

Enfermedades colestásicas

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

CBP DIAGNÓSTICO pág. 95 CBP DIAGNÓSTICO pág. 99 ENF. COLESTÁSICAS TRASPLANTE pág. 108

JAVIER CRESPO
Y MONTSERRAT RIVERO
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Puntos clave

El dato aislado de mayor valor diagnóstico para CEP lo constituye la obtención de imágenes colangiográficas, ya que además del diagnóstico nos informan acerca de la distribución de la enfermedad y de la potencial existencia de complicaciones locales.

El hallazgo histológico de más valor diagnóstico, que consiste en la presencia de una fibrosis concéntrica periductal de los conductos interlobulillares y septales o fibrosis concéntrica en cáscara de cebolla, está presente en menos del 50% de los casos.

Hasta el momento, no existe ningún tratamiento que haya demostrado de forma inequívoca su eficacia. Está indicado el uso del AUDC.

La utilización de un fármaco distinto del AUDC debe realizarse en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado de suficiente envergadura para demostrar su eficacia. Además del tratamiento médico, en muchas ocasiones es necesario el tratamiento endoscópico o radiológico.

Diagnóstico y tratamiento médico de la colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestásica crónica de etiología no filiada. Se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar, tanto intrahepático como extrahepático, que dan como resultado la formación de estenosis irregulares del sistema ductal, progresando hacia la obliteración biliar y el desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. La CEP es más frecuente en varones; el promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 40 años, aunque puede comenzar tanto en la infancia como en la vejez¹⁻⁵. En España⁶, la prevalencia calculada en 1988 se sitúa en 2,24 casos/1.000.000 de habitantes, con una incidencia de 0,68 casos/1.000.000 de habitantes/año; ambas parecen estar incrementándose en los últimos años, probablemente como consecuencia de un diagnóstico más adecuado. El 40-80% de los pacientes con CEP presentan una enfermedad inflamatoria intestinal asociada; por otro lado, el 2-4% de los pacientes con colitis ulcerosa padecen o desarrollarán una CEP⁷⁻¹⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico de la CEP se basa en la conjunción de criterios clínicos, analíticos, colangiográficos e histológicos, y es imprescindible descartar la existencia de los factores etiológicos involucrados en el desarrollo de una colangitis esclerosante secundaria (infecciosos, posquirúrgicos, isquémicos, etc.).

Criterios clínicos

Astenia progresiva, prurito e ictericia. Desde el punto de vista biológico, destacan los datos de colestasis crónica. La prueba de función hepática aislada de mayor valor diagnóstico es la elevación de la fosfatasa alcalina. Es frecuente el hallazgo de autoanticuerpos frente al cito-

plasma de neutrófilos (ANCA), aunque carecen de valor diagnóstico.

Criterios colangiográficos

Constituyen el dato aislado de mayor valor diagnóstico. El desarrollo de la colangiografía mediante resonancia magnética y las excelentes sensibilidad y especificidad de esta técnica hacen que sea la exploración indicada en primer lugar para valorar la morfología de la vía biliar, tanto intra como extrahepática. Los principales hallazgos colangiográficos son: *a)* la irregularidad difusa de la vía biliar intra y/o extrahepática consistente en estenosis multifocales de corta longitud (0,2-2 cm), anulares, que delimitan zonas de conductos biliares normales o dilatados, dando lugar a un aspecto arrosariado del sistema biliar; *b)* estenosis cortas difusamente distribuidas en el sistema biliar, y *c)* evaginaciones de aspecto diverticular.

En la actualidad, el papel de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) está restringido a dos indicaciones: *a)* imágenes duras en la colangiografía por resonancia, y *b)* actuación terapéutica sobre la vía biliar. La CPRE nunca está indicada para analizar la evolución clínica.

Las alteraciones en el pancreatograma de los pacientes con CEP son relativamente frecuentes, oscilando la prevalencia de éstas entre cifras tan dispares como el 4% y el 80%.

Criterios histológicos

El hallazgo de mayor valor diagnóstico lo constituye la presencia de una fibrosis concéntrica periductal de los conductos interlobulillares y septales o fibrosis concéntrica en cáscara de cebolla, presente en menos del 50% de los casos (fig. 1). Otros hallazgos son: infiltrado inflamatorio periductal, necrosis en sacabocados portal, proliferación de conductillos biliares, fleboesclerosis portal, transformación de los conductos biliares en cordones fibrosos con

obliteración parcial o total de la luz y finalmente, cirrosis biliar. Los cambios más llamativos se encuentran en los espacios porta. Las alteraciones histológicas se han clasificado en 4 estadios evolutivos que nos ayudan a establecer el pronóstico de la enfermedad:

- Estadio I. Con signos de colangitis y/o hepatitis portal.
- Estadio II. Con fibrosis y hepatitis periportal.
- Estadio III. Incluye fibrosis septal y/o necrosis en sacabocados.
- Estadio IV. Con cirrosis biliar.

Tratamiento médico

Hasta el momento, no existe ningún tratamiento que haya demostrado de forma inequívoca su eficacia, aunque el ácido ursodesoxicólico (AUDC) produce una franca disminución de las cifras de fosfatasa alcalina y en ocasiones, una disminución de la sintomatología¹¹⁻¹⁴. Además del tratamiento médico, en la CEP son necesarios, en muchas ocasiones, tratamientos endoscópico o radiológico. Por último, en las fases finales de la enfermedad, está indicado el trasplante hepático ortotópico (THO), única medida terapéutica asociada a un aumento tanto de la supervivencia como de la calidad de vida¹⁵⁻¹⁸.

Cuidados generales y régimen de vida

Dado que la historia natural de la enfermedad es larga, mientras el paciente está asintomático se debe recomendar la realización de una vida normal, aconsejando la práctica de ejercicio físico moderado. Los baños de sol previenen de forma parcial el desarrollo de osteomalacia asociada con la colestasis crónica. No se debe contraindicar el embarazo en las fases iniciales de la enfermedad. Los anticonceptivos orales pueden inducir o agravar una colestasis preexistente; por este motivo, están contraindicados. Se deben evitar los fármacos hepatotóxicos.

Tratamiento de la colestasis crónica y sus complicaciones

El prurito es una de las manifestaciones más incapacitantes de la CEP. Existen múltiples opciones terapéuticas que se deben emplear de forma secuencial. En primer lugar, cuidado de la piel con emolientes tópicos, uso de ropa de algodón cómoda, baños de agua caliente y antihistamínicos con escasos efectos centrales. Estas medidas son eficaces en un número muy limitado de pacientes, siendo preciso la utilización de resinas secuestradoras de ácidos biliares como la colestiramina. En los pacientes con prurito refractario a las medidas anteriores, se

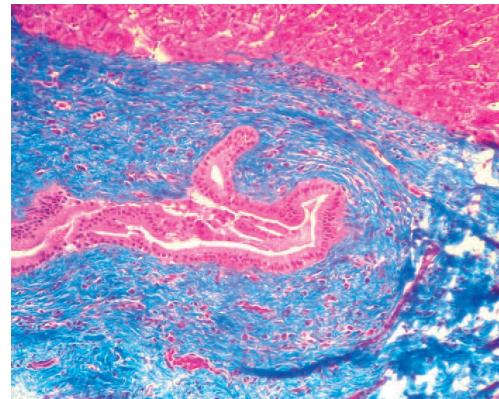


Figura 1. Fibrosis concéntrica en cáscara de cebolla periductal de un conducto interlobulillar.

debe descartar la existencia de una estenosis dominante susceptible de ser solucionada mediante abordaje endoscópico o radiológico; descartada la estenosis, se puede emplear el fenobarbital en dosis de 60 mg/día por la noche y la rifampicina en dosis de 10 mg/kg de peso/día. Otros fármacos que se han utilizado para el tratamiento del prurito refractario incluyen naloxona, metiltestosterona, ondasetrón y luz ultravioleta. El ácido ursodesoxicólico puede disminuir el prurito en un número significativo de enfermos. El prurito refractario al tratamiento médico convencional antes mencionado y en ausencia de una estrechez dominante susceptible de ser corregida mediante un abordaje radiológico, endoscópico o mixto, debe considerarse candidato al THO.

Durante las fases iniciales de la enfermedad no existen alteraciones nutricionales llamativas. En fases avanzadas de la enfermedad con malabsorción grave se recomienda restringir la ingesta de grasas neutras a menos de 40 g/día, y complementar esta ingesta con la administración de triglicéridos de cadena media (20 ml/8 h), que se absorben de forma adecuada a pesar del déficit de sales biliares. El déficit de vitamina A asintomática se detecta en el 50% de los casos. Se aconseja el aporte de 150.000 UI por vía intramuscular una vez al mes. El déficit de vitamina K se observa con frecuencia en los pacientes ictericos y en aquellos que toman colestiramina. Se corrige mediante la administración de 10 mg de vitamina K parenteral una vez por semana (i.m. o i.v.). El déficit de vitamina E rara vez causa síntomas importantes. No obstante, es recomendable la administración de 100-200 mg/día p.o.

Tratamiento médico específico de la colangitis esclerosante primaria

La patogenia de la CEP es desconocida; en consecuencia, no existe un tratamiento específico de esta enfermedad. Ningún fármaco ha

Lectura rápida



La CEP se caracteriza por la formación de estenosis irregulares del sistema ductal, progresando hacia la obliteración biliar y el desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática.

El diagnóstico de la CEP se basa en la conjunción de criterios clínicos, analíticos, colangiográficos e histológicos.

No es infrecuente que la lesión de la CEP sea parcheada, por lo que los errores de muestra en las biopsias hepáticas ciegas son relativamente frecuentes.

La lesión más característica de la CEP, en cáscara de cebolla, se observa en menos del 50% de los casos y, casi de forma exclusiva, en los estadios iniciales de la enfermedad.

El dato aislado de mayor valor diagnóstico lo constituye la obtención de imágenes colangiográficas, ya que además del diagnóstico nos informan acerca de la distribución de la enfermedad y de la potencial existencia de complicaciones locales.

El desarrollo de la colangiografía mediante resonancia magnética y las excelentes sensibilidad y especificidad de esta técnica hacen que sea la exploración indicada en primer lugar para valorar la morfología de la vía biliar.



Lectura rápida

En la actualidad, el papel de la CPRE está restringido a dos indicaciones: *a)* imágenes dudosas en la colangiografía por resonancia, y *b)* actuación terapéutica sobre la vía biliar.

Además del tratamiento médico, en la CEP son necesarios, en muchas ocasiones, tratamientos endoscópico o radiológico. En las fases finales de la enfermedad, está indicado el trasplante hepático ortotópico, única medida terapéutica asociada a un aumento de la supervivencia y de la calidad de vida.

Una parte fundamental del tratamiento médico lo constituye el manejo de las consecuencias de la colestasis crónica, como son el prurito y la malabsorción. En el caso de prurito refractario al tratamiento médico siempre debe descartarse la existencia de una estenosis dominante susceptible de ser solucionada mediante abordaje endoscópico o radiológico.

No existe un tratamiento específico de esta enfermedad. Ningún fármaco ha demostrado de forma definitiva una modificación clara de la historia natural de la enfermedad. Está indicado el uso del AUDC en dosis de 13-15 mg/kg/día que produce una franca disminución de las cifras de fosfatasa alcalina y, en ocasiones, una mejora de la sintomatología.

La utilización de un fármaco distinto del AUDC debe realizarse en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado.

demostrado de forma definitiva una modificación clara de la historia natural de la enfermedad. En la actualidad, el único fármaco que se puede recomendar es el AUDC. Éste actúa a varios niveles: *a)* facilita el aclaramiento hepático de ácidos biliares tóxicos y disminuye la captación ileal de ácidos biliares tóxicos; *b)* estabiliza la membrana del hepatocito expuesto a dosis tóxicas de algunos ácidos biliares como el quenodesoxicólico (efecto citoprotector), y *c)* disminuye la expresión de moléculas del sistema HLA de clase II tanto en los hepatocitos como en las células del epitelio biliar (acción inmunosupresora)¹⁹. La pauta de tratamiento habitual es de 13-15 mg/kg/día. Es esperable una mejora sintomática con alivio tanto del prurito como de la astenia en un plazo relativamente corto; asimismo, disminuyen los valores de fosfatasa alcalina, ganmaglutamiltranspeptidasa y bilirrubina²⁰⁻²⁷. La mejora histológica y colangiográfica es menos llamativa y sólo se consigue a largo plazo, con duraciones del tratamiento superiores al año²⁸⁻³⁰. Sin embargo, el AUDC no ha demostrado una disminución de la mortalidad o de la necesidad de un trasplante hepático, principales objetivos del tratamiento^{27,31,32}. Recientemente se han publicado estudios con dosis altas de AUDC (20-30 mg/kg/día) que muestran resultados prometedores con mejoría analítica e histológica^{33,34}, pero se necesitan trabajos más amplios para confirmar estos hallazgos. El tratamiento con AUDC aumenta las concentraciones de ácido litocólico, que se ha demostrado tóxico en animales de experimentación; el tratamiento combinado de AUDC con fibra dietética hace que la cantidad de ácido litocólico generado por el AUDC sea menor y, en consecuencia, disminuir potencialmente sus efectos secundarios³⁵. El 10% de los pacientes presentan algún efecto secundario, en general leves, autolimitados y bien tolerados. El efecto secundario más frecuente es la diarrea, y pueden aparecer otros como náuseas, vómitos, ocasional elevación de la cifra de transaminasas y discreto aumento del colesterol con disminución similar de las cifras de triglicéridos. En general, los efectos secundarios no obligan a la suspensión del tratamiento y no se deben tomar medidas especiales.

Alternativas al tratamiento con ácidos biliares. Se han utilizado múltiples fármacos (D-penicilamina, colchicina, ubicuitina, tamoxifeno, metotrexato) que no han demostrado en ningún caso modificación de la historia natural de la enfermedad³⁶⁻⁴⁰. Un trabajo publicado sobre la utilidad del FK-506 en el tratamiento de la CEP, sobre 10 pacientes y de corta duración de la terapia (1 año), mostró, a pesar de estas limi-

taciones, unos resultados prometedores, con clara mejoría clínica y analítica (aunque no histológica)⁴¹. Un estudio piloto realizado en 15 pacientes utilizando azatioprina y corticoides asociados al AUDC también ha demostrado buenos resultados con mejorías analítica e histológica⁴². En cualquier caso, la utilización de un fármaco distinto del AUDC debe realizarse en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado de suficiente envergadura para demostrar su eficacia.

Complicaciones sépticas de origen biliar

Cuando éstas aparecen, se debe realizar un adecuado tratamiento antibiótico. Si los pacientes presentan colangitis de repetición, es útil la administración de antibioterapia profiláctica de un modo indefinido. Si a pesar de las medidas anteriores los episodios de colangitis no se controlan o recidivan en un corto plazo de tiempo, es preciso el tratamiento endoscópico, y si éste fracasa, el THO.

Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis biliar

La cirrosis biliar es el estadio final de la CEP, desarrollándose hipertensión portal, descompensación hidrópica, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática. Estas complicaciones deberán tratarse como en cualquier otra causa de cirrosis.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. 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;22:1415-22.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D. Progress in pediatric autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1994;14:282-8.
3. ● 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;38:610-5.
4. Chapman RW. Aetiology and natural history of primary sclerosing cholangitis-a decade of progress? *Gut* 1991;32: 1433-6.
5. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson R, Karani J, Portmann BC, Westaby D, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991;100:1710-7.
6. Escorsell A, Pares A, Rodes J, Solis-Herruzo JA, Miras M, de la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1994;21:787-791.
7. Lundqvist K, Broome U. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without pri-

- mary sclerosing cholangitis: A case control study. *Dis Colon Rectum* 1997;40:451-6.
8. Penna C, Dozois R, Tremaine W, Sandborn W, LaRusso N, Schleck C, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:234-9.
 9. Balan V, LaRusso NF. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:647-69.
 10. Ponsioen CJ, Tytgat GN. Primary sclerosing cholangitis: a clinical review. *Am J Gastroenterol* 1998;93:515-23.
 11. Cirillo NW, Zwas FR. Ursodeoxycholic acid in the treatment of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1447-52.
 12. Harnois DM, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Dig Dis* 1997;15:23-41.
 13. Mitchell SA, Chapman RW. Review article: the management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:33-43.
 14. Van Milligen de Wit AWM, van Deventer SJH, Tytgat GNJ. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: implications for therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 1995;90:893-9.
 15. Harrison J, McMaster P. The role of orthotopic liver transplantation in the management of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1994;20:14S-9S.
 16. Klompmaker IJ, Haagsma EB, Verwer R, Jansen PL, Sloof MJ. Primary sclerosing cholangitis and liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 1996;21:98-102.
 17. Wiesner RH. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: predicting outcomes with natural history models. *Mayo Clin Proc* 1998;73:575-88.
 18. Wiesner RH, Porayko MK, Hay JE, LaRusso NF, Steers JL, Krom RA. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: impact of risk factors on outcome. *Liver Transpl Surg* 1996;2(Supl 1):99-108.
 19. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Theilmann L. Biliary secretion of bile acids and lipids in primary sclerosing cholangitis. Influence of cholestasis and effect of ursodeoxycholic acid treatment. *J Hepatol* 1995;23:283-9.
 20. 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;16:707-14.
 21. Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990;11:120-3.
 22. Hayashi H, Higuchi T, Ichimiya H, Hishida N, Sakamoto N. Asymptomatic primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1990;99:533-5.
 23. O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, Batata AK, Salen G. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology* 1991;14:838-47.
 24. van Hoogstraten HJ, Wolfhagen FH, van de Meergaert PC, Kuiper H, Nix GA, Becx MC, et al. Ursodeoxycholic acid therapy for primary sclerosing cholangitis: results of a 2-year randomized controlled trial to evaluate single versus multiple daily doses. *J Hepatol* 1998;29:417-23.
 25. Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis: A case series. *Ann Intern Med* 1999;131: 943-6.
 - ment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994;106:134-41.
 26. Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis: a 3-year pilot study with a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1994;20:57-64.
 27. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.
 28. Beuers U, Spengler U, Zwiebel FM, Pauletzki J, Fischer S, Paumgartner G. Effect of ursodeoxycholic acid on the kinetics of the major hydrophobic bile acids in health and in chronic cholestatic liver disease. *Hepatology* 1992;15:603-8.
 29. Lebovics E, Salama M, Elhosseiny A, Rosenthal WS. Resolution of radiographic abnormalities with ursodeoxycholic acid therapy of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1992;102:2143-7.
 30. Springer DJ, Gaing AA, Siegel JH. Radiologic regression of primary sclerosing cholangitis following combination therapy with an endoprosthesis and ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 1993;11:1957-9.
 31. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.
 32. De Maria N, Colantoni A, Rosenblom E, Van Thiel DH. Ursodeoxycholic acid does not improve the clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1472-9.
 33. Mitchell SA, Bansl DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol* 2001;121:900-7.
 34. Harnois DM, Angulo P, Jorgenson RA, Larusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:15558-62.
 35. Sauter G, Beuers U, Paumgartner G. Effect of dietary fiber on serum bile acids in patients with chronic cholestatic liver disease under ursodeoxycholic acid therapy. *Digestion* 1995;56:523-7.
 36. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL, Beaver SJ, Zinsmeister AR. Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1988;95:1036.
 37. Olsson R, Broome U, Danielsson A, Hagerstrand I, Jarnerot G, Loof L. Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108: 1199-203.
 38. Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994;106:494-9.
 39. Ciecko-Michalska I, Bogdal J, Turowski G. Primary sclerosing cholangitis in ubiquitin treatment -A report of 3 cases. *Med Sci Monit* 1998;3:238-41.
 40. Scapa E, Orda R. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and tamoxifen. *Int Hepatol Commun* 1996;4:149-52.
 41. Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, Irish W, McMichael J. Tacrolimus (FK 506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: Results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:455-9.
 42. Schramm C, Schirmacher P, Helmreich-Becker I, Gerken G, zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Combined Therapy with Azathioprine, Prednisolone, and Ursodiol in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis A Case Series. *Ann Intern Med* 1999;131: 943-6.

Bibliografía recomendada

Escorsell A, Pares A, Rodes J, Solis-Herruzo JA, Miras M, de la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1994;21:787-91.

Estudio epidemiológico realizado en España, que analiza un período de 5 años (1984-1988). La CEP se presenta en un 60,5% en varones con una edad media de 42,3 años (intervalo: 12-75 años). Un 44,2% de los casos se asocia a colitis ulcerosa. La prevalencia calculada en 1988 se sitúa en 2,24 casos/1.000.000 de habitantes, con una incidencia de 0,68 casos/1.000.000 de habitantes/año.

Textor HJ, Flacke S, Pauleit D, Keller E, Neubrand M, Terjung B, et al. Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with respiratory triggering in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis: comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Endoscopy* 2002;34:984-90.

Estudio en 150 pacientes que encuentra una sensibilidad de la colangiografía por resonancia similar a la CPRE en la detección de hallazgos sugestivos de CEP.

Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use ravisitec. *Hepatology* 2002;36:525-31.

Revisión de los mecanismos de acción del AUDC y sus aplicaciones terapéuticas.

Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.

Estudio aleatorizado en 105 pacientes diagnosticados de CEP que compara AUDC con placebo en un seguimiento medio de 2,2 años. Se comprueba una mejoría analítica en los pacientes del grupo tratado con AUDC, pero no se modifica la historia natural de la enfermedad.

Schramm C, Schirmacher P, Helmreich-Becker I, Gerken G, zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Combined Therapy with Azathioprine, Prednisolone, and Ursodiol in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis A Case Series. *Ann Intern Med* 1999;131:943-6.

Estudio piloto en 15 pacientes con CEP que utiliza tratamiento combinado con AUDC, corticoides y azatioprina, con un seguimiento medio de 41 meses. Muestra mejoría clínica, analítica e histológica. Se precisan estudios aleatorizados.