamida	Clindamicina
Azatioprina	Fenitoína
Ciclosporina	Sulpirida
Propafenona	Trimetoprim-Sulfametoxazol
Nifedipino	Plantas medicinales
Plantas medicinales	
AINES, nimesulida	

tasis del embarazo se basa en el prurito, no explicado por otra causa y concentraciones elevadas de ácidos biliares en suero ($\geq 11 \mu\text{mol/L}$) [192]. Puede ocurrir una elevación aislada de los ácidos biliares aunque esto es poco común; en la mayoría de los pacientes, los niveles de ALT están también elevados. Los ácidos biliares son el indicador más sensible para la colestasis del embarazo y pueden preceder a las alteraciones de otras pruebas hepáticas en suero. Los niveles de ácidos biliares $> 40 \mu\text{mol/L}$ en cualquier momento del embarazo y el precoz de la CIE (< 33 semanas de gestación) pueden estar asociados con un aumento significativo de las tasas de complicaciones fetales [190,193-195]. Pacientes con CIE con variantes ABCB4 tienden a mostrar niveles elevados de γGT , que, por otro lado, son normales la CIE. En el 10-15% de los casos se produce ictericia leve con niveles séricos de bilirrubina conjugada sólo moderadamente elevados. La biopsia hepática por lo general no está justificada.

La preeclampsia y el esteatosis aguda del embarazo son causas específicas del embarazo de anomalía de pruebas hepáticas en suero que pueden formar parte del diagnóstico diferencial en casos incipiente o atípica CIE (Tabla 6).

Las anomalías persistentes tras el parto deben conducir a un nuevo examen de otras enfermedades crónicas del hígado como la CBP, la CEP, la deficiencia de ABCB4 o la hepatitis C crónica, que pueden estar asociados con el desarrollo de prurito durante la última etapa del embarazo.

10.1.2. Terapia

El ácido ursodesoxicólico (AUDC, 10-20 mg/kg/día) es considerado como el tratamiento de primera línea para el CIE en base a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos aleatorios [193, 194, 197-200]. El AUDC puede mejorar el prurito y los marcadores hepáticos séricos en el 67-80% de los pacientes con CIE, pero la reducción de las tasas de complicaciones fetales es incierta ya que las tasas complicación fetales fueron bajas en ensayos recientes, tanto en paciente con AUDC como en pacientes tratados con placebo.

La dexametasona (12 mg/día durante 7 días) promueve la maduración pulmonar fetal, pero es ineficaz en la reducción de los niveles de prurito y ALT en pacientes con CIE [197]. Por lo tanto, este fármaco no es un tratamiento adecuado de la CIE [191].

La S-adenosil-L-metionina es menos eficaz que el AUDC [200], pero puede tener un efecto aditivo [199]. Si el prurito no responde adecuadamente a la terapia estándar AUDC durante varios días, la dosis puede aumentarse hasta 25 mg/kg/día [201]. Alternativamente, el tratamiento con S-adenosil-metionina (en combinación con UDCA) o rifampicina pueden ser considerados de forma individual (ver sección 4.1). Los emolientes tópicos son seguros pero su eficacia es desconocida.

Se ha escrito sobre como el manejo obstétrico activo (incluyendo amnioscopia e inducción del parto) reduce la mortalidad perinatal pero aumenta la intervención y las tasas de complicaciones [194, 202, 203]. La práctica de provocar el parto a las 36-38 semanas de gestación parece prevenir la muerte fetal más allá de estas semanas de gestación, pero no está basada en la evidencia [191].

10.2. Diagnóstico y tratamiento de la colestasis obstructiva durante el embarazo

Aunque hasta el 10% de las pacientes desarrollan piedras o barro durante un embarazo, los cálculos biliares sintomáticos ocurren en sólo el 1,2% de estos embarazos [204]. El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos, marcadores hepáticos elevados en suero (ALT, bilirrubina, γGT , FA) y ecografía abdominal (o endoscópica). La colestasis obstructiva debido a la impactación de cálculos en el colédoco o el empeoramiento de una pancreatitis por cálculos biliares son indicaciones para realizar una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía y extracción de cálculos bajo cobertura antibiótica. Varios antibióticos han demostrado la seguridad de la CPRE en el embarazo [205, 206]. Un médico experimentado debe realizar dicha intervención. El uso del ecógrafo como guía puede ser útil para minimizar la radiación ionizante del feto (dosis en útero 24 mSv/min). Para la sedación profunda, se recomienda la consulta de un anestesiólogo y un obstetra; pudiéndose usar meperidina, propofol, fentanilo y midazolam en dosis bajas [207]. La ampicilina es el antibiótico preferido y es compatible con la lactancia materna [207] (Tabla 7).

10.3. Fármacos a utilizar en la colestasis durante el embarazo

Las mujeres con colestasis hepática pueden estar en edad fértil, y es esperable un embarazo sin complicaciones libre de exacerbación de la enfermedad en pacientes con enfermedad leve o inactiva. El curso de la hepatitis autoinmune o síndrome de superposición en el embarazo es muy variable, y puede ocurrir un brote de activación durante el embarazo o, más probablemente, en el período postparto. La Tabla 7 resume la seguridad de los fármacos para las enfermedades hepáticas colestásicas [208].

AUDC. A pesar de que el AUDC no está aprobado, aunque es probable que su uso sea compatible en estadios iniciales del embarazo, puede administrarse en la hepatopatía colestásica cuando la embarazada padece síntomas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo [209]. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos ni en madres [210] incluyendo RCT reciente, usando el AUDC durante un máximo de 8 semanas [189, 197-199]. AUDC no está aprobado durante la lactancia, pero es probable que sea seguro para el bebé,

ya que no se ha encontrado cantidades significativas de este en la leche.

Corticosteroides. El uso de prednisolona se considera seguro durante el embarazo y la lactancia, pero su uso durante el primer trimestre se asocia con un mayor riesgo de paladar hendido en los recién nacidos [211]. En el marco del trasplante hepático, se ha visto un mayor riesgo de ruptura prematura de membranas y de insuficiencia suprarrenal [212].

Azatioprina. La azatioprina parece ser un fármaco seguro durante el embarazo, aunque es teratogénico en animales. Se está divulgando un aumento constante de su experiencia de uso en mujeres con hepatitis autoinmune, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinal y tras trasplante de órganos [208, 213]. Los beneficios y riesgos de la terapia deben ser discutidos en detalle con el paciente. A pesar de que se excreta en la leche materna en concentraciones bajas, lactancia materna debe ser valorada de forma individual.

Recomendaciones

1. El diagnóstico de la CIE se basa en: (i) prurito en el embarazo, (ii) elevación de la ALT sérica y de los niveles de ácidos biliares en ayuno, y (iii) la exclusión de otras causas de disfunción hepática o prurito (II-2/C2). La CIE se confirma cuando las pruebas hepáticas en suero se normalizan por completo después del parto.
2. Se debe advertir a las mujeres con CIE que hay un incremento de la incidencia de partos prematuros, tanto de forma espontánea como iatrogénica (II-2/B1). No se puede recomendar una monitorización fetal específica (III/C2). El AUDC disminuye el prurito y mejora las pruebas hepáticas en suero (E/B1), pero no existen suficientes datos relativos a su papel protector frente a complicaciones fetales (II-1/C2). Se debería suplementar con vitamina K en aquellos pacientes con tiempo de protrombina alargado (III/C2), siendo los plazos de administración discutibles de forma individualizadas (II-2/C2).
3. AUDC puede ser administrado a mujeres embarazadas con hepatopatía colestásica durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, cuando los pacientes presentan síntomas (I/B1). El tratamiento con prednisolona ± azatioprina para la hepatitis autoinmune debe continuarse durante

el embarazo para prevenir brotes de la enfermedad, lo que podría presentar mayor perjuicio para el resultado del embarazo que cualquier riesgo potencial de la medicación (III/C2).

4. La presencia sintomática de cálculos de la vía biliar durante el embarazo se tratan mediante esfinterotomía endoscópica y extracción de estos (II-3/B1). Los rayos X no están absolutamente contraindicados incluso en el primer trimestre (III/C2). Las pacientes con litiasis simultáneas en vesícula y vía biliar que tienen síntomas después de la limpieza de la vía biliar deben ser sometidas a colecistectomía posterior al parto (III/C2).

11. Manejo de las manifestaciones extrahepáticas

11.1. El prurito

El prurito puede ser un síntoma de cualquier enfermedad colestásica, teniendo una intensidad importante y, en algunos casos, también incapacitante. El mecanismo preciso del prurito por enfermedad colestásica sigue siendo poco claro [214]. La fluctuación es característica (tanto en un día como en períodos más largos de tiempo), pudiendo disminuir a medida que avanza la fase terminal de la hepatopatía. En ausencia de causas obstructivas de la vía biliar que se puedan someter a tratamiento endoscópico, radiointervencionista o quirúrgico (Fig. 2) se centra completamente en tratamiento farmacológico sistémico (la vía tópica no ha demostrado eficacia). No hay evidencia que sugiera que el AUDC disminuya el picor colestásico (informándose, de hecho, un empeoramiento paradójico del prurito tras la introducción de este agente) excepto en el contexto de la colestasis intrahepática del embarazo. Está muy difundido el uso de la colestiramina como tratamiento de primera línea, aunque tiene una limitada demostración en la evidencia, en gran parte debido a que el uso generalizado de este agente se introdujo antes de la era de la medicina basada en la evidencia [215]. Puede ser un problema su mala tolerancia debido al sabor de este compuesto (que a veces puede ser camuflado con el sabor de zumo de frutas). Cuando se utilizan el AUDC y la colestiramina debe espaciarse su toma un mínimo de cuatro horas para evitar su adhesión y la pérdida de su eficacia [216].

Tabla 6. Características de CIE, Síndrome HELLP y esteatosis aguda del embarazo [196].

	CIE	HELLP	EAE
% Embarazos	0,1–1,0	0,2–0,6	0,005–0,01
Trimestre	(2º o) 3º	3º o postparto	3º o postparto
Historia familiar	Frecuente	No	Ocasional
Presencia de preeclampsia	No	Sí	50%
Hallazgos clínicos típicos	Prurito Elevación sérica de ALT/AST, ácidos biliares en ayunas	Hemólisis Marcadores hepáticos séricos elevados Trombopenia (usual <50,000/ μ L)	Fallo hepático con ictericia leve, coagulopatía, encefalopatía, hipoglucemia, coagulación intravascular diseminada
ALT (por encima de lo normal)	Leve de 10-20 veces	Leve de 10-20 veces	De 5-10 veces, variable
Bilirrubina	<5 mg/dL (<85 μ mol/L)	Mayoritariamente <5 mg/dL (<85 μ mol/L)	Usualmente <5 mg/dL (<85 μ mol/L)
Imagen hepática	Normal	Infartos hepáticos, hematomas, ruptura hepática	Infiltración grasa
Mortalidad materna (%)	0	1-25	7-18
Mortalidad perinatal/fetal (%)	0,4–1,4	11	9-23
Recurrencia en embarazos posteriores (%)	45-70	4-19	20-70 (portadores de mutaciones LCHAD) Raro (otras)

LCHAD: subunidad única α de cadena larga 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa.

El agonista del receptor pregnano X (RPX), la rifampicina, es ampliamente utilizado como tratamiento de segunda línea y tiene una fuerte base en la evidencia [217, 218]. La eficacia en curso se informó a través de 2 años de tratamiento (reflejo de la experiencia clínica) [219]. La orina, lágrimas y otras secreciones corporales cambiaron de color durante el tratamiento y, en series de casos, se ha reportado hepatitis inducida por fármacos y disfunción hepática significativa en hasta un 12% de los pacientes con colestasis después de dos a tres meses de tratamiento [220]. A la luz de estos resultados, se recomienda una dosis baja de inicio y la monitorización antes de escalar las dosis.

Se pueden usar los antagonistas opiáceos orales como tercera línea de tratamiento [218]. Sin embargo, se han reportado problemas como una reacción similar a la abstinencia por opiáceos en la iniciación (que puede ser paliada en alguna medida con una fase de inducción con naloxona intravenosa en el cual la dosis se escala rápidamente a un nivel en el que se es capaz de realizar la conversión a la menor dosis de preparado de antagonista opiáceo oral [221, 222] y abordando problemas resultantes del dolor y la confusión).

Hay evidencia para apoyar el uso de sertralina, aunque el mecanismo de su acción sigue siendo poco claro [223]. La experiencia clínica de los antagonistas de opiáceos y la sertralina utilizados para el tratamiento del prurito ha sido decepcionantes para muchos clínicos y aumenta la importancia de estudiar a fondo el uso de la colestiramina y la rifampicina antes de recurrir a estos fármacos. Se han dado observaciones anecdóticas para apoyar el uso de la gabapentina y la cimetidina en casos de resistencia al prurito. No se recomienda el uso de antihistamínicos, ondansetron y fenobarbital por su falta de eficacia, eficacia limitada y excesivos efectos secundarios, respectivamente.

Hay evidencia basada en series de casos para defender el uso de métodos físicos invasivos en casos resistente de prurito. Estos enfoques incluyen diálisis extracorpórea con albúmina [224], la plasmaféresis [225, 226] y el drenaje del conducto biliar [176,227]. La naturaleza invasiva de estos enfoques los hace adecuados sólo en casos resistentes a terapias médicas. El trasplante es eficaz para el control del prurito colestásico, pero plantea dilemas de prioridad en la lista de espera para asignación de órganos y en afrontar un riesgo en pacientes que no requerirían el trasplante de otra manera [228]. La cuantificación del picor mediante una escala analógica visual puede ayudar en la evaluación de la respuesta a las intervenciones. Se ha defendido como una cuantificación más exacta en la objetivación de picor la medición de la actividad del rascado; lo que tiene en la práctica un uso limitado para utilizarlo como herramienta de investigación. El tratamiento del prurito en la enfermedad hepática colestásica ha sido sometido a revisión sistemática [217, 218].

Recomendaciones (Fig. 2)

1. La 4 g de colestiramina hasta cuatro veces al día u otras resinas son consideradas como tratamiento de primera línea del prurito (II-2/B1). El uso de resinas debe espaciarse al del AUDC y de otras drogas al menos 4 horas (II-3/B1).
2. La rifampicina introducida a 150 mg es considerada como tratamiento de segunda línea, requiriendo seguimiento de

Tabla 7

Opciones de tratamiento de la colestasis durante el embarazo [207, 208].

Fármaco/Indicación	Riesgo fetal (Categoría FDA)	Uso y seguridad
Trastornos por patologías Inmuno-mediadas		
AUDC	B	Riesgo bajo
Prednisolona	C	Riesgo bajo: incremento del riesgo de fisura palatina [211], insuficiencia adrenal [212]
Azatioprina	D	Riesgo bajo
Colangitis bacteriana		
Ampicilina	B	Riesgo bajo
Sedación y analgesia		
Fentanilo	C	Usar a dosis bajas
Meperidina	B	Usar a dosis bajas
Midazolam	D	Usar a dosis bajas
Propofol	B	Evitar en el primer (y segundo) trimestre

Categorías de riesgo fetal (FDA): A – sin riesgo; B – riesgo en animales pero no en humanos; C – no se puede descartar el riesgo en humanos; D – riesgo; X – contraindicación absoluta.

marcadores hepáticos en suero y pudiendo aumentarse hasta un máximo de 600 mg al día (E/A1).

3. La naltrexona, un antagonista opiáceo oral, a una dosis de 50 mg diarios debe ser considerada como tercera línea de tratamiento iniciándose

con una dosis baja de 25 mg (I/B1). Solo se podrá utilizar tras la falta probada de eficacia, la intolerancia o efectos secundarios con colestiramina u otras resinas y rifampicina (III/C1)

4. La sertralina puede ser considerada en pacientes resistentes a los tratamientos mencionados anteriormente como tratamiento de cuarta línea (II-2/C2).
5. Los pacientes resistentes a los agentes anteriores pueden tratarse con medicamentos con base científica anecdótica, o derivarse a centros especializados, en los que se deben considerar planteamientos más invasivos (III/C2).
6. El trasplante de hígado es eficaz, pero sólo debe considerarse cuando todas las intervenciones disponibles anteriormente han demostrado ser ineficaces (III/C1).

11.2 Fatiga

La CBP se puede caracterizar por la fatiga, cuya severidad no está relacionada con la gravedad de la hepatopatía causante. El alcance del hecho de que otras hepatopatías colestásicas puedan estar asociadas con la fatiga es poco estudiado. Antes de atribuir la fatiga a CBP es esencial excluir otras causas de fatiga que puedan ser susceptibles de una intervención específica. Esto incluye la presencia de entidades similares a la HAI que pueden ser susceptibles de terapia con inmunosupresores. La fatiga en la CBP sólo muestra una asociación limitada con la depresión [229], pero existen asociaciones más fuertes con la disfunción autonómica (en particular con

la hipotensión ortostática [230]) y con los trastornos del sueño (en particular, con la somnolencia diurna excesiva [230]) y que pueden ser susceptibles en sí mismos a una intervención específica (existe, en particular, evidencia en series de casos para apoyar el uso de modafinilo en pacientes con fatiga asociados con importante somnolencia diurna [231-233]). No existen intervenciones específicas capaces de revertir la fatiga en la CBP, aunque el apoyo y unos cuidados clínicos adaptados mejorarán la capacidad de los pacientes para hacer frente a esta [234]. La fatiga no mejora significativamente tras el trasplante hepático, no estando indicado en pacientes que carecen de otras indicaciones.

Recomendaciones

1. En el estudio de la fatiga, se debe descartar de forma activa la patología asociada (por ejemplo, hipotiroidismo, anemia, diabetes, depresión, etc.) o el uso de fármacos asociados a aparición de esta (III/C2).
2. Se deben considerar aquellas medidas encaminadas a la reducción al mínimo de los factores que podrían exacerbar la disfunción autonómica (por ejemplo, el exceso de medicación antihipertensiva) y los trastornos del sueño (por ejemplo, la cafeína en las tardes) (III/C2). Se debe valorar como necesario el apoyo psicológico para crear las estrategias de manejo de la enfermedad (II-2 y II-3/C2).
3. El trasplante hepático no está indicado para el tratamiento de la fatiga en ausencia de otras indicaciones (III/C1).

11.3 Osteoporosis

No es clara la evidencia de un mayor riesgo de osteoporosis asociada a hepatopatía colestásica, habiendo informes contradictorios en la literatura. Esto refleja en gran medida la casuística en los diferentes centros (con diferencias significativas en la edad, gravedad de la enfermedad y el grado de colestasis). De forma consensuada, se podría afirmar que los pacientes con enfermedad hepática en fase terminal y / o un alto grado de colestasis presentan mayor riesgo de desarrollar osteoporosis, habiendo un riesgo significativamente menor en otros grupos. En este último grupo se establecían factores de riesgo poblacionales para la osteoporosis (tabaquismo, sedentarismo, historia familiar, bajo peso corporal, edad y sexo femenino) con mayor peso que el riesgo asociado a la colestasis. En comparación con los controles sanos, los pacientes varones con hepatopatía colestásica presentan un mayor riesgo de osteoporosis (aunque con un riesgo absoluto menor) que los pacientes de sexo femenino. Los datos epidemiológicos apoyan el uso de suplementos de calcio y vitamina D (reducción o la reversión de la tasa natural de pérdida de masa ósea), pero no hay datos de ensayos para apoyar o refutar este enfoque de tratamiento [235]. La terapia de reemplazo hormonal es eficaz en pacientes de sexo femenino postmenopáusicas [236,237]. Se debe evitar la terapia con testosterona en pacientes masculinos, debido al riesgo de carcinoma hepatocelular. Hay estudios que apoyan el uso de bifosfonatos (principalmente alendronato), en presencia de osteoporosis [238,239]. Hay pocos datos que apoyen el uso de raloxifeno y el fluoruro de sodio [240,241]. La evaluación de la densidad mineral ósea (DEXA) es una herramienta útil para el tratamiento y debe llevarse a cabo siempre que sea

posible en todos los pacientes en la presentación, con seguimiento periódico entre 1 y 5 años dependiendo de las manifestaciones y del riesgo global de osteoporosis [242].

Recomendaciones

1. El riesgo de la osteoporosis debe ser evaluado clínicamente en todos los pacientes con colestasis realizándose énfasis en los factores de riesgo reversibles y los consejos de estilo de vida (III/C2).
2. La densidad mineral ósea debería ser evaluada por DEXA en la hepatopatía colestásica crónica en la presentación (III/C2). El cribado debe realizarse dependiendo hasta anualmente del grado de colestasis u otros factores de riesgo individuales (III/C2).
3. Se debe valorar la suplementación con calcio (1000-1200 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día) en todos los pacientes con enfermedad hepática colestásica, aunque dicha recomendación no se hallada basada en la evidencia (III/C2).
4. El alendronato u otros bifosfonatos se indican en una T score < -2,5 (DEXA) o después de una fractura patológica (I/B1) y pueden ser apropiadas en una T score < -1,5 (III/C2).

11.4. Administración de vitaminas liposolubles.

La malabsorción de grasas puede complicar las variantes de enfermedad altamente colestásicas, aunque el riesgo es menor en pacientes con menor grado de colestasis, los cuales se han considerado como casos previamente (con la excepción de los niños, donde el grado de mala absorción de grasas son típicamente más altos). La suplementación parenteral de vitamina K previa a cualquier procedimiento invasivo y en el contexto del sangrado se debe dar de forma profiláctica en la colestasis manifiesta. A pesar de haberse utilizado la determinación de los niveles en sangre de vitaminas liposolubles como guía para valorar la necesidad de suplementación, no es una práctica extendida ni recomendada.

Recomendaciones

1. Se debe valorar la suplementación enteral de calcio y vitamina D en todos los pacientes con colestasis, como parte del protocolo de prevención de la osteoporosis (III/C2).
2. Las vitaminas A, E y K deben ser complementadas por vía enteral en adultos en el contexto de colestasis manifiesta, donde están presentes las manifestaciones clínicas de la esteatorrea o cuando los niveles de vitaminas liposolubles han demostrado ser bajos (III/C2).
3. La vitamina K parenteral se debe dar de forma profiláctica previa a procedimientos invasivos en colestasis manifiesta y en el contexto de sangrado (II-2/C1).

11.5 Varices y carcinoma hepatocelular

El desarrollo de varices y de carcinoma hepatocelular (CHC) se produce tanto en la hepatopatía colestásica avanzada como en otras formas de enfermedad hepática crónica y se asocia con peor pronóstico [243, 244]. El cribado, la profilaxis y el enfoque del tratamiento deben adoptarse como en otros contextos de hepatopatías crónicas [245, 246]. Sin embargo, un

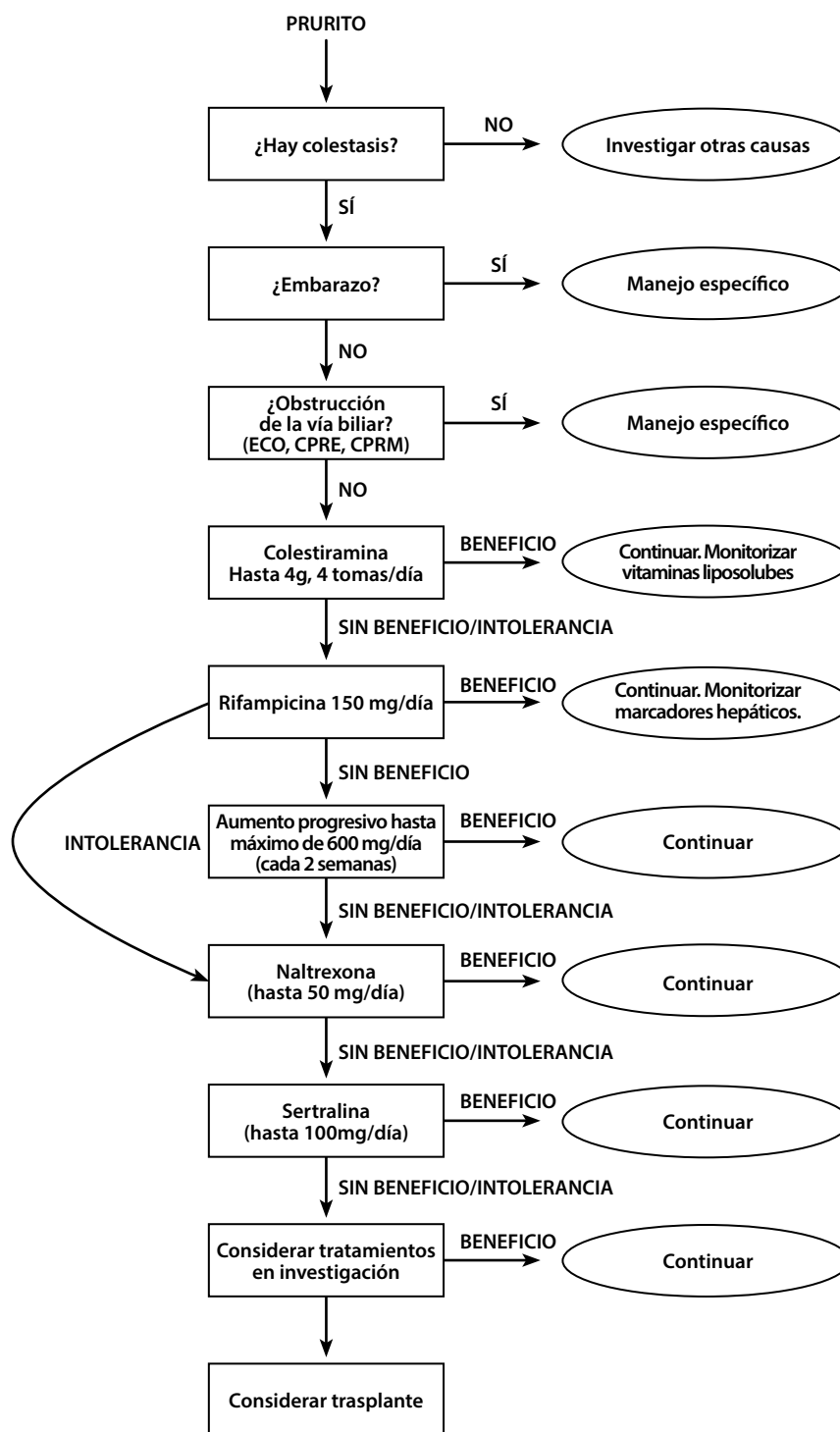


Fig. 2. Manejo del prurito de la colestasis. Abreviaturas: ECO, ecografía; CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

recuento de plaquetas $<200.000/\text{mm}^3$, concentración de albúmina de suero $<40\text{ g/L}$ y de bilirrubina sérica $>20\text{ }\mu\text{mol/L}$ se mostraron como factores de riesgo independientes para la presencia de varices esofágicas en una cohorte de pacientes con colestasis con CBP ($>90\%$) y CEP [247]. El umbral propuesto para la detección endoscópica de varices esofágicas podría ser válido para la CEP en lugar de la hepatopatía colestásica en general.

Conflicto de interés

- Ulrich Beuers ha recibido honorarios por conferencias de Fundación Falk, Gilead, Roche, Schering-Plough y Zambon.
- Kirsten M. Boberg ha recibido fondos de investigación de Meda A/S.
- Roger W. Chapman ha recibido apoyo de investigación y honorarios por conferencias de Fundación Falk.
- Olivier Chazouillères no tiene nada que declarar.

- Pietro Invernizzi ha actuado como asesor y conferenciante del Instrumentation Laboratory, Inova Diagnostics, Menarini Diagnostics y Euroimmun.
- David E. J. Jones no tiene nada que declarar.
- Frank Lammert no tiene nada que declarar.
- Albert Parès ha recibido apoyo para investigación de Gambro Dialysatoren GmbH, Hechingen, Alemania.
- Michael Trauner ha recibido apoyo para la investigación y remuneración por conferencias de la Fundación Falk.
- Antonio Benedetti no tiene nada que declarar.
- Peter L. M. Jansen actúa como asesor de Biorex y Debiopharm y ha recibido fondos de Special Products.
- Hanns-Ulrich Marschall ha recibido apoyo para la investigación de la Fundación Falk y MEDA AB.
- James Neuberger ha recibido ayudas como ponente de la Fundación Falk, Roche y Astellas y ha sido un investigador principal de Roche.
- Gustav Paumgartner ha recibido ayudas como ponente de conferencias de la Fundación Falk.
- Raoul Poupon ha recibido remuneración por conferencias de la Fundación Falk, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Roche y Axcan.
- Jesús Prieto ha recibido remuneración por conferencias de la Fundación Falk.

Bibliografía

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
- [2] Chazouilleres O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. In: Rodes J, editor. *Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice*. Oxford: Blackwell; 2007. p. 1481-1500.
- [3] Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:776-782.
- [4] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-918.
- [5] Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc* 1998;73:285-291.
- [6] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000;31:1005-1013.
- [7] Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399-1402.
- [8] Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007;27:161-172.
- [9] Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677-683.
- [10] Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-112.
- [11] Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad Med J* 1983;59:106-115.
- [12] Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:318-328.
- [13] Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1548-1554.
- [14] Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1149-1156.
- [15] Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106:1284-1290.
- [16] Combes B, Carithers Jr RL, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:759-766.
- [17] Pares A, Caballeria L, Rodes J, Bruguera M, Rodrigo L, Garcia-Plaza A, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000;32:561-566.
- [18] Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196-1199.
- [19] Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-890.
- [20] Goulis J, Leandro G, Burroughs A. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1053-1060.
- [21] Gong Y, Huang Z, Christensen E, Glud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1799-1807.
- [22] Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1529-1538.
- [23] Lindor KD, Poupon R, Heathcote EJ, Therneau T. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2000;355:657-658.
- [24] Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999;30:830-835.
- [25] Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297-303.
- [26] ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2044-2050.

- [27] Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-720.
- [28] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
- [29] Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, Watson AJ, Record CO, James OF. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology* 1989;10:420-429.
- [30] Leuschner M, Guldutuna S, You T, Hubner K, Bhatti S, Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1996;25:49-57.
- [31] Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-925.
- [32] Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikka-rainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-752.
- [33] Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;31:318-323.
- [34] Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:196-202.
- [35] Christensen E, Neuberger J, Crowe J, Altman DG, Popper H, Portmann B, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985;89: 1084-1091.
- [36] Lombard M, Portmann B, Neuberger J, Williams R, Tygstrup N, Ranek L, et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1993;104:519-526.
- [37] Hendrickse MT, Rigney E, Giaffer MH, Soomro I, Triger DR, Underwood JC, et al. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999;117:400-407.
- [38] Gonzalez-Koch A, Brahm J, Antezana C, Smok G, Cumsille MA. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary biliary cirrhosis is not better than ursodeoxycholic acid alone. *J Hepatol* 1997;27:143-149.
- [39] Combes B, Emerson SS, Flye NL, Munoz SJ, Luketic VA, Mayo MJ, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:1184-1193.
- [40] Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, Peters M, Avigan MI, Pappas SC, et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91: 1327-1334.
- [41] Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, Petz JL, Jorgensen RA, Lindor KD. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:168-171.
- [42] Vuoristo M, Farkkila M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Makinen J, et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1995;108:1470-1478.
- [43] Poupon RE, Huet PM, Poupon R, Bonnand AM, Nhieu JT, Zafrani ES. A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *Hepatology* 1996;24:1098-1103.
- [44] Neuberger J, Christensen E, Portmann B, Caballeria J, Rodes J, Ranek L, et al. Double blind controlled trial of D-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985;26:114-119.
- [45] Gong Y, Klingenberg SL, Gluud C. Systematic review and metaanalysis: D-penicillamine vs. placebo/no intervention in patients with primary biliary cirrhosis-Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1535-1544.
- [46] The results of a randomized double blind controlled trial evaluating malotilate in primary biliary cirrhosis. A European multicentre study group. *J Hepatol* 1993;17:227-35.
- [47] McCormick PA, Scott F, Epstein O, Burroughs AK, Scheuer PJ, McIntyre N. Thalidomide as therapy for primary biliary cirrhosis: a double-blind placebo controlled pilot study. *J Hepatol* 1994;21:496-499.
- [48] Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;32:897-900.
- [49] Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, Scharnagl H, Wagner M, Stadlbauer V, et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2007;46:776-784.
- [50] Leuschner M, Holtmeier J, Ackermann H, Leuschner U. The influence of sulindac on patients with primary biliary cirrhosis that responds incompletely to ursodeoxycholic acid: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1369-1376.
- [51] Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: a prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008;38:557-564.
- [52] Invernizzi P, Alvaro D, Crosignani A, Gaudio E, Podda M. Tamoxifen in treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1175-1176.
- [53] Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, Neuberger JM. Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2348-2355.
- [54] MacQuillan GC, Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:941-956.
- [55] Milkiewicz P. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:461-472.
- [56] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813-1824.
- [57] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
- [58] Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis:

- evidence for it being a hepatitic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29: 1078-1084.
- [59] Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002.
- [60] Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin Liver Dis* 2005;25:311-320.
- [61] Heathcote EJ. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1090-1092.
- [62] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
- [63] Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191-1197.
- [64] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400-406.
- [65] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
- [66] Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Abe M, Onji M, et al. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol* 2003;38:52-59.
- [67] Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85-90.
- [68] Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125:588-598.
- [69] Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368-3373.
- [70] Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1244-1250.
- [71] Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35:409-413.
- [72] Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362-1366.
- [73] Duclos-Vallee JC, Hadengue A, Ganne-Carrie N, Robin E, Degott C, Erlinger S. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticoid resistance and effective treatment by cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1995;40: 1069-1073.
- [74] Maggs JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:377-383.
- [75] Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:5421-5431.
- [76] Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-1074.
- [77] Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-615.
- [78] Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980;21:870-877.
- [79] Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:107-114.
- [80] Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;23:1369-1376.
- [81] Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2070-2075.
- [82] Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3781-3791.
- [83] Ludwig J. Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 1989;13:43-49.
- [84] van de Meeberg PC, Portincasa P, Wolfhagen FH, van Erpecum KJ, VanBerge-Henegouwen GP. Increased gall bladder volume in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;39:594-599.
- [85] Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598-605.
- [86] Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924-933.
- [87] MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983;149:39-44.
- [88] Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:855-860.
- [89] Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, Aasen S, Boberg KM, Schrumpf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:514-520.
- [90] Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:520-527.
- [91] Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975-980.
- [92] Broome U, Glaumann H, Lindstrom E, Loof L, Almer S, Prytz H, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (IICX). *J Hepatol* 2002;36:586-589.
- [93] Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002;35:1494-1500.
- [94] Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002;51:731-735.
- [95] Gotthardt D, Runz H, Keitel V, Fischer C, Flechtenmacher

- C, Wirtenberger M, et al. A mutation in the canalicular phospholipid transporter gene, ABCB4, is associated with cholestasis, ductopenia, and cirrhosis in adults. *Hepatology* 2008;48: 1157-1166.
- [96] Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St. Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415-1422.
- [97] Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-217.
- [98] Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553.
- [99] Tanaka A, Takamori Y, Toda G, Ohnishi S, Takikawa H. Outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2008;28:983-989.
- [100] Loftus Jr EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSCX-B3K: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-96.
- [101] Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a metaanalysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
- [102] Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31-41.
- [103] Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-327.
- [104] Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2006;26:42-51.
- [105] Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, Steers JL, LaRusso NF, Wiesner RH. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* 1997;27:512-516.
- [106] Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123-3135.
- [107] Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, визуализация, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106-1117.
- [108] Prytz H, Keiding S, Bjornsson E, Broome U, Almer S, Castedal M, et al. Dynamic FDG-PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with PSC listed for liver transplantation. *Hepatology* 2006;44:1572-1580.
- [109] Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schruppf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:568-574.
- [110] Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990;11:120-123.
- [111] O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, Batta AK, Salen G. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology* 1991;14: 838-847.
- [112] Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707-714.
- [113] Stiehl A. Ursodeoxycholic acid therapy in treatment of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;204: 59-61.
- [114] Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-695.
- [115] Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900-907.
- [116] Cullen SN, Rust C, Fleming K, Edwards C, Beuers U, Chapman R. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008;48:792-800.
- [117] Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472.
- [118] Lindor KD, Enders FB, Schmoll JA, Hoskin TL, Jorgensen RA, Petz JL, et al. Randomized, double-blind controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:378A.
- [119] Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
- [120] Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:783-788.
- [121] Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-893.
- [122] Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D, Stiehl A. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:487-491.
- [123] Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, Olausson M, Backman L, Hansen B, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004;40:815-822.
- [124] Boberg KM, Egeland T, Schruppf E. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:991-995.
- [125] Etzel JP, Eng SC, Ko CW, Lee SD, Saunders MD, Tung BY, et al. Complications after ЭПХПГ in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2008;67: 643-648.
- [126] Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ЭПХПГ complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-1788.
- [127] van den Hazel SJ, Wolffhagen EH, van Buuren HR, van de Meeberg PC, Van Leeuwen DJ. Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. Dutch PSCX Study Group.

- Endoscopy 2000;32:779-782.
- [128] Bjornsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:502-508.
- [129] Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344:418-423.
- [130] Stiehl A, Rudolph G, Klo-ters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36:151-156.
- [131] Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53:308-312.
- [132] Johnson GK, Geenen JE, Venu RP, Schmalz MJ, Hogan WJ. Endoscopic treatment of biliary tract strictures in sclerosing cholangitis: a larger series and recommendations for treatment. *Gastrointest Endosc* 1991;37:38-43.
- [133] Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Benz C, Stremmel W, Walker S, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997;26:560-566.
- [134] van Milligen de Wit AW, Rauws EA, van Bracht J, Mulder CJ, Jones EA, Tytgat GN, et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1997;46:344-347.
- [135] Kaya M, Petersen BT, Angulo P, Baron TH, Andrews JC, Gostout CJ, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1059-1066.
- [136] Welsh FK, Wigmore SJ. Roux-en-Y choledochojejunostomy is the method of choice for biliary reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2004;77:602-604.
- [137] Gordon F. Recurrent primary sclerosing cholangitis: clinical diagnosis and long-term management issues. *Liver Transpl* 2006;12:S73-S75.
- [138] LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746-764.
- [139] Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, Marelli L, Manousou P, Rolando N, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:138-143.
- [140] el-Shabrawi M, Wilkinson ML, Portmann B, Mieli-Vergani G, Chong SK, Williams R, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology* 1987;92:1226-1235.
- [141] Minuk GY, Sutherland LR, Pappas G, Kelly JK, Martin SE. Autoimmune chronic active hepatitis (lupoid hepatitis) and primary sclerosing cholangitis in two young adult females. *Can J Gastroenterol* 1988;2:22-27.
- [142] Rabinovitz M, Demetris AJ, Bou-Abboud CF, Van Thiel DH. Simultaneous occurrence of primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis in a patient with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1992;37:1606-1611.
- [143] Lawrence SP, Sherman KE, Lawson JM, Goodman ZD. A 39 year old man with chronic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1994;14:97-105.
- [144] Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;124:49-56.
- [145] Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St. Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415-1422.
- [146] Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, Lohr H, Marker-Hermann E, Gerken G, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24:699-705.
- [147] McNair AN, Moloney M, Portmann BC, Williams R, McFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998;93:777-784.
- [148] Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209-220.
- [149] van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:543-548.
- [150] Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537-542.
- [151] Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasoni L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1516-1522.
- [152] Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: a sequential syndrome. *Hepatology* 2002;36:1393-1399.
- [153] Stathopoulos G, Nourmand AD, Blackstone M, Andersen D, Baker AL. Rapidly progressive sclerosing cholangitis following surgical treatment of pancreatic pseudotumor. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:143-148.
- [154] Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999;354:43-44.
- [155] van Buuren HR, Vleggaar FP, Willemien Erkelens G, Zondervan PE, Lesterhuis W, Van Eijck CH, et al. Autoimmune pancreato-cholangitis: a series of ten patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006;243:70-78.
- [156] Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-1554.
- [157] Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007;46:463-471.
- [158] Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007;45:1538-1546.
- [159] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-715.
- [160] Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a

- prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002;36:1374-1382.
- [161] Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S1-S13.
- [162] Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996;23:1484-1490.
- [163] van de Meeberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M, Heijerman HG, Bijleveld CM, Vanberge-Henegouwen GP. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:369-373.
- [164] Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998;27:166-174.
- [165] Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck A, et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999;31:77-83.
- [166] Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006;130:908-925.
- [167] de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 282-287.
- [168] Paulusma CC, Groen A, Kunne C, Ho-Mok KS, Spijkerboer AL, Rudi de Waart D, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. *Hepatology* 2006;44: 195-204.
- [169] Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20:233-238.
- [170] Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006;44:478-486.
- [171] Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007;27:77-98.
- [172] Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis* 2001;21:551-562.
- [173] Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intracTable pruritus associated with intra-hepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988;95:130-136.
- [174] Arnell H, Bergdahl S, Papadogiannakis N, Nemeth A, Fischler B. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2008;43: 1312-1320.
- [175] van Ooteghem NA, Klomp LW, van Berge-Henegouwen GP, Houwen RH. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol* 2002;36:439-443.
- [176] Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Venneman NG, Schwartz TP, van Berge Henegouwen GP, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006;43:51-53.
- [177] Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis* 2001;21:525-534.
- [178] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-276.
- [179] Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-521.
- [180] Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489-499.
- [181] Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. *Mol Pharm* 2007;4:895-910.
- [182] Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S83-S89.
- [183] Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997;26:S1-S4.
- [184] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-739.
- [185] Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10:207-217.
- [186] Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999;44:731-735.
- [187] Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997;26:S31-S35.
- [188] Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-1021.
- [189] Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:26.
- [190] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-474.
- [191] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. RCOG Guideline No. 43, 2006:1-10.
- [192] Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002;1:20-28.
- [193] Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez 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;27:1022-1028.
- [194] Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676-681.
- [195] Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerti M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008;25:341-345.
- [196] Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47: 1067-1076.

- [197] Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-1405.
- [198] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894-901.
- [199] Binder T, SalajP, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L- methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34:383-391.
- [200] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111:17-21.
- [201] Mazzella G, Nicola R, Francesco A, Patrizia S, Luciano B, Anna M, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001;33:504-508.
- [202] Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002;109:282-288.
- [203] Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100:167-170.
- [204] Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005;41:359-365.
- [205] Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, et al. Safety and efficacy of ЭПХПГ in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:287-292.
- [206] Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, et al. Safety of ЭПХПГ during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:308-311.
- [207] Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, Brill JV, Inadomi JM, Kochman ML, et al. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology* 2007;133:675-701.
- [208] Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131:283-311.
- [209] Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon RE. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:418-419.
- [210] Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:963-972.
- [211] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-392.
- [212] Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs* 2002;62:2361-2375.
- [213] Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2479-2488.
- [214] Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008;68:2163-2182.
- [215] Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966;50:323-332.
- [216] Rust C, Sauter GH, Oswald M, Buttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, et al. Effect of cholestyramine on bile acid patterns and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 2000;30:135-139.
- [217] Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for the treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006;26:943-948.
- [218] Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists or rifampicin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1528-1536.
- [219] Bachs L, Pares A, Elena M, Piera C, Rodes J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-2080.
- [220] Prince MI, Burt AD, Jones DEJ. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;50:436-439.
- [221] Jones EA, Dekker RL. Flordid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 2000;118:431-432.
- [222] Jones EA, Neuberger JM, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *Q J Med* 2002;95:547-552.
- [223] Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666-674.
- [224] Pares A, Cisneros L, Salmeron JM, Caballeria L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intraТаблица pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1105-1110.
- [225] Pusch T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intraТаблица pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2006;45:887-891.
- [226] Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. *Can J Gastroenterol* 2008;22: 505-507.
- [227] Beuers U, Gerken G, Pusch T. Biliary drainage transiently relieves intraТаблица pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:280-281.
- [228] Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, Evans RW, Wiesner RH, Petz JL, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999;29:356-364.
- [229] Jones DEJ. Fatigue in cholestatic liver disease: is it all in the mind? *J Hepatol* 2007;46:992-994.
- [230] Newton JL, Pairman J, Sutcliffe K, Wilton K, Jones DEJ. A predictive model for fatigue and its aetiological associations in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:228-233.
- [231] Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44:91-98.
- [232] Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:471-476.
- [233] Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a cli-

- nical experience. *Dig Dis Sci* 2008 Dec 12. [Epub ahead of print].
- [234] Jones DEJ, Sutcliffe K, Pairman J, Wilton K, Newton JL. An integrated care pathway improves quality of life in primary biliary cirrhosis. *QJM* 2008;101:535-543.
- [235] Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008;12:407-424.
- [236] Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C, Phillips MG, Abraha H, Buxton-Thomas M, et al. Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Therap* 2004;19:563-570.
- [237] Boone RH, Cheung AM, Gurlan M, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1103-1112.
- [238] Guanabens N, Pares A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268-2274.
- [239] Musialik J, Petelenz M, Gonciarz Z. Effects of alendronate on bone mass in patients with primary biliary cirrhosis and osteoporosis: preliminary results after one year. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:873-874.
- [240] Guanabens N, Pares A, del Rio L, Roca M, Gomez R, Munoz J, et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992;15:345-349.
- [241] Levy C, Harnois DM, Angulo P, Jorgensen R, Lindor KD. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int* 2005;25:117-121.
- [242] Newton JL, Francis R, Prince M, James OFW, Bassendine MF, Rawlings D, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001;49:282-287.
- [243] Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* 1989;96:1552-1559.
- [244] Jones DEJ, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OFW. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997;26:1138-1142.
- [245] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
- [246] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
- [247] Bressler B, Pinto R, El-Ashry D, Heathcote EJ. Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection. *Gut* 2005;54:407-410.