

**Ictericia de origen colestásico intrahepático
(Jaundice of intrahepatic cholestatic origin)**Gisela Romero Sanquiz¹ <https://orcid.org/0000-0002-2018-4703>¹Profesora Titular de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

Recibido: 1 de Octubre 2021

Aceptado: 10 de Octubre 2021

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.5680129>**RESUMEN**

La ictericia es un signo clínico que en todo grupo etario, indica la presencia de una patología, bien en la esfera hepatobiliar o no. Se observa cuando los niveles de bilirrubina sérica aumentan, en forma conjugada o no conjugada. La historia clínica permite una evaluación bastante exacta de la ictericia e incluye la realización de pruebas de laboratorio en las que se soliciten bilirrubina total y fraccionada, hematología, alanino transaminasa - ALT, aspartato transaminasa - AST, fosfatasa alcalina, γ -glutamyltransferasa, tiempo de protrombina y / o proporción normalizada internacional (INR), proteograma sérico (1-3). Los estudios por imágenes pueden permitir identificar patologías en el parénquima hepático y/o en las vías biliares. La hiperbilirrubinemia no conjugada o indirecta hacen sospechar en procesos hemolíticos, en el síndrome de Gilbert y la hiperbilirrubinemia conjugada o directa, en daño hepatocelular, como hepatitis viral, daño por Desorden en el Uso de Alcohol, trastornos colestásicos, como coledocolitiasis y neoplasias en el confluente biliopancreático. En cuanto a la Colestasis es un trastorno hepatobiliar agudo o crónico, en el que la síntesis, secreción o flujo de bilis se encuentran alteradas. La colestasis puede afectar hasta un 10-20% de la población general. (1) Cuando la etiología es benigna, lo cual representa el mayor porcentaje de los casos, no se asocia a una alta morbi-mortalidad, cuando es prolongada y severa, puede progresar a fibrosis hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma y la muerte puede ocurrir.

Palabras claves: ictericia, colestasis, tratamiento, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa.

ABSTRACT

Jaundice is a clinical sign that in all age groups, indicates the presence of a pathology either in the hepatobiliary sphere or not. It is observed when serum bilirubin levels increase, in conjugated or unconjugated form. The medical history allows a fairly accurate evaluation of jaundice and includes the performance of laboratory tests in which total and fractionated bilirubin, hematology, alanine transaminase - ALT, aspartate transaminase - AST, alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase, time of prothrombin and / or international. normalized ratio, serum proteogram (1-3). Imaging studies can identify pathologies in the liver parenchyma and / or the bile ducts. The unconjugated or indirect hyperbilirubinemia raises suspicion in hemolytic processes, in Gilbert's syndrome and conjugated or direct hyperbilirubinemia, in hepatocellular damage, such as viral hepatitis, due to Alcohol Use Disorder (AUD), cholestatic disorders, such as choledocholithiasis and neoplasms in the confluent biliopancreatic. Cholestasis is an acute or chronic hepatobiliary disorder, in which the synthesis, secretion or flow of bile is altered. Cholestasis can affect up to 10-20% of the general population.1 When the etiology is benign, which represents the highest percentage of cases, it is not associated with high morbidity and mortality, when it is prolonged and severe, it can progress Hepatic fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma or cholangiocarcinoma and death can occur, all depending on the etiology as will be explained later.

Key words: jaundice, cholestasis, treatment, alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase.

Autor de correspondencia: Gisela Romero-Sanquiz. Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela, correo electrónico: romerogisela01@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La Ictericia de origen Colestásico intrahepático es el tema que se revisara en este artículo con enfoque en el adulto. No serán objeto de revisión las etiologías de la misma así como tampoco se revisará Colestasis del Embarazo.

PUNTOS CLAVES DE APRENDIZAJE EN ESTE ARTÍCULO:

- Ictericia de origen Colestásico. Definiciones. Metabolismo de la Bilirrubina como base de la comprensión de hallazgos clínicos.
- Pruebas Hepáticas alteradas en Ictericia de origen Colestásico. Las pruebas hepáticas en suero suelen demostrar valores elevados de fosfatasa alcalina y / o gamma-glutamilttransferasa (GGT), desproporcionado con respecto a otros marcadores séricos de lesión hepática. En esta revisión encontraremos recomendaciones claves para la práctica y calificación de las pruebas..
- Causas de Ictericia de origen Colestásico. Se presentaran las causas de hiperbilirrubinemia directa e indirecta así como las causas de Colestasis Intra y extrahepáticas. Hay muchas causas de colestasis, algunas agudas y otras crónicas; de la gravedad y duración de la colestasis dependerán las alteraciones hepatobiliares y las complicaciones. La ictericia de origen colestásico se puede observar por uso de drogas, de origen genético-hereditario, por enfermedad autoinmune (Colangitis Biliar Primaria - CBP y Colangitis Esclerosante Primaria – CEP).
- Mecanismos implicados en la patogénesis de la Colestasis Intrahepática y alteraciones histopatológicas.
- Algoritmo de manejo de pacientes con Colestasis intrahepática inexplicable, Recomendaciones para su evaluación según la Asociación Europea para el Estudio del Hígado.
- Los tratamientos para la colestasis no obstructiva, no suelen ser específicos para un mecanismo fisiopatológico. Se utilizan el ácido biliar hidrófilo inespecífico Ursodeoxicólico, terapias de base molecular como el agonista del receptor farnesoide X (FXR) o Acido Obeticólico, los agonistas del receptor (PPAR), entre otros. El de gran relevancia el tratamiento del prurito como complicación de la Colestasis e iniciarlo en forma temprana y eficaz, así mismo investigar alteraciones en la mineralización ósea.

La ictericia ocurre cuando el nivel de bilirrubina sérica excede los 3 mg/dl (51,3 μ mol/L). Puede ser difícil detectarla solo por examen físico. La presencia de ictericia expresa enfermedad subyacente y la etiología puede obedecer a causas intra y/o extrahepáticas. Un estudio retrospectivo en el que se incluyeron más de 700 personas adultas, con ictericia de aparición aguda, encontró que el 55% de los pacientes presentaron patologías intrahepáticas como hepatitis viral, enfermedad hepática por desorden en el uso de alcohol e inducido por drogas. En el 45% restante, la etiología fue de origen extrahepática: litiasis biliar, hemolisis y malignidad (1).

La colestasis es el resultado de anomalías que ocurren a nivel celular (colestasis hepatocelular) o a nivel tisular (colestasis obstructiva). Las enfermedades hepáticas colestásicas (EHC) engloban las colangiopatías progresivas, que pueden evolucionar a una enfermedad hepática en etapa terminal. En los Estados Unidos entre 1988 a 2018, las EHC representaron el 14,2% de todas las indicaciones de trasplantes de hígado (1). La morbilidad y la mortalidad por EHC constituyen una carga económica más aun ante la falta de tratamientos efectivos, aunado a ello, el 10% al 40% de estos pacientes tendrán recurrencia de la enfermedad primaria después



del trasplante hepático (TH) (2-4). Las alteraciones en la expresión / función de las proteínas transportadoras, ya sea debido a factores genéticos o lesión de los hepatocitos (inducida por fármacos o inflamación), son las principales causas de la colestasis hepatocelular. Por ejemplo, fármacos como rifampina, troglitazona, estrógenos y ciclosporina inhiben el transporte de bilis a través de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), y fármacos como el fusidato inhiben la actividad de la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2) [189,190]. La colestasis hepatocelular inducida por fármacos es la principal causa de lesión hepática inducida por fármacos (DILI). La colestasis obstructiva provoca daño o bloqueo de los conductos biliares y no se limita a los conductos biliares, sino que implica colestasis hepatocelular a nivel de los canalículos biliares.

Cómo se presenta el paciente con Ictericia de origen Colestásico? Clínicamente, los pacientes pueden variar desde encontrarse asintomáticos a tener síntomas graves que incluyen ictericia, prurito, fatiga, dolor abdominal y malestar general. Las pruebas de laboratorio se centran en las alteraciones de pruebas de función hepática, particularmente Fosfatasa Alcalina y GGT. La colestasis aguda a veces puede ser evidente solo por la actividad elevada de las aminotransferasas séricas (lesión directa hepática por ácidos biliares). Los valores de ácidos biliares, aunque son muy sensibles, no se utilizan en gran medida para el diagnóstico. El aumento de la actividad de la Fosfatasa Alcalina sérica es el resultado del aumento de la síntesis hepática, con la consiguiente liberación hacia la sangre sinusoidal. Hay una correlación entre la concentración de ácidos biliares y la actividad de la Fosfatasa Alcalina; parece que a menor secreción de ácido biliar canalicular y de retención secundaria de ácidos biliares, el hígado aumenta la síntesis de Fosfatasa Alcalina.

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

Una persona sana, produce diariamente un promedio de bilirrubina de aproximadamente de 0.5 mmol (250-300 mg) (1-6). Son varios los pasos para la síntesis de la Bilirrubina y su comprensión permite interpretar el cuadro clínico, resultados bioquímicos y posibles medidas para un manejo adecuado.

1.- Degradación del grupo hemo y en la reacción limitante. Se sintetiza después de la degradación del grupo hemo proveniente de la hemoglobina de eritrocitos senescentes (80%) y otras hemoproteínas, como citocromos, catalasa, peroxidasa, pirrolasa y mioglobina. La degradación del grupo hemo y posterior formación de bilirrubina son catalizadas por dos enzimas, una microsomal y otra citosólica: la hemooxigenasa y la biliverdina reductasa, respectivamente. Ambas enzimas utilizan al NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) como cofactor y están presentes en todos los tejidos, pero abundan principalmente en células del retículo endotelial, hepatocitos, túbulos renales y en la mucosa intestinal.

2.- Formación de una molécula de monóxido de carbono y una de biliverdina, que es convertida a bilirrubina por la acción de la enzima biliverdina reductasa. (4)

3.-Transporte de la Bilirrubina circulante: La bilirrubina circulante es transportada por medio de su unión reversible y no covalente con la albúmina, la fracción resultante se le denomina bilirrubina indirecta o no conjugada.⁷ Una vez que la bilirrubina indirecta unida a la albúmina es transportada al hígado, atraviesa la membrana basolateral de los hepatocitos y se disocia de la albúmina, a través del OATP2 (transportador de aniones orgánicos tipo 2), un miembro de la familia de transportadores de aniones orgánicos.(4, 5)

4.-Transporte de la Bilirrubina a nivel intracelular y conjugación: Dentro del citosol, proteínas citosólicas, como la ligandina y Z, se unen a la bilirrubina y la transportan hacia el retículo endoplásmico liso del hepatocito para su conjugación con ácido glucurónico, y así evitar el



regreso del pigmento libre hacia el plasma.⁹ En presencia del co-sustrato uridina difosfato (UDP), la enzima uridina difosfoglucuronil acil transferasa (UDP-GT) cataliza la conjugación de la bilirrubina en su forma hidrofóbica a conjugados monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina (hidrofílicos), a los cuales en conjunto se les denomina como bilirrubina directa (4,5).

5.- Excreción de la Bilirrubina Directa o Polar: la Bilirrubina directa es capaz de ser excretada desde el retículo endoplásmico hacia la membrana celular canalicular, dentro del canalículo biliar por medio de una bomba exportadora dependiente de adenosin trifosfato, conocida como proteína 2 de resistencia múltiple a fármacos (MRP2). Esta etapa constituye el paso limitante en la síntesis de la bilirrubina, por lo que en el daño hepático agudo y crónico se promueve el aumento de bilirrubina conjugada.³ Cabe mencionar que la actividad de la UDP-GT se mantiene aún en presencia de daño hepatocelular agudo o crónico, incluso aumenta en la colestasis debido al aumento en la expresión de la familia de genes (UGT1 en humanos) que la codifica.^(6,7) La bilirrubina conjugada excretada dentro de la bilis fluye hacia el duodeno y atraviesa sin cambios el intestino delgado proximal hasta que alcanza el intestino delgado distal y el colon, donde es hidrolizada a bilirrubina no conjugada por medio de la enzima β glucuronidasa proveniente de las bacterias intestinales. La bilirrubina resultante es reducida por la flora intestinal hacia urobilinógeno; 80- 90% de éste es excretado en las heces fecales sin cambios u oxidado a urobilina o estercobilina, productos que confieren el color característico de la orina y las heces, respectivamente.

6.- Circulación enterohepática: De 10-20% restante del urobilinógeno es absorbido de forma pasiva y recirculado a través de la circulación enterohepática para su reconjugación y posterior excreción hacia la bilis. Trazas de esta bilirrubina absorbida en la circulación enterohepática escapa de la captación hepática hacia la circulación sistémica, siendo filtrada a través del glomérulo para ser excretada en la orina.⁽⁸⁾

La bilirrubina total es la suma de las fracciones no conjugada y conjugada. El equilibrio entre la formación y depuración hepáticas de bilirrubina posibilita concentraciones plasmáticas relativamente bajas, entre 5.1 y 17.1 $\mu\text{mol/L}$ (0.3 a 1.0 mg/100 mL).

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA, NO CONJUGADA, NO POLAR (7-10, 15).

- Anemia Hemolítica Autoinmune (reactivas al frío, reactivas al calor, inducida por drogas).
- Desordenes de la Hemoglobina (anemia de células en hoz o Falciforme, Talasemias).
- Desordenes Hereditarios en la Conjugación (Síndromes de Crigler-Najjar y Gilbert).
- Desordenes Enzimáticos en los Glóbulos Rojos.
- Desordenes en las membranas celulares de los Glóbulos Rojos (Eliptocitosis, Ovalocitosis, Esferocitosis).
- Misceláneos: Neoplasias Mieloproliferativas.

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA, CONJUGADA, POLAR.

INTRAHEPATICAS: Daño hepatocelular o Colestasis intrahepática. (1, 8, 12, 13)

- Hepatitis Viral A, B, C, D, E.
- Enfermedad Hepática por Desorden en el Uso de Alcohol.
- Esteatohepatitis por Disfunción Metabólica.
- Injuria Hepática Inducida por Drogas (DILI).
- Sepsis.



- Desórdenes Autoinmunes.
- Hepatitis Isquémica.
- Enfermedad Hepática Genética (Enfermedad de Wilson y Hemocromatosis).
- Masa hepática (Carcinoma Hepatocelular, Enfermedad Metastásica).

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA, CONJUGADA, POLAR.

EXTRAHEPATICAS: Daño hepatocelular o Colestasis intrahepática.

- Coledocolitiasis.
- Estenosis biliar
- Fistula biliar-vascular.
- Atresia de las Vías Biliares.
- Quistes del Colédoco.
- Colangitis (infecciosa, secundaria a Colangitis Esclerosante Primaria).
- Colangiocarcinoma.
- Otras.

FACTORES QUE PUEDEN INFLUENCIAR LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE BILIRRUBINA:

- El tabaco: se ha demostrado que los fumadores presentan aumento de Bilirrubina sérica y de Fosfatasa Alcalina.
- El género.
- Ayuno prolongado aumenta la bilirrubina sérica.
- Ingesta de productos xenobióticos, herbáceos y fármacos por su metabolismo de primer paso en el retículo endoplásmico a través del Citocromo 450.
- La altitud.
- La raza.
- La edad.
- El ejercicio intenso aumenta los niveles de Bilirrubina sérica, especialmente en su forma indirecta y de Fosfatasa Alcalina¹²

Pseudo ictericia: Los cambios de color de la piel pueden ocurrir en condiciones distintas a hiperbilirrubinemia, como enfermedad de Addison, anorexia nerviosa, ingestión de alimentos ricos en betacaroteno (carotenemia) o uso de productos bronceadores en aerosol (1).

MARCADORES BIOQUIMICOS DE COLESTASIS.

Estos marcadores incluyen los niveles de **Fosfatasa Alcalina (FA - ALP) sérica y Gamma-Glutamil Transferasa (GGT)** .(1,13) Estas enzimas se encuentran en la membrana plasmática de los hepatocitos. A medida que los ácidos biliares se acumulan en el hígado, actúan como detergentes, liberando enzimas de la membrana plasmática de los hepatocitos. Los marcadores bioquímicos de daño hepatocelular, son la Alanino Aminotransferasa (ALT) y la Aspartato Aminotransferasa (AST), se encuentran dentro del citoplasma de los hepatocitos, por lo tanto, los niveles de estas enzimas no aumentan en la misma proporción en las enfermedades hepáticas colestásicas.

La Fosfatasa Alcalina tiene una vida media de 7 días.⁶ esto explica que sus niveles pueden persistir elevados durante algún tiempo, después de que la obstrucción del conducto biliar se



haya resuelto. La FA se encuentra en los huesos, placenta, riñón, bazo, cerebro, corazón, pulmones, leucocitos e intestino, y ciertas neoplasias malignas pueden sintetizarla.⁶

Algunas condiciones clínicas (no de origen hepatobiliar), pueden cursar con aumento de FA, entre ellas: Artritis Reumatoide, Diabetes Mellitus tipo I o insulino dependiente, Esclerosis Múltiple, Osteomalacia y durante el Embarazo ya que la placenta la sintetiza. ⁸ Los niveles de FA pueden estar disminuidos en casos de deficiencia de zinc, Enfermedad de Wilson, cirugía cardíaca, hipotiroidismo y anemia perniciosa. ⁹.

La Gamma-Glutamil Transferasa - GGT también se encuentra en muchos tejidos, como el hígado, el riñón, el páncreas, el bazo, el corazón, el intestino y células circulantes tales como eritrocitos, granulocitos y linfocitos.¹⁰ Se pueden observar niveles aumentados de GGT en algunos trastornos gastrointestinales, pancreatitis, infarto de miocardio, diabetes, obesidad, hipertiroidismo, enfermedad pulmonar, enfermedad neurológica, enfermedad reumática, infección, insuficiencia renal, trasplante de riñón y en pacientes con Desorden en el Uso de Alcohol.¹¹ Los anticonvulsivos y anticonceptivos orales pueden causar aumentos significativos en los niveles séricos de GGT (1,12,13).

Una elevación aislada en FA o GGT no es un criterio suficiente para considerar presencia de colestasis.

¿Cuándo sospechar un Patrón Colestásico por pruebas bioquímicas? (1,13)

Primero establecer esta relación, y de ella surgirán las respuestas:

$$\text{Relación} = \text{ALT paciente/ALT valor normal/ FA paciente/FA valor normal}$$

Relación \leq 2 Patrón colestásico

Relación \geq 5 Patrón hepatocelular

Relación = 2-5 Patrón Mixto

RECOMENDACIONES CLAVES PARA LA PRÁCTICA.

CALIFICACION DE PRUEBAS (1).

- La evaluación inicial de laboratorio de la ictericia en adultos debe incluir bilirrubina fraccionada, hemograma completo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, fosfatasa alcalina, γ -glutamyltransferasa, tiempo de protrombina y / o proporción normalizada internacional (INR), proteograma. Evidencia grado C.
- La ecografía debe ser la opción de primera línea para la obtención de imágenes en pacientes con ictericia porque es la modalidad menos invasiva y menos costosa, y puede evaluar eficazmente los trastornos obstructivos. Evidencia grado C.
- La visualización de la vía biliar intra y extrahepática debe evaluarse mediante Colangiopancreatografía Resonancia Magnética o Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica. Evidencia grado C.
- La biopsia de hígado debe reservarse para los casos de ictericia en los que el diagnóstico no está claro después de la evaluación y si los resultados de la biopsia afectarán el tratamiento y determinarán el pronóstico. Evidencia grado C.

A = evidencia consistente y de buena calidad orientada al paciente; B = evidencia orientada al paciente inconsistente o de calidad limitada; C = consenso, orientado a pruebas sobre la enfermedad, práctica habitual, opinión de expertos o series de casos.



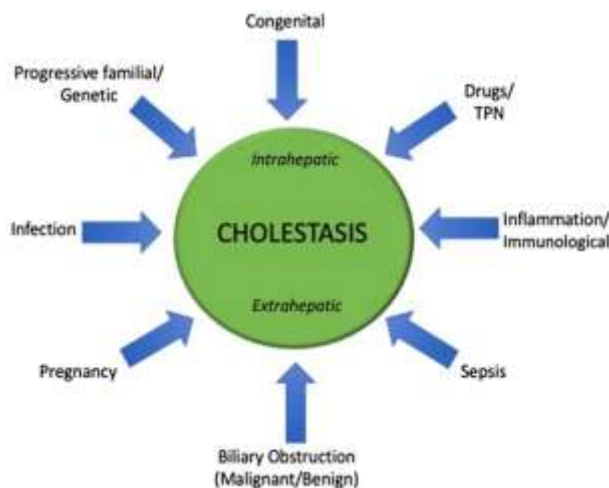
CAUSAS DE COLESTASIS INTRAHEPATICAS (1, 14- 17):

- Obstrucción biliar intrahepática Disfunción de hepatocitos:
- Colangitis biliar primaria
- Colangitis esclerosante primaria (CEP)
- Colangitis esclerosante relacionada con IgG4
- Defectos hereditarios de transporte: enfermedad ABCB4 o ABCB11
- Hepatitis viral
- Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica
- Colestasis del embarazo
- Colangitis piógena recurrente
- Litiasis
- Drogas
- Tumores
- Procesos infiltrativos: amiloidosis, linfoma, célula de Langerhans, histiocitosis o enfermedades granulomatosas como sarcoidosis
- Enfermedades por almacenamiento
- Infecciones sistémicas
- Ductopenia idiopática de la edad adulta
- Enfermedad de injerto contra huésped.

COLESTASIS EXTRAHEPÁTICA (1, 14- 17).

- Colangitis supurativa aguda (obstructiva)
- Coledocolitiasis
- Tumores: conducto biliar, páncreas
- Colangitis esclerosante primaria
- Colangitis esclerosante relacionada con IgG4
- Atresia biliar
- Lesión isquémica
- Estenosis cicatricial, Infecciones, inflamación
- Pancreatitis aguda y crónica

MECANISMOS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA COLESTÁSICA (18):





DROGAS QUE CAUSAN COLESTASIS HEPATOCELULAR Y DUCTULAR (11,12,22).

COLESTASIS HEPATOCELULAR	COLESTASIS DUCTULAR/DUCTAL
Sex hormones	Allopurinol
Carbamazepine	Amoxicillin-clavulanic acid
Chlorpromazine	Azathioprine
Amoxicillin-clavulanic acid	Barbiturates
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Captopril
Erythromycin, Clarithromycin	Carbamazepine
Nitrofurantoin	Chlorpropamide
Chlorpropamide	Clindamycin
Azathioprine	Phenytoin
Cyclosporine	Sulpiride
Propafenone	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Nifedipine	Medicinal herbs
Medicinal herbs	
NSAIDS, nimesulide	

MECANISMOS DE PATOGENESIS DE COLESTASIS.

Son diversos los tipos de injuria que pueden producir Colestasis. Los estímulos antigénicos, exotoxinas, endotoxinas, xenobióticos y los microorganismos pueden promover la reacción de los colangiocitos lo cual evolucionará a Colestasis (23).

La obstrucción del transporte biliar es otro factor predisponente. La Sepsis, estados hiperestrogénicos (embarazo), insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción de los genes transportadores de Ácidos Biliares (AB), pueden alterar las principales características de los AB, haciéndolos más citotóxicos. La respuesta temprana de los colangiocitos puede permitir la resolución de la lesión, sin embargo, una sostenida señalización proinflamatoria asociada con la desregulación de factores genéticos y / o epigenéticos, pueden conducir a una lesión permanente con disfunción, colestasis, activación de mecanismos fibrogénicos con fibrosis biliar y periportal y pérdida de tejido. La proliferación celular puede conducir a la alteración del ciclo celular, senescencia, apoptosis, ductopenia, infiltración mesenquimatosa y, a veces, transformación maligna (20, 21, 23).

Los mecanismos implicados en la patogénesis son:

Reacción ductular: los conductos biliares intra y extrahepáticos están revestidos por colangiocitos, que son células epiteliales que regulan y modifican el volumen y la composición de la bilis. Estos varían en tamaño, tasa metabólica y capacidad de proliferación y plasticidad. Es ahora conocido que los hepatocitos y los colangiocitos tienen un precursor común de células madre y la diferenciación puede conducir a una pérdida masiva de parénquima. La reacción ductular (RD) es parte de la respuesta a la lesión. Se desencadena por colestasis que activa las células progenitoras hepáticas en la EHC. Estos mecanismos promueven la maduración de los colangiocitos y el depósito de fibronectina en las células reactivas ductulares. La RD puede inducir la resolución de la lesión o a fibrosis biliar si persiste la reacción inflamatoria transcripcional (17,18,23).



Toxicidad por ácidos biliares y disfunción mitocondrial: El segundo marco fundamental de la patogénesis de la EHC es la citotoxicidad por AB y disfunción mitocondrial. Los AB tienen como papel fundamental convertir bicapas lipídicas en micelas mixtas, pero también son ligandos endógenos que activan una red de receptores incluido el receptor nuclear farnesoide X (FXR), el receptor de vitamina D3 (VDR), el receptor pregnano X (PXR), receptor de androstano constitutivo (CAR), membrana acoplada a proteína G receptor de ácido biliar-1 y receptor de proteína Takeda-G (TGR5). Las mutaciones de FXR se han considerado como una causa de colestasis intrahepática familiar progresiva.

Estudios recientes han demostrado que las vías de señalización de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) están implicadas en la patogenia de la colestasis inducida por fármacos, entre éstos, se encuentra la Metformina. Un estudio informó que después de 2-3 semanas de uso de metformina, varios pacientes desarrollaron inflamación portal y proliferación ductular. Así mismo se conoce que los AB con perfiles hidrófilos protegen contra la apoptosis (TCA y UDCA), mientras que aquellos en el rango hidrofóbico inducen apoptosis hepática y daño hepático (TLCA y GCDCA). En la colestasis intrahepática del embarazo, los AB citotóxicos activan las citocinas inflamatorias vía NF-κB.

Aspectos inmunogenéticos y epigenéticos: la influencia inmunogenética y epigenética sobre la respuesta inmuno-inflamatoria es importante señalar. Pacientes con EHC exhiben una variedad de alteraciones genéticas que explican las diferentes vías para la activación del proceso colestásico. En un estudio, se evaluaron 315 muestras de ADN de pacientes para polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de 11 genes, implicados en la regulación de la síntesis de ácidos biliares. Se encontraron, variantes genéticas de CYP7A1, así como sus activadores transcripcionales (HNF4A y PPARGC1A), implicados en la activación de la síntesis de ácidos biliares que conducen a la progresión de la colestasis en Colangitis Biliar Primaria (CBP), reconocimiento de suma significancia como target terapéutico. Otro estudio destacó el papel central de la vía IL-12-STAT4-Th1, una vía proinflamatoria en la progresión de la CBP, así como las asociaciones de HLA y efectos epigenéticos.

Reordenamiento disfuncional de la matriz y fibrogénesis: La fibrogénesis es un proceso dinámico que aparece entremezclado con los mecanismos inmuno-inflamatorios, con la secreción de metaloproteinasas tisulares, redes de citocinas e infiltración de células mesenquimales con pérdida de la homeostasis tisular. Pacientes con CBP presentan una mayor expresión de ARNm que codifica el colágeno tipo I, III y IV, que en las células mesenquimales promueve la expansión de los tractos portales, lo que conduce a un excesivo depósito de un componente fibrilar en la Matriz Extracelular, es así como los procesos fibrogénicos involucran conductos biliares dañados y no dañados y al sistema sinusoidal periportal, lo que resulta en colestasis progresiva. En casos de Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), el proceso fibrogénico conduce al reclutamiento concéntrico de colágeno y fibrosis progresiva dispuesta similar a la cebolla de la aterosclerosis de células pro-fibrogénicas (20,21,23).

¿COMO IDENTIFICAR LA COLESTASIS EN LA HISTOLOGIA HEPATICA?

Biopsia hepática.

La biopsia hepática debe reservarse para casos de ictericia en la que el diagnóstico no está claro después de la inicial historia y examen físico, estudios de laboratorio y de imágenes. Debe realizarse solo si los resultados de la biopsia son necesarios para determinar el tratamiento y el pronóstico (21). Cuando comienza el proceso de Colestasis, los cambios son reversibles tanto en la ultraestructura hepática como en la función. Se puede observar edema de hepatocitos periportales (cambio hidrópico) junto con refuerzo de la membrana



citoplásmica, edema mitocondrial, megamitocondrias e hipertrofia del retículo endoplásmico rugoso y liso. Cuando la lesión persiste los cambios microscópicos se hacen más notable, desde muy comunes hasta más complejos. El daño hepatocelular es causado por la presencia de sales biliares en los hepatocitos. Una de las primeras evidencias es el edema que da una imagen conocida como "estasis cholate", que se trata de un cambio xantomatoso localizado en las áreas periportal o peri-septal. También se observan los cuerpos de Mallory Denk, depósitos de cobre y / o proteínas aglutinantes de cobre (24,25).

El estasis biliar y la pérdida del tono de los microfilamentos, dañan la membrana pericanalicular. Esto conduce al daño de las uniones intercelulares que permite que la bilis fluya hacia la sangre. Es lo que se conoce como bilirrubinostasis. Si la condición persiste, puede conducir a la formación de tapones biliares con dilatación del conducto o canaliculo biliar, acompañado de inflamación, acumulo de macrófagos cargados de lípidos en el parénquima.

Hallazgos histopatológicos en pacientes Enfermedades Colestásicas Crónicas: Colangitis Biliar Primaria (CBP) y Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) (20,24,30).

Estadio I:

CBP: Inflamación confinada al área portal (hepatitis portal) con o sin lesión del ducto florido.

CEP: Inflamación portal periductal con mínima fibrosis o sin fibrosis.

Estadio II

CBP: Progresión de la inflamación en el espacio periportal (hepatitis periportal), extensión al parénquima; se parece a hepatitis de interface.

CEP: Expansión fibrosa de tractos portales, con fibrosis periductal e inflamación. **Estadio III.**

CBP: Distorsión arquitectural. Presencia de numerosos septos fibrosos y ductopenia.

CEP: Distorsión arquitectural con septos fibrosos, puentes portal-portal y ductopenia.

Estadio IV.

CBP: Cirrosis establecida con presencia de nódulos regenerativos.

CEP: Cirrosis establecida con presencia de nódulos de regeneración.

LA ASOCIACIÓN EUROPEA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO (20) establece las siguientes recomendaciones en todo paciente con colestasis intrahepática inexplicable.

Recomendaciones (Grados de Evidencias I – III, A1-2, B1-2, C1-2):

1. Una historia y un examen físico detallados son esenciales (III / C1).
2. La ecografía es el procedimiento de imagen no invasivo de primera línea para diferenciar la colestasis intrahepática de la extrahepática (III / C1).
3. Pruebas de anticuerpos antimitocondriales en suero (AMA) es obligatorio en adultos con colestasis intrahepática crónica (III / C1).
4. Colangiopancreatografía por resonancia magnética (CP-RM) es el siguiente paso a considerar en pacientes con colestasis inexplicable (III / C1).
5. El Ultrasonido Endoscópico (USE) es una alternativa a CP-RM para la evaluación de la obstrucción del tracto biliar distal (II-2 / B1).
6. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica diagnóstica (CPRE) debe reservarse para casos seleccionados (II-2 / A1). Si no está prevista la CPRE con fines terapéuticos, la CPRM o el USE deben preferirse a la CPRE debido a la morbilidad y mortalidad relacionada con la CPRE (II-2 / A1).
7. Se debe considerar una biopsia de hígado en pacientes con colestasis intrahepática inexplicable y una prueba de AMA negativa (III / C1).



8. Pruebas genéticas para ABCB4 (que codifica la bomba canalicular de exportación de fosfolípidos), puede considerarse si está disponible en pacientes con una prueba de AMA negativa y hallazgos de biopsia que podrían ser compatibles con CBP o CEP.

SINDROMES COLESTASICO INTRAHEPATICOS Y SUS CARACTERISTICAS (18).

En forma general, los podemos clasificar en 4 grupos.

1.-COLESTASIS GENETICA.

Características: Síntesis disfuncional y alterada regulación de los transportadores biliares. Severidad variable. Ejemplo: Síndromes Colestásicos Intrahepáticos Familiar Progresivo - PFIC 1-6 basados en la relevancia de genes.

Aspectos Demográficos: Afecta todas las edades y cualquier sexo.

Características Patológicas: Colestasis intracanalicular, proliferación de ductos biliares, fibrosis lobular y portal, incluye Síndromes PFIC que aumentan el riesgo de cáncer hepatobiliar.

2.-ENFERMEDADES BILIARES MEDIADAS POR INMUNIDAD (20,29,30).

Características: Injuria biliar mediada por inmunidad con colangitis, destrucción de ductos y disminución del flujo biliar.

Aspectos Demográficos:

- Colangitis Biliar Primaria (CBP): predominante en sexo femenino; AMA positivo en 95%.
- Colangitis Esclerosante Primaria (CEP): predominantemente sexo masculino; fuerte asociación con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- IgG4: predominantemente sexo masculino; responde a corticoesteroides.

Características Patológicas:

- CBP: colangitis de ductos pequeños no supurativa, ductopenia, proliferación ductal, hepatitis de interfase.
- CEP: IgG4: colangiopatía obliterativa con esclerosis.

3.-COLESTASIS INDUCIDA POR DROGAS (18,22):

Características: BSEP inhibición *cis* por drogas colestásicas como la Ciclosporina; inhibición *trans* por Estradiol-17B-glucuronide.

Aspectos Demográficos: 10% de la lesión hepática inducida por drogas es de tipo colestásica; más común en personas ancianas; cursan con ictericia y prurito.

Características Patológicas: Colestasis o hepatitis colestásica; ductopenia idiopática.

4.-SEPSIS (1,18):

Características: baja regulación de los transportadores de ácidos biliares en la membrana basolateral (NTCP y OATP), y transportadores de ácidos biliares canaliculares (BSEP y MRP2).

Aspectos Demográficos: adultos hospitalizados con ictericia, principalmente con un foco intra-abdominal (infección biliar, infección del tracto urinario, absceso intra-abdominal).

Características Patológicas: Colestasis intrahepática.



ALGORITMO DIAGNOSTICO DE LA ICTERICIA DE ORIGEN COLESTASICO INTRAHEPATICO (20).

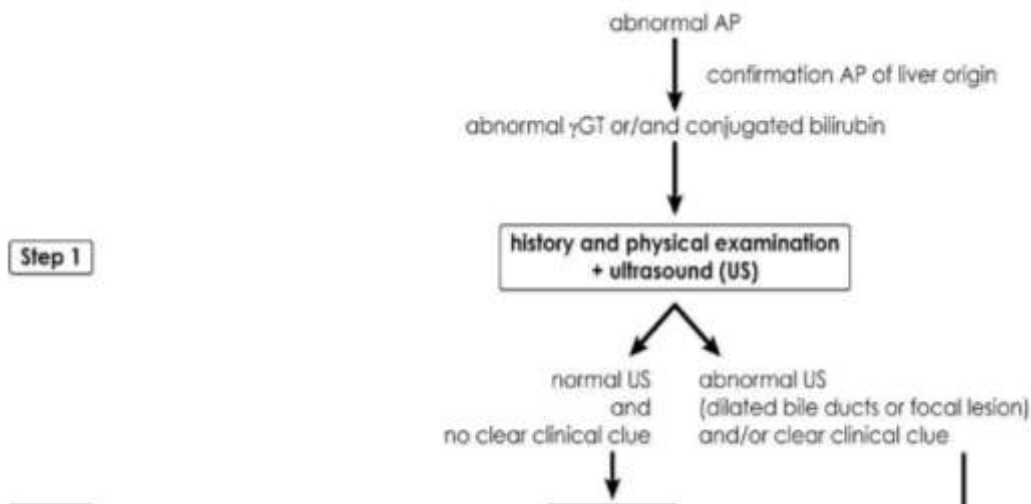


Fig. 1.- Todo paciente con aumento de Fosfatasa Alcalina (AP) debe solicitarse GGT y bilirrubina sérica, realizar una historia clínica completa y Ultrasonido Abdominal. Si el US no demuestra dilatación de vías biliares o lesión focal, se solicitan marcadores inmunoserológicos.

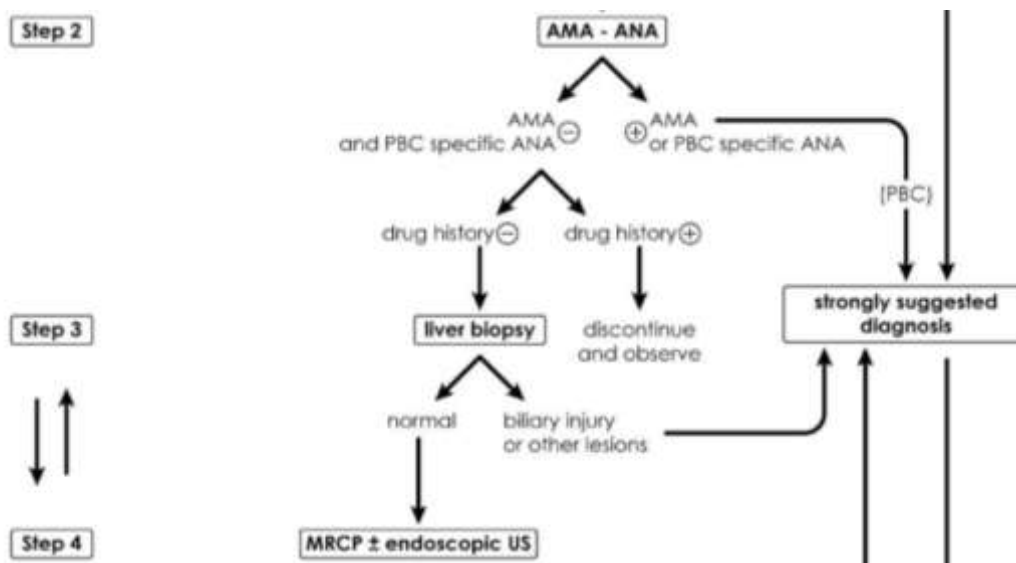


Fig.2.- Un resultado positivo de AMA / ANA puede sugerir fuertemente la presencia de CBP. Si resultan negativas y una vez descartada la historia de drogas hepatotóxicas, este paciente puede ser considerado para biopsia hepática, que de no mostrar alteraciones, se plantearía la Colangio RM y/o Ultrasonido Endoscópico.

Figuras 1 y 2.- Abreviaturas: EE. UU., AP Fosfatasa Alcalina, Ultrasonido; TC, tomografía computarizada; AMA, Anticuerpos Antimitocondriales; ANA, anticuerpos antinucleares; CPMR: colangiopancreatografía por resonancia magnética; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CBP, colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria.



TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA:

Tratar la etiología, es el escenario ideal para que los tejidos logren restaurarse de manera eficaz y en muchas ocasiones la Ictericia y la Colestasis puedan ser resueltas en forma definitiva, como se observa en la Colestasis por Sepsis o en casos de Colestasis por drogas hepatotóxicas. Sin embargo en casos de enfermedades crónicas, como CBP o CEP, existe la oportunidad de modular las respuestas celulares terapéuticamente, aumentando las vías biológicamente activas identificadas. Se han reconocido dos vías fisiológicas, fisiopatológicas y terapéuticamente relevantes (18, 31,32).

La primera vía se refiere al **Receptor de Ácidos Biliares, FXR**, un factor de transcripción nuclear activado por ligando. FXR se une a los elementos de respuesta del ADN (ya sea como monómero o como heterodímero con el receptor de retinoides X) y al hacerlo regula la expresión de genes, lo cual es clave para el metabolismo de los ácidos biliares, lípidos y carbohidratos, logra la detección de ácidos biliares por FXR en enterocitos ileales, induce la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 19, una hormona enterohepática que se une a un receptor de superficie celular en los hepatocitos, inhibiendo la síntesis de ácidos biliares y la vía gluconeogénica, así como estimulando la síntesis de glucógeno y proteínas. El factor de crecimiento de fibroblastos 19 también mejora el llenado de la vesícula biliar

Una segunda vía es a través del Receptor Nuclear, **PPAR**, que también son hormonas nucleares que operan como factores de transcripción activados por ligandos (p. ej., subtipos PPAR α , PPAR γ y PPAR δ ; actúan sobre la respuesta de elementos del ADN, como heterodímeros con el receptor retinoide X. La activación por sustratos derivados de lípidos regula diversos mecanismos para la sensibilización de la insulina, el metabolismo de la glucosa y el metabolismo de ácidos grasos (18,32).

Resulta además de suma relevancia clínica tratar las complicaciones de la Colestasis Intrahepática y una de ellas que de no ser controlada puede ser indicación de Trasplante Hepático, es el Prurito.

El Prurito es la complicación más frecuente del estasis biliar , pero la causa exacta del prurito en la colestasis es muy debatido. La concentración micelar reducida de ácidos biliares intraluminales que resulta del lento flujo de bilis causa esteatorrea y pérdida de peso, así como deficiencia de vitaminas A, D, E y K (33).

Tratamiento sintomático: el síntoma más frecuente de colestasis (incluso si es anictérico) es el prurito, un síntoma que a menudo se subestima por los médicos, pero cuando es grave puede causar una marcada alteración del sueño y, a veces, hacer que el paciente incluso contemple suicidio. Por lo tanto, el prurito nunca debe ignorarse.

El prurito colestásico afecta las extremidades, las plantas de los pies y las palmas.(prurito palmo-plantar), el prurito generalizado ocurre frecuentemente. El estrés psicológico, el calor y contacto con ciertos tejidos como la lana pueden exacerbar el prurito. Durante el periodo premenstrual, último trimestre del embarazo y durante el tratamiento de reemplazo hormonal, se puede exacerbar el síntoma, lo que sugiere el rol de las hormonas sexuales femeninas en la patogenia de la colestásica.

Los fármacos para tratar el Prurito se presentan a continuación y se plantea el tratamiento paso a paso (32-35).

Resinas de ácidos biliares (eficacia del 80%):

-Colestiramina: 4-16 g, dosis repartida en 2 a 4 veces al día, vía oral, se prefiere durante la mañana, su sabor es desagradable, el paciente puede presentar flatulencia, estreñimiento o diarrea.

-Colestevlam : 3.75 g, / día, dos a cuatro dosis divididas, vía oral, 2 a 4 horas antes o después del URSO u otros medicamentos. Sabor desagradable, puede ocurrir estreñimiento y diarrea.

Agonista PRX / inductor enzimático (eficacia del 50%):

Rifampicina: dosis de 150-600 mg / día, vía oral Iniciar con 150 mg / día; incrementara 150 mg BD si la bilirrubina sérica es > 3 mg / dL o 150 mg de TID si la bilirrubina es <3 mg / dL; se recomienda un regular seguimiento del recuento sanguíneo y pruebas de bioquímica hepática. Como efectos adversos se puede encontrar: Hepatitis, insuficiencia hepática y hemólisis.

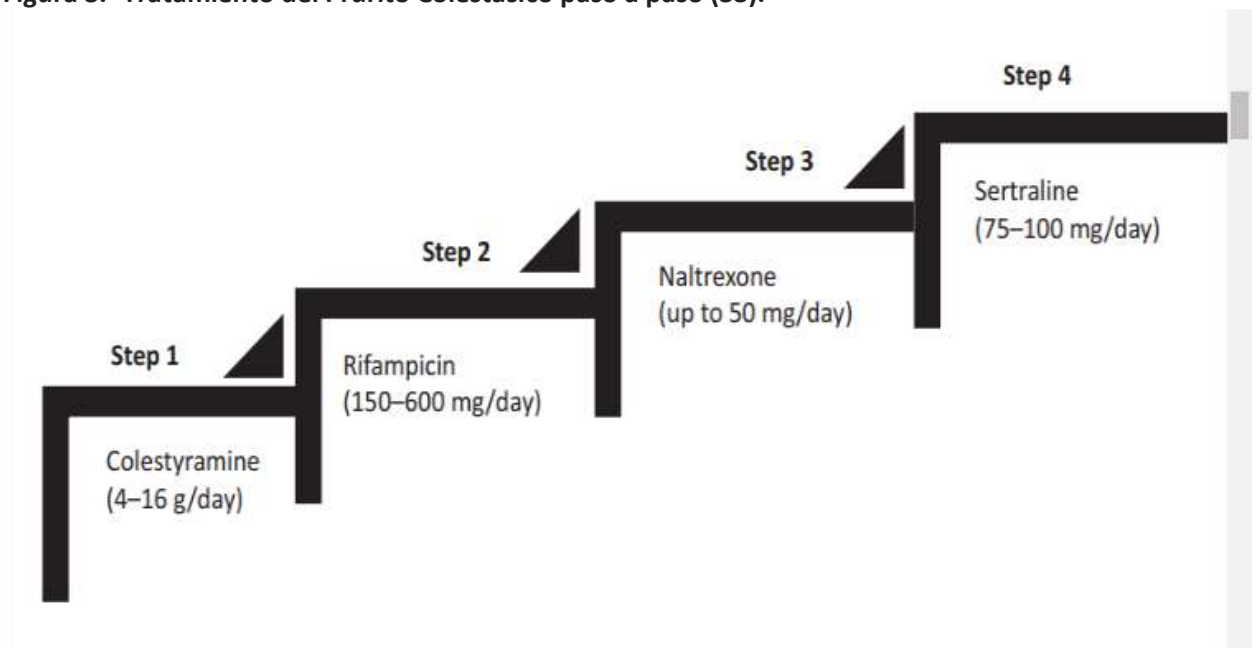
Antagonistas del receptor μ opioide:

-Naltrexona: 50 mg / día, vía oral, se debe realizar control regular de pruebas bioquímicas hepáticas. Reacción similar a la abstinencia de opioides: dolor abdominal, aumento de Tensión Arterial, taquicardia, pesadillas.

-Naloxona: 0,2 μ g / kg / min, infusión continua endovenosa para 12 a 72 horas. Se recomienda realizar vigilancia periódica de pruebas bioquímicas del hígado. Su suspensión abrupta conduce a reacciones como la de toda suspensión de opioides. **Inhibidor de la Recaptación Selectiva de Serotonina (IRSS).**

Sertralina: dosis de 75-100 mg / día, vía oral. Iniciar con 25 mg / día y aumentar gradualmente. Efectos adversos: Náuseas, mareos, diarrea, alucinaciones, fatiga.

Figura 3.- Tratamiento del Prurito Colestásico paso a paso (33).



COLESTASIS Y OSTEOPOROSIS. Los pacientes con Colestasis Intrahepática especialmente si se trata de una condición crónica, presentan riesgo de osteoporosis lo cual se debe evaluar clínicamente. Estudios para demostrar la Densidad Mineral Ósea - DEXA deben realizarse en los pacientes con enfermedad hepática colestásica crónica al momento de la presentación (III



/C2). El re-examen debe realizarse hasta una vez al año, dependiendo del grado de colestasis u otro factor de riesgo coexistente como tabaquismo, sedentarismo, historia familiar, bajo peso, sexo femenino, edad mayor de 50 años, (III / C2). La suplementación con calcio (1000 a 1200 mg / día) y vitamina D (400-800 UI / día) se debe considerar en todos los pacientes con enfermedad hepática colestásica, pero no se basa en fuerte evidencia (III / C2). Están indicados el alendronato u otros bisfosfonatos si la puntuación por Tomografía es de $T < 2,5$ (DEXA) o después de alguna fractura (I / B1). (20,21).

(Grados de Evidencia I-III, A-C, Grados de Recomendación 1 y 2,)

CONCLUSIONES:

1. La colestasis puede ser aguda o crónica y afectar a cualquier grupo de edad. Aunque la ictericia es un sello distintivo de la colestasis, puede estar ausente, particularmente en adultos con enfermedad hepática colestática crónica, la mayoría de los cuales son completamente asintomáticos.
2. Una historia clínica detallada y un examen físico son cruciales para el diagnóstico y pruebas radiológicas no invasivas (ultrasonido, tomografía computarizada y colangiografía por resonancia magnética) facilitan el diagnóstico.
3. La Biopsia Hepática debe estar indicada en casos de diagnóstico dudoso y su utilidad dependerá si hay suficientes espacios portales presentes, unos 10 a 16. Quizá nos debemos plantear la pregunta: ¿puede esta prueba de manera confiable evaluar el daño a los conductos biliares pequeños?
4. La terapia debe abordar tanto la causa como las consecuencias de la retención ácidos biliares dentro del hígado y disminución del suministro de bilis al tracto gastrointestinal. Las terapias deben abordar síntomas, principalmente prurito y prevención, particularmente osteoporosis y osteomalacia.
5. El ácido ursodesoxicólico mejora los marcadores bioquímicos de la colestasis independientemente de la causa y puede retrasar la progresión de la enfermedad hepática; solo el trasplante de hígado es potencialmente curativo en casos de Enfermedades Colestásicas Crónicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Matthew V. Fargo, Scott P. Grogan and Aaron Saguil. Evaluation of Jaundice in Adults. American Family Physician. 2017; 95 (3): 164-168. www.aafp.org/afp
2. United Network for Organ Sharing - UNOS [Internet]. 2018. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data>.
3. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? Am J Gastroenterol. 2007;102(3):558-562.
4. Lopez Velazquez, Jorge Alan. Bilirrubina, una vieja amiga con una nueva historia. Rev Invest Med Sur Mex. 2012; 19 (4): 228-234
5. Levitt DG, Levitt MD. Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. Clin Exp Gastroenterol. 2014; 7:307-328.
6. Cui Y, Konig J, Leier I, Buchholz U, Keppler D. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. J Biol Chem 2001; 276: 9626-30.



7. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1625-1638.
8. Roy Chowdhury N, Arias IM, Wolkoff AW, Roy Chowdhury J. Disorders of bilirubin metabolism. In: Arias IM, Jakoby WB, Schachter D, Shafritz DA. *The liver: biology and pathobiology*. 3rd Ed. New York: Raven Press; 2001.
9. Fevery J, Blanckaert N, Heirwegh KPM, Preaux AM, Berhelot P. Unconjugated bilirubin and an increased proportion of bilirubin monoconjugates in the bile patients with Gilbert's syndrome and Crigler Najjar disease. *J Clin Invest* 1977; 60: 970-9.
10. Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1349-1362.
11. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):558-562.
12. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician*. 2004;69(2):299-304.
13. Winger J, Michelfelder A. Diagnostic approach to the patient with jaundice. *Prim Care*. 2011;38(3):469-482
14. Hirschfield GM. Genetic determinants of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013; 17:147-159
15. Korolnek T, Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. *Blood*. 2015;125(19):2893-2897.
16. Jalan-Sakrikar N, De Assuncao TM, Lu J, Almada LL, Lomberk G, Fernandez-Zapico ME, Urrutia R, Huebert RC. Hedgehog. Signaling Overcomes an EZH2-Dependent Epigenetic Barrier to Promote Cholangiocyte Expansion. *PLoS One* 2016; 11: e0168266 [PMID: 27936185 DOI: 10.1371/journal.pone.0168266]
17. Khungar V, Goldberg DS. Liver Transplantation for Cholestatic Liver Diseases in Adults. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 191-203 [PMID: 26593299 DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.011]
18. Onofrio, Fernanda Q. and Hirschfield, Gideon M. The Pathophysiology of Cholestasis and Its Relevance to Clinical Practice. *Clinical Liver Disease*. 2020; 15 (3): 110-114
19. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Jaundice. 2012. <https://acsearch.acr.org/list>. Accessed November 11, 2016.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 51 (2009): 237-267
21. Heathcote, E. Jenny. Diagnosis and Management of Cholestatic Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5:776 –782
22. Morales Laura, Vélez Natalia, Munoz M. Octavio Germán. Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. *Rev Col Gastroenterol*. 2016; 31 (1): 36-47
23. Yokoda, Raquel T. y Rodriguez Eduardo A. Pathogenesis of cholestatic liver diseases. *World J Hepatol*. 2020; August 27; 12(8): 423-435
24. Lopez Panqueva, Rocio del Pilar. Approaches to Pathological Diagnosis of Cholestatic Diseases. *Rev Col Gastroenterol*. 2014; 29 (2): 183-192
25. Li MK, Crawford JM. The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis*. 2004;24(1):21-42.
26. Lazaridis KN, LaRusso NF. The Cholangiopathies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 791-800 [PMID: 25957621 DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.03.017]
27. Hung OL, Kwon NS, Cole AE, et al. Evaluation of the physician's ability to recognize the presence or absence of anemia, fever, and jaundice. *Acad Emerg Med*. 2000;7(2):146-156.



28. Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:9418-9426.
29. Hirschfield GM, Heathcote J, Gershwin ME. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 2010; 139:1481-1496.
30. 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; 67:145-172.
31. 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(suppl 1):S25-S37.
32. Jansen PLM. New therapies target the toxic consequences of cholestatic liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12:277-285.
33. Vinod S Hegade, A Stuart FW Kendrick B and David EJ Jones. Drug treatment of pruritus in liver diseases. *Clinical Medicine* 2015; 15 (4): 351–7
34. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35:89–97.
35. Jones DE. Pathogenesis of cholestatic itch: old questions, new answers, and future opportunities. *Hepatology* 2012; 56:1194–6