



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## GUÍAS Y CONSENSOS

### Abordaje del paciente con colestasis y síndrome ictérico. Posicionamiento científico conjunto AMH, AMG, AMEG



R. Contreras-Omaña<sup>a,\*</sup>, J.A. Velarde-Ruiz Velasco<sup>b</sup>, G.E. Castro-Narro<sup>c</sup>, O. Trujillo-Benavides<sup>d</sup>, F. Zamarripa-Dorsey<sup>e</sup>, A.A. Reyes-Dorantes<sup>f</sup>, L. Muñoz-Espinosa<sup>g</sup>, I. Aiza-Haddad<sup>h</sup>, M. Castillo-Barradas<sup>i</sup>, E. Cerda-Reyes<sup>j</sup>, L.E. Cisneros-Garza<sup>k</sup>, J. Flores-Calderón<sup>l</sup>, E.S. García-Jiménez<sup>b</sup>, M.F. Higuera-de-la-Tijera<sup>m</sup>, M.A. Lira-Pedrin<sup>n</sup>, E. Marquez-Guillén<sup>e</sup>, C. Moctezuma-Velázquez<sup>e</sup>, R. Moreno-Alcántar<sup>o</sup>, S.G. Noyola-Cedillo<sup>p</sup>, J.L. Pérez-Hernández<sup>q</sup>, M.V. Ramos-Gómez<sup>r</sup>, J.M. Remes-Troche<sup>s</sup>, M.T. Rizo-Robles<sup>t</sup> y H. Rodríguez-Hernández<sup>u</sup>

<sup>a</sup> Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas (CEIHE), Pachuca, Hidalgo, México

<sup>b</sup> Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde», Guadalajara, Jalisco, México

<sup>c</sup> Departamento de Gastroenterología, INCMNSZ, Ciudad de México, México

<sup>d</sup> HGZ 42 IMSS Puerto Vallarta, Jalisco, México

<sup>e</sup> Hospital Español, Ciudad de México, México

<sup>f</sup> Hospital San Ángel Inn Chapultepec, Ciudad de México, México

<sup>g</sup> Centro de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario «Dr. José E. González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>h</sup> Clínica de Enfermedades Hepáticas, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México, México

<sup>i</sup> Hospital de Especialidades CMN La Raza, IMSS Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México, México

<sup>j</sup> Hospital Central Militar, Ciudad de México, México

<sup>k</sup> Hospital San José Tec Salud, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>l</sup> Servicio de Gastropediatria, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI IMSS, Ciudad de México, México

<sup>m</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Ciudad de México, México

<sup>n</sup> Hospital Centro Médico del Prado, Tijuana, Baja California, México

<sup>o</sup> Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

<sup>p</sup> Centro Médico del Noreste, Clínica 25 IMSS, Monterrey, Nuevo León. Hospital Ángeles Torreón, Coahuila

<sup>q</sup> Hospital Central Sur de Alta Especialidad Petróleos Mexicanos, Ciudad de México

<sup>r</sup> Servicio de Gastroenterología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE Ciudad de México, México

<sup>s</sup> Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

<sup>t</sup> UMAE Hospital de Especialidades CMN La Raza IMSS, Ciudad de México, México

<sup>u</sup> Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México

\* Autor para correspondencia. Paseo del Álamo 201 Fraccionamiento Álamo Rústico Mineral de la Reforma, Hidalgo. C.P. 42184, México, Teléfono 7711139603.

Correo electrónico: [rulofofo@gmail.com](mailto:rulofofo@gmail.com) (R. Contreras-Omaña).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.04.006>

0375-0906/© 2021 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Disponible en Internet el 12 de noviembre de 2021

**PALABRAS CLAVE**

Colestasis;  
Ictericia;  
Hígado;  
Bilis;  
Ácido ursodeoxicólico

**Resumen** El término colestasis se refiere a la retención de ácidos biliares ya sea dentro del hepatocito o en los ductos biliares de cualquier calibre. Por laboratorio, se define por la elevación de fosfatasa alcalina arriba de 1.67 veces su valor normal. Las enfermedades colestásicas pueden asociarse a un proceso inflamatorio de la glándula hepática que provoca destrucción de los hepatocitos (hepatitis), a ictericia (coloración amarillenta de piel y mucosas asociada a elevación en niveles séricos de bilirrubinas) o ambas, aunque estos tres conceptos no deben considerarse sinónimos. Los padecimientos colestásicos pueden clasificarse como intra o extrahepáticos dependiendo de su etiología, y esto es importante para elegir los estudios diagnósticos adecuados y la terapéutica indicada en cada uno de los casos. Una historia clínica completa, aunada a exploración física exhaustiva y estudios iniciales básicos como el ultrasonido hepático y las pruebas de funcionamiento del hígado, pueden ayudar al clínico a decidir el camino a seguir al enfrentarse al paciente con colestasis. La Asociación Mexicana de Hepatología, la Asociación Mexicana de Gastroenterología y la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal decidieron trabajar en el primer posicionamiento científico mexicano sobre este tema.

© 2021 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Cholestasis;  
Jaundice;  
Liver;  
Bile;  
Ursodeoxycholic acid

**Approach to the patient with cholestasis and jaundice syndrome. Joint AMH, AMG, and AMEG scientific position statement**

**Abstract** The term cholestasis refers to bile acid retention, whether within the hepatocyte or in the bile ducts of any caliber. Biochemically, it is defined by a level of alkaline phosphatase that is 1.67-times higher than the upper limit of normal. Cholestatic diseases can be associated with an inflammatory process of the liver that destroys hepatocytes (hepatitis), with jaundice (yellowing of the skin and mucus membranes, associated with elevated serum bilirubin levels), or with both, albeit the three concepts should not be considered synonymous. Cholestatic diseases can be classified as intrahepatic or extrahepatic, depending on their etiology. Knowing the cause of the condition is important for choosing the adequate diagnostic studies and appropriate treatment in each case. A complete medical history, together with a thorough physical examination and basic initial studies, such as liver ultrasound and liver function tests, aid the clinician in deciding which path to follow, when managing the patient with cholestasis. In a joint effort, the *Asociación Mexicana de Hepatología* (AMH), the *Asociación Mexicana de Gastroenterología* (AMG) and the *Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal* (AMEG) developed the first Mexican scientific position statement on said theme.

© 2021 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Asociación Mexicana de Gastroenterología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La colestasis es una disminución de la formación del flujo biliar al nivel del hepatocito o del colangiocito. Desde el punto de vista clínico se manifiesta con fatiga, prurito y, en su forma más evidente, con ictericia; por laboratorio se define como una elevación de fosfatasa alcalina (FA) mayor a 1.67 veces su valor normal. Las causas de la enfermedad colestásica son múltiples, por lo que un adecuado diagnóstico es trascendental para establecer la conducta terapéutica apropiada.

Por tal motivo, la Asociación Mexicana de Hepatología (AMH), la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) y la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal (AMEG) convocaron a un grupo multidisciplinario de 24 especialistas con el fin de revisar y discutir la evidencia científica sobre el abordaje y diagnóstico del paciente con colestasis y síndrome icterico. El objetivo de esta revisión fue generar una opinión técnica que sirva como marco de referencia para guiar el diagnóstico y el tratamiento del paciente con colestasis y síndrome icterico.

## Métodos

Se llevó a cabo la redacción de un posicionamiento científico basado en una extensa revisión de la literatura, aunada a las recomendaciones de expertos, para lo cual se nombraron tres coordinadores del grupo (Velarde Ruiz Velasco, Rizo Robles y Trujillo Benavides), quienes realizaron una revisión de la bibliografía utilizando como criterios de búsqueda las palabras «colestasis», «hepatitis», «ictericia», «síndrome icterico», «hiperbilirrubinemia», «fosfatasa alcalina», «obstrucción biliar», así como los términos equivalentes en inglés. La búsqueda se realizó en PubMed y EMBASE consultando las publicaciones desde enero de 1990 hasta junio de 2019. Se incluyeron todos los textos en inglés y en español. Se dio preferencia a los consensos, guías, revisiones sistemáticas y metaanálisis, pero no se limitó a este tipo de artículos. También se realizaron búsquedas electrónicas y manuales complementarias en todas las publicaciones que los coordinadores consideraron relevantes hasta julio del 2018. Toda la bibliografía se puso a disposición del grupo de trabajo para que pudieran consultarla en cualquier momento a lo largo de todo el proceso. La decisión de redactar un posicionamiento se tomó debido a la falta de estudios prospectivos y de evidencia experimental que permitieran emitir una guía.

Después de realizar la revisión, se elaboraron preguntas sobre diferentes tópicos que fueron discutidas y contestadas en una reunión presencial que se llevó a cabo en San Miguel de Allende, Guanajuato, México, del 26 al 27 de julio de 2019. A continuación se presenta el resultado de dicha revisión a manera de revisión narrativa.

### ¿Cómo se definen colestasis, hepatitis e ictericia?

La colestasis es una disminución de la formación o del flujo biliar al nivel del hepatocito o del colangiocito<sup>1</sup>. Puede resultar de: 1) defectos en la secreción hepatocelular y/o colangiocelular, y 2) obstrucción de conductos biliares por lesiones ductales, litos o tumores, pero también puede estar relacionado con mecanismos mixtos en condiciones como la colangitis biliar primaria (CBP) o la colangitis esclerosante primaria (CEP). Sus principales manifestaciones clínicas son fatiga, prurito e ictericia, y se caracteriza por elevación de la FA mayor a 1.67 veces su valor normal, así como de gama glutamil transpeptidasa (GGT). Puede clasificarse por su origen (intrahepática o extrahepática) o por su duración (aguda: menor a 6 meses; crónica: mayor a ese tiempo)<sup>2</sup>.

La ictericia es una manifestación clínica de las enfermedades hepáticas y de las vías biliares que consiste en la pigmentación amarilla de la piel, de las mucosas y de los líquidos orgánicos debido a la elevación de las bilirrubinas en sangre. Para que se presente debe haber una elevación de bilirrubina total mayor de 2.5 mg/dl.

La hepatitis es un proceso inflamatorio del hígado que se caracteriza por elevación de aminotransferasas (transaminasas). La afección puede remitir espontáneamente o evolucionar hacia una fibrosis (cicatrización), una cirrosis o un cáncer de hígado. Los virus de la hepatitis son la causa más frecuente, aunque también pueden deberse a otras infecciones, sustancias tóxicas (p.ej., alcohol o determinadas drogas) o enfermedades autoinmunitarias. Es

importante recordar que la elevación de bilirrubinas no determina por sí sola el diagnóstico de hepatitis, y muchas hepatitis no elevan bilirrubinas<sup>2</sup>.

### ¿Cómo se aborda al paciente con colestasis extrahepática?

La colestasis extrahepática es la causada por una obstrucción del árbol biliar extrahepático<sup>3</sup>. Entre sus causas principales se pueden incluir coledocolitiasis, estenosis del árbol biliar, tumores (colangiocarcinoma, carcinoma de cabeza de páncreas, ampuloma, etc.) y otras causas menos comunes, como parasitosis o patologías autoinmunes. Las imágenes radiológicas y la visión endoscópica directa juegan un papel central en la evaluación etiológica de la colestasis extrahepática, y también son de utilidad para determinar las estrategias de tratamiento<sup>4</sup>. Los estudios de imagen empleados para el diagnóstico incluyen al ultrasonido transabdominal (que es el estudio radiológico inicial de elección, aunque es operador-dependiente), la colangiografía por tomografía computada (TC) (con sensibilidad > 95% para coledocolitiasis y neoplasias, aunque con importante exposición a radiación), y la colangio-resonancia magnética (RM) (con > 94% de sensibilidad y > 96% de especificidad para patología biliar y litiasis sin ameritar exposición a radiación, aunque de mayor coste y menor disponibilidad, y sin contar con capacidad terapéutica)<sup>5</sup>.

En cuanto al papel de la endoscopia, el procedimiento con capacidades diagnósticas y terapéuticas para resolver la mayoría de las causas de obstrucción biliar es la colangiopancreatografía endoscópica (CPE). Es un procedimiento combinado endoscópico y radiológico mediante el cual se pueden extraer litos, colocar endoprótesis plásticas o metálicas autoexpandibles, o permitir el paso de un colangioscopio para valorar estenosis, dilatarlas, o realizar litotripsia intraductal<sup>6</sup>.

El ultrasonido endoscópico (USE) es un procedimiento que utiliza un instrumento con visión endoscópica y un transductor de ultrasonido en la punta que permite definir la anatomía biliar y pancreática, ver el parénquima hepático y pancreático y puede detectar coledocolitiasis, microlitiasis y lesiones pancreáticas. El USE como modalidad inicial es más rentable para pacientes con una probabilidad estimada de cálculos del conducto biliar común menor al 61%. El USE ha demostrado ser superior a la TC, la RM o la ultrasonografía transabdominal para la estadificación de tumores, así como permitir la determinación de su resecabilidad endoscópica<sup>7</sup>.

La colangioscopia es el procedimiento endoscópico que emplea un endoscopio delgado que se introduce por el canal de trabajo de un duodenoscopio y hasta el interior de las vías biliares, pudiendo ser manejados ambos instrumentos por un solo operador. Permite la observación de la mucosa intraductal, las características de las lesiones y la valoración de estenosis de la vía biliar de etiología indeterminada. También permite la realización de litotripsia, ya sea electrohidráulica o con láser en casos de cálculos muy grandes dentro de la vía biliar<sup>8,9</sup>.

## ¿Cómo se aborda al paciente con colestasis intrahepática?

El primer paso en el diagnóstico de la colestasis intrahepática es la apropiada interpretación de las pruebas bioquímicas<sup>10,11</sup>.

La lesión hepatocelular se caracteriza predominantemente por elevación de aminotransferasas, en donde elevaciones de más de 10 veces por sobre el límite superior normal (LSN) sugieren lesión aguda o severa; por ejemplo, por fármacos, hepatitis viral aguda, isquemia<sup>12-14</sup>. La colestasis suele elevar predominantemente la FA (> 1.5 sobre el LSN); sin embargo, la FA no es específica y puede elevarse en enfermedad ósea, intestinal o durante el embarazo (placenta). En colestasis la relación alanina aminotransferasa (ALT)/FA generalmente es < 2<sup>15,16</sup>. La elevación concomitante de GGT (> 3 veces sobre el LSN) y FA apoya el diagnóstico de colestasis, aunque la elevación aislada de GGT es poco específica de colestasis y puede deberse al consumo de alcohol o de medicamentos<sup>14</sup>. La elevación aislada de FA puede ocurrir en enfermedades infrecuentes, como la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFF) tipos 1 y 2<sup>17</sup>.

Las bilirrubinas pueden elevarse tanto en lesión hepatocelular como en colestasis. El predominio de bilirrubina conjugada o directa suele indicar lesión hepatocelular o colestásica, mientras que el predominio de bilirrubina no conjugada o indirecta puede presentarse en el síndrome de Gilbert (5% de la población general) o puede deberse a hemólisis o lesión aguda del músculo esquelético<sup>18</sup>.

La hipoalbuminemia suele indicar enfermedad hepática avanzada; sin embargo, tampoco es específica y puede alterarse en enfermedad crónica renal, embarazo, inflamación, malnutrición y enfermedades intestinales perdedoras de proteínas, entre otras<sup>14</sup>.

Entre las causas de colestasis intrahepática pueden estar hepatitis virales o tóxicas, isquemia hepática, sepsis, diseminación tumoral, daño inducido por fármacos o herbolaria, y patologías autoinmunes como la CBP, la CEP, la hepatitis autoinmune (HAI) o la enfermedad por IgG4<sup>19-26</sup>.

En el caso del *daño idiosincrático inducido por fármacos* se llega al diagnóstico por exclusión; la presentación clínica es variable, hay pocos datos disponibles con respecto a factores de riesgo y pruebas diagnósticas para establecerlo<sup>27</sup>.

Se puede diferenciar lesión hepatocelular del daño colestásico calculando el índice R, que utiliza niveles de FA y ALT y se define como  $[ALT \text{ del paciente} / LSN \text{ de ALT}] / [FA / LSN \text{ de FA}]$ . La lesión hepatocelular presenta una elevación predominante de aminotransferasas séricas y un factor R > 5, mientras que la colestasis presenta un valor R < 2. Un patrón de lesión hepática mixta tendrá un índice > 2 pero < 5<sup>28,29</sup>. El método más común para evaluar la causalidad entre el daño hepático y la presunta medicación es el modelo de evaluación de Roussel Uclaf (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method* [RUCAM])<sup>30,31</sup>. Se recomienda consultar LiverTox, que es una base de datos de aproximadamente 1.200 medicamentos de venta libre, productos herbolarios, suplementos nutricionales, metales y toxinas y

proporciona una visión general del daño hepático inducido por fármacos<sup>32</sup>.

En la *colestasis intrahepática del embarazo* puede haber elevación de bilirrubina total < 6 mg/dl, FA y aminotransferasas elevadas, que se normalizan 6 a 8 semanas después del parto. El diagnóstico se confirma por la elevación de ácidos biliares 10-25 veces sobre el LSN (> 10  $\mu\text{mol/l}$ ). Se presenta en el tercer trimestre, rara vez antes de la semana 26 de gestación, y es más común en múltiparas y en meses de invierno. Ocasionalmente hay historia personal de colestasis por anti-conceptivos. El prurito es el síntoma cardinal, y predomina en palmas y plantas<sup>31-33</sup>.

## ¿Cómo deben tratarse los pacientes con colestasis intrahepática?

El *ácido ursodeoxicólico* (AUDC) tiene diversas actividades bioquímicas bien demostradas, como disminuir la hidrofobicidad de los ácidos biliares, estimular el flujo biliar, inducir coleresis, lograr hepatoprotección gracias a su actividad anti apoptótica reduce la lesión por radicales libres, con lo cual presenta acción antiinflamatoria e inmunomoduladora a nivel hepático<sup>34-41</sup>. El AUDC se aprobó en 1997 para su uso en CBP a una dosis de 13-15 mg/kg/día. En cuanto a CEP, algunos expertos todavía usan AUDC a dosis de 17-23 mg/kg/día con la esperanza de disminuir la FA sérica, ya que se ha demostrado un beneficio en la supervivencia de pacientes que normalizaron la FA de forma espontánea o como resultado del tratamiento con AUDC<sup>42-44</sup>.

El *ácido obeticolico* (OCA) es un análogo de ácido biliar hidrofóbico semi sintético que es muy selectivo para el receptor X farnesoide (FXR) que impacta en la inflamación, la regulación metabólica y la fibrosis hepática<sup>45</sup>. El OCA en combinación con AUDC o como monoterapia ayuda a normalizar la FA y los niveles totales de bilirrubina y reduce el riesgo de progresión de la CBP<sup>46,47</sup>. La dosis inicial de OCA es de 5 mg una vez al día. Según una evaluación de la tolerabilidad después de 6 meses, la dosis debe aumentarse a 10 mg una vez al día para obtener una respuesta óptima a los 12 meses. El tratamiento se asocia con exacerbación en el prurito.

Otras opciones terapéuticas en investigación son los fibratos (principalmente *bezafibrato*, solo o asociado a AUDC), *budesonida* (corticoide sintético con primer paso metabólico en el hígado, con menores efectos adversos al compararse con otros esteroides) y *colchicina* (por su aparente efecto inmunomodulador y potencialmente antifibrótico). Estas terapias aún se encuentran en etapa experimental, presentan importantes efectos adversos y por el momento no se recomienda emplearlas fuera de ensayos clínicos; en particular, en el caso de colchicina se debe puntualizar que no es una terapia aprobada para CBP. Sin embargo, un estudio realizado recientemente sobre la utilidad de budesonida en pacientes con CBP que no presentan respuesta adecuada al AUDC mostró que, a pesar de no haber cambios significativos a nivel histológico, el tratamiento con budesonida sí se asoció a mejoría bioquímica en el análisis secundario<sup>48-54</sup>.

En cuanto a la utilidad de los hepatoprotectores, la *silimarina*<sup>55,56</sup> tiene un mecanismo que parece ser multifactorial. Estabiliza las membranas, tiene propiedades para



eliminar radicales libres, y muestra propiedades antifibróticas y antiinflamatorias. A pesar de eso, existen pocos estudios que exploren la efectividad y la seguridad de la silimarina en pacientes con colestasis intrahepática, por lo que no existe indicación para su uso en esta patología<sup>57-61</sup>.

La *metadoxina* tiene actividad antioxidante, se utiliza para enfermedad hepática por alcohol y recientemente se está probando en hígado graso no alcohólico. Sin embargo, en enfermedad colestásica intrahepática no tiene alguna publicación en humanos<sup>62</sup>.

La *ademetonina* por vía oral y parenteral ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la colestasis de la enfermedad hepática del embarazo<sup>63</sup>, pero en otros grupos no ha mostrado utilidad en enfermedad colestásica.

### ¿Cómo deben tratarse los síntomas asociados a colestasis?

La calidad de vida de los sujetos con alguna afección colestásica, especialmente crónica, puede verse disminuida debido a ciertas manifestaciones inherentes a ella. La ocurrencia y la severidad de algunas de ellas es independiente del avance de la enfermedad hepática<sup>64</sup>.

**Prurito.** La mayoría de los pacientes con enfermedad colestásica crónica refieren, por lo menos de forma transitoria, prurito. El espectro puede ir desde formas leves hasta variantes incapacitantes, llegando a causar privación del sueño y sensaciones suicidas, al grado de ser considerado como una indicación de trasplante hepático en su forma refractaria.

El consumo de colestiramina puede generar incomodidad y estreñimiento. También se debe tener la precaución de consumirlo 4 h antes de otros medicamentos como AUDC, tiroxina, digoxina, anticonceptivos y vitaminas liposolubles. La dosis recomendada es de 0.25-0.5 g/kg/día (máximo 16 g) dividida en 3-4 dosis (30 min antes y después de los alimentos) en pacientes sin colecistectomía. Debe ser diluida en 100 ml agua o jugo de fruta<sup>65</sup>.

La dosis de rifampicina máxima diaria recomendada es de 600 mg, y su efecto es evidente un mes después del comienzo de la terapia. Se ha demostrado eficacia en casos que no responden a la combinación de otros medicamentos.

El uso de sertralina, un inhibidor de la recaptura de serotonina, a dosis de 75-100 mg/día, ha demostrado ser efectivo para el control del prurito, por lo que se recomienda como alternativa de primera línea iniciando a dosis bajas e incrementando gradualmente cada 4-5 días<sup>66</sup>.

Recientemente, el estudio *Fibrates for Itch in Fibrosing Cholangiopathies* (FITCH) mostró que en 70 pacientes con patologías colestásicas crónicas fibrosantes el uso de bezafibrato a dosis de 400 mg al día fue superior al placebo para mejorar el prurito moderado a severo en pacientes con CBP y CEP<sup>67</sup>.

Existen recomendaciones generales y medidas invasivas<sup>64-66</sup> para el prurito refractario. Sin embargo, no cuentan con evidencia suficiente y el trasplante hepático debe considerarse en pacientes en quienes las medidas anteriores no alivian el prurito, independientemente del grado de enfermedad hepática.

**Fatiga.** La fatiga constituye una queja común entre pacientes con enfermedad colestásica crónica; está pre-

sente hasta en 40-86% de los afectados<sup>64,67</sup> y es multifactorial (disfunción autonómica, alteraciones metabólicas, alteraciones en el sueño y medicamentos)<sup>68</sup>. Se recomienda identificar y tratar coalteraciones contribuyentes a la fatiga como hipotiroidismo, alteraciones electrolíticas, anemia, daño renal, diabetes y efectos secundarios de medicamentos. No existe tratamiento farmacológico validado para el tratamiento de la fatiga en estos pacientes, por lo que las recomendaciones terapéuticas se encaminan en el control de potenciales contribuyentes y exacerbantes de la generación de la fatiga. Como ejemplo, tres publicaciones realizadas acerca del papel que tiene modafinil en el manejo de la fatiga de pacientes con CBP sugieren que dicho fármaco no mostró mayor beneficio comparado con placebo<sup>64-72</sup>.

**Osteoporosis.** La enfermedad ósea metabólica, también denominada osteodistrofia hepática, es una manifestación extrahepática mayor relacionada con la colestasis crónica; ocurre hasta en el 60% de los pacientes con esta condición, con reportes de fracturas vertebrales, seguidas de muñecas y extremidades inferiores<sup>73</sup>. Su ocurrencia es multifactorial, incluyendo deficiencias vitamínicas, alteraciones inmunes, endocrinológicas, farmacológicas y características del individuo, tales como el sexo femenino, la edad avanzada, un bajo índice de masa corporal, el estilo de vida y el avance de la enfermedad hepática. El tratamiento se basa en la modificación de factores de riesgo como el tabaquismo, el consumo de alcohol, evitar la inmovilidad recomendando ejercicio regular, pero de bajo impacto y peso, prevención de caídas, etc.<sup>71,72</sup>. Además, se debe suplementar vitamina D en caso de no cumplir con los requerimientos a través de la dieta. El uso de bisfosfonatos solo se justifica en presencia de osteoporosis franca demostrada por densitometría, aunque su uso no ha demostrado evidencia de reducción del riesgo de fracturas<sup>73</sup>.

**Desnutrición.** La desnutrición puede estar presente hasta en el 40% de los pacientes con enfermedad colestásica crónica. Aunque se han descrito factores asociados a disminución en el consumo de alimentos secundarios a la condición hepática subyacente, tales como anorexia, náuseas, vómitos y depresión, la desnutrición no se encuentra generalmente relacionada a deficiencias en la ingesta. El impacto de esta condición puede reflejarse en pérdida de masa muscular, fatiga, enfermedad ósea metabólica y manifestaciones por deficiencias vitamínicas. Los pacientes con enfermedad colestásica crónica requieren una evaluación nutricional. Aunque no existen recomendaciones formales en esta condición, se considera que el consumo de 1-1.5 g/kg/día de proteína e ingesta calórica no proteica de 25-35 kcal/kg/día es razonable. La deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) puede constituir un problema y se recomienda la búsqueda sistemática de manifestaciones que orienten al déficit, lo que justificaría la medición y el tratamiento correspondiente<sup>73</sup>.

**Coagulación y dislipidemia.** Solo en caso de coagulopatía severa secundaria a deficiencia de vitamina K se recomendaría la administración parenteral y monitorización semestral o anual<sup>73</sup>. Se sugiere suplementación en pacientes con enfermedad icterica avanzada o que consumen rifampicina. En cuanto a las dislipidemias asociadas a colestasis, predomina la hipercolesterolemia, generalmente presente en estos pacientes. Sin embargo, esta suele estar asociada con

aumento en niveles de colesterol de alta densidad (HDL) y no se asocia con incremento en el riesgo cardiovascular, por lo que no es una indicación de tratamiento hipolipemiante<sup>73-75</sup>.

### ¿Cuál es el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo?

El tratamiento farmacológico es la base para mejorar la sintomatología y la normalización tanto en la madre como en el producto. El AUCD es el tratamiento de elección a una dosis de 10-15 mg/kg peso materno/día dividido en dos tomas, aunque hasta 20 mg/kg es seguro (fármaco categoría B de riesgo fetal). El AUCD mejora el transporte de ácidos biliares y la excreción de sulfatos de progesterona, y también mejora el transporte de ácidos biliares desde la placenta a la sangre materna. Se reporta una mejoría clínica y analítica en la embarazada hasta en el 75% de los casos y reduce las complicaciones fetales<sup>76-82</sup>. El AUCD con rifampicina (fármaco categoría C de riesgo fetal) se puede utilizar a partir del tercer trimestre y rescata al tercio de pacientes que no responden a AUCD como monoterapia. La rifampicina es un fármaco de segunda línea pero que es de ayuda para mejorar los síntomas de la colestasis<sup>83-85</sup>. Otros estudios han demostrado alguna mejora clínica en la colestasis intrahepática del embarazo con la administración de colestiramina, dexametasona y S-adenosil-L-metionina<sup>86-92</sup>.

### ¿Trasplante hepático en pacientes con enfermedades colestásicas?

Como tratamiento puente al trasplante hepático por prurito intratable se ha utilizado la terapia *Molecular Absorbent Recirculating System* (MARS), que remueve sustancias unidas a albúmina<sup>93,94</sup>.

El trasplante hepático es una indicación para las enfermedades crónicas del hígado, y en los últimos 10 años el número de pacientes con CBP que requieren trasplante ha disminuido alrededor de un 20%<sup>95</sup>. La sobrevida de un paciente con CBP que requiere trasplante es más favorable que con cualquier otra etiología de cirrosis. Los pacientes deben ser referidos a un centro de trasplantes al tener MELD mayor de 15, bilirrubina total > 6 mg/dl o un puntaje de Mayo mayor a 7.8. El prurito intratable es también una indicación excepcional de trasplante hepático. Se ha descartado la fatiga crónica como causa de trasplante hepático<sup>96</sup>. La sobrevida a 1, 3, 5 y 10 años del injerto es del 85, del 80, del 78.1 y del 71.9%, respectivamente; la sobrevida del paciente a 1, 3, 5 y 10 años es del 90.2, del 86.7, del 84.4 y del 79%, respectivamente<sup>97,98</sup>. Al día de hoy, el estudio con más experiencia en trasplante hepático en CPB es el de Montano-Loza et al.<sup>99</sup>, que en 785 pacientes encontraron recurrencia en el 22% a 5 años y en el 36% a 10 años después del trasplante. Los factores que identificaron como de riesgo para la recurrencia postrasplante fueron edad al diagnóstico < 50 años, edad al trasplante < 60 años, uso de tacrolimus y marcadores bioquímicos de colestasis severa.

La osteopenia puede empeorar en los primeros 6 meses del trasplante, hasta que la densidad mineral ósea regresa a lo basal a los 12 meses y va incrementándose posteriormente. Se requiere tratamiento sustitutivo<sup>100-102</sup>.

La CEP constituye una indicación adecuada para trasplante, cuando exista: colangitis bacteriana recurrente a pesar de tratamiento médico y endoscópico, descompensación de hepatopatía crónica y prurito intratable. Existe recurrencia de la enfermedad en alrededor del 50% de los pacientes a 5 años, con pérdida del injerto en alrededor del 25%. El diagnóstico de recurrencia de CEP se basa en datos bioquímicos, radiológicos e histológicos, especialmente estenosis biliares múltiples no anastomóticas y exclusión de otras etiologías, como isquemia secundaria, trombosis de la arteria hepática e infecciones<sup>103</sup>.

### Resumen del abordaje del paciente colestásico

Es muy frecuente que los pacientes se presenten con un cuadro icterico de etiología a determinar. Dentro de la evaluación inicial, la determinación del tipo de bilirrubina que se encuentra elevada, junto con los niveles de FA, nos permitirán identificar si estamos ante un cuadro de colestasis.

En caso de que la FA se encuentre elevada > 1.67 veces su valor normal —confirmada al repetir las pruebas de funcionamiento hepático—, acompañada de elevación de GGT y ocasionalmente de bilirrubina directa, confirmamos estar ante un cuadro colestásico, y el estudio de elección para continuar el estudio de estos pacientes es el ultrasonido abdominal.

Cuando el ultrasonido abdominal muestra dilatación de la vía biliar, se sospecha una colestasis extrahepática. Si además se visualiza en el ultrasonido la causa de la obstrucción (lito, tumor), se puede pasar directamente a un procedimiento terapéutico como una CPE o una coledocoscopia. Cuando el colédoco se aprecia dilatado pero no se identifica la causa de la obstrucción, se debe solicitar colangio-RM o colangio-TC para buscar el motivo de la obstrucción, y al identificarla, proceder a un procedimiento terapéutico.

Cuando no existe causa identificable de obstrucción biliar, o la vía biliar es normal desde el inicio, se sospecha entonces colestasis de etiología intrahepática.

Finalmente, al encontrarnos ante un cuadro de colestasis intrahepática, el paso a seguir es valorar el resto de las PFH, principalmente las aminotransferasas, ya que la elevación de cada una de ellas nos puede orientar a ciertas posibilidades diagnósticas. Incluso la ausencia de elevación en ellas puede ser de gran utilidad para la orientación en los posibles diagnósticos.

### Conclusiones

Los padecimientos colestásicos son altamente prevalentes a nivel mundial, y contar con directrices para abordarlos de manera adecuada resulta prioritario. Un gran número de médicos aún confunden los términos colestasis, ictericia y hepatitis, lo que lleva a retrasos en el abordaje y a confusiones en el tratamiento. Más aún, distinguir entre cuadros de colestasis intra y extrahepática puede ser desafiante incluso para los más expertos, por lo que es indispensable conocer los lineamientos para solicitar los diversos estudios diagnósticos y realizar las maniobras terapéuticas indicadas. El presente constituye el primer posicionamiento científico sobre el tema desarrollado por las tres Asociaciones digestivas más importantes del país, que busca funcionar como

auxiliar en el abordaje clínico de estos pacientes, así como plantear las diversas oportunidades de investigación que pueden aprovecharse sobre este tema en nuestro país para que, en el futuro, más que un posicionamiento, pueda desarrollarse una guía basada en experiencia nacional.

## Financiación

La presente publicación no contó con financiamiento alguno de la industria farmacéutica. Agradecemos a Schwabe Pharma de México el apoyo brindado sin conflicto de intereses para que la reunión presencial de expertos pudiera llevarse a cabo.

## Conflicto de intereses

Raúl Contreras es Advisor para Sanofi y speaker para Schwabe Pharma y Pfizer.

Graciela Castro es speaker para Gilead, Abbvie, Abbott, Eisai, Medix, Cellpharma y GSK.

Eira Cerda es speaker para Gilead, Abbvie, Takeda, Medix, Bayer, Sanfer y MSD.

Fátima Higuera es speaker para Gilead, Takeda, Medix y Schwabe Pharma.

Ignacio Aiza es speaker para Gilead, Italmex y Abbvie.

Laura Cisneros es speaker para Abbvie, Gilead y Bristol.

Linda Muñoz es Advisor para Gilead y Cellpharma, y speaker para Gilead, Abbvie y Cellpharma.

José María Remes es Advisor para Chinoin, Takeda, Sanofi y Medtronic, y speaker para Takeda, Asofarma, Bicodex, Sanfer y Medtronic.

El resto de los colaboradores no tiene conflicto de intereses

## Referencias

- Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *New Engl J Med*. 1998;339:1217–27.
- Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015;62:S25–37.
- Huang RJ, Thosani NC, Barakat MT, et al. Evolution in the utilization of biliary interventions in the United States: Results of a nationwide longitudinal study from 1998 to 2103. *Gastrointest Endosc*. 2017;86:319–26.
- Rösch T, Meining A, Fruhmorgen S, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:870–6.
- Park MS, Kim TK, Kim KW, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: Findings at MRCP versus ERCP. *Radiology*. 2004;233:234–40.
- Kalaitzakis E, Webster GJ. Endoscopic diagnosis of biliary tract disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:273–9.
- Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:390–6.
- Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013;145:1215.
- Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF, et al. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2011;74:805–14.
- Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl*. 2016;22:42–52.
- Vitale GC, Tran TC, Davis BR, et al. Endoscopic management of postcholecystectomy bile duct strictures. *J Am Coll Surg*. 2008;206:918–23.
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:18–35.
- Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67:6–19.
- Coates P. Liver function tests. *Aust Fam Physician*. 2011;40:113–5. PMID: 21597511.
- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009;360:2758–69.
- Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs — II. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1331–6.
- Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4:25–36.
- Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of jaundice in adults. *Am Fam Physician*. 2017;95:164–8. PMID: 28145671.
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:291–308.
- Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69:394–419.
- Kouroumalis E, Samonakis D, Voumvouraki A. Biomarkers for primary biliary cholangitis: Current perspectives. *Hepat Med*. 2018;10:43–53.
- Romero-Gómez M, Wichmann I, Otero-Fernández MA, et al. Anti-Sp100 and anti-Gp210 in the diagnosis of primary biliary cirrhosis in patients with autoimmune cholangitis. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:11–3. PMID: 10089705.
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes. *Clin Liver Dis*. 2015;19:81–97.
- Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1161–70.
- Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, et al. 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.
- Czaja A. Overlap syndromes. *Clin Liver Dis*. 2014;3:2–5.
- Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017;1:726–35.
- DeLeve LD, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24:787–810. PMID: 8749899.
- Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:950–66.
- Rochon J, Protiva P, Seeff LB, et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008;48:1175–83.
- Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury — types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381:264–73.
- Björnsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: Critical assessment based on published case reports. *Hepatology*. 2016;63:590–603. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28323>.
- Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124:120–33.
- Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, et al. Gastrointestinal diseases during pregnancy: What does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol*. 2018;31:385–94.

35. Benjaminov FS, Heatcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2479–88.
36. Beuers U, Boberg K, Chapman R, et al. EASL clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51:237–67.
37. Gossard A. Care of the cholestatic patient. *Clin Liver Dis.* 2013;17:331–44.
38. Arab JP, Cabrera D, Arrese M. Bile acids in cholestasis and its treatment. *Ann Hepatol.* 2017;16:s53–7.
39. Cabrera D, Arab JP, Arrese M. UDCA NorUDCA, and TUDCA in liver diseases: A review of their mechanisms of action and clinical applications. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;256:237–64.
40. Shoda M. Über die ursodeoxycholsäure aus barengallen und ihre physiologische wirkung. *K Biochem.* 1927;7:505–17.
41. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver diseases. *Hepatology.* 2019;69:394–419.
42. Mitsuyoshi H, Nakashima T, Sumida Y, et al. Ursodeoxycholic acid protects hepatocytes against oxidative injury via induction of antioxidants. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;263:537–42.
43. Ward JBJ, Lajczak NK, Kelly OB, et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312:G550–8.
44. Goldstein J, Levy C. Novel and emerging therapies for cholestatic liver diseases. *Liver Int.* 2018;38:1520–35.
45. Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:841–6.
46. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:646–59.
47. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: An international follow-up study. *Gastroenterology.* 2014;147:1338–49.
48. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67:145–72.
49. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375:631–43.
50. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018;67:1568–94.
51. Hegade VS, Khanna A, Walker LJ, et al. Long-term fenofibrate treatment in primary biliary cholangitis improves biochemistry but not the UK-PBC risk score. *Dig Dis Sci.* 2016;61:3037–44.
52. Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:283–93.
53. Coperchot C, Chazouillères O, Rousseau A, le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med.* 2018;378:2171–81.
54. Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, et al. A placebo-controlled randomized trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol.* 2021;74:321–9.
55. Silveira MG, Lindor KD. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:365–72.
56. Gong Y, Gluud C. Colchicine for primary biliary cirrhosis: A Cochrane Hepato-biliary Group systematic review of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1876–85.
57. Gupta GK, Som R, Rao PR. Isolation of antihepatotoxic agents from seeds of *Silybum marianum*. *Res Ind.* 1982;27:37–42.
58. Schuppan D, Jia J, Brinkhaus B, et al. Herbal products for liver diseases: A therapeutic challenge for the new millennium. *Hepatology.* 1999;30:1099–104.
59. Ramellini G, Meldolesi J. Stabilization of isolated rat liver plasma membranes by treatment in vitro with silymarin. *Arzneimittelforschung.* 1974;24:806–8.
60. Farghali H, Kamenikova L, Hynie S, et al. Silymarin effects on intracellular calcium and cytotoxicity: A study in perfused rat hepatocytes after oxidative stress injury. *Pharmacol Res.* 2000;41:231–7.
61. Dehmlow C, Erhard J, de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology.* 1996;23:749–54.
62. Machicao F, Sonnenbichler J. Mechanism of the stimulation of RNA synthesis in rat liver nuclei by silybin. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1977;358:141–7.
63. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7. CD000493.
64. Crocenzi FA, Pellegrino JM, Sánchez Pozzi EJ, Mottino AD, Garay EA, Roma MG. Effect of silymarin on biliary bile salt secretion in the rat. *Biochem Pharmacol.* 2000;59:1015–22.
65. Muriel O, Deheza R. Fibrosis and glycogen stores depletion induced by prolonged biliary obstruction in the rat are ameliorated by metadoxine. *Liver Int.* 2003;23:262–8.
66. Khanna A, Leighton J, Lee Wong L, et al. Symptoms of PBC — Pathophysiology and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;34-35:41–7.
67. De Vries E, Boiler R, Goet J, et al. Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2021;160:734–43.
68. Anthero de Azevedo R, Takamatsu FY, Kondo M, et al. Pruritus in cholestasis. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2017;15:61–7.
69. Shah R, John S. Cholestatic jaundice. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jul 17. 2021. PMID: 29489239.*
70. Lee JY, Danford DJ, Trivedi HD, et al. Treatment of fatigue in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64:2338–50.
71. Silveira MG, Gossard AA, Stahler AC, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety: Modafinil in the treatment of fatigue in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther.* 2017;24:e167–76.
72. Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:471–6.
73. Glasova H, Beuers U. Extrahepatic manifestations of cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:938–48.
74. Assis DN. Chronic complications of cholestasis: Evaluation and management. *Clin Liver Dis.* 2018;22:533–44.
75. Frith J, Newton JL. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. *Hepat Med.* 2011;3:81–7.
76. Shaheen AA, Kaplan GG, Almishri W, et al. The impact of depression and antidepressant usage on primary biliary cholangitis clinical outcomes. *PLoS One.* 2018;13, e0194839.
77. Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2010;138:2348–56.
78. Gasser W. Cholestasis and metabolic bone disease — a clinical review. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158:553–7.



79. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: A randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2005;42:762–71.
80. Alnounou M, Munoz SJ. Nutrition concerns of the patient with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis. *Pract Gastroenterol*. 2006;30:92–100.
81. Sampaziotis F, Griffiths WJH. Severe coagulopathy caused by rifampicin in patients with primary sclerosing cholangitis and refractory pruritus. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:826–7.
82. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. *Schiff's Diseases of Liver*. 10th ed. Lippincott Williams y Wilkins; 2007.
83. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:933–45.
84. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: Liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:176–94.
85. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2049–66.
86. Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, et al. Pregnancy-related liver disorders. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4:151–62.
87. Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015;62:S25–37.
88. Geenes V, Chambers J, Khurana R, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;189:59–63.
89. Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, et al. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: A case series. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26:110–4.
90. Pan C, Perumalswami PV. Pregnancy-related liver diseases. *Clin Liver Dis*. 2011;15:199–208.
91. Sebiha O, Yasin C, Orhan VO, et al. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7134–41.
92. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57:1097–109.
93. Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, et al. Extracorporeal albumin dialysis: A procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1105–10.
94. Leckie P, Tritto G, Mookerjee R, et al. 'Out-patient' albumin dialysis for cholestatic patients with intractable pruritus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:696–704.
95. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, et al. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation*. 2013;95:755–60.
96. Carbone M, Buffon S, Monaco A, et al. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol*. 2013;59:490–4.
97. Duclos-Vallee JC, Sebagh M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15:S25–34.
98. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, et al. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:488–91.
99. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival. *Gastroenterology*. 2019;156:96–107.
100. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, Weisner 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. PMID: 1860685.
101. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2019;71:357–65.
102. Saffiotti F, Gurusamy KS, Eusebi LH, et al. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis: An attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3. CD011648.
103. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, et al. Meta-analysis: Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:901, 10.