

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

A Parés

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad crónica del hígado de etiología desconocida, caracterizada por la inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, que da lugar a un cuadro de colestasis crónica y finalmente una cirrosis hepática. Las principales manifestaciones clínicas son prurito, ictericia, presencia de xantomas y xantelasmas y consecuencias de la malabsorción intestinal, tales como deficiencias vitamínicas y osteoporosis.

La enfermedad suele afectar a mujeres entre los 40 y los 60 años. Aunque se han referido casos dentro de la misma familia no hay evidencias epidemiológicas de que la enfermedad sea hereditaria ni que afecte a determinados grupos étnicos o sociales.

Las lesiones histológicas se han dividido en cuatro estadios, desde el inicial caracterizado por la lesión biliar florida, hasta la fase final de cirrosis plenamente establecida.

La patogenia de la CBP es desconocida. Sin embargo, la presencia de autoanticuerpos, la frecuente asociación con enfermedades autoinmunes, la contribución de los linfocitos T en la lesión de los conductillos biliares, y numerosas alteraciones de la inmunoregulación, sugieren que se trata de una enfermedad de naturaleza autoinmune.

Las forma de presentación de la enfermedad es variable. Algunos pacientes se diagnostican de forma casual tras una exploración rutinaria que demuestra una hepatomegalia o un aumento de la fosfatasa alcalina (formas asintomáticas). Otras veces la enfermedad comienza de forma insidiosa como otras enfermedades hepáticas crónicas. Raras veces se manifiesta durante el embarazo o con la toma de anticonceptivos hormonales. La forma de presentación más frecuente se caracteriza por prurito como primer síntoma, seguido meses o años más tarde por ictericia. Estas manifestaciones clínicas pueden permanecer sin cambios durante mucho tiempo hasta que se manifiesta un cuadro clínico completo de colestasis crónica.

La anomalía bioquímica más frecuente de la CBP es el aumento de la actividad fosfatasa alcalina en el suero. Otros marcadores bioquímicos de colestasis, tales como la 5'-nucleotidasa y la gammaglutamiltransferasa también están elevadas. En el momento del diagnóstico la bilirrubinemia suele estar dentro de los valores normales, pero aumenta a medida que progresa la enfermedad. También hay un aumento de sales biliares y coleste-

rol. Las transaminasas están ligeramente elevadas. La concentración sérica de albúmina y la tasa de protrombina suelen ser normales en las fases iniciales, y sólo se deterioran con la progresión de la enfermedad. Se observa también un aumento de la velocidad de sedimentación globular, una anemia normocroma normocítica, y una hipergammaglobulinemia. En la mayoría de los casos esta hipergammaglobulinemia es debida a un notable aumento de la fracción IgM. La IgG también suele estar elevada, pero los niveles de IgA suelen ser normales.

En más del 90% de los pacientes con CBP se detectan anticuerpos antimitocondriales (AMA), los cuales son un marcador esencial de la enfermedad. Los AMA son anticuerpos inespecíficos de órgano que reaccionan frente a componentes lipoproteicos de la membrana interna de la mitocondria. Hasta la actualidad se han descrito 9 tipos de AMA, los cuales se asocian a diferentes enfermedades. Los pacientes con CBP tienen varios subtipos de AMA: M2, M4, M8 y M9. El más frecuente es el M2.

TRATAMIENTO

Se basa en prevenir o aliviar los síntomas y las consecuencias de la colestasis crónica, y también en corregir el daño de los conductos biliares mediante fármacos que actúan específicamente a este nivel.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

No es necesario seguir ninguna medida dietética específica mientras el paciente está bien nutrido. Se aconseja la exposición solar y tomar como mínimo medio litro diario de leche o bien otros productos lácteos para contrarrestar la malabsorción intestinal de calcio.

Tratamiento del prurito. Se han utilizado muchos tratamientos con resultados muy diversos y poco consistentes, si bien la administración de colestiramina o colestipol, y de fenobarbital son los mejor conocidos. La colestiramina es una resina de intercambio iónico que liga las sales biliares y otras substancias en la luz intestinal, bloqueando su absorción. Se suele prescribir a una dosis inicial de 4 g/día, para aumentarla según la eficacia hasta 16 g/día. El fármaco suele ser efectivo a partir del tercer día del inicio del tratamiento. Se recomienda un intervalo de al menos 4 horas entre la ingesta de colestiramina y de cualquier otro fármaco que también pueda ser captado por la resina, especialmente ácido ursodesoxicólico y anticonceptivos hormonales. La colestiramina tiene mal sabor y frecuentemente produce estreñimiento. 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 se ha usado debido a su acción colerética e inductora enzimática. Este fármaco también es eficaz, aunque de forma muy varia-

ble en los pacientes con CBP. La dosis inicial es de 3 mg/kg durante los primeros cuatro días para luego pasar a una dosis única de 60-120 mg/d inmediatamente antes de ir a dormir.

La rifampicina es un antibiótico con propiedades de inducción enzimática, que se identificó de forma fortuita como un agente antiprurítico en los pacientes con colestasis. Es mucho más eficaz que el fenobarbital en los pacientes con CBP y puede administrarse durante períodos prolongados a dosis de 10 mg/kg/d. Sin embargo existe un riesgo potencial de hepatotoxicidad por lo cual se recomienda la determinación periódica de las transaminasas. La rifampicina, además de aliviar el prurito también produce una notable reducción de la colestasis, especialmente de los niveles de fosfatasa alcalina y de gammaglutamiltransferasa.

Como antipruríticos también se han utilizado otros fármacos como antagonistas opioides, propofol, y S-adenosilmetionina. Un estudio demostró que la administración endovenosa de naloxona se acompañaba de una notable disminución del prurito. Debido a que la forma de administración endovenosa dificultaba el tratamiento prolongado, también se ha probado el nalmefene por vía oral. Este fármaco fue eficaz para el tratamiento del prurito pero se ha asociado a síntomas de privación en algunos pacientes. Un reciente estudio aleatorizado ha referido resultados satisfactorios en la mitad de los pacientes tratados con 50 mg de naltrexona.

Se han ensayado otros procedimientos como fototerapia con rayos ultravioleta y plasmáferesis, así como multitud de otros fármacos para tratar los casos de prurito rebelde. Ninguna de ellos se ha ensayado de una manera consistente por lo cual es difícil conocer su eficacia. Cuando el prurito no puede controlarse con ninguno de los procedimientos señalados la única solución es el trasplante hepático.

Tratamiento de la malabsorción. Como consecuencia de la malabsorción intestinal algunos pacientes con CBP, particularmente aquellos con una colestasis más intensa y prolongada, pueden manifestar deficiencias de vitaminas liposolubles. En estos casos se aconseja prescribir 266 µg de 25 hidroxicolecalciferol cada una o dos semanas. También deben prescribirse suplementos de calcio, tales como 3 g/d de gluconato cálcico, que representa 1500 mg de calcio elemento. Se recomienda la administración de 50000 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. Se aconseja suplementar con 200 mg/d de vitamina E. Cuando hay una notable desnutrición se pueden recomendar triglicéridos de cadena media.

Tratamiento y profilaxis de la osteoporosis. La administración de suplementos de calcio y de vitamina D a las dosis indicadas anteriormente no siempre impide el desarrollo de osteoporosis en la CBP. Por otra parte, y teniendo en cuenta que la osteoporosis de la CBP es debida fundamental-

mente a un trastorno de la función osteoblástica, se ha propuesto la administración de fluoruro sódico (50 mg/d) con buenos resultados, en el sentido que la administración de este agente impide la pérdida de masa ósea. Los bifosfonatos, sin embargo, son todavía más eficaces para prevenir la pérdida de masa ósea en los pacientes con CBP. Un estudio reciente ha demostrado que la administración cíclica de etidronato (400 mg/d durante dos semanas) en períodos de tres meses durante dos años, previene la pérdida de masa ósea tanto a nivel lumbar como femoral en los pacientes con CBP, sin efectos secundarios. Otro bifosfonato más potente como el alendronato todavía parece ser más eficaz tal como se ha observado tras un año de tratamiento. La eficacia de otros fármacos antiresorptivos como la calcitonina son menos claros. El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) también puede tener un lugar para prevenir la osteoporosis de la CBP.

Cuando hay fractura vertebral se produce un intenso dolor que requiere tratamiento. Generalmente el dolor se resuelve con reposo, colocación de un corsé no rígido y analgesia que se puede conseguir con paracetamol más codeína (3 comp al día) o tramadol (100-150 mg/día) por vía oral. Si el dolor no cede con estas medidas, o bien es muy intenso, deben utilizarse medidas analgésicas más enérgicas, como los opiáceos. También puede ensayarse la administración de calcitonina por su acción analgésica. Se administra por vía nasal, en forma de aerosol, a una dosis inicial de 200 ui/día durante tres semanas, para luego disminuir la dosis a 100 ui/día, hasta que desaparezca la clínica.

Tratamiento de la hiperlipidemia. No hay una terapéutica realmente eficaz para tratar esta complicación, aunque en casos de intenso dolor neurítico secundario a la infiltración xantomatosa de las vainas nerviosas se ha recomendado la plasmáferesis.

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

En la CBP se han ensayado diferentes tratamientos específicos. Estos tratamientos pueden dividirse en dos categorías: los fármacos inmunomoduladores, tales como los corticosteroides, la azatioprina, la ciclosporina y el metotrexato, y otros fármacos que además de su acción antiinflamatoria tienen propiedades antifibrogénicas como la D-penicilamina y la colchicina. La otra categoría incluye únicamente al ácido ursodesoxicólico (AUDC), cuyos efectos beneficiosos parecen derivarse de la capacidad para disminuir los ácidos biliares tóxicos. En la actualidad se han abandonado la azatioprina, ciclosporina, metotrexate, D-penicilamina y colchicina, ya sea por su falta de eficacia o por sus efectos secundarios.

Corticosteroides. La administración de corticosteroides tiene claros efectos favorables sobre variables clínicas y bioquímicas en los pacientes con CBP, tal como se demostró inicialmente en los años cincuenta, y posteriormente en un estudio controlado. El principal problema de la administración de corticosteroides es el desarrollo de osteopenia. Es necesario por

tanto una mayor información sobre la potencial utilidad de corticosteroides sintéticos de segunda generación tales como la budesonida, que tiene 15 veces más afinidad por el receptor que la prednisona y supuestamente menos efectos nocivos sobre el hueso. Datos muy recientes indican, no obstante, que la combinación de budesonida y AUCD es más eficaz que el AUCD solo, en los pacientes con CBP. Sin embargo estos resultados son todavía poco consistentes como se ha demostrado en otro estudio, por lo cual se precisan nuevos ensayos que incluyan un mayor número de pacientes.

Ácido ursodesoxicólico. La administración de ácido ursodesoxicólico (AUCD) se acompaña de un aumento del contenido intrahepático de ácidos biliares hidrofílicos, y de una consiguiente disminución del contenido de los hidrofóbicos, que son los que ejercen el efecto tóxico. Además de esta acción principal, también se ha señalado que el AUCD tiene otros mecanismos de acción adicionales, tales como: inhibir la absorción intestinal de ácidos biliares endógenos; producir una coleresis rica en bicarbonato; tener un efecto hepatoprotector al estabilizar la membrana celular; inhibir la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase I en los hepatocitos, reduciendo la citotoxicidad mediada por linfocitos T; y además puede tener otros efectos inmunomoduladores.

El primer estudio piloto publicado en 1987 demostró que el AUCD, además de disminuir el prurito, producía una notable reducción de los niveles de fosfatasa alcalina y de transaminasas, con pocos efectos adversos. Estos resultados determinaron el comienzo de ensayos clínicos controlados. Todos ellos han demostrado que el AUCD es un agente seguro y bien tolerado, y han demostrado un claro efecto favorable sobre las variables bioquímicas. El resultado de un estudio multicéntrico confirmó la eficacia del AUCD (13-15 mg/d) en comparación a placebo en pacientes con CBP. En este estudio se observó un descenso significativo de la bilirrubinemia, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa, colesterol y concentración de IgM. Además los pacientes tratados con AUCD también mejoraron el daño histológico. En otro estudio complementario, en el cual todos los pacientes que habían recibido placebo durante dos años recibieron AUCD los siguientes dos años, mostró que la probabilidad de tener criterios para trasplante hepático o la mortalidad fue significativamente menor en los pacientes tratados inicialmente con AUCD. El tratamiento con AUCD fue ineficaz en aquellos pacientes con niveles elevados de bilirrubina y ácidos biliares, con hipoalbuminemia, y en aquellos que tenían hepatomegalia o esplenomegalia.

Los datos originales del estudio multicéntrico francés, el canadiense y el de la clínica Mayo se combinaron para un análisis conjunto, que incluye los datos de 548 pacientes, y demuestra que el tratamiento con AUCD se asocia con un aumento significativo de la supervivencia después de 4 años de tratamiento. Por otra parte recientemente se ha publicado un estudio controlado aleatorizado y multicéntrico en pacientes con CBP procedentes de hospitales españoles. En este estudio que incluyó 192 pacientes

seguidos durante una mediana de 3.4 años, no se observó una mejoría en la supervivencia, aunque la administración de AUCD se asoció con una notable mejoría de los índices de colestasis y de citolisis, así como del daño hepático evaluado en la biopsia hepática. En este sentido, y a pesar de que el daño histológico inicial y la duración entre las dos biopsias fue similar en los pacientes que recibieron AUCD y los que recibieron placebo, se observaron claras diferencias en la biopsia post-tratamiento. El estadio histológico y la necrosis paracelular periférica fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron AUCD. Asimismo la inflamación portal y la necrosis lobulillar disminuyó en los pacientes que recibieron AUCD. La ductopenia también fue más notable en el grupo que recibió placebo. Al final del seguimiento el porcentaje de pacientes en estadios avanzados fue claramente inferior en los pacientes tratados con AUCD (10%) que en los pacientes que recibieron placebo (42%). A pesar de estos esperanzadores resultados, otros estudios han señalado la progresión de la lesión en los pacientes tratados con AUCD. Por lo tanto en el futuro es necesario definir las características de los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento con AUCD. A partir de los datos disponibles parece que los mejores resultados pueden conseguirse en los pacientes en quienes la enfermedad todavía está poco evolucionada y que por tanto tienen mayor probabilidad de regresión. También los pacientes asintomáticos pueden beneficiarse de este tratamiento ya que la administración prolongada de AUCD se tolera bien y no se acompaña de efectos indeseables. Se puede prescribir a una dosis entre 13-15 mg/kg día, con la excepción de los pacientes con enfermedad avanzada quienes son candidatos para trasplante hepático, ya que en estos pacientes los resultados con AUCD son menos claros.

A pesar de la falta de efectos del AUCD sobre la supervivencia, los claros beneficios sobre la clínica, la bioquímica, y especialmente la prevención de la progresión histológica son razones suficientes para la utilización del AUCD como terapéutica estándar en la CBP.

También se han publicado ensayos con poco pacientes que han evaluado la combinación de AUCD con metotrexato, colchicina o prednisona. Ninguno ha mostrado mayor eficacia que el AUCD solo, aunque el tamaño de la muestra de estos estudios es muy pequeño para poder evaluar adecuadamente la eficacia de la combinación.

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 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 portal. El procedimiento es seguro y eficaz en los casos con enfermedad avanzada, cuando hay una desnutrición intratable o en los casos con prurito pertinaz o osteoporosis, o bien cuando se llega a niveles de bilirrubina superior a 6 mg/dl. Otros factores que deben tenerse en cuenta para

el trasplante son la presencia de ascitis refractaria, 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 de reincorporan a sus actividades profesionales y sociales. Tras el trasplante, los pacientes mejoraran rápidamente los síntomas y complicaciones de la enfermedad, tales como el prurito, ictericia, encefalopatía y varices esofágicas. 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 corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores. 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 trasplantado. Esto ocurre en raras ocasiones, y entonces la enfermedad progresa muy lentamente.

RESUMEN

- **Tratamiento específico** : Acido ursodesoxicólico 13 – 15 mg/kg//dia

- **Tratamiento de las complicaciones:**

Prurito : 1ª línea colestiramina 4 – 16 g/dia o colestipol 15-30 g/dia
2ª línea rifampicina 19 mg/Kg/dia
en fase de ensayo naltrexona

Malabsorción : 25-hidroxicoalciferol 266 ug/1 o 2 semanas
vitamina A 50.000 U/15 dias
vitamina K 10 mg/semana

Osteopenia : etidronato sódico 400 mg/d durante 2 semanas en
ciclos de 3 meses o alendronato sódico 10 mg/dia

- **Trasplante hepático:** si bilirrubina > 6 mg/dl o signos de hipertensión portal (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva), o desarrollo de carcinoma hepatocelular.

BIBLIOGRAFÍA

Bachs L, Parés A, Elena M, et al. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet* 1989, 1: 574- 576.

Bachs L, Parés A, Elena M, et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992, 102: 2077- 2080.

Guañabens N, Parés A, del Rio L, et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992, 15:345-349.

Guañabens N, Pares A, Monegal A, et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997;113:219-224.

Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1053-1060.

Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-890.

Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1997;335: 1570-1580.

Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-925.

Parés A. Management of primary biliary cirrhosis: Osteoporosis. En *Primary Biliary Cirrhosis*. Lindor K, Poupon R, Heathcote J (eds). 1998; pp 92-101.

Parés A, Caballería L, Rodés J, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Results of a double blind randomized trial. *J Hepatol* 2000; 32:561-566.

Rodés J, Parés A. Treatment of pruritus in chronic cholestasis. En *Cholestasis*. Gentilini P et al (eds) *Excerpta Medica*, Elsevier Science BV (Amsterdam) 1994; pp:267-272.