

Albert Parés

Unidad de Hepatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. IDIBAPS, CIBERehd
Barcelona

Cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad crónica del hígado, de etiología desconocida que afecta predominantemente a mujeres de edad media, caracterizada por una inflamación y destrucción progresiva de los conductillos biliares, y que da lugar a un cuadro clínico de colestasis^{1,2}. El término de cirrosis no es el más apropiado, ya que únicamente se establece en la fase final de la enfermedad.

Epidemiología

La CBP se ha descrito en todas las razas con una prevalencia estimada en Europa Occidental de 21 casos por millón de habitantes³. Estudios posteriores indican que la prevalencia de la enfermedad ha aumentado últimamente, debido probablemente a su mejor conocimiento, lo cual ha facilitado su diagnóstico. Esta prevalencia varía considerablemente de un país a otro e incluso en un mismo país de un área a otra. En España esta variación regional de la enfermedad oscila entre 37 y 144 casos por millón de habitantes⁴. Aunque se han publicado casos familiares (la CBP ha sido demostrada entre hermanos, gemelos, madres e hijas) no hay ninguna evidencia epidemiológica de que la enfermedad sea de tipo hereditario o que esté limitada a ciertos grupos sociales o étnicos⁵.

Anatomía patológica

Clásicamente la enfermedad se divide en cuatro estadios (figura 1), desde el estadio I caracterizado por una lesión portal, hasta el estadio IV, caracterizado por una cirrosis con nódulos de regeneración^{6,7}. Los estadios intermedios II y III se caracterizan por una lesión periportal y fibrosis septal, respectivamente. La lesión histológica fundamental, que al mismo tiempo es la lesión

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Estudiar las enfermedades hepáticas colestásicas más frecuentes.
- » Establecer los criterios diagnósticos para la CBP y la colangitis esclerosante primaria y de sus diferentes formas clínicas.
- » Proporcionar recursos terapéuticos para el manejo de la CBP y la colangitis esclerosante primaria.

REFERENCIAS CLAVE

1. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary-cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
3. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.

inicial y se denomina lesión hepática florida, consiste en una inflamación por células mononucleadas, y la destrucción de los conductos biliares de tamaño intermedio, de ahí el nombre de colangitis destructiva no supurativa. Los conductos biliares afectados se encuentran rodeados por un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas y a menudo también por un granuloma epiteliode no caseificante. La lesión hepática florida puede estar presente en todos los estadios de la enfermedad. A medida que la enfermedad progresa se produce necrosis de

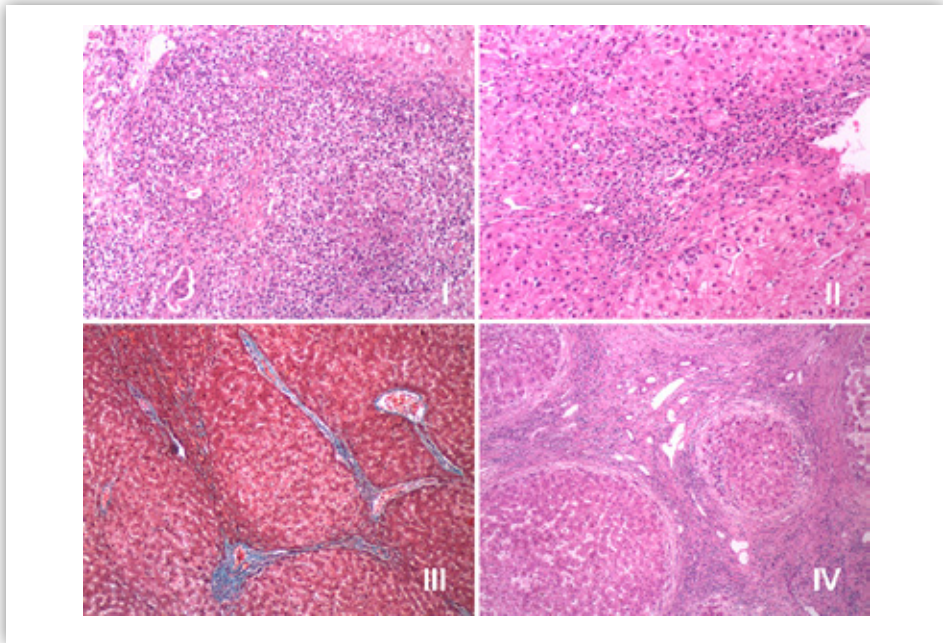


Figura 1. Estadios histológicos de la cirrosis biliar primaria. Cortesía de la Dra. R. Miquel.

los hepatocitos periportales y se inicia la síntesis de colágeno que causa inicialmente una fibrosis portal y periportal y más tarde la formación de tabiques fibrosos interportales, hasta constituirse la cirrosis. En los estadios avanzados es característica la desaparición de los conductos biliares en los espacios porta. En algunos casos se observa hiperplasia nodular regenerativa⁸.

Etiología y patogenia

La causa de la CBP es desconocida, pero la presencia de importantes alteraciones, tanto de la inmunidad celular como humoral, sugiere una patogenia autoinmune en sujetos con una predisposición genética. Así, la enfermedad se ha descrito entre familiares y hay una incuestionable asociación con antígenos del sistema de histocompatibilidad⁹. La frecuente asociación con otras enfermedades de carácter autoinmune y ciertas similitudes con la enfermedad crónica del injerto contra el huésped también proporciona fundamentos para sustentar la patogenia autoinmune.

La destrucción del epitelio de los pequeños conductos biliares intrahepáticos está ocasionada por linfocitos T citotóxicos dirigidos contra antígenos todavía no caracterizados, expresados en

la membrana de las células ductales junto con antígenos del sistema HLA. Estos antígenos no caracterizados tienen una similitud con el complejo de la piruvato-cinasa de la membrana interna de las mitocondrias, y explicaría la presencia de anticuerpos antimitocondriales. Se ha sugerido que un agente etiológico desconocido sería el iniciador de la alteración del epitelio biliar, y se ha observado la presencia de reactividad cruzada entre los anticuerpos antimitocondriales y ciertas bacterias gramnegativas¹⁰ y micobacterias¹¹. También se ha señalado la posible participación de virus¹² y de xenobióticos ambientales como desencadenantes del proceso¹³.

La deficiente función de los linfocitos T supresores permitiría la persistencia de la agresión sobre el epitelio de los conductos biliares. La lesión biliar se produciría de modo continuado pero imperceptible a lo largo del tiempo, con destrucción de los conductos e interrupción de la secreción biliar. La incapacidad de los conductos biliares para regenerarse explica la irreversibilidad de la lesión histológica y la acumulación progresiva en los hepatocitos de sustancias tóxicas, como ciertos ácidos biliares, que contribuyen a la lesión del parénquima hepático.

Manifestaciones clínicas

Clásicamente hay una colestasis crónica, con prurito, ictericia, xantomas y xantelasmas, y alteraciones bioquímicas con aumento de la fosfatasa alcalina, γ -glutamilttransferasa, colesterol y bilirrubina^{1,2}. Sin embargo, cada vez son más frecuentes los casos asintomáticos que se diagnostican casualmente por un aumento de la actividad fosfatasa alcalina sérica (figura 2). En la actualidad más del 60% de los pacientes son asintomáticos¹⁴. Además, hay algunos pacientes que tienen exclusivamente anticuerpos antimitocondriales y no manifiestan síntomas ni cambios bioquímicos de colestasis (forma silente).

La enfermedad afecta preferentemente a mujeres (90% de los casos) entre 40 y 60 años^{1,2}. Ocasionalmente se puede observar tras un episodio de colestasis gravídica, y en ocasiones se ha detectado tras un tratamiento hormonal contraceptivo. El prurito y la astenia son los síntomas iniciales más frecuentes. Generalmente el prurito afecta a las extremidades, pero puede generalizarse y ser tan intenso que llegue a impedir conciliar el sueño. Como consecuencia del prurito suelen producirse lesiones de rascado. La causa del prurito es desconocida, pero se aduce que es debida a la incapacidad de eliminación biliar de una sustancia pruritógena. Cuando la enfermedad progresa no es infrecuente que el prurito desaparezca. La ictericia, en caso de existir, suele aparecer después del prurito. Al comienzo suele ser fluctuante, para luego ir aumentando de forma paulatina, al mismo tiempo que progresa la CBP.

Es algunos casos hay hiperpigmentación que puede llegar a ser tan intensa como para considerar una melanodermia. Debido a las lesiones de rascado y posiblemente debido a deficiencias vitamínicas puede observarse un engrosamiento cutáneo. También pueden observarse xantomas planos, distribuidos en las palmas de las manos y plantas de los pies y en el tronco, así como xantomas tuberosos que se observan particularmente en los codos, rodillas, y en el tendón de Aquiles. Asimismo pueden observarse xantelasmas. Muy esporádicamente, se han descrito pacientes con dolores neuríticos secundarios a depósitos xantomatosos en las vainas de los nervios periféricos. Los xantomas y xantelasmas suelen desaparecer a medida que progresa la CBP y aparecen signos de insuficiencia hepática⁴.

En la exploración física es frecuente apreciar una hepatomegalia que suele aumentar con la progresión de la enfermedad. La esplenomegalia es menos frecuente, y suele indicar la existencia de hipertensión portal, que ya en las fases iniciales puede estar presente y es de tipo presinusoidal^{15,16}. La hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas, y el desarrollo de ascitis es poco frecuente en las fases iniciales, así como la encefalopatía hepática, que es un signo terminal de la enfermedad. Además de estas manifestaciones propias de la enfermedad hepática, pueden observarse otros signos correspondientes a enfermedades asociadas, como fenómeno de Raynaud, calcinosis cutis y telangiectasias.

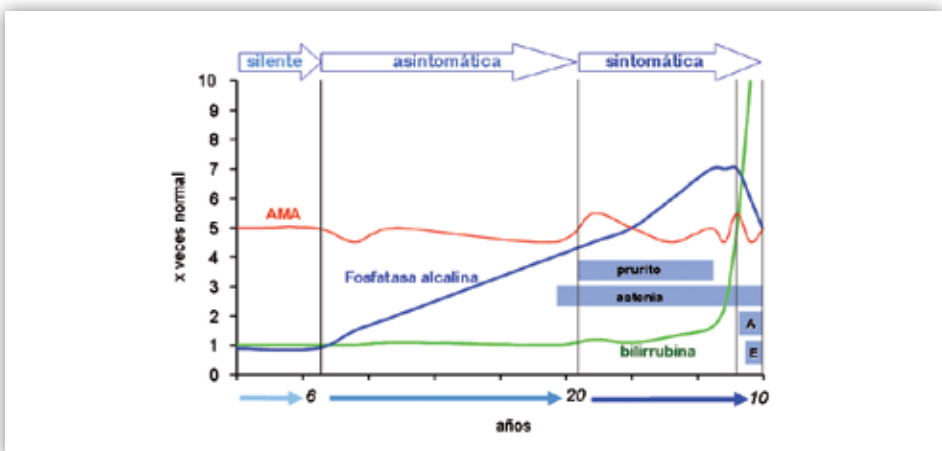


Figura 2. Historia natural de la cirrosis biliar primaria con las formas preclínicas o silentes, asintomáticas y sintomáticas. Esta última tiene una fase terminal con intensa ictericia y signos secundarios a la hipertensión portal.

Cuando hay colestasis importante y de larga duración puede haber esteatorrea. La osteopenia y la osteoporosis son otras de las manifestaciones frecuentes de la CBP¹⁷. Este trastorno se asocia con la menopausia, la intensidad de la colestasis y con la duración de la enfermedad¹⁸. La osteomalacia, contrariamente a lo que se suponía hace años, es muy poco frecuente en la CBP, y solo se describe en ocasiones en casos exagerados de colestasis y mala absorción de vitamina D. Como consecuencia de la osteoporosis y de la osteopenia con una escala T inferior a -1,5¹⁹, son frecuentes las fracturas por fragilidad, particularmente de las vértebras, que se manifiestan por dolor.

La incidencia de carcinoma hepatocelular es similar a la observada en la cirrosis de otra etiología, pero únicamente en los estadios avanzados de la enfermedad^{20,21}.

Laboratorio

Las fosfatasa alcalinas están aumentadas en la mayoría de los pacientes. También hay un aumento de los niveles de γ -glutamyltransferasa. En cambio la bilirrubina suele ser normal o inferior a 2 mg/dl al comienzo de la enfermedad, y solo aumenta cuando la CBP progresa. También hay un aumento de los lípidos totales y del colesterol, particularmente al comienzo de la enfermedad. Los indicadores de síntesis hepática como la albuminemia y la tasa de protrombina suelen ser normales. Solo se deterioran en la fases terminales de la enfermedad, y ocasionalmente la tasa de protrombina puede estar disminuida debido a mala absorción de vitamina K. Tampoco es infrecuente que los pacientes presenten una anemia hipocroma, cuando la enfermedad ya está evolucionada.

La alteración inmunológica más característica es la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA), tipo M2, que se observan en prácticamente todos los pacientes con CBP^{1,2} (figura 3). Igualmente, es frecuente la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA). El patrón de anillo nuclear y de punteado nuclear múltiple de los anticuerpos antinucleares es específico de la enfermedad, y permite diagnosticar a los pacientes sin anticuerpos antimitocondriales^{22,23}. Asimismo pueden detectarse multitud de otros autoanticuerpos, si bien éstos no son específicos de la CBP. Otra de las características de la CBP es el aumento de los niveles de IgM y de IgG, pero particularmente de la primera.

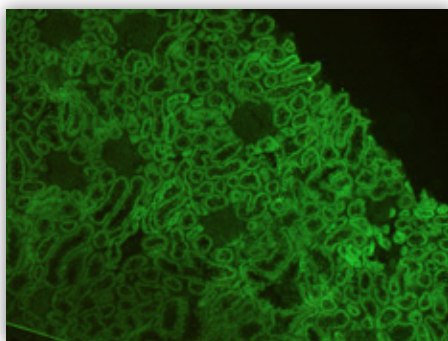


Figura 3. Los anticuerpos antimitocondriales tipo M2 son específicos de la cirrosis biliar primaria y en consecuencia una herramienta fundamental para el diagnóstico. Generalmente se determinan por inmunofluorescencia indirecta.

Enfermedades asociadas

La prevalencia de enfermedades o síndromes autoinmunes es muy frecuente (70-80%) en los pacientes con CBP. El síndrome de Sjögren es el trastorno más frecuentemente asociado a la CBP, y está presente entre el 53% y el 100% de los casos²⁴. Ciertas enfermedades reumáticas y sistémicas (artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis, conectivopatía mixta, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome CRST) también se asocian a la CBP. La esclerodermia en la CBP es moderada y generalmente limitada a la esclerodactilia, aunque también se ha descrito la afectación de la cara, brazos y piernas y raramente afectación esofágica²⁵ y pulmonar^{26,27}. Los dolores articulares, con o sin cambios inflamatorios, se observan ocasionalmente y la prevalencia de una artritis reumatoide franca oscila entre el 5% y el 24% de los casos^{28,29}.

El hipotiroidismo, con o sin signos de tiroiditis autoinmune, se presenta entre el 18% y el 30% de los pacientes con CBP^{30,31}. La enfermedad de Graves también se ha observado³². Otras alteraciones de tipo autoinmune como la trombocitopenia autoinmune, anemia hemolítica, glomerulonefritis membranosa, enfermedad celiaca, colitis ulcerosa, liquen plano, capilaritis por complejos inmunes, penfigoide, anemia perniciosa, mieloma múltiple, oftalmoplejia progresiva, miastenia *gravis*, mielitis transversa, fibrosis retroperitoneal y cardiopatía restrictiva e hipertrófica también se han descrito ocasionalmente asociadas a la CBP. Asimismo se ha

TABLA 1. Características clínicas e inmunológicas de los pacientes con cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria

| | Cirrosis biliar primaria | Colangitis esclerosante primaria |
|-------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Edad presentación | 45-55 | 25-40 |
| Sexo masculino | 10 % | 70% |
| Prurito | 50% | 69 |
| Ictericia | 15% | 59 |
| Astenia | 65% | 69 |
| Hepatomegalia | 45% | 56 |
| Ascitis | 3% | 7 |
| Hiperpigmentación | 24% | 9 |
| Colangitis | 0% | 28 |
| Colitis ulcerosa | 0-2% | 70 % |
| AMA | 95-100% | 0% |
| ANA | 25-50% | 32-71% |
| SML | 10 % | 16-50% |
| pANCA | 13-20% | 82% |
| Ig aumentada | IgM | IgG, IgM |

descrito afección pulmonar y acidosis tubular renal, esta última relacionada con el acúmulo de cobre³³.

Se ha relatado la asociación de insuficiencia pancreática en pacientes con CBP. Esta asociación puede intensificar el grado de esteatorrea. Asimismo, se ha señalado que la incidencia de cálculos biliares, generalmente pigmentarios, es relativamente alta (39% de los casos)³⁴.

Diagnóstico

Debe establecerse el diagnóstico de CBP en todo paciente con colestasis crónica y títulos de anticuerpos antimitocondriales superiores a 1:40, independientemente de sus manifestaciones clínicas. Un título de anticuerpos antimitocondriales superior a 1:40 con una biopsia hepática compatible es suficiente para establecer el diagnóstico de CBP, incluso en pacientes asintomáticos y con una bioquímica normal³⁵ (tabla 1). La biopsia hepática no es indispensable para el diagnóstico, pero es útil para determinar el estadio de la enfermedad. Si los AMA son negativos deberán considerarse otras causas

de colestasis y proceder a otros exámenes con finalidad diagnóstica (ecografía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, colangiorrsonancia, biopsia hepática). Es aconsejable, sin embargo, indicar una ecografía hepatobiliar para descartar la existencia de una colestasis de origen mecánico³⁶.

Algunos pacientes con colestasis crónica y negatividad de los anticuerpos antimitocondriales muestran lesiones histológicas idénticas a las de la CBP y títulos elevados de anticuerpos antinucleares³⁷. Se ha discutido si estos casos corresponden a una variante de CBP, a un subgrupo de hepatitis autoinmune o a una enfermedad distinta denominada colangitis (o colangiopatía) autoinmune, de patogenia y etiología también desconocidas. De hecho existen controversias sobre los síndromes de solapamiento que incluyen las hepatitis autoinmunes colestásicas y la CBP sin anticuerpos antimitocondriales.

Historia natural y pronóstico

La CBP habitualmente progresa de forma lenta y las manifestaciones clínicas pueden permanecer

inmodificadas durante varios años, para acelerarse su curso en las fases finales. Es entonces cuando se observa un marcado incremento de los niveles de bilirrubina plasmática, y aparecen las manifestaciones de la hipertensión portal tales como ascitis y tardíamente encefalopatía hepática^{1,2}. En esta fase final también puede observarse hipoalbuminemia y descenso de la tasa de protrombina, así como una disminución de los niveles séricos de lípidos y de colesterol. Las demás alteraciones bioquímicas e inmunológicas suelen permanecer inmodificadas o con mínimos cambios.

La supervivencia estimada desde el diagnóstico oscilaba entre los 6 y los 10 años en la mayoría de las series antiguas, pero en las series más recientes, que incluyen un mayor número de pacientes diagnosticados en estadios iniciales, la supervivencia media es mucho más prolongada y el curso clínico puede sobrepasar los 15 o 20 años después del diagnóstico². Además, desde que los pacientes se tratan con ácido ursodesoxicólico el curso y la historia natural de la enfermedad han mejorado sensiblemente³⁸.

La bilirrubina sérica es el mejor índice pronóstico, ya que esta variable entra en todos los modelos matemáticos que se han elaborado para establecer los factores pronósticos de la enfermedad. La edad avanzada, la hipoalbuminemia, la baja tasa de protrombina, y la presencia de hepatomegalia, edema, ascitis y encefalopatía hepática también son variables predictivas de mal pronóstico. La existencia de colestasis centrolobulillar y de cirrosis también son datos histológicos asociados a un mal pronóstico. En casos avanzados, la aparición de ascitis y de encefalopatía hepática como manifestación de insuficiencia hepática indican un pronóstico fatal en un periodo muy corto de tiempo^{4,39}. El desarrollo de varices esofágicas también es una manifestación que implica un mal pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento específico consiste en la administración de ácido ursodesoxicólico (AUDC) a dosis de 14-16 mg/kg peso⁴⁰. Tiene efectos favorables sobre la bioquímica hepática, impide la progresión histológica de la enfermedad y alarga la supervivencia. Hay un descenso significativo de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, γ -glutamilttransferasa, colesterol e IgM. El efecto sobre los síntomas, particularmente la mejoría del prurito, y su eficacia en la prevención de las manifestaciones propias de la hipertensión

portal no es tan constante. Sí que se ha documentado un enlentecimiento de la progresión del estadio histológico y mejoría de la necrosis parcelar periférica, de la inflamación portal y de la necrosis lobulillar⁴¹. El tratamiento con AUDC tiene menor eficacia en pacientes con enfermedad más avanzada, con niveles elevados de bilirrubina, y con signos de insuficiencia hepática.

Estudios de seguimiento a muy largo plazo de pacientes con CBP tratados con AUDC demuestran una clara eficacia sobre la supervivencia, cuando se compara con la de la población general de la misma edad y sexo^{38,42}. En uno de estos estudios se demuestra que los pacientes con una respuesta bioquímica excelente al tratamiento, evidenciada por una normalización o una disminución del 40% de la fosfatasa alcalina al cabo de un año de tratamiento, tienen una probabilidad de supervivencia comparable a la de la población general³⁸ (figura 4). Por otra parte, se constata que los pacientes con respuesta parcial tienen una probabilidad de supervivencia superior a la estimada por el índice pronóstico de la Clínica Mayo, aunque inferior a la población general.

No existen recomendaciones específicas sobre la utilización de AUDC en pacientes embarazadas, aunque no se han descrito efectos adversos ni acción teratogénica en recién nacidos de madres con enfermedades colestásicas crónicas que tomaron AUDC durante el embarazo.

En los pacientes que tienen una menor o una falta de respuesta al tratamiento se están ensayando tratamientos combinados, entre los que destaca la budesonida⁴³⁻⁴⁵, la colchicina⁴⁶ y el metotrexato⁴⁷. No existen, sin embargo, resultados concluyentes respecto a estos tratamientos combinados. Como tratamientos específicos se han ensayado otros fármacos con propiedades inmunomoduladoras y antifibrogénicas, los cuales no han mostrado una eficacia clara en términos de supervivencia, ni a la hora de retrasar la progresión histológica de la enfermedad. Sin embargo, todavía no hay una información suficientemente contrastada sobre el beneficio potencial del metotrexato y de la colchicina como agentes únicos para el tratamiento de la CBP. Últimamente también se ha señalado el efecto beneficioso del tamoxifeno⁴⁸ o de los fibratos para disminuir la colestasis bioquímica^{49,50}, especialmente de estos últimos, con claros efectos favorables, aunque todavía con una experiencia limitada y sin datos sobre la supervivencia. Datos preliminares

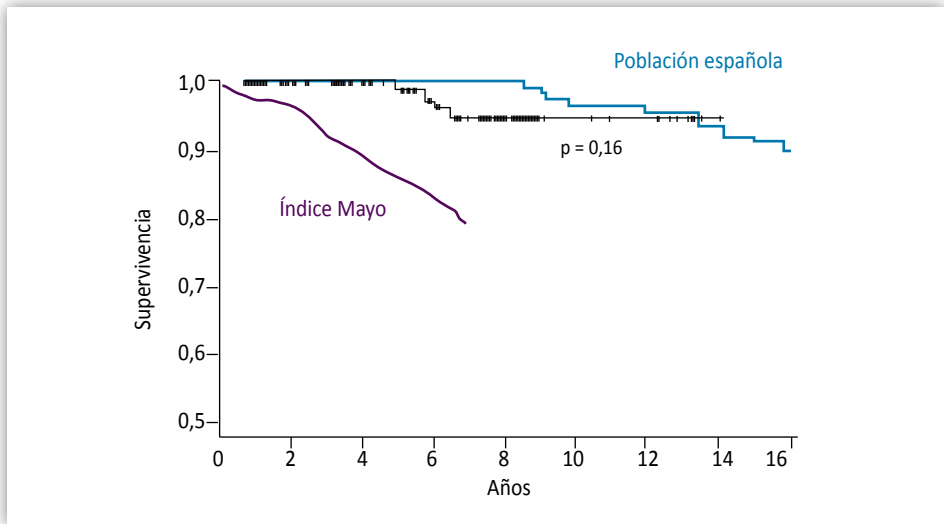


Figura 4. Los pacientes con cirrosis biliar primaria y buena respuesta bioquímica al ácido ursodesoxicólico tienen una probabilidad de supervivencia similar a la población estandarizada.

apoyan la eficacia de un ácido biliar sintético (obeticólico) sobre la colestasis y la citólisis en pacientes con CBP⁵¹.

Cuando el AUDC no consigue detener el curso de la enfermedad el tratamiento final es el trasplante hepático (24), que consigue unas tasas de supervivencia que superan el 75% a los 5 años⁵². Se ha descrito la posibilidad de reaparición de la CBP en el hígado trasplantado.

Además del tratamiento específico, deben tratarse los síntomas y las complicaciones de la colestasis crónica³⁶ (tablas 2 y 3). Para el prurito se utiliza la colestiramina o el colestipol, y cuando no hay una buena respuesta se puede utilizar la rifampicina⁵³

(5-10 mg/kg/día) que es más eficaz que el fenobarbital⁵⁴. Se han utilizado multitud de otros agentes, con resultados inciertos, aunque la utilización de naltrexona⁵⁵ (50 mg/día) y la sertralina permite controlar el prurito en casos rebeldes al resto de fármacos⁵⁶. Cuando todo falla la diálisis con albúmina ha mostrado su eficacia en la mayoría de los pacientes, y debe ser el tratamiento a realizar en pacientes en quienes el prurito refractario es la única indicación de trasplante⁵⁷.

Para prevenir las deficiencias vitamínicas y minerales ocasionadas por la malabsorción se prescriben 260 µg de 25 hidroxicolecalciferol (Hidroferol® solución oral 0,266 mg. Cada ampolla contiene 0,266 µg de 25-hidroxicolecalciferol) cada

TABLA 2. Suplementos nutricionales y vitamínicos en la cirrosis biliar primaria

| Suplemento | Dosis | Comentarios |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|
| Calcio | 1.500 mg/d | Colestasis intensa y/o prevención osteopenia |
| 25-hidroxivitamina D | 266 ug/2 semanas | Colestasis intensa y/o prevención osteopenia |
| Vitamina A | 50.000 UI/2 semanas | Colestasis intensa |
| Vitamina E | 200 mg/d | Colestasis intensa |
| Vitamina K | 10 mg/1-2 semanas | Colestasis intensa |
| Triglicéridos de cadena media | 1-2 cucharadas soperas/día | En colestasis muy intensa y con desnutrición |

TABLA 3. Tratamiento del prurito en la cirrosis biliar primaria

| Fármaco/procedimiento | Dosis | Comentarios |
|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Resin-colestiramina | Inicio 4 g/d aumentar hasta 16 g/d | En ayunas y no coincidir con AUDC u otros fármacos. Produce estreñimiento |
| Colestipol | 15-30 g/d | |
| Rifampicina | 300-600 mg/d | Monitorizar hepatitis tóxica |
| Naltrexona | 25-50 mg/d | Efectos neurológicos indeseables frecuentes y eficacia incierta |
| Fenobarbital | Inicio 3 mg/kg/d 50-100 mg/d | Efecto pequeño. Induce el sueño y se aconseja antes de dormir |
| Hidroxicina | 25 mg/d | Efecto incierto. Induce el sueño |
| MARS | 2 sesiones | Reduce el prurito con duración variable |
| Sertralina | 75-100 mg/d | Resultados variables |

TABLA 4. Incidencia y prevalencia de la colangitis esclerosante primaria

| Área geográfica | Año | N.º de casos | Incidencia /millón | Prevalencia/millón |
|----------------------|------|--------------|--------------------|--------------------|
| España | 1994 | 43 | 0,7 | 2,2 |
| Noruega | 1998 | 17 | 13 | 85 |
| Alaska | 2002 | 0 | 0 | 0 |
| Singapur | 2002 | 10 | - | 13 |
| EE.UU. [5] | 2003 | 22 | 9 | 136 |
| Gales (Gran Bretaña) | 2004 | 46 | 9 | 127 |
| Canadá | 2007 | 49 | 9,2 | - |

Adaptado de referencia Parés *et al.*⁶⁵

una o dos semanas, y suplementos de calcio, tales como 3 g/d de gluconato cálcico, que representa 1.500 mg de calcio elemento⁵⁸. En los pacientes con colestasis muy intensa, con hiperbilirrubinemia se recomienda la administración de 50.000 UI de vitamina A cada 15 días para evitar una hemeralopia, y también vitamina K por vía intramuscular (10 mg/semana) cuando hay una disminución de la tasa de protrombina. También se aconseja suplementar con 200 mg/día de vitamina E. Cuando hay una notable desnutrición se deben prescribir triglicéridos de cadena media (MCT).

A pesar de los suplementos con calcio y vitamina D, los pacientes pierden masa ósea. Cuando hay una osteopenia se aconseja administrar fármacos que mejoren la masa ósea especial-

mente bifosfonatos⁵⁹⁻⁶¹. El alendronato a dosis de 10 mg/día o 70 mg/semana es el fármaco que ha mostrado una mayor eficacia para prevenir la pérdida de masa ósea⁶². En las mujeres postmenopáusicas, el tratamiento hormonal sustitutivo también puede ser una alternativa terapéutica⁶³, aunque actualmente está superada por los bisfosfonatos. Estos tratamientos no se acompañan de efectos adversos importantes generales, ni relacionados con la enfermedad hepática.

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica, caracterizada por inflamación y fibrosis de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Aunque el curso clínico es

muy variable, en la mayoría de los pacientes produce una obliteración irregular de los conductos y progresa hasta originar una cirrosis biliar y sus complicaciones. Frecuentemente se asocia a una enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente a una colitis ulcerosa^{64,65}.

El término primario se utiliza para distinguirlo de otras enfermedades que también ocasionan alteraciones colangiográficas similares, como la colangitis bacteriana crónica en pacientes con estenosis de las vías biliares o coledocolitiasis, las lesiones isquémicas de las vías biliares producidas por agentes como formol, alcohol o fluoxuridina, la colangiopatía infecciosa asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la cirugía previa de las vías biliares, así como las neoplasias del tracto biliar, y últimamente la colangiopatía con aumento de IgG4, generalmente asociada a pancreatitis autoinmune.

Epidemiología

Se ha establecido una incidencia de 0,9 casos por 100.000 personas/año y una prevalencia de 13,6 casos por 100.000 habitantes, con tasas de incidencia y prevalencia superiores en varones⁶⁶. Estos datos concuerdan con los observados en los países escandinavos, donde esta enfermedad es particularmente prevalente y la primera causa de trasplante hepático. Así, en un clásico estudio epidemiológico, realizado en Noruega, la incidencia y la prevalencia fueron de 1,3 y 8,5 casos por 100.000 habitantes, respectivamente⁶⁷. En otros estudios más actuales en Gran Bretaña y Canadá se han establecido incidencias parecidas⁶⁸⁻⁷⁰ (tabla 4). Estos datos contrastan con la menor incidencia de la enfermedad observada en otras áreas geográficas. La CEP es mucho menos prevalente en los países del sur de Europa, como España⁷¹ o Italia, o en otras áreas, como Asia⁷².

Anatomía patológica

En la biopsia hepática se observan depósitos de pigmento biliar en los hepatocitos, así como edema e infiltración portal por leucocitos polimorfonucleares que se asocia a proliferación de ductulos biliares. Son cambios poco específicos que pueden confundirse con una colestasis extrahepática. En ocasiones, se observa un ligero infiltrado linfocitario alrededor de los conductos biliares (pericolangitis). La lesión que permite establecer el diagnóstico de colangitis esclerosante es el hallazgo de una

fibrosis concéntrica alrededor de los conductos biliares que ocasiona una obliteración progresiva y, finalmente, la sustitución de los conductos por tejido conjuntivo. Sin embargo, el hallazgo más frecuente en la CEP es la afección de las grandes vías biliares tanto intra- como extrahepáticas con estenosis y dilataciones saculares.

Etiopatogenia

Es desconocida, pero se han detectado diferentes factores genéticos y adquiridos, tóxicos o infecciosos, que podrían jugar un papel⁷³. La hipótesis de un agente tóxico o infeccioso se ha basado en la frecuente asociación con una colitis ulcerosa y en la aparición de cuadros de colangitis en pacientes con infección crónica de la vía biliar por citomegalovirus. También se ha sugerido que algunos retrovirus podrían estar implicados en el inicio de la enfermedad y se ha especulado que la lesión biliar podría ser debida al paso de ácidos biliares tóxicos o la presencia de bacterias de origen intestinal. Se ha propuesto que la enfermedad se iniciaría por una respuesta inmunogénica a productos de la pared bacteriana, que activaría la producción de factor de necrosis tumoral α . El aumento de esta citocina a nivel peribiliar atraería neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos, e iniciaría el proceso inflamatorio. Consecuentemente se produciría una fibrosis concéntrica que conduciría a una atrofia del endotelio biliar secundario a la isquemia. La pérdida paulatina de los conductos biliares abocaría a un estado de colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar⁷⁴ (figura 5). En cuanto a la predisposición genética se ha demostrado una asociación con distintos antígenos de histocompatibilidad^{75,76}. También se ha observado una estrecha asociación de la CEP con un alelo del factor de necrosis tumoral α que confiere predisposición para padecer la enfermedad en los pacientes DRB1*030177.

Manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas

La enfermedad suele presentarse en varones (70%) alrededor de los cuarenta años, que además tienen una colitis ulcerosa. Generalmente transcurren unos cuatro años desde la primera alteración bioquímica hasta que se confirma el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas son muy variables^{36,64}. Algunos pacientes carecen de síntomas y son evaluados ante el descubrimiento de un aumento de la fosfatasa alcalina, habitualmente en el contexto

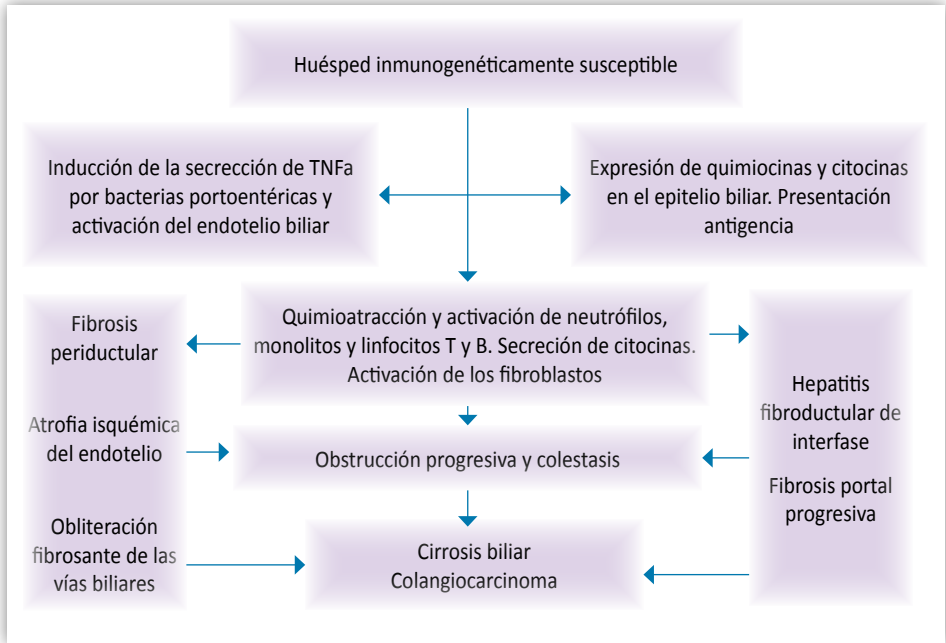


Figura 5. Patogenia de la colangitis esclerosante primaria.

de una enfermedad inflamatoria intestinal (formas asintomáticas)⁷⁸. Otros pacientes tienen síntomas inespecíficos e intermitentes más o menos notorios de hepatopatía crónica. En estos casos puede haber signos de colestasis, concretamente prurito, y muy raramente ictericia como primera manifestación. En ocasiones la enfermedad se diagnostica cuando ya hay una hipertensión portal, con ascitis o hemorragia digestiva por varices esofágicas.

Las determinaciones analíticas revelan un patrón de colestasis con aumento de la fosfatasa alcalina y de la γ -glutamyltransferasa. Una elevación de la fosfatasa alcalina en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal puede sugerir el diagnóstico de CEP, pero no es un requisito indispensable, ya que la fosfatasa alcalina es normal en 8,5% de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad hepática⁷⁹. También se observa un aumento moderado de las transaminasas. En el 60% de los casos, la bilirrubinemia es normal en el momento del diagnóstico, así como la albuminemia y la tasa de protrombina. Puede observarse un aumento de las inmunoglobulinas en el 61% de los casos, preferentemente de la IgG. La IgM está aumentada en menos casos (20-45%). Los anticuerpos antimitocondriales son negativos, y desde el punto de vista inmunológico, el dato más caracte-

rístico es la detección de anticuerpos frente a los neutrófilos (pANCA) que se observa en el 26-85% de los casos⁸⁰. Estos anticuerpos que se hallan en la CEP son distintos de los anticuerpos antineutrófilos que se detectan en los pacientes con granulomatosis de Wegener y otras vasculitis⁸¹. En la CEP así como en la colitis ulcerosa los pANCA se localizan en la periferia del núcleo de los neutrófilos y por ello se ha propuesto que deberían denominarse anticuerpos antinucleares de los neutrófilos. Estos anticuerpos son poco específicos y en consecuencia poco útiles para el diagnóstico de la CEP, ya que también se observan en pacientes con colitis ulcerosa y hepatitis autoinmune.

Exploraciones de imagen

La colangiorresonancia es el procedimiento no invasivo imprescindible para hacer el diagnóstico de la enfermedad⁸² (figura 6). Los hallazgos radiológicos son característicos apreciando estenosis difusas y zonas con dilataciones saculares que confieren un aspecto arrosariado a los conductos biliares intra- y extrahepáticos. En la mayoría de los casos hay afectación intra- y extrahepática. Menos del 25% de los casos tienen únicamente afectación intrahepática y la enfermedad está confinada exclusivamente en

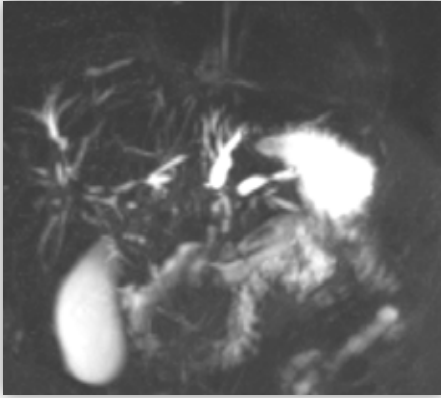


Figura 6. La colangiografía por resonancia magnética es el procedimiento diagnóstico fundamental de la colangitis esclerosante primaria.

las vías biliares extrahepáticas en menos del 5% de pacientes. Se ha descrito afección del cístico y de la vesícula biliar en el 15% de los casos⁸³. También se ha referido afección de los conductos pancreáticos.

El método colangiográfico más preciso para el diagnóstico es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), pero esta exploración invasiva se asocia a una tasa no despreciable de complicaciones infecciosas y pancreatitis⁸⁴, por lo que en el momento actual se considera que la colangiografía por resonancia magnética nuclear es la técnica inicial y que solo debe realizarse el procedimiento invasivo (CPRE) cuando se prevé una actuación terapéutica⁸⁵. La exactitud diagnóstica de la CPRE y de la colangiografía por resonancia es similar, pero con esta última se obtiene una mejor imagen de la zona proximal pre-estenótica a costa de una menor definición de los conductos biliares. La colangiografía por resonancia alcanza una sensibilidad y una especificidad del 80% y del 87%, respectivamente para el diagnóstico de CEP⁸⁵. La ecografía tiene escaso interés para el diagnóstico de CEP salvo para expertos radiólogos que pueden definir dilataciones parciales de los conductos con engrosamiento de la pared.

Formas clínicas

COLANGITIS ESCLEROSANTE DE PEQUEÑOS CONDUCTOS

Esta forma es exclusivamente intrahepática y representa aproximadamente el 5% de los casos^{86,87}. Las manifestaciones clínicas son similares a la enferme-

dad clásica, y en el transcurso de los años pueden llegar a desarrollar colangitis de grandes vías. Se ha sugerido que esta forma representaría una enfermedad con personalidad propia, distinta de la colangitis esclerosante clásica, ya que la forma de pequeños conductos tiene un curso más benigno, los pacientes raramente desarrollan un colangiocarcinoma, y únicamente una mínima proporción progresa a colangitis de grandes conductos. Asimismo, esta forma de enfermedad tendría una probabilidad de supervivencia mejor que la forma clásica⁸⁷.

COLANGITIS ESCLEROSANTE INFANTIL

En los niños y adolescentes, la CEP suele presentarse con sintomatología inespecífica como astenia, anorexia y pérdida de peso⁸⁸. El prurito y la ictericia son menos frecuentes que en los adultos. La bioquímica muestra cambios mixtos de inflamación y colestasis, y en muchas ocasiones remeda una hepatitis autoinmune, por lo cual el diagnóstico solo puede establecerse mediante colangiografía⁸⁹.

COLANGITIS ASOCIADA A AUMENTO DE INMUNOGLOBULINA G4

La colangitis asociada a inmunoglobulina G4 es una enfermedad biliar de etiología desconocida, descrita recientemente que tiene características bioquímicas y colangiográficas indistinguibles de la CEP. Se caracteriza por que frecuentemente afecta a las vías biliares extrahepáticas y responde a la terapia antiinflamatoria. Típicamente, suele asociarse a pancreatitis autoinmune y otras enfermedades fibrosantes, apreciando un aumento sérico de IgG4 y un infiltrado de células plasmáticas IgG4-positivas en los conductos biliares y el tejido hepático^{90,91}. Esta forma clínica no se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal. Los datos preliminares sugieren que la patogenia difiere claramente de las otras enfermedades colestásicas de presunta etiología autoinmune, como la CEP y la cirrosis biliar primaria ya que en la colangitis con aumento de IgG4 hay una sobreexpresión de linfocitos T cooperadores y T reguladores⁹². Predomina claramente en varones y la edad media de diagnóstico es de 60 años^{90,91}. El tratamiento de elección en esta enfermedad se basa en la administración de corticosteroides.

SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA-HEPATITIS AUTOINMUNE

La presencia de un síndrome de solapamiento CEP/HAI se basa en criterios clínicos e histológicos,

apoyados por los cambios en la colangiorresonancia o en la colangiografía retrógrada endoscópica. Esta combinación se ha referido en hasta el 6% de los pacientes con HAI. Cobra especial interés este solapamiento en la infancia, ya que se ha descrito que hasta el 30% de los pacientes pediátricos con CEP tienen rasgos histológicos de HAI, y la enfermedad se manifiesta con una importante hiper-gammaglobulinemia⁹³. Se ha propuesto una denominación específica para esta situación en la que predominan cambios de HAI, conocida con colangitis esclerosante autoinmune⁹⁴.

Historia natural y pronóstico

La CEP sigue un curso progresivo, aunque con frecuencia tiene periodos asintomáticos de duración prolongada. La supervivencia media de los pacientes oscila entre 10 y 15 años desde el diagnóstico⁹⁵. Las formas asintomáticas tienen un mejor pronóstico, aunque la supervivencia es inferior a la de la población general. La enfermedad asintomática tiene, no obstante, un curso progresivo y aparecen síntomas de colestasis crónica tales como prurito, molestias abdominales e ictericia, y manifestaciones de hipertensión portal como esplenomegalia, ascitis y varices esofágicas. En los pacientes sintomáticos la supervivencia media oscila entre los 7 y los 9 años.

Entre el 8% y el 18% de los pacientes con CEP desarrollan un colangiocarcinoma, neoplasia que comporta muy mal pronóstico, con una supervivencia media inferior al año⁹⁶.

La edad, los niveles de bilirrubina, la albúmina, las transaminasas, la hemorragia variceal, el estadio histológico avanzado y la existencia de enfermedad inflamatoria intestinal se han asociado a un mal pronóstico. Los criterios para indicar el trasplante son similares a los de la cirrosis biliar primaria, además de los episodios de colangitis bacteriana recurrente.

Tratamiento

El tratamiento específico consiste en administrar ácido ursodesoxicólico (AUDC). Sin embargo, la dosis habitual de 13-15 mg/kg/día no aumenta la supervivencia ni retrasa la progresión de la enfermedad⁹⁷⁻⁹⁹. Se han comunicado resultados más favorables con dosis de 20 mg/kg/día⁹⁹⁻¹⁰¹. A estas dosis, el tratamiento mejora las alteraciones analíticas, pero sobre todo retrasa la progresión de la fibrosis y asimismo mejora las anomalías colangio-

gráficas¹⁰⁰. También se ha referido una tendencia a mejorar el proceso inflamatorio y alargar la supervivencia⁹⁹. Estas dosis más altas de AUDC se toleran bien y no se han descrito efectos secundarios, por lo cual se habían propuesto dosis incluso más elevadas, de 25-30 mg/kg/día. Sin embargo, un estudio multicéntrico realizado en EE.UU., en el que se comparaban dosis de 28-30 mg/kg/día de AUDC frente a placebo, se concluyó antes del tiempo previsto debido a una mayor tasa de fallecimiento o trasplante en los pacientes que recibieron el fármaco⁹⁸. Por consiguiente, estas dosis tan altas son contraproducentes y no deben administrarse a pacientes con enfermedad avanzada.

Cuando hay una estenosis biliar única o predominante debe tratarse mediante dilatación con balón o prótesis, mejor por vía percutánea para reducir la incidencia de episodios de colangitis ascendente¹⁰².

Como profilaxis de los episodios de colangitis bacteriana recurrente se aconseja la administración de antibióticos de forma cíclica, tales como ciprofloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, norfloxacina o ampicilina durante periodos de 3 a 4 semanas¹⁰³.

El trasplante hepático es la última opción terapéutica. Está indicado con niveles de bilirrubinemia superiores a 6 mg/dl durante más de seis meses, manifestaciones secundarias a la hipertensión portal como hemorragia varicial, ascitis y encefalopatía hepática, episodios recurrentes de colangitis bacteriana, y prurito refractario al tratamiento médico convencional en ausencia de una estenosis dominante susceptible de ser corregida mediante un abordaje radiológico, endoscópico o mixto¹⁰⁴. La supervivencia esperable después del trasplante es del 80-90% en el primer año y del 60-80% a los 5 años¹⁰⁵. En la actualidad está bien documentada la recurrencia de la enfermedad primaria en el hígado trasplantado con una incidencia que va desde el 5% al 20%, a partir del primer año del trasplante¹⁰⁶.

Bibliografía

1. Parés A, Rodes J. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:779-94.
2. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
3. Triger DR, Berg PA, Rodes J. Epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Liver* 1984;4:195-200.
4. Parés A. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:500-7.
5. Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M, Gershwin ME. Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: following the foot-

- prints to disease etiology. *Semin Liver Dis* 2005;25:265-80.
6. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967;60:1257-60.
 7. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-12.
 8. Colina F, Pinedo F, Solís JA, Moreno D, Nevado M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in early histological stages of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:1319-24.
 9. Invernizzi P. Human leukocyte antigen in primary biliary cirrhosis: An old story now re-visited. *Hepatology* 2011;54:714-23.
 10. Mayo I, Arizti P, Parés A, Oliva J, Doforno RA, De Sagarra MR *et al*. Antibodies against the COOH-terminal region of *E. coli* ClpP protease in patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:528-36.
 11. Vilagut L, Vila J, Vinas O, Parés A, Ginès A, Jiménez de Anta MT, Rodes J. Cross-reactivity of anti-*Mycobacterium gordonae* antibodies with the major mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21:673-7.
 12. Mason A, Xu L, Neuberger J. Proof of principal studies to assess the role of the human betaretrovirus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2499-500.
 13. Leung PS, Park O, Tsuneyama K, Kurth MJ, Lam KS, Ansari AA *et al*. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization. *J Immunol* 2007;179:2651-7.
 14. Parés A. Asymptomatic primary biliary cirrhosis. Identification of an extremely benign form in a large cohort of patients. *Hepatology* 2009;50:1003A.
 15. Navasa M, Parés A, Bruguera M, Caballería J, Bosch J, Rodes J. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. Relationship with histological features. *J Hepatol* 1987;5:292-8.
 16. Huet PM, Vincent C, Deslaurier J, Cote J, Matsutami S, Boileau R, Huet-van KJ. Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: effect of long-term ursodeoxycholic acid treatment. *Gastroenterology* 2008;135:1552-60.
 17. Parés A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008;12:407-24.
 18. Guanabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, Pons F, Vidal S *et al*. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:573-7.
 19. Guanabens N, Cerdá D, Monegal A, Pons F, Caballería L, Peris P, Parés A. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:2348-56.
 20. Caballería L, Parés A, Castells A, Ginés A, Bru C, Rodes J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1160-13.
 21. Cavazza A, Caballería L, Floreani A, Farinati F, Bruguera M, Caroli D, Parés A. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers. *Hepatology* 2009;50:1162-8.
 22. Lozano F, Parés A, Borche L, Plana M, Gallart T, Rodes J, Vives J. Autoantibodies against nuclear envelope-associated proteins in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:930-8.
 23. Rigopoulou EI, Davies ET, Parés A, Zachou K, Liaskos C, Bogdanos DP *et al*. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:528-32.
 24. Penner E, Reichlin M. Primary biliary cirrhosis associated with Sjogren's syndrome: evidence for circulating and tissue-deposited Ro/anti-Ro immune complexes. *Arthritis Rheum* 1982;25:1250-3.
 25. Parés A, Grande L, Bruix J, Pera C, Rodes J. Esophageal dysfunction in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1988;7:362-7.
 26. Rodríguez-Roisin R, Parés A, Bruguera M, Coll J, Picado C, Agustí-Vidal A, Burgos F, Rodes J. Pulmonary involvement in primary biliary cirrhosis. *Thorax* 1981;36:208-12.
 27. Shen M, Zhang F, Zhang X. Pulmonary hypertension in primary biliary cirrhosis: a prospective study in 178 patients. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:219-23.
 28. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:365-70.
 29. Guanabens N, Brancos MA, Parés A, Gómez A, Bruguera M, Rotes J, Rodes J. Patología articular en la cirrosis biliar primaria. *Gastroenterol Hepatol* 1984;7:551-5.
 30. Crowe JP, Christensen E, Butler J, Wheeler P, Doniach D, Keenan J, Williams R. Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology* 1980;78:1437-41.
 31. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, Enders FT, Lindor KD. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis

- and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2009;29:1094-100.
32. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, Connors CM, Miller KB, Kaplan MM. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1983;28:971-5.
 33. Páres A, Rimola A, Bruguera M, Mas E, Rodes J. Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1981;80:681-6.
 34. Ros E, García-Puges A, Reixach M, Cuso E, Rodes J. Fat digestion and exocrine pancreatic function in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1984;87:180-7.
 35. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399-402.
 36. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
 37. Salo J, Caballería L, Bruguera M, Parés A, Rodes J. Autoimmune cholangitis or primary biliary cirrhosis without antimitochondrial antibodies? *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:5-10.
 38. Parés A, Caballería L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
 39. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
 40. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010;52:745-58.
 41. Parés A, Caballería L, Rodes J, Bruguera M, Rodrigo L, García-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;32:561-6.
 42. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011.
 43. 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;31:318-23.
 44. 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;117:918-25.
 45. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H *et al.* Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-52.
 46. Gong Y, Glud C. Colchicine for primary biliary cirrhosis: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1876-85.
 47. Bach N, Bodian C, Bodenheimer H, Croen E, Berk PD, Thung SN *et al.* Methotrexate therapy for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:187-93.
 48. Reddy A, Prince M, James OF, Jain S, Bassendine MF. Tamoxifen: a novel treatment for primary biliary cirrhosis? *Liver Int* 2004;24:194-7.
 49. Levy C, Peter JA, Nelson DR, Keach J, Petz J, Cabrera R *et al.* Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:235-42.
 50. Lens S, Leoz MA, Nazal L, Bruguera M, Parés A. Promising effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Hepatol* 2011;54:s512.
 51. Mason AL, Luketic VA, Lindor KD, Hirschfield GM, Gordon SC, Mayo MJ *et al.* Farnesoid-X receptor agonists: a new class of drugs for the treatment of PBC? An international study evaluating the addition of obeticholic acid (INT-747) to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2010;52:357A.
 52. Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: Indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:446-54.
 53. Bachs L, Parés A, Elena M, Piera C, Rodes J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-80.
 54. Bachs L, Parés A, Elena M, Piera C, Rodes J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet* 1989;1:574-6.
 55. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, Vitale G, Bertolotti M, van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113:1264-9.
 56. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666-74.
 57. Parés A, Herrera M, Avilés J, Sanz M, Mas A. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol* 2010;53:307-12.

58. Parés A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008;12:407-24.
59. Guanabens N, Parés A, Monegal A, Peris P, Pons F, Álvarez L *et al.* Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997;113:219-24.
60. Guanabens N, Parés A, Ros I, Álvarez L, Pons F, Caballería L, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Roca M, Peris P, Rodes J. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268-74.
61. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2005;42:762-71.
62. Guanabens N, Vázquez I, Álvarez L, Pons F, Caballería L, Cerdá D, Peris P, Monegal A, Parés A. Alendronate 70 mg once-weekly is more effective and has a better tolerability than alendronate 10 mg daily in the treatment of osteopenia associated with primary biliary cirrhosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005;20:S279.
63. Boone RH, Cheung AM, Girlan LM, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Dig Dis Sci* 2006;51:1103-12.
64. Chapman R, Fevery J, Kallou A, Nagorney DM, Boberg KM, Schneider B, Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.
65. Parés A. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:41-52.
66. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM *et al.* Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125:1364-9.
67. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99-103.
68. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402-7.
69. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1042-9.
70. Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology* 2004;126:1929-30.
71. Escorsell A, Parés A, Rodes J, Solís-Herruzo JA, Miras M, De la ME. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1994;21:787-91.
72. Ang TL, Fock KM, Ng TM, Teo EK, Chua TS, Tan JY. Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:908-13.
73. Chapman R, Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3350-9.
74. Vierling JM. Animal models for primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:591-610.
75. Boberg KM, Spurkland A, Rocca G, Egeland T, Saارين S, Mitchell S, Broome U, Chapman R, Olerup O, Parés A, Rosina F, Schrupf E. The HLA-DR3, DQ2 heterozygous genotype is associated with an accelerated progression of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:886-90.
76. Karlsen TH, Schrupf E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2010;42:390-400.
77. Mitchell SA, Grove J, Spurkland A, Boberg KM, Fleming KA, Day CP *et al.* Association of the tumour necrosis factor alpha -308 but not the interleukin 10 -627 promoter polymorphism with genetic susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2001;49:288-94.
78. Porayko MK, Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, MacCarty RL, Steiner BL *et al.* Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. *Gastroenterology* 1990;98:1594-602.
79. Boberg KM, Rocca G, Egeland T, Bergquist A, Broome U, Caballería L, Chapman R, Hultcrantz R, Mitchell S, Parés A, Rosina F, Schrupf E. Time-dependent Cox regression model is superior in prediction of prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2002;35:652-7.
80. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3781-91.
81. Terjung B, Herzog V, Worman HJ, Gestmann I, Bauer C, Sauerbruch T *et al.* Atypical anti-neutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel diseases and hepatobiliary disorders

- colocalize with nuclear lamina proteins. *Hepatology* 1998;28:332-40.
82. 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;33:520-7.
 83. Said K, Edsberg N, Albiin N, Bergquist A. Gallbladder emptying in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:3498-503.
 84. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:855-60.
 85. Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, Aasen S, Boberg KM, Schrupf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:514-20.
 86. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002;35:1494-1500.
 87. 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;134:975-80.
 88. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:681-90.
 89. Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St LP, Griffiths AM *et al.* Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415-22.
 90. 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;46:463-71.
 91. 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;134:706-15.
 92. 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;45:1538-46.
 93. Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL *et al.* Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:17-25.
 94. Gopal S, Nagral A, Mehta S. Autoimmune sclerosing cholangitis: an overlap syndrome in a child. *Indian J Gastroenterol* 1999;18:31-2.
 95. Boberg KM, Rocca G, Egeland T, Bergquist A, Broome U, Caballería L, Chapman R, Hultcrantz R, Mitchell S, Parés A, Rosina F, Schrupf E. Time-dependent Cox regression model is superior in prediction of prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2002;35:652-7.
 96. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, Parés A, Rosina F, Broome U *et al.* Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1205-11.
 97. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.
 98. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-14.
 99. 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;129:1464-72.
 100. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, Von BK, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900-7.
 101. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, LaRusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1558-62.
 102. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Benz C, Stremmel W, Walker S, Theilmann L. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997;26:560-6.
 103. Elfaki DA, Lindor KD. Antibiotics for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Ther* 2011;18:261-5.
 104. Brandsaeter B, Broome U, Isoniemi H, Friman S, Hansen B, Schrupf E *et al.* Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries: outcome after acceptance to the waiting list. *Liver Transpl* 2003;9:961-9.
 105. Bjoro K, Brandsaeter B, Foss A, Schrupf E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:69-79.
 106. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T *et al.* Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl* 2008;14:181-5.