

Enfermedades colestásicas

CBP TRATAMIENTO

CBP DIAGNÓSTICO *pág. 95*DIAG. Y TRAT. *pág. 104*ENF. COLESTÁSICAS TRASPLANTE *pág. 108*

ALBERT PARÉS

Unidad de Hepatología.
Hospital Clínic. Barcelona.
España.

Tratamiento de la cirrosis biliar primaria

Puntos clave

El ácido ursodesoxicólico en dosis de 13-16 mg/kg día es el único tratamiento que, además de mejorar la bioquímica hepática, impide la progresión histológica de la enfermedad y prolonga la supervivencia en la cirrosis biliar primaria.

El ácido ursodesoxicólico es más eficaz en las fases iniciales de la enfermedad, en los pacientes con estadios histológicos I y II, y sin signos de insuficiencia hepática.

A pesar de la eficacia del ácido ursodesoxicólico no hay una respuesta universal, y por lo tanto faltan diseñar tratamientos combinados que obtengan buenos resultados en los pacientes no respondedores al tratamiento único.

El prurito suele controlarse con resinas. Cuando no son suficientes se aconseja rifampicina, naltrexona o en casos de prurito refractario diálisis con albúmina.

La pérdida de masa ósea debe controlarse con suplementos de calcio y vitamina D, así como con la administración de alendronato.

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica de etiología desconocida, asociada a alteraciones de la inmunidad, que se presenta preferentemente en mujeres en la edad media de la vida¹. En la actualidad la enfermedad se diagnostica en pacientes asintomáticos, en quienes se descubre de forma incidental un aumento de la fosfatasa alcalina, y las alteraciones histológicas suelen corresponder a estadios iniciales de la enfermedad. Es por ello que el curso de la CBP es muy prolongado, y los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante mucho tiempo^{2,3}. Sin embargo, la enfermedad progresa y sin tratamiento conduce finalmente a una cirrosis histológica y las consecuencias propias de una hipertensión portal. Además, y debido a la colestasis crónica, cuando la CBP progresa aparecen manifestaciones debidas a la malabsorción intestinal de vitaminas liposolubles, y entre los trastornos asociados más importantes por su frecuencia existe una disminución de la masa ósea. Otra de las manifestaciones frecuentes es el prurito, que en ocasiones es el primer síntoma de la enfermedad. Este capítulo está dirigido a comentar el tratamiento actual de la CBP, con especial referencia al tratamiento específico con ácido ursodesoxicólico, así como al tratamiento de dos complicaciones relevantes como son el prurito y la prevención y tratamiento de la osteopenia y la osteoporosis.

Tratamiento específico de la cirrosis biliar primaria

Ácido ursodesoxicólico

En la actualidad el ácido ursodesoxicólico (AUDC) en dosis de 13-16 mg/kg de peso es el

tratamiento específico de la CBP, ya que, además de producir notables efectos favorables sobre la bioquímica hepática⁴⁻¹⁰, impide la progresión histológica de la enfermedad¹⁰ y alarga la supervivencia. Las dosis más elevadas administradas durante un año tienen un mayor efecto sobre la disminución de la fosfatasa alcalina pero no ejercen una acción clara sobre otros indicadores de función hepática, por lo cual no parece recomendable su utilización¹¹. Los otros fármacos que se habían ensayado con anterioridad no han mostrado resultados tan favorables como el ácido ursodesoxicólico, aunque algunos de ellos, como los corticosteroides o el metotrexato, todavía tienen un potencial terapéutico^{12,13}, probablemente combinados con AUDC.

Los efectos favorables del AUDC en la CBP, básicamente la mejora de las alteraciones bioquímicas e inmunológicas con disminución de las concentraciones de IgM, se han demostrado en todos los estudios realizados⁵⁻¹⁰ (tabla 1). Estos ensayos, que incluyen un elevado número de pacientes, demuestran que el tratamiento durante dos años con AUDC produce un descenso significativo de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa, colesterol y de la concentración de IgM. El efecto sobre los síntomas, particularmente la mejora del prurito o evitar la aparición de manifestaciones propias de hipertensión portal, no es tan constante. El tratamiento con AUDC tiene menor eficacia en pacientes con enfermedad más avanzada, es decir, que los pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina, y con signos incipientes de insuficiencia hepática responden menos al tratamiento⁶. Cuando los pacientes reciben tratamiento durante 4 años se observan efectos más claros sobre la supervivencia o en retrasar la aparición de criterios de trasplante hepático⁷⁻⁹, aunque estos efectos sobre la supervivencia únicamente se han reportado de forma concluyente en un

Lectura rápida



La cirrosis biliar primaria es una enfermedad colestásica crónica de etiología desconocida, asociada a alteraciones de la inmunidad, que se presenta preferentemente en mujeres en la edad media de la vida.

El tratamiento está dirigido a impedir la progresión de la enfermedad y a mejorar la sintomatología ocasionada por la colestasis crónica, básicamente el tratamiento del prurito y la profilaxis y tratamiento de la pérdida de masa ósea.



estudio combinado que incluía a pacientes del ensayo francés, de la Clínica Mayo y el canadiense¹⁴. En el estudio multicéntrico español¹⁰, que incluyó a 192 pacientes seguidos durante una mediana de 3,4 años, no se observó una mejoría en la supervivencia, aunque la administración de AUDC se asoció con una notable mejora de los índices de colestasis y de citólisis, así como del daño hepático evaluado en la biopsia hepática. El estadio histológico y la necrosis paracelular periférica fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron AUDC. Asimismo, la inflamación portal y la necrosis lobulillar disminuyeron en los pacientes que recibieron AUDC. La ductopenia también fue más notable en el grupo que recibió placebo (fig. 1). Al final del seguimiento el porcentaje de pacientes en estadios avanzados fue claramente inferior entre los tratados con AUDC (10%) que en los pacientes que recibieron placebo (42%). En los estudios que analizan el efecto del AUDC después de más de 2 años de tratamiento^{15,16}, los resultados son claramente favorables para el AUDC en el sentido de falta de progresión del estadio histológico y mejora de la necrosis paracelular periférica, inflamación portal y necrosis lobulillar. En un reciente estudio combinado sobre la progresión histológica de la enfermedad que incluía a pacientes del ensayo francés, canadiense, español y de la Clínica Mayo se ha confirmado que la ad-

ministración de AUDC durante 2 años es suficiente para impedir la progresión histológica de la CBP, pero únicamente en los pacientes con estadios histológicos iniciales¹⁷. A pesar de estos esperanzadores resultados, otros estudios han señalado la progresión de la lesión en los pacientes tratados con AUDC¹⁸. Por lo tanto, en el futuro es necesario definir las características de los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento con AUDC. También se han publicado ensayos con pocos pacientes que han evaluado la combinación de AUDC con metotrexato¹⁹, colchicina o prednisona. Ninguno ha mostrado mayor eficacia que el AUDC solo, aunque el tamaño de la muestra de estos estudios es muy pequeño para poder concluir apropiadamente sobre la eficacia de la combinación. No existen recomendaciones específicas sobre la utilización de AUDC en pacientes embarazadas, aunque no se han descrito efectos teratogénicos. La Asociación Americana para el Estudio del Hígado recomienda no administrar AUDC durante los primeros 3 meses del embarazo para evitar el riesgo desconocido de teratogenicidad²⁰.
Otros tratamientos específicos
En dos ensayos publicados hace años se demostró que la administración de corticosteroides tenía efectos favorables sobre variables clínicas y bioquímicas en los pacientes con CBP^{21,22}. Sin

Tabla 1. Variaciones de las concentraciones de bilirrubina, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa, aspartato aminotransferasa, colesterol e IgM en los pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico o placebo

Referencia	Diseño	Número de pacientes	Duración	Dosis	Bilirrubina (%)	FA (%)	GGT (%)	ALT (%)	Colesterol (%)	IgM (%)
Poupon ⁴	Doble ciego frente a placebo	AUDC: 73 Placebo: 73	2 años	13-15 mg /kg/día	-9 +68	-57 -6	-71 -8	-52 +3	-15 -1	-34 +11
Heathcote ⁶	Doble ciego frente a placebo	AUDC: 111 Placebo: 111	2 años	14 mg /kg/día	-17 +20	-42 +3		-48 -6	-14 +4	-18 0
Lindor ⁷	Doble ciego frente a placebo	AUDC: 89 Placebo: 91	2 años	13-15 mg /kg/día	Bilirrubina > 1,8: 9 Bilirrubina > 1,8: 19	-50 -16		-40 0		
Combes ⁹	Doble ciego frente a placebo	AUDC: 77 Placebo: 74	2 años	10-12 mg /kg/día	Sin cambio Incremento	Reducción Sin cambio	Reducción Sin cambio	Reducción Sin cambio		Reducción Sin cambio
Parés ¹⁰	Doble ciego Paralelo	AUDC: 99 Placebo: 93	3-6 años	14-16 mg /kg/día	+6 +31	-47 -9	-60 -2	-53 -12	-13 -5	-33 -11

FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamiltransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; AUDC: ácido ursodesoxicólico.

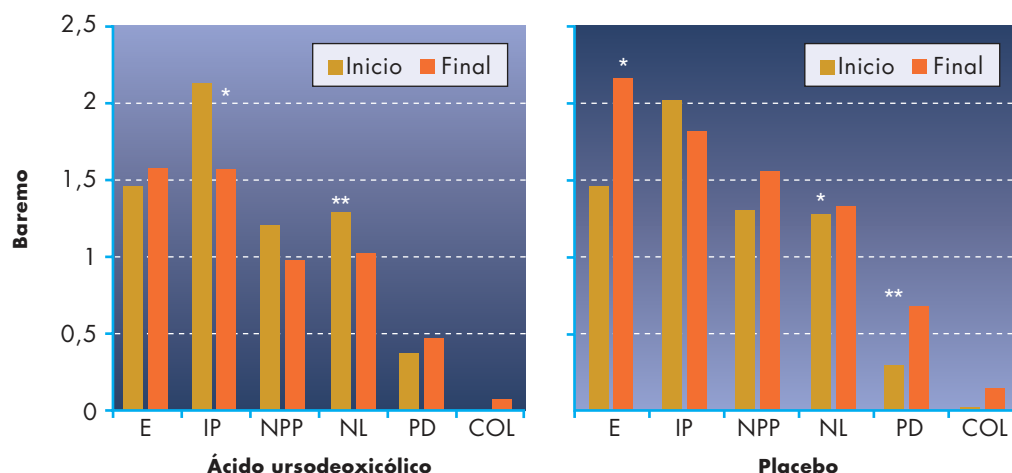


Figura 1. Cambios histológicos de los pacientes con cirrosis biliar primaria que recibieron ácido ursodesoxicólico o placebo.

E: estadio; IP: inflamación portal; NPP: necrosis paracelular periférica; NL: necrosis lobulillar; PD: proliferación ductular; COL: colestasis. * $p < 0,05$; ** $p < 0,06$.

embargo, el principal problema de los corticosteroideos es la propensión a inducir osteoporosis. Es por ello que se ha propuesto la administración de corticosteroideos sintéticos de segunda generación tales como la budesonida, que supuestamente tendría menos efectos nocivos sobre el hueso. En este sentido se ha señalado que el tratamiento combinado de budesonida y AUDC puede ser eficaz en la CBP, aunque los resultados de los dos estudios piloto publicados son contradictorios^{23,24}. Además se ha señalado que pueden tener efectos secundarios importantes²⁵.

El metotrexato es otro fármaco con una potencial utilidad en la CBP, ya que administrado a dosis de 15 mg/semana durante un año se asocia a una mejora de las manifestaciones clínicas, de las alteraciones bioquímicas y de la inflamación hepática²⁶. Sin embargo, los efectos a largo plazo son poco claros debido a la potencialidad de efectos secundarios graves como la mielosupresión, la toxicidad hepática y la neumopatía intersticial. Un ensayo aleatorizado sugiere que la administración de metotrexato, incluso en dosis bajas (2,5 mg tres veces por semana), puede ser tóxica durante un período de 6 años. En un reciente estudio se ha demostrado que el metotrexato no previene la progresión de la enfermedad ni mejora la supervivencia¹³.

Trasplante hepático

Cuando progresa la colestasis, el único tratamiento posible es el trasplante hepático. La cuestión es establecer en estos casos el tiempo más adecuado para el trasplante, aunque la mayoría de los grupos están de acuerdo en que las variables que determinan la inclusión en la lista de trasplante son la hiperbilirrubinemia y las consecuencias de la hipertensión portal²⁷. El procedimiento es seguro y eficaz en los casos con enfer-

medad avanzada, cuando hay una desnutrición intratable o en los casos con prurito pertinaz o osteoporosis, o bien cuando se llega a concentraciones de bilirrubina superiores a 6 mg/dl. Otros factores que deben tenerse en cuenta para el trasplante son la presencia de ascitis, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o el desarrollo de un carcinoma hepatocelular.

La supervivencia de los pacientes con CBP tras el trasplante es muy buena, y más del 80% de los casos se reincorporan a sus actividades profesionales y sociales²⁸. Tras el trasplante los pacientes mejorarán rápidamente los síntomas y complicaciones de la enfermedad. A pesar de tratarlos con calcio y vitamina D la osteoporosis progresa en los primeros meses tras el trasplante debido a la inmovilización y al tratamiento con corticosteroideos y otros fármacos inmunosupresores²⁹. La masa ósea se recupera con el tiempo, alcanzando a los 3 años del trasplante los valores basales.

La CBP puede reaparecer en el hígado trasplantado³⁰. Esto ocurre en escasas ocasiones, la enfermedad progresa lentamente y no hay razones para no recomendar un retrasplante.

Tratamiento de los síntomas y complicaciones de la cirrosis biliar primaria

Debe considerarse el tratamiento de la malabsorción intestinal, del prurito, la profilaxis y tratamiento de la osteopenia, así como de la hipertensión portal. En los pacientes con colestasis importante y prolongada es convenient-

Lectura rápida



El ácido ursodesoxicólico es el único agente que se ha mostrado eficaz en la cirrosis biliar primaria. Mejora la bioquímica e impide la progresión histológica de la enfermedad.

El ácido ursodesoxicólico es más eficaz en las fases iniciales de la enfermedad. Se están evaluando tratamientos combinados debido a que la respuesta frente al ácido ursodesoxicólico no se observa en todos los pacientes.

Cuando la enfermedad progresa a pesar del tratamiento médico se debe realizar un trasplante hepático con una supervivencia superior al 80% en el período de 10 años.

El prurito suele controlarse con la administración de resinas. El siguiente agente eficaz para mejorar el prurito es la rifampicina. También se ha reportado la eficacia de la naltrexona.

En casos de prurito refractario el tratamiento más eficaz es la diálisis con albúmina.

Para prevenir la osteopenia se aconseja administrar suplementos de calcio y vitamina D. Asimismo, en casos de osteopenia el tratamiento óptimo es la administración de alendronato.



Bibliografía recomendada

Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:1005-13.

Guía clínica elaborada por la Asociación Americana de Hepatología, donde se abordan todos los aspectos relacionados con el cuidado de los pacientes con cirrosis biliar primaria. Después de una concisa y cuidada descripción de aspectos etiopatogénicos y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, se hace una recopilación extensa de todos los tratamientos utilizados para la enfermedad, incluyendo la hipertensión portal, el prurito y la enfermedad ósea.

Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50(Supl 1):i1-i9.

Descripción precisa de todos los aspectos relacionados con la patología metabólica ósea de las enfermedades hepáticas, con especial referencia a las colestasis crónicas, patología en la que se ha profundizado más tanto en establecer las causas como el tratamiento de la osteoporosis.

te aportar suplementos nutricionales y vitamínicos tal como se exponen en la tabla 2.

Tratamiento del prurito

La colestiramina o el colestipol son los primeros agentes de elección para tratar el prurito. La colestiramina se prescribe a una dosis inicial de 4 g/día, para aumentarla, según la eficacia, hasta 16 g/día³¹. El fármaco suele ser efectivo a partir del tercer día del inicio del tratamiento. Se recomienda un intervalo de al menos 4 h entre la ingesta de colestiramina y de cualquier otro fármaco que también pueda ser captado por la resina, especialmente ácido ursodesoxicólico y anticonceptivos hormonales. El colestipol se administra en forma de gránulos entre 15 y 30 g/día, mezclado con agua u otros líquidos, siguiendo la misma pauta de dosificación que la colestiramina.

El fenobarbital en dosis única de 60-120 mg/día, inmediatamente antes de dormir, tiene una eficacia limitada^{32,33}. La rifampicina es más eficaz que el fenobarbital y se utiliza en dosis de 300 a 600 mg/día. Debido a su potencial hepatotoxicidad deben examinarse periódicamente las transaminasas, pero puede utilizarse durante periodos prolongados^{34,35}.

Cuando no hay respuesta terapéutica a los anteriores agentes puede utilizarse la naltrexona. Este fármaco en dosis de 50 mg/día es eficaz y tam-

bién mejora los síntomas de depresión frecuentes en la CBP^{36,37}. Se han ensayado multitud de otros agentes, pero su eficacia es muy limitada. En casos de prurito refractario se ha mostrado muy eficaz la diálisis con albúmina³⁸.

Profilaxis y tratamiento de la osteopenia

Para prevenir la osteopenia los pacientes deben recibir suplementos orales de calcio (2 comprimido al día) y de vitamina D (una ampolla be-bible cada 3-4 semanas), dependiendo de la magnitud de la colestasis. Así mismo, se ha demostrado la eficacia del fluroruro sódico y de los bifosfonatos para impedir la pérdida de masa ósea o incluso de aumentarla^{39,40}. En este sentido, las recomendaciones actuales son administrar 10 mg de alendronato diarios⁴¹, tomando las precauciones propias para impedir la aparición de efectos indeseables importantes a nivel esofágico.

A pesar de que durante muchos años se descon-fió sobre la utilización de tratamiento hormonal sustitutivo, existen evidencias que estos agentes pueden mejorar la masa ósea, y no tienen efec-tos nocivos sobre el curso de la enfermedad he-pática^{42,43}. Por tanto, tomando las precauciones necesarias desde un punto de vista ginecológico, puede utilizarse el tratamiento hormonal susti-tutivo, generalmente en forma de parches.

Profilaxis y tratamiento de la hipertensión portal

La hipertensión portal es una complicación fre-cuente en los pacientes con CBP, incluso en los estadios iniciales ya que pueden presentar un componente presinusoidal⁴⁴. Como consecuen-cia de esta hipertensión portal pueden aparecer varices con el consiguiente riesgo de hemorra-gia digestiva. Por ello es conveniente establecer la existencia de manifestaciones clínicas o eco-gráficas de hipertensión portal, y en caso afir-mativo confirmar o no la existencia de varices⁴⁵. La eficacia de los bloqueadores beta en los pacientes con hipertensión portal presi-nusoidal no ha sido contrastada, pero parece ra-

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

25-hidroxivitamina D (266 µg cada 15-21 días)
Calcium (1.500 mg de calcio elemento/día)
Vitamina A (50.000 UI cada 15 días)
Vitamina E (200 mg/día)
Vitamina K (10 mg/7-15 días)

Tabla 3. Pauta terapéutica de las complicaciones de la cirrosis biliar primaria

	1.ª línea	2.ª línea	3.ª línea	Sin respuesta
Prurito	Resinas	Rifampicina	Naltrexona	Diálisis con albúmina
Osteoporosis	Ca + vitamina D Se puede utilizar THS	Alendronato		
Malabsorción	Ca + vitamina D	Vitamina A* Vitamina E* Vitamina K*		

*Dependiendo de la intensidad de la colestasis. THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

zable su utilización. En caso de fallo de la profilaxis y en pacientes con enfermedad no cirrótica y sin signos de insuficiencia hepática o de colestasis intensa puede ser prudente la práctica de una anastomosis quirúrgica⁴⁶.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

- Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1997;335:1570-80.
- Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Wanless IR, Heathcote EJ. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and progression. *Am J Gastroenterol* 1999;94:47-53.
- Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OFW. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: Follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002;123:1044-51.
- Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, Ballet P, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987;i:834-6.
- Poupon RE, Blakau B, Eschwege E, Poupon R, and the UDCA-PBC Study Group. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;324:1548-54.
- 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;19:1149-56.
- Lindor KD, Dickson ER, Balduz WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106:1284-90.
- Poupon RE, Poupon R, Balkau S. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1342-7.
- Combes B, Carithers 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;22:759-66.
- Parés A, Caballería L, Rodés 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 randomized trial. *J Hepatol* 2000;32:561-6.
- Angulo P, Jorgensen RA, Lindor KD. Incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: is a double dosage worthwhile? *Am J Gastroenterol* 2001;96:3152-7.
- Hendrickse M, Rigney E, Gaffner MH, Soomoro I, Triger DR, Underwood JC, et al. Low-dose methotrexate in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999;117:400-7.
- 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.
- 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;113:884-90.
- Angulo P, Batts KP, Thorneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;29: 644-7.
- Degott C, Zafrani ES, Callard P, Balkau B, Poupon RE, Poupon R. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic progression. *Hepatology* 1999;29:1007-12.
- Poupon RE, Lindor KD, Parés A, Chauzoullieres O, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of the effect of two-year treatment with ursodiol on histology progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:422A.
- Perdigot R, Wiesner RH. Progression of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1992;102:1389-91.
- Lindor KD, Dickson ER, Jorgenson RA, Anderson ML, Wiesner RH, Gores GJ, et al. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for patients with primary biliary cirrhosis: the results of a pilot study. *Hepatology* 1995;22:1158-62.
- Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:1005-13.
21. Mitchison HC, Bassendine MF, Malcom 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;10:420-9.
22. Mitchison HC, Palmer JM, Bassendine MF, Watson AJ, Record CO, James OF. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: three-year results. *J Hepatol* 1992;15:336-44.
23. 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.
24. 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.
25. Grunhage F, Hemfling W, Dilger K, Reichel C, Sauerbruch T, Beuers U. Portal vein thrombosis in patients with late stage primary biliary cirrhosis treated with budesonide. *Hepatology* 2002;36:423A.
26. Kaplan MM, Knox TA. Treatment of primary biliary cirrhosis with low-dose weekly methotrexate. *Gastroenterology* 1991;101:1332-8.
27. Esquivel CO, Van Thiel DH, Demetris AG, Bernardos A, Iwatsuki S, Markus B, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1207-16.
28. Markus BH, Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Mazzaferro U, Kintmalm GB, et al. Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989;320:1709-13.
29. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, Wiesner RH, Porayko MK, Wahner HW, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:296-300.
30. Hubscher SG, Elias E, Buckies JAC, Mayer AD, McMaster P, Neuberger JM. Primary biliary cirrhosis. Histological evidence of disease recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 1993;18:173-84.
31. Carey JB, Williams G. Relief of the pruritus of jaundice with a bile acid sequestering resin. *JAMA* 1961;176:432.
32. Bloomer JR, Boyer JL. Phenobarbital effects in cholestatic liver diseases. *Ann Intern Med* 1975;82:310-7.
33. ● Bachs L, Parés A, Elena M, Píera C, Rodés J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet* 1989;i:574-6.
34. Bachs L, Parés A, Elena M, Píera C, Rodés J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-80.
35. Podesta A, López P, Terg R, Villamil F, Flores D, Mastai R, et al. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampicin. *Dig Dis Sci* 1991;36:216-20.
36. Wolfhagen FHJ, Sternieri E, Hop WCJ, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113:1264-9.
37. Terg R, Coronel E, Sorda J, Munoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatology* 2002;37:717-22.
38. Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, Caballería L, Mas A, Torras A, et al. Molecular adsorbent recirculating system: A new procedure for relieving intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36(Supl 1):155.
39. Guañabens N, Parés A, del Río L, Roca M, Gomez R, Muñoz J, et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992;15:345-9.
40. Guañabens N, Parés A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L, et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997;113:219-24.
41. ● Parés A, Guañabens N, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballería L, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:472A.
42. Crippin JS, Jorgenson RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis. Effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994;89:47-50.
43. Olsson R, Mattson LA, Obrant K, Mellstrom D. Estrogen-progesterone therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1999;19:188-92.
44. Navasa M, Parés A, Bruguera M, Caballería J, Bosch J, Rodés J. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. Relationship with histological features. *J Hepatol* 1987;5:292-8.
45. Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy AI. A prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: Development, natural history and influence on survival. *Gastroenterology* 1989;96:1552-9.
46. Boyer TB, Kokenes DD, Hertler G, Kutner MH, Henderson JM. Effect of distal splenohepatic shunt on survival of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1482-6.

Bibliografía recomendada

Bergasa NV, Melhman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 2000;14:643-55.

Revisión de dos síntomas frecuentes de la cirrosis biliar primaria, abordando fundamentalmente aspectos fisiopatológicos, pero con el aporte de las posibilidades terapéuticas actuales. El artículo es especialmente interesante en la propuesta fisiopatológica del prurito basada en su origen central y la potencial eficacia de los antagonistas de los opioides.

Poupon RE. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: lessons from the past-issues for the future. *J Hepatol* 2000;32:685-8.

La eficacia del ácido ursodesoxicólico en cuanto a la supervivencia ha originado controversias, que se contemplan en este artículo editorial donde se reflejan los efectos favorables a largo plazo de este fármaco para tratar la cirrosis biliar primaria.