

Resúmenes Epistemonikos de la evidencia

Medwave 2014 Sep;14(8):e6019 doi: 10.5867/medwave.2014.08.6019

¿Es efectivo el ácido ursodeoxicólico en cirrosis biliar primaria?

Is ursodeoxycholic acid effective in primary biliary cirrhosis?

Autores: Gabriel Rada Rada^(1,2,3,4,5), Macarena Mac-Namara^(1,2)

Filiación:

⁽¹⁾Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽²⁾Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽³⁾GRADE working group

⁽⁴⁾The Cochrane Collaboration

⁽⁵⁾Fundación Epistemonikos

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Rada G, Mac-Namara M. Is ursodeoxycholic acid effective in primary biliary cirrhosis?.

Medwave 2014 Sep;14(8):e6019 doi: 10.5867/medwave.2014.08.6019

Fecha de publicación: 23/9/2014

Resumen

El ácido ursodeoxicólico es considerado como terapia de primera línea en pacientes con cirrosis biliar primaria. Su mecanismo en esta patología no está claro y existe controversia sobre su impacto clínico. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 19 bases de datos, identificamos cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 16 estudios. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que el ácido ursodeoxicólico podría no tener ningún efecto sobre el prurito, y que existe incertidumbre sobre su efecto sobre mortalidad, necesidad de trasplante o cualquier otro desenlace importante para el paciente.

Abstract

Ursodeoxycholic acid is considered as first line treatment in patients with primary biliary cirrhosis. Its mechanism of action in this disease is unknown and there is controversy about its clinical impact. Searching in Epistemonikos database, which is maintained by screening 19 databases, we identified four systematic reviews including 16 studies. We combined the evidence using tables with summary of findings following the GRADE approach and concluded ursodeoxycholic acid may not have any effect on pruritus, and there is uncertainty about its effect on mortality, need for liver transplantation or on any other important outcome for the patient.

Problema

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad autoinmune con daño de los conductos biliares que produce colestasia y que a largo plazo puede llevar a cirrosis hepática. El ácido ursodeoxicólico es considerado un pilar fundamental del tratamiento, ya que mejora algunos parámetros bioquímicos y posiblemente histológicos. Su impacto sobre desenlaces importantes para el paciente, como mortalidad, necesidad de trasplante, síntomas o calidad de vida no está claro. Presenta efectos adversos frecuentes, principalmente cefalea, mareos y síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, constipación o diarrea. Tiene un alto costo y en Chile no tiene cobertura por el sistema de salud público.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 19 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- El ácido ursodeoxicólico podría no disminuir el prurito en pacientes con cirrosis biliar primaria, y existe incertidumbre sobre si disminuye la mortalidad, la necesidad de trasplante o la morbilidad asociada al daño hepático crónico, porque la calidad de la evidencia es muy baja.
- Nuestro resumen difiere de las principales guías de práctica clínica, que lo recomiendan fuertemente.
- Prácticamente no existe investigación en curso que pueda aclarar el rol del ácido ursodeoxicólico en la cirrosis biliar primaria.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

Cuál es la evidencia (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo).	Encontramos 4 revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4], que incluyen 16 estudios controlados aleatorizados, reportados en 104 referencias [5-108] ¹ , que comparan ácido ursodeoxicólico versus placebo o no tratamiento en pacientes con cirrosis biliar primaria.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios.	Casi 90% de los pacientes fueron mujeres. El porcentaje de pacientes con cirrosis biliar avanzada al inicio de los estudios fluctuó entre 15 y 83%.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios.	La dosis varió entre 7,7 a 15 mg/kg/día (mediana=10 mg). La duración del tratamiento fue entre 3 y 92 meses (mediana=24 meses).
Qué tipo de desenlaces midieron.	Mortalidad, necesidad de trasplante, morbilidad asociada al daño hepático crónico, síntomas, calidad de vida, efectos adversos atribuibles al medicamento. También se midieron desenlaces sustitutos como parámetros bioquímicos e histología hepática.

¹Por razones de espacio, estas referencias no se desglosaron. Se puede acceder a ellas a través del acápite de Referencias.

Resumen de los resultados

La siguiente información está basada en 16 estudios aleatorizados que incluyen 1447 pacientes.

- El ácido ursodeoxicólico podría no disminuir el prurito en pacientes con cirrosis biliar primaria. La certeza de la evidencia es baja.
- Existe incertidumbre sobre si el ácido ursodeoxicólico aumenta o disminuye la mortalidad, la necesidad de trasplante, la morbilidad asociada al daño hepático crónico, los síntomas, o la calidad de vida, porque la calidad de la evidencia es muy baja.

Ácido ursodeoxicólico en cirrosis biliar primaria				
Pacientes	Cirrosis biliar primaria			
Intervención	Ácido ursodeoxicólico			
Comparación	Placebo o no tratamiento			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN ácido ursodeoxicólico	CON ácido ursodeoxicólico		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	66 por 1000	64 por 1000	RR 0,97 (0,67 a 1,42)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
	Diferencia: 2 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 21 menos a 7 más)			
Necesidad de trasplante	5 por 1000	6 por 1000	RR 0,89 (0,59 a 1,36)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
	Diferencia: 1 paciente más por 1000 (Margen de error: 24 menos a 21 más)			
Prurito	537 por 1000	516 por 1000	RR 0,96 (0,84 a 1,42)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Baja
	Diferencia: 21 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 86 menos a 226 más)			
Otros desenlaces	No hubo diferencias en eventos adversos serios (RR 0,87; 0,68 a 1,12) o no serios (RR 1,46; 0,83 a 2,56), como por ejemplo diarrea o náuseas. Ácido ursodeoxicólico aumentó el peso en 2-3 kilos.		-----	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%				
RR: Riesgo relativo				
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página)				
*Los riesgos SIN ácido ursodeoxicólico están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo con ácido ursodeoxicólico (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).				
¹ La gran mayoría de los estudios tienen riesgo de sesgo.				
² El margen de error de los estudios incluye tanto un beneficio importante como un mayor riesgo.				
³ Los estudios muestran efectos inconsistentes (heterogeneidad).				

Matriz de ácido ursodeoxicólico en cirrosis biliar primaria.

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Debido a que los estudios evalúan pacientes con cirrosis biliar primaria con distintos niveles de gravedad y sintomatología, esta evidencia se aplica a prácticamente todas las personas con esta condición.
- El análisis por subgrupo realizado por la revisión Cochrane [3], que sin duda constituye la mejor evidencia existente para esta pregunta, no mostró diferencias en ningún subgrupo evaluado (diferentes duraciones de tratamiento y diferentes dosis).
- Es discutible si se puede aplicar o no esta evidencia a pacientes con otras enfermedades autoinmunes con compromiso hepático. Debido a que en general el uso de ácido ursodeoxicólico en otras condiciones es una extrapolación de su efecto en cirrosis biliar primaria, creemos que este resumen aporta información importante en estos casos.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Este resumen, al igual que las principales guías, considera la mortalidad y la necesidad de trasplante como desenlaces críticos para la toma de decisión.
- No se ha incluido el desenlace "alteraciones en biopsia hepática" ni "alteración de pruebas hepáticas" en el resumen, ya que se trata de un desenlace sustituto, y la certeza de la evidencia para estos también es baja o muy baja.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- No es posible realizar un balance riesgo/beneficio, debido a que si bien los riesgos son pocos, existe incertidumbre sobre los beneficios.
- La utilización de ácido ursodeoxicólico solo en el contexto de un estudio clínico parece lo más justificado.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Debido a la escasa disponibilidad de medidas terapéuticas eficaces en esta condición, en escenarios en que no existan limitaciones de recursos, algunos pacientes y tratantes podrían inclinarse por la utilización de una terapia no probada, a pesar de sus efectos adversos y costos. En estos casos, es particularmente relevante informar al paciente sobre la certeza de la evidencia.

Consideraciones de recursos

- En la actualidad el ácido ursodeoxicólico es un medicamento de elevado costo.
- Debido a la incertidumbre sobre los beneficios, no es posible realizar un análisis sobre costo/beneficio.
- En contextos en que existen limitaciones de recursos, la utilización de ácido ursodeoxicólico no parece apropiada.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- Los mensajes clave de nuestro resumen son concordantes con las conclusiones de las revisiones sistemáticas individuales identificadas [1],[2],[3],[4].
- Los mensajes clave de nuestro resumen son discordantes con las guías de práctica de la AASLD y EASL, que son las más habitualmente citadas [109],[110]. Estas recomiendan fuertemente su uso. Ninguna de las guías incluye la última versión de la revisión sistemática Cochrane [3], que es sin lugar a dudas la mejor evidencia disponible para esta pregunta (ver matriz de evidencia). El principal argumento que ofrecen las guías para no considerar lo que ya mostraban las revisiones sistemáticas previas es que el seguimiento de los estudios era corto, lo cual ya no constituye un argumento válido.

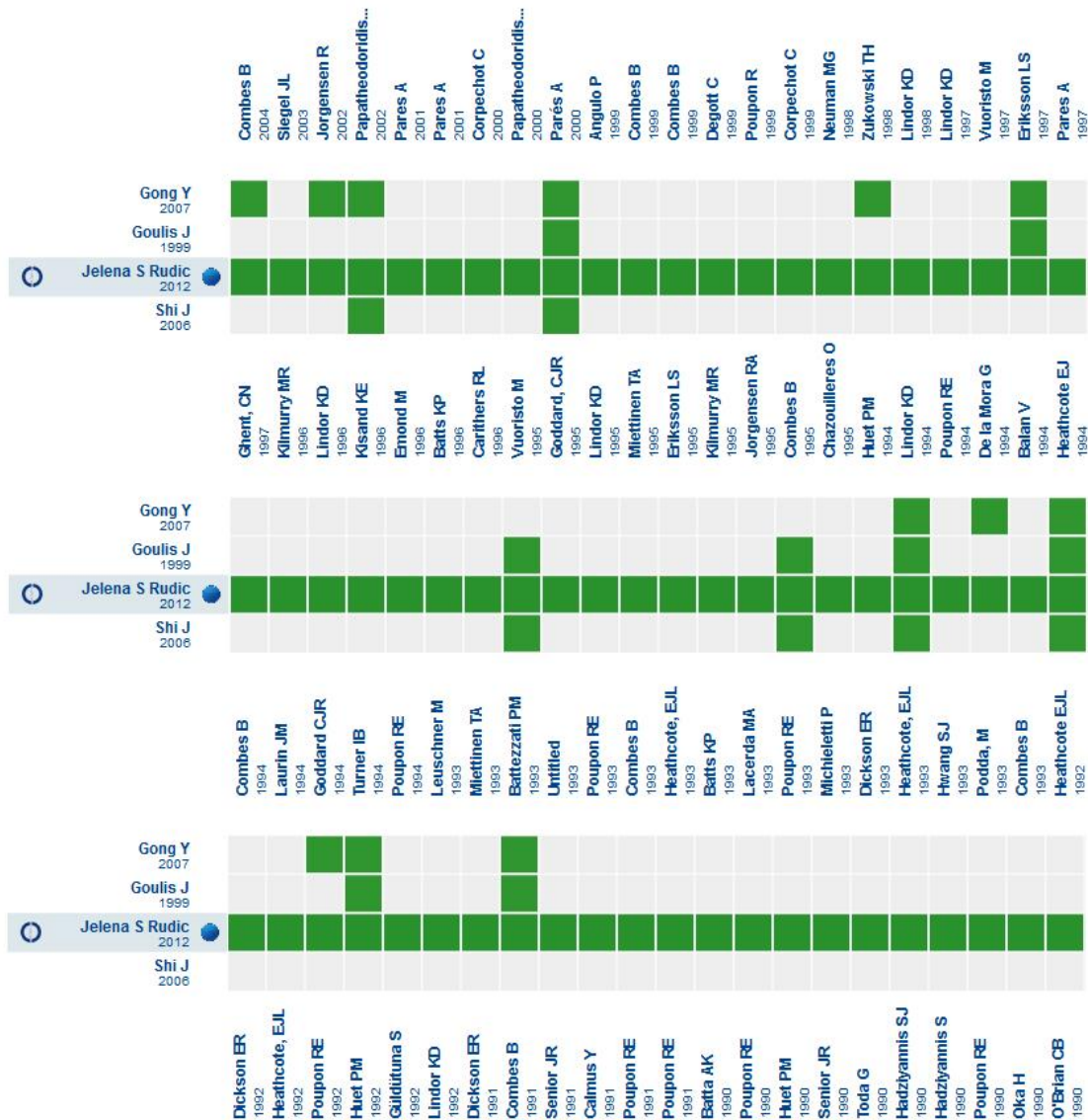
¿Puede que cambie esta información en el futuro?

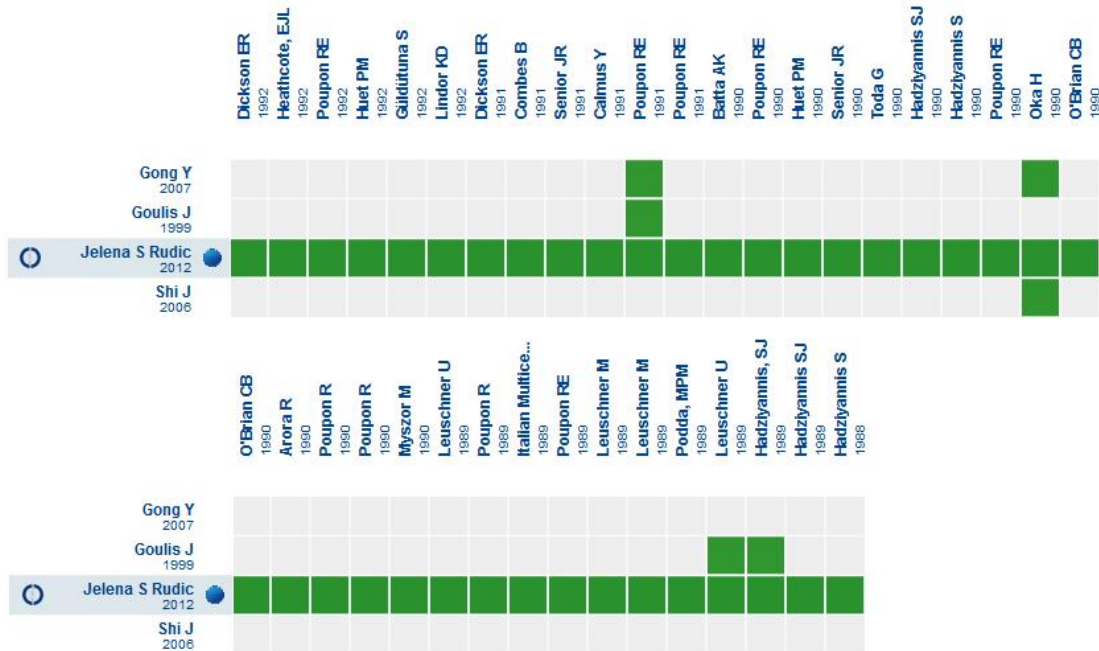
- Existe una muy alta probabilidad de que lo que sabemos sobre ácido ursodeoxicólico en cirrosis biliar primaria cambie en el futuro si apareciera nueva evidencia.

- Lamentablemente, hasta donde sabemos, no existen estudios en curso evaluando esta pregunta. Esto es particularmente preocupante ya que se trata de una intervención de alto costo, que es ampliamente indicada en la actualidad.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia (esta vez la presentamos en cinco partes debido a la longitud de la matriz que incluye 104 estudios individuales).





Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existente en la base de datos (la revisión desde la cual se construyó la matriz aparece resaltada).
 El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.
 Las filas representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario y las columnas muestran los estudios.
 los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en las respectivas revisiones)

Matriz de evidencia.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: [Ácido ursodeoxicólico en cirrosis biliar primaria](#)

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*



Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.



Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.



Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.



Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de

“nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

- Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1799-807. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*. 1999 Sep 25;354(9184):1053-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD000551. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1529-38. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Bile Acids and the Hepatobiliary System. From Basic Science to Clinical Practice. Falk Symposium 68*, 1993
- AK B, Arora R, Salen G, O'Brien C, JR S. Effect of ursodiol on biliary bile acid composition and conjugation in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1990; 98(5 part2): A567. | [Link](#) |
- Angulo P, Lindor KD, Thorneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver*. 1999 Apr;19(2):115-21. | [PubMed](#) |
- Arora R, AK B, Salen G, O'Brien C, JR S. Effect of ursodiol on bile acid conjugation in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1990;12(4):994. | [CrossRef](#) |
- Balan V, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 1994 Oct;69(10):923-9. | [PubMed](#) |
- Calmus Y, Poupon R. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic diseases. *Biochimie*. 1991 Oct;73(10):1335-8. | [PubMed](#) |
- O'Brian CB, Senior JR, Sternlieb JM, Sample M, Saul SM, Arora R. Ursodiol treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1990;98(5 part2):A617. | [Link](#) |
- O'Brian CB, Senior JR, Sternlieb JM, Saul SM. Caution: not all patients with primary biliary cirrhosis may successfully be treated by ursodiol. *Second International Meeting on Pathochemistry, Pathophysiology and Pathomechanisms of the Biliary System and New Strategies for the Treatment of Hepato-Biliary Diseases. Bologna*, 1990.
- Chazouilleres O, Legendre C, Poupon R. Histological course of primary biliary cirrhosis (PBC) treated with ursodeoxycholic acid (UDCA). *Hepatology*. 1995;22(4 part 2):125A. | [CrossRef](#) |
- CJR G, Hunt L, Smith A, Fallowfield G, Rowan B, TW, W. A trial of ursodeoxycholic acid (UDCA) and colchicine in primary biliary cirrhosis (PBC). *Hepatology*. 1994;(20):151A.
- Combes B. Ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1991;(14):91A.
- Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995 Sep;22(3):759-66. | [PubMed](#) |
- Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Munoz S, Garcia-Tsao G, Bonner GF, et al. Biliary bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 1999 Jun;29(6):1649-54. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Combes B, Carithers RL, Maddrey WC, Munoz SJ, McDonald MF, Garcia-Tsao. The American multicenter primary biliary cirrhosis, Ursodiol versus placebo study group (PUPS) trial. *Falk Symposium No. 80. XIII International Bile Acid Meeting. Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Aspects. San Diego*, 1994.
- Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, Eigenbrodt EH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995 Sep;22(3):759-66. | [PubMed](#) |

20. Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, Eigenbrodt EH, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC). Falk Symposium No. 68. XII International Bile Acid Meeting. Bile Acids and the Hepatobiliary System. From Basic Science to Clinical Practice. Basel, 1993b.
21. Combes B, Markin RS, Wheeler DE, Rubin R, West AB, Mills AS, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on the flordid duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1999 Sep;30(3):602-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Combes B, Luketic VA, Peters MG, Zetterman RK, Garcia-Tsao G, Munoz SJ, et al. Prolonged follow-up of patients in the U.S. multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Feb;99(2):264-8. | [PubMed](#) |
23. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000 Dec;32(6):1196-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. A Markov model for assessment of histological progression in PBC provides evidence that UDCA therapy is effective in early stages. *Hepatology*. 1999;30(4):474A.
25. Degott C, Zafrani ES, Callard P, Balkau B, Poupon RE, Poupon R. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1007-12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1994 May;19(5):1149-56. | [PubMed](#) |
27. Heathcote EJL, Cauch K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN. A double blind randomised controlled multi-centre trial of ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC): results from a blinded interim analysis. XII International Bile Acid Meeting. Bile Acids and the Hepatobiliary System. From Basic Science to Clinical Practice. Basel. Falk Symposium No. 68, 1992.
28. Emond M, Carithers RL Jr, Luketic VA, Peters M, Zetterman RK, Garcia-Tsao G. Does ursodeoxycholic acid improve survival in patients with primary biliary cirrhosis? Comparison of outcome in the US multicenter trial to expected survival using the Mayo Clinic prognostic model. *Hepatology*. 1996;(24):168A.
29. Dickson ER, Lindor KD. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid in an open trial of patients with primary biliary cirrhosis. Bile Acids as Therapeutic Agents. From Basic Science to Clinical Practice. Falk Symposium 58, 1991 .
30. Dickson ER, Lindor KD, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA. Ursodiol (URSO) is effective therapy for patients with primary biliary cirrhosis (PBC). Falk Symposium No. 68. XII International Bile Acid Meeting. Bile Acids and the Hepatobiliary System. From Basic Science to Clinical Practice. Basel, 1992.
31. Dickson ER , Lindor KD , Baldus WP , Jorgensen RA , Ludwig J , Murtaugh PA. Ursodiol is effective therapy for patients with primary biliary cirrhosis. Bile Acids and the Hepatobiliary System. From Basic Science to Clinical Practice. Falk Symposium 68, 1993.
32. De la Mora G, Bobadilla J, Romero P, Rodríguez-Leal G, Morán S, Kershenobich D. Does treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) really diminish cholesterol serum levels in primary biliary cirrhosis (PBC)? *Hepatology*: 1994;(19):57I.
33. Ghent CN, Cauch-Dudek K, Heathcote EJ. Ursodeoxycholic acid therapy effects on pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1997; 438 A.
34. Goddard CJR, Smith A, Hunt L, Halder T, Hillier V, Rowan B, Fallowfield G. Surrogate Markers of Response in a Trial of ursodeoxycholic acid (UDCA) and colchicine in primary biliary cirrhosis (PBC). *Gut*. 1995;36(suppl 1): A30. | [CrossRef](#) |
35. Güldütuna S, Leuschner U, Imhof M, Zimmer G. Treatment of chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Z Gastroenterol*. 1992 Mar;30 Suppl 1:49-54. | [PubMed](#) |
36. Papatheodoridis GV , Deutsch M , Hadziyannis ES , Tzakou A , Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic-acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year prospective, randomised, controlled trial. *J Hepatol*. 2000;32(Suppl 2):40.
37. Papatheodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug;97(8):2063-70. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
38. Hadziyannis SJ, Hadziyannis ES, Lianidou E, Makris A. Long-term treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid: the third year of a controlled trial. XI International Bile Acid Meeting. Bile Acids as Therapeutic Agents - From Basic Science to Clinical Practice. Freiburg, 1990.
39. Hadziyannis S, Hadziyannis E. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC). *Hepatology*. 1988;(8):1421.
40. Hadziyannis SJ, Hadziyannis ES, Makris AA. Randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC). *Hepatology*,1989;(10):580.
41. Heathcote EJL, Cauch K, Walker V, Blendis LM, Pappas SC, Wanless IR . A double-blind randomised controlled multicenter trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results from a 1991 interim analysis. Bile Acids and the Hepatobiliary System. From Basic Science to Clinical Practice. Falk Symposium 68, 1993.
42. Heathcote EJL, Cauch K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN (). The Canadian multi-centre double blind randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1992;(16):91A

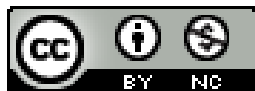
43. Heathcote E JL, Cauch K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, Pappas SC. A four-year follow-up study of ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;(104):A914.
44. Turner IB, Myszor M, Mitchison HC, Bennett MK, Burt AD, James OF. A two year controlled trial examining the effectiveness of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1994 Mar-Apr;9(2):162-8. | [PubMed](#) |
45. Siegel JL, Jorgensen R, Angulo P, Lindor KD. Treatment with ursodeoxycholic acid is associated with weight gain in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Aug;37(2):183-5. | [PubMed](#) |
46. Laurin JM, DeSotel CK, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. The natural history of abdominal pain associated with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1994 Oct;89(10):1840-3. | [PubMed](#) |
47. Jorgensen R, Angulo P, Dickson ER, Lindor KD. Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2002 Oct;97(10):2647-50. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
48. Senior JR, O'Brian CB. Mortality risk indices as outcome measures of the effectiveness of ursodeoxycholic acid treatment of cholestatic liver diseases. *Bile Acids as Therapeutic Agents. From Basic Science to Clinical Practice*. Falk Symposium 58, 1991.
49. Senior JR, O'Brian CB, Dickson ER. Effect of oral ursodiol treatment on the predicted probability of mortality in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1990;(12):438.
50. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994 May;106(5):1284-90. | [PubMed](#) |
51. Lindor KD, Lacerda MA, Jorgensen RA, DeSotel CK, Batta AK, Salen G, et al. Relationship between biliary and serum bile acids and response to ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1998 Sep;93(9):1498-504. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
52. Lindor KD, Jorgensen RA, Therneau TM, Malinchoc M, Dickson ER. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 1997 Dec;72(12):1137-40. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
53. Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on survival in patients with primary biliary cirrhosis (PBC). *Gastroenterology*. 1995;108(4):A1111.
54. Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1996 May;110(5):1515-8. | [PubMed](#) | [Link](#) |
55. Lindor KD, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, Dickson ER. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is beneficial therapy for patients with primary biliary cirrhosis (PBC). *Hepatology*, 1992;(16):91A.
56. Kisand KE, Karvonen AL, Vuoristo M, Färkkilä M, Lehtola J, Inkovaara J, et al. Ursodeoxycholic acid treatment lowers the serum level of antibodies against pyruvate dehydrogenase and influences their inhibitory capacity for the enzyme complex in patients with primary biliary cirrhosis. *J Mol Med (Berl)*. 1996 May;74(5):269-72. | [PubMed](#) |
57. Batts KP, Jorgensen RA, Dickson ER, Hofmann AF, Rossi SS, Ludwig J. The effects of ursodeoxycholic acid on hepatic inflammation and histological stage in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1993;(18):175A.
58. Batts KP, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Effects of ursodeoxycholic acid on hepatic inflammation and histological stage in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1996 Nov;91(11):2314-7. | [PubMed](#) |
59. Leuschner M, Fischer H, Güldütuna S, Kurtz W, Gatzén MAU, Hellstern A. Does ursodeoxycholic acid (UDCA) influence cell membrane architecture in patients with primary biliary cirrhosis (PBC)? *Gastroenterology*. 1989;(96):A621.
60. Leuschner M, Fischer H, Hübner K, Güldütuna S, Gatzén MAU, Hellstern A. Ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment of primary biliary cirrhosis: clinical and histological results of a controlled study. *Trends in Bile Acid Research. Falk Symposium 52*, 1989.
61. Leuschner M, Güldütuna S, Imhof M, Bhati S, You T, Leuschner U. Ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. *Bile Acids and the Hepatobiliary System. From Basic Science to Clinical Practice. Falk Symposium 68*, 1993.
62. Leuschner U, Fischer H, Hübner K. [Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: results of a controlled study]. *Z Gastroenterol Verh*. 1989 Jul;24:133. | [PubMed](#) |
63. Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, Güldütuna S, Hübner K, Hellstern A, et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology*. 1989 Nov;97(5):1268-74. | [PubMed](#) |
64. Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, Prytz H, Befrits H, Lindgren S. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in patients with primary biliary cirrhosis (PBC) Results of a two-year randomised placebo-controlled study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1995;30(Suppl 209):35.
65. Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, Prytz H, Befrits R, Rydén BO, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Feb;32(2):179-86. | [PubMed](#) |
66. Lacerda MA, Lindor KD, Jorgensen RA, Rossi SS, Hofmann AF, Salen GR. Dissimilar patterns of serum and biliary bile acids in primary biliary cirrhosis (PBC) patients treated with ursodeoxycholic acid (UDCA). *Hepatology*. 1993;18(4):174A.
67. Neuman MG, Cameron RG, Shear NH, Blendis LM (). Ursodeoxycholic acid reduces fibrosis in primary biliary cirrhosis. *XV International Bile Acid Meeting. Bile Acids and Cholestasis. Titisee, Germany. Falk Symposium No 108*, 1998.

68. Michieletti P, Witt-Sullivan H, Steiner G, Cauch K, Walker V, Heathcote EJL. No evidence for a more atherogenic serum lipid profile with ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in patients with primary biliary cirrhosis (PBC). *Hepatology*. 1993;18(4):217A.
69. Kilmurry MR, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Heathcote EJ. Is the Mayo model useful for predicting survival following the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary cirrhosis? *Gastroenterology*. 1995;108(Suppl 4):96.
70. Kilmurry MR, Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Bailey RJ, Blendis LM, et al. Is the Mayo model for predicting survival useful after the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary cirrhosis? *Hepatology*. 1996 May;23(5):1148-53. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
71. Myszor M, Turner I, Mitshison H, Bennett M, Burt AD, James OFW. No symptomatic or histological benefit from ursodeoxycholic acid treatment in PBC after 1 year. Controlled pilot study. *Hepatology*. 1990;(12):415.
72. Oka H, Toda G, Ikeda Y, Hashimoto N, Hasumura Y, Kamimura T, et al. A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Jpn*. 1990 Dec;25(6):774-80. | [PubMed](#) |
73. Pares A. Long-term treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Hepatology*. 1997;26(Suppl 1):166.
74. Pares A, Caballeria L, Bruguera M, Rodes J. Factors influencing histological progression of early primary biliary cirrhosis. Effect of ursodeoxycholic acid. *Journal of Hepatology*. 2001;34(Suppl 1): 189-190.
75. Pares A, Caballeria L, Rodes. Long-term ursodeoxycholic acid treatment delays progression of mild primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2001;34(Suppl 1):187-188. | [CrossRef](#) |
76. Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2000 Apr;32(4):561-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
77. Italian Multicenter Project for UDCA Treatment in PBC. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for symptomatic primary biliary cirrhosis (PBC): A double-blind multicenter trial. *J Hepatol*. 1989;(9):S44.
78. Battezzati PM, Podda M, Bianchi FB, Naccarato R, Orlandi F, Surrenti C, et al. Ursodeoxycholic acid for symptomatic primary biliary cirrhosis. Preliminary analysis of a double-blind multicenter trial. Italian Multicenter Group for the Study of UDCA in PBC. *J Hepatol*. 1993 Mar;17(3):332-8. | [PubMed](#) |
79. Huet PM, Huet J, Hotte S. Long term effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on hepatic function and portal hypertension in primary biliary cirrhosis (PBC). *Hepatology*. 1994;(20):202A.
80. Huet PM, Willems B, Huet J, Poupon R. Effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on hepatic function and portal hypertension in primary biliary cirrhosis (PBC). *Hepatology*. 1990;(12):907.
81. Huet PM, Willems B, Huet J, Poupon R. Effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on hepatic function and portal hypertension in primary biliary cirrhosis (PBC). XII International Bile Acid Meeting. Bile Acids and the Hepatobiliary System. From Basic Science to Clinical Practice. Basel. Falk Symposium No. 68, 1992.
82. Podda M, Almasio P, Battezzati PM, Crosignani A. Long-term effect of the administration of ursodeoxycholic acid alone or with colchicine in patients with primary biliary cirrhosis: a double-blind multicenter study. Bile Acids and the Hepatobiliary System. From Basic Science to Clinical Practice. Falk Symposium 68, 1993.
83. Podda MPM, Battezzati A, Crosignani FB, Bianchi M, Fusconi M, Chiaramonte A. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for symptomatic primary biliary cirrhosis (PBC): a double-blind multicenter trial. *J Hepatol*. 1989;(Suppl 1):S44. | [CrossRef](#) |
84. Poupon R. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. First International Symposium. Trends and Discovery in Bile Acid Research. Bora-Bora (French Polynesia), 1990.
85. Poupon R, Chazouillères O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. *J Hepatol*. 1999;30(3):408-412.
86. Poupon R, Poupon RE. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. International Lugano Symposium on Biliary Physiology and Diseases: Strategies for the Treatment of Hepatobiliary Diseases. Lugano. Falk Symposium No. 53, 1989.
87. Poupon R, Poupon R. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. Strategies for the Treatment of Hepatobiliary Diseases. Falk Symposium 53, 1990.
88. Jorgensen RA, Dickson ER, Hofmann AF, Rossi SS, Lindor KD. Characterisation of patients with a complete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gut*. 1995 Jun;36(6):935-8. | [PubMed](#) | [Link](#) |
89. Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med*. 1991 May 30;324(22):1548-54. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
90. Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R, Kaplan MM. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *Ann Int Med*. 1991;115(6 Suppl 2):48.
91. Poupon RE, Balkau B, Guéchet J, Heintzmann F. Predictive factors in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis: role of serum markers of connective tissue. *Hepatology*. 1994 Mar;19(3):635-40.
92. Poupon RE, Balkau B, Poupon R. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC). Final results of the French Canadian trial. *Hepatology*. 1990;(12):872.
93. Poupon RE, Chretien Y, Balkau B, Niard AM, Poupon R (1992). Ursodeoxycholic therapy for primary biliary

- cirrhosis: a four year controlled study. *Hepatology*. 1992;(16):91A.
94. Poupon RE, Chrétien Y, Poupon R, Paumgartner G. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology*. 1993 Apr;17(4):599-604. | [PubMed](#) |
 95. Poupon RE, Eschwège E, Poupon R. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. Interim analysis of a double-blind multicentre randomized trial. The UDCA-PBC Study Group. *J Hepatol*. 1990 Jul;11(1):16-21. | [PubMed](#) |
 96. Poupon RE, Ouguerram K, Chrétien Y, Verneau C, Eschwège E, Magot T, et al. Cholesterol-lowering effect of ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1993 Apr;17(4):577-82. | [PubMed](#) |
 97. Poupon RE, Poupon R. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for treatment of primary biliary cirrhosis (PBC). Interim analysis of a double-blind multicenter randomized trial. *Hepatology*. 1989;(10):639.
 98. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med*. 1994 May 12;330(19):1342-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 99. Carithers RL, Luketic VA, Peters M, Zetterman RK, Garcia-Tsao G (. Extended follow-up of patients in the U.S. multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1996;110(4):A1163.
 100. Hwang SJ, Chan CY, Lee SD, Wu JC, Tsay SH, Lo KJ. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a short-term, randomized, double-blind controlled, cross-over study with long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993 May-Jun;8(3):217-23. | [PubMed](#) |
 101. Hadziyannis S. Long-term treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid: the third year of a controlled trial. *Bile Acids as Therapeutic Agents. From Basic Science to Clinical Practice. Falk Symposium 58*, 1990.
 102. Hadziyannis SJ, Hadziyannis ES, Makris A. A randomised controlled trial of Ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC). *Eur J Clin Invest*. 1989;19(Pt 2):A15.
 103. Miettinen TA, Farkkila M, Vuoristo M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J. Improvement of serum non cholesterol sterols may indicate retarded progression of primary biliary cirrhosis (PBC) in a randomised placebo controlled two-year trial with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 1993;(104):A954.
 104. Miettinen TA, Färkkilä M, Vuoristo M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, et al. Serum cholestanol, cholesterol precursors, and plant sterols during placebo-controlled treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid or colchicine. *Hepatology*. 1995 May;21(5):1261-8. | [PubMed](#) |
 105. Zukowski TH, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis: response to ursodeoxycholic acid therapy. *Am J Gastroenterol*. 1998 Jun;93(6):958-61. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 106. Toda G, Oka H, Hasumura Y, Kamimura T, Ohat Y, Tsuji T. A multicenter double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis in Japan. *XI International Bile Acid Meeting. Bile Acids as Therapeutic Agents - From Basic Science to Clinical Practice. Freiburg*, 1990.
 107. Vuoristo M, Färkkilä M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Mäkinen J, et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 1995 May;108(5):1470-8. | [PubMed](#) |
 108. Vuoristo M, Färkkilä M, Gylling H, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, et al. Expression and therapeutic response related to apolipoprotein E polymorphism in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1997 Jul;27(1):136-42. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 109. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67. | [CrossRef](#) |
 110. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291-308. | [CrossRef](#) |

Correspondencia a:

Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63,
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.