

Tratamiento de la cirrosis biliar primaria con ácido ursodesoxicólico. Resultados a corto y medio plazo y relación con el estudio de la enfermedad

García Villarreal, L.; Zozaya, J. M.; Macías, E.; García González, N.; Quiroga, J.; Conchillo, F., y Prieto, J.

Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Unidad de Hepatología.

SUMMARY

We present the results of the treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA, 7-9 mg/kg body weight daily) of 17 patients with primary biliary cirrhosis (8 in stages I-II; 9 in stages III-IV).

At two months the mean values of alkaline phosphatase, gammaglutamiltranspeptidase, alanine and aspartate aminotransferase were reduced ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$ and $p<0.01$ respectively). This improvement persisted without increase during the first year.

At two months the total bilirubin value was reduced ($p<0.01$) associated with a reduction in the conjugated fraction ($p<0.05$). Cholesterol and gammaglobulin mean values also decreased at two months ($p<0.05$). We found no changes in IgM levels and antimitochondrial antibody titers.

The improvement was similar in both groups (early I-II and advanced III-IV stages) and the treatment showed no undesirable effects either in early or advanced stages.

Almost all the patients with pruritus (6 out of 7) improved with the treatment and the use of cholestyramine was reduced in all.

KEY WORDS

Ursodeoxycholic acid, primary biliary cirrhosis, pruritus, bilirubin.

Correspondencia:
Luis García Villarreal.
Unidad de Hepatología.
Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII, s/n.
31008 Pamplona.

RESUMEN

Se presentan los resultados del tratamiento no aleatorizado con ácido ursodesoxicólico (AUDC) a dosis de 7-9 mg/kg/día de 17 pacientes afectados de cirrosis biliar primaria (CBP), ocho en estadios precoces (I-II) y nueve en estadios avanzados (III-IV).

A los dos meses observamos un marcado descenso de fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasas (AST). Esta mejoría ha persistido sin incrementarse a lo largo del primer año.

Asimismo, se produjo a los dos meses un descenso de la bilirrubina total a expensas de la fracción directa que persistió a los seis meses de tratamiento.

La gammaglobulina y el colesterol presentaron descenso significativo a los dos meses. No existieron variaciones en los valores de inmunoglobulina M (IgM) ni de anticuerpos antimitocondriales (AMA).

Se observó la mejoría tanto en estadios precoces como en avanzados, aunque fue más significativa en los precoces. Por otro lado, el AUDC no produjo ningún efecto secundario, ni en estadios precoces ni en avanzados.

De siete pacientes que presentaban prurito al inicio del tratamiento, éste desapareció en cuatro, mejoró notablemente en dos y no se modificó en uno.

Aunque son necesarios estudios aleatorizados a gran escala, nuestros resultados confirman que el AUDC induce mejoría analítica y sintomática en pacientes con CBP, tanto en estadios precoces como avanzados.

PALABRAS CLAVE

Acido ursodesoxicólico, cirrosis biliar primaria, prurito, bilirrubina.

INTRODUCCION

La CBP es una enfermedad de origen desconocido que cursa con destrucción de colangiolas con la consecuente colostasis crónica intrahepática y progresiva evolución del daño hepático hacia la cirrosis hepática (1). Asimismo, presenta una serie de alteraciones inmunológicas de significado fisiopatológico aún desconocido (2, 3).

Se han intentado diversos tratamientos dirigidos a modificar los trastornos inmunes y el daño hepático con resultados insatisfactorios, excepto en el caso de la colchicina (4-25). En 1987, POUPON y cols. (26) publicaron que el tratamiento con AUDC produce mejoría clínica y analítica en pacientes con CBP, siendo confirmados estos hallazgos por trabajos posteriores (27-29). Presentamos los resultados del tratamiento no aleatorizado de 17 pacientes afecto de CBP con AUDC oral a dosis bajas (7-9 mg/kg/día) y analizamos la respuesta global y las diferencias entre los estadios iniciales y los avanzados.

PACIENTES Y METODOS

Se han incluido 17 pacientes (15 mujeres y dos varones), con una edad media de cincuenta y ocho años. Ocho presentaban estadios precoces (I-II) y nueve estadios avanzados (III-IV) (30).

Cada paciente fue informado de la naturaleza del estudio y dio su consentimiento oral. El diagnóstico de CBP se realizó en virtud de los siguientes criterios: 1. Elevación de FA y GGT mantenida por más de seis meses (más del doble del valor máximo normal). 2. Positividad de AMA y elevación de IgM. 3. Biopsia compatible con algunos de los estadios de la CBP según SCHEUER (30).

Al comenzar el tratamiento, 10 pacientes presentaban ictericia y siete pacientes presentaban prurito (uno muy intenso, cuatro moderado, dos leve). Dos mostraban hipertensión portal con varices esofágicas. Ninguno estaba recibiendo tratamiento para la CBP, exceptuando colestiramina, en el caso de pacientes con prurito.

Se administró UCDA por vía oral a una dosis de 7-9 mg/kg/día, repartidos en tres tomas de 150 mg tras las comidas.

Se realizó estudio analítico y clínico antes del tratamiento, así como a los dos meses (17 pacientes), seis meses (nueve pacientes) y doce meses (siete pacientes) de tratamiento con AUDC a la dosis indicada.

Las determinaciones analíticas se realizaron según métodos de rutina mediante técnicas automáticas.

El método estadístico empleado fue la t de Student para datos pareados.

RESULTADOS

El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes. En una paciente aumentó el prurito, aunque desapareció al cambiar el preparado comercial de AUDC.

De los siete pacientes con prurito, éste desapareció en cuatro, disminuyó en dos y no se modificó en uno. En todos disminuyó las necesidades de colestamina, siendo suspendida en la mayoría de los pacientes (fig. 1).

A) Resultados globales. A los dos meses se observa descenso significativo en las transaminasas, la bilirrubina total y directa, y descenso más marcado en los enzimas de colostasis (FA y GGT) (figs. 2-4).

A los seis y doce meses, esta mejoría se mantiene, pero no se incrementa de forma significativa con respecto a los valores de los dos meses.

El colesterol y la fracción gamma de las globulinas mostraron descenso significativo a los dos meses. La bilirrubina indirecta, la albúmina y el tiempo de protrombina no se modificaron, comportándose de igual forma la IgM y el título de AMA.

B) Resultados por estadios. Dividimos los pacientes en dos subgrupos según el estadio histológico: ocho en estadios precoces (I-II) y nueve en estadios avanzados (III-IV) (fig. 5).

En el estadio precoz se observó descenso significativo en ALT y AST, bilirrubina total y directa, FA y GGT y no se modificaron el colesterol, la gammaglobulina y la bilirrubina indirecta.

En el estadio avanzado se observó descenso significativo en la GGT y la FA, y casi significativo ($0,1 < p < 0,05$) en ALT, AST, colesterol y gammaglobulinas. No hubo variación significativa en la bilirrubina total, directa e indirecta.

DISCUSION

La CBP es una enfermedad de origen desconocido con dos características fisiopatológicas propias: colostasis intrahepática progresiva que conduce a cirrosis biliar y alteraciones de diversos parámetros inmunológicos de significado desconocido hoy en día.

Se han intentado múltiples tratamientos con resultados poco satisfactorios orientados a modificar a la alteración inmune (corticoides, azatioprina, clorambucil, ciclosporina A, metotrexate) o el daño hepático secundario a la colostasis (D-penicilamina, colchicina).

Los corticoides mejoran la función hepática, pero agravan la osteopatía presente en la CBP (4); la azatioprina ha sido empleada en varios protocolos aleatorizados con resultados poco concluyentes (5-8). La D-penicilamina es una sustancia antifibrogénica y quelante del cobre (aumentado en el tejido hepático en la colostasis), que no ha mostrado utilidad terapéutica y sí considerables efectos secundarios (9-14), similar a lo que ha ocurrido al emplear clorambucil (15). La colchicina, otro agente antifibrogénico,

ha mostrado ser eficaz en enlentecer el curso de la enfermedad y mejorar ligeramente la analítica (16-18).

El empleo de ciclosporina A ha mostrado mejoría analítica parcial sin cambios en los síntomas asociado a diversos efectos secundarios (19-21). Un corto grupo de pacientes tratado con metotrexate ha experimentado mejoría clínica, analítica e histológica (22).

El fenobarbital y la rifampicina, dos inductores enzimáticos, han sido útiles en el tratamiento de los síntomas (23, 24). Recientemente se ha presentado los resultados preliminares del tratamiento combinado con un inmunomodulador —azatioprina— y un antifibrogénico —colchicina— con resultados muy interesantes (25).

En nuestro estudio se muestra que la administración de AUDC a dosis de 7-9 mg/kg/día en pacientes con CBP tanto en estadíos precoces como avanzados produce una mejoría analítica y clínica que es rápida y mantenida, confirmando estudios similares previos (26-29).

Sin embargo, el mecanismo por el cual el AUDC es beneficioso en la CBP no es bien conocido.

Estudios experimentales sobre las características de las distintas sales biliares habían señalado que el AUDC se comportaba de forma peculiar en su capacidad colerética y en su potencial capacidad tóxica sobre el hepatocito. El AUDC es un ácido biliar epímero del ácido quenodesoxicólico presente en cantidades muy bajas en la bilis normal.

Se ha comprobado que no posee efecto tóxico sobre la membrana hepatocitaria (31, 32), y que, además, evita el daño hepatocitario y la colostasis causados por otras sales biliares tóxicas como el taurocólico y quenodesoxicólico (33, 34). Además, disminuye la lesión histológica (inflamación portal y proliferación ductular) provocadas por la ligadura del colédoco en el hámster (35).

Asimismo, evita el daño hepático debido a estas sales biliares tóxicas retenidas en las colostasis, compitiendo con ellas en la reabsorción ileal y promoviendo la secreción biliar de sales biliares tóxicas (33, 34).

Esta capacidad citoprotectora ha sido verificada en todos los estudios realizados en pacientes con CBP (26-29), y en otras hepatopatías como la hepatitis crónica activa y la colangitis esclerosante (36-38).

Existen otros aspectos menos conocidos, que probable-mente tienen interés en su eficacia terapéutica:

1. Por un lado, su capacidad de estimular la excreción biliar inorgánica por medio del estímulo del contratransporte Na-H situado en el segmento basolateral de la membrana hepatocitaria, que, a su vez, estimularía el intercambiador de aniones (Cl-HCO₃) situado en el segmento canalicular causando aumento en el volumen de la bilis y la excreción de bicarbonato (39-42). Esto cobra mayor importancia, ya que este posible efecto inespecífico propio del AUDC en la excreción biliar iónica del hepatocito normal podría ser un efecto específico sobre los hepatocitos de los pacientes con CBP, como sugiere un reciente trabajo de nuestro grupo (43). En éste se comunica la existencia de

un defecto en la actividad del intercambiador de aniones de los eritrocitos de pacientes con CBP.

Puesto que el intercambiador de iones del hepatocito posee similares características, esto podría suponer uno de los elementos que contribuyen a la colostasis en la CBP y explicar la eficacia terapéutica del AUDC.

2. Otro aspecto interesante es su relación con el metabolismo de la bilirrubina. En los estudios publicados los datos relacionados con la bilirrubina son poco llamativos, existiendo opiniones controvertidas sobre el uso de AUDC en pacientes con bilirrubina muy elevada. En el estudio preliminar de POUPON (26) se señala un descenso significativo de la bilirrubina total, mientras que en los trabajos de LEUSCHNER (27) y de BATTA (28) la bilirrubina es normal en todos los pacientes, excepto en uno y en el trabajo de MATSUZAKI (29) un paciente mejora ligeramente la bilirrubina y otro empeora y fallece por hemorragia digestiva alta.

Sin embargo, en nuestro estudio —con dosis menores, 7-9 mg/kg/día— existe un descenso significativo de la bilirrubina total y de la bilirrubina directa, mientras que la bilirrubina indirecta no se modifica, sugiriendo que el AUDC influye en el metabolismo de la bilirrubina. De hecho, estudios experimentales han mostrado que el AUDC a dosis bajas aumenta la excreción de bilirrubina directa, mientras que dosis altas provoca disminución de la misma (44).

Quizá sea de gran importancia la dosis empleada, siendo en nuestro caso la más baja de las publicadas y habiendo sido tolerada por pacientes en estadios avanzados con bilirrubina muy alta, teniendo siempre en cuenta que la bilirrubina es uno de los principales parámetros predictivos del pronóstico de la enfermedad.

En nuestro estudio se observa también descenso en el colesterol y las gammaglobulinas, tanto en los resultados globales como en el subgrupo de pacientes en estadios avanzados.

En los cuatro estudios publicados solamente Poupon menciona las inmunoglobulinas que no sufren cambios significativos. El colesterol no es mencionado por ninguno de los trabajos.

El descenso del colesterol puede explicarse por dos efectos conocidos del AUDC: descenso en la actividad de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa con el consiguiente descenso en la síntesis del colesterol y disminución de la absorción intestinal del mismo (45).

A pesar del pequeño número de pacientes es interesante la valoración de la respuesta según estadios. Existen serias dudas sobre la utilidad y seguridad del AUDC en pacientes de estadios avanzados con bilirrubina alta (46). En nuestro estudio se muestra que, aunque la mejoría analítica es más marcada en los estadios precoces, el AUDC produce también mejoría analítica y sintomática en los estadios avanzados y que, según los datos experimentales, es posible que se mejorara la respuesta —o que se evitara los aumentos indeseados de la bilirrubina— empleando dosis más bajas de AUDC.

Un último aspecto a considerar son los trastornos inmunes. Dadas las características comentadas del AUDC no sería extraño que no se produjeran modificaciones en los parámetros inmunológicos, como sucede en nuestro estudio.

POUPON (26) y MATSUZAKI (29) señalan que la IgM no varía, aunque LEUSCHNER (27) observa descenso de la IgM en siete de 10 pacientes. Por otro lado, MATSUZAKI (29) señala descenso del título de AMA en cuatro de ocho pacientes. Sin embargo, se considera que los niveles de IgM y AMA no son estables a lo largo de la enfermedad ni guardan relación con la progresión de la misma.

En conclusión, creemos que el AUDC es un tratamiento eficaz para los pacientes con CBP tanto en estadios precoces como avanzados, pudiendo mejorarse en estos últimos la tolerancia y la respuesta terapéutica disminuyendo la dosis. Por último, no creemos que modifique los trastornos inmunológicos de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 521-528.
2. James SP, Hoofnagle JM, Strober W y Jones EA. Primary biliary cirrhosis: a model autoimmune disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 500-512.
3. Epstein O. The pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Mol Aspects Med* 1985; 3: 293-305.
4. Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm A, Watson AJ, Recordco James OFW. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: Hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology* 1989; 10: 420-429.
5. Heathcote J, Ross A y Sherlock S. A prospective control trial of azathioprine in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1976; 70: 656-660.
6. Fischer A y Schmid M. Treatment of primary biliary cirrhosis with azathioprine. *Lancet* 1967; 1: 421-424.
7. Ranek L, Shiodt T, Soborg M y Tygstrup N. The effects of azathioprine in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Gastroenterol* 1970; 7 (suppl.): 49-54.
8. Christensen E, Neuberger J, Crowe J y cols. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985; 89: 1084-1091.
9. Bodenheimer HC, Schaffner F, Sternlieb I, Klion FM, Vernace S y Peyyullo J. A prospective clinical trial of D-penicillamine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5: 1139-1142.
10. Matloff DS, Alpert E, Resnick RH y Kaplan MM. A prospective trial of D-penicillamine in primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 319-326.
11. Dickson ER, Fleming TR, Weissner RH y cols. Trial of penicillamine in advanced primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1985; 312: 1011-1015.
12. Neuberger J, Christensen F, Portman B y cols. Double-blind controlled trial of D-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985; 26: 114-119.
13. Dickson ER, Wiesner RH, Baldus WP, Fleming CR y Ludwig JL. D-penicillamine improves survival and retards histologic progression in primary biliary cirrhosis. *Gastro* 1982; 82: 1225 (abstract).

14. Epstein O, Lee RG, Boss AM-y cols. D-penicillamine improves survival in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1981; 1: 1275-1277.
15. Hoofnagle JH, Davis GL, Shefer DF y cols. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986; 91: 1327-1334.
16. Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ y cols. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1448-1454.
17. Bodenheimer H, Schaffner F y Pezzullo J. Evaluation of colchicine therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 124-129.
18. Warnes T, Smith A, Lee F, Heboubi N, Johnson P y Junt L. A controlled trial of colchicine in PBC; trial design and preliminary report. *J Hepatol* 1987; 5: 1-7.
19. Routhier G, Epstein O, Janossy G, Thomas HC y Sherlock S. Effects of cyclosporin A on supressor and indirect lymphocytes in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1980; 1: 223-226.
20. Minuk GY, Bohme CE, Burgess E y cols. Pilot study of cyclosporine A in patients with symptomatic primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1356-1363.
21. Wiesner RH, Dickson ER, Lindor KD y Gramsch P. Cyclosporine therapy in primary biliary cirrhosis is associated with improvement in the Mayo survival risk score; a novel approach to evaluating efficacy of treatment. *Gastroenterology* 1990; 98: A646.
22. Kaplan MM, Knox TA y Arora S. Primary biliary cirrhosis treated with low-dose oral pulse methotrexate. *Ann Int Med* 1988; 107: 429-431.
23. Stellard F, Bolt MG, Boyer JL y cols. Phenobarbital treatment in primary biliary cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 853-861.
24. Hoensch HP, Balzer K, Dilewicz P y cols. Effect of rifampicin treatment on hepatic drug metabolism and serum bile acids in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 475-477.
25. González Juan D, Méndez C, Enríquez C y cols. Evolución clínico biológica de pacientes de cirrosis biliar primaria sintomática tratados con azatioprina y colchicina. *Gastroent Hepat* 1990; 13 (4): 181-182 (abstract).
26. Poupon R, Poupon R, Calmus Y, Chretien Y, Ballet F y Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment of primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987; 1: 834-836.
27. Leuschner U, Fischer U, Kurtz W y cols. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: Results of a controlled doubleblind trial. *Gastroenterology* 1989; 97: 1268-1274.
28. Batta AK, Salen G, Arora R y cols. Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid metabolism in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 414-419.
29. Matsuzaki Y, Tanaka M, Osuga T y cols. Improvement of biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroent* 1990; 85: 15-23.
30. Scheuer PJ. *Liver biopsy interpretation*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Willkins, 1973.
31. Hatoff DE y Hardison WGM. Bile acids modify alkaline phosphatase induction and bile secretion pressure after bile duct obstruction in the rat. *Gastroenterology* 1981; 80: 666-672.
32. Schölmerich J, Becher MS, Schnid K y cols. Influence of hydroxylation and conjugation of bile salts on their membrane-damaging properties-studies on isolated hepatocytes and lipid membrane vesicles. *Hepatology* 1984; 4: 661-666.

33. Kitani K, Ohta M y Kanai S. Tauroursodeoxycholate prevents biliary excretion of proteins induced by taurocholate and taurochenodeoxycholate in the rat. *Hepatology* 1983; 3: 810 (abstract).
34. Kanai S y Kitani K. Glycoursodeoxycholate is as effective as tauroursodeoxycholate (TU) in preventing the taurocholate (TC) induced cholestasis in the rat. *Hepatology* 1983; 3: 811 (abstract).
35. Krol T, Kitamura T, Miyai K y Hardison. Tauroursodeoxycholate reduces ductular proliferation and portal inflammation in bile duct ligated hamsters. *Hepatology* 1983; 3: 881 (abstract).
36. Leuschner U, Leuschner M y Hübner K. Gallstone dissolution in patients with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1981; 80: 1208 (abstract).
37. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J, Kurtz W y Hübner K. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years' follow-up. A pilot study. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 642-649.
38. David R, Kurtz W, Strohm WD y Leuschner U. Die Wirkung von Ursodesoxycholsäure bei chronischen Leberkrankheiten. Eine Pilotstudie. *Gastroenterol* 1985; 23: 420 (abstract).
39. Lake JR, Van Dyke RW y Scharschmidt BF. Effect of Na replacement and amiloride in ursodeoxycholic acid-stimulated choleresis and biliary bicarbonate secretion. *Am J Physiol* 1987; 252: G163-169.
40. Moseley RH, Meier PJ, Aronson PS y Boyer JL. Na-H exchange in rat liver basolateral but not canalicular plasma membrana vesicles. *Am J Physiol* 1986; 250: G35-43.
41. Moseley RH, Ballatori N, Smith DJ y Boyer JL. Ursodeoxycholate stimulates. Na-H exchange in rat liver basolateral plasma membrane vesicles. *J Clin Invest* 1987; 80: 684-690.
42. Renner EL, Lake JR, Cragoe EJ, Van Dyke RW y Scharschmidt BF. Ursodeoxycholic choleresis: relationship to biliary HCO₃ and effects of Na-H exchange inhibitors. *Am J Physiol* 1988; 254: G232-241.
43. Prieto J, García N y Díez J. Membrane transport of bicarbonate is altered in primary biliary cirrhosis but not in other forms of cirrhosis or cholestasis. *J Hepatol* 1990; 11 (Suppl 2): S55.
44. Galán AI, Muñoz ME, Collado PS, Jiménez R y González J. Efecto del ácido ursodesoxicólico sobre el transporte hepático de la bilirrubina. *Gastroent Hepat* 1989; 12: 227-228 (abstract).
45. Tint GS, Salen G y Shefer S. Effect of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on cholesterol and bile acid metabolism. *Gastroenterology* 1986; 91: 1007-1018.
46. Vogel W, Kathrein H, Judmaier G y Braunsteiner H. Deterioration of primary biliary cirrhosis during treatment with ursodeoxycholic acid. *Lancet* 1988; 1: 1163 (letter).

INTENSIDAD PRURITO		
	Pretrat.	Postrat.
1	++++/++++	+/++++
2	+/++++	--
3	++/++++	+ -
4	+/++++	+/++++
5	++/++++	--
6	++/++++	+ -
7	+/++++	+/++++

Figura 1. Evolución clínica: El prurito desapareció en cuatro pacientes (2, 3, 5, 6), mejoró en dos (1, 4) y no varió en uno (7).

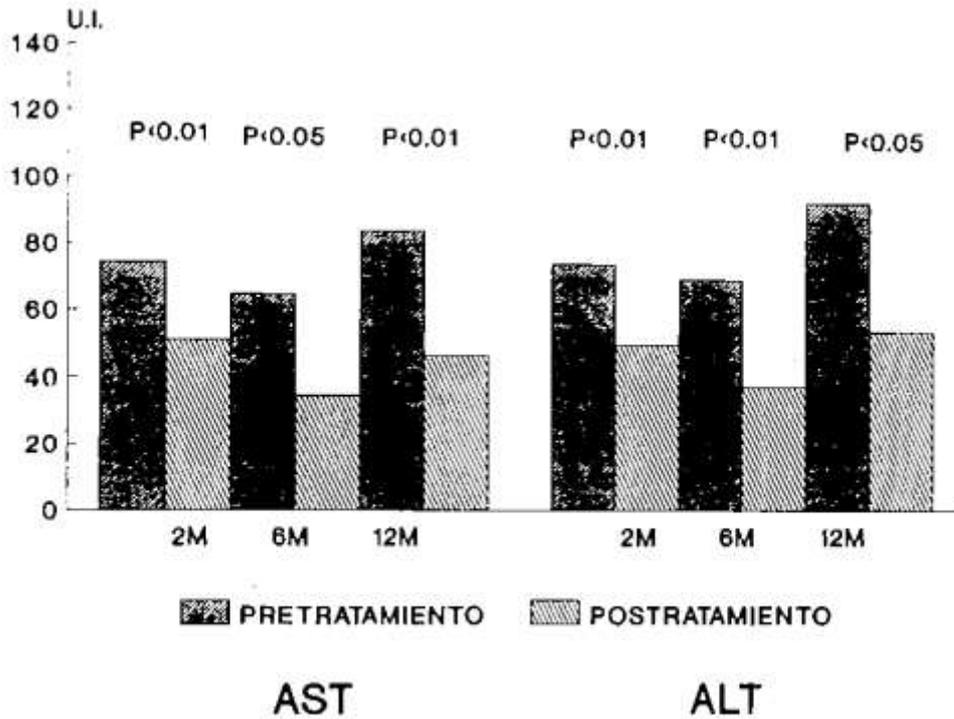


Figura 2. Evolución de la aspartato (AST) y la alanino (ALT) aminotransferasas. 2M: dos meses (17 pacientes). 6M: seis meses (nueve pacientes). 12M: doce meses (siete pacientes).

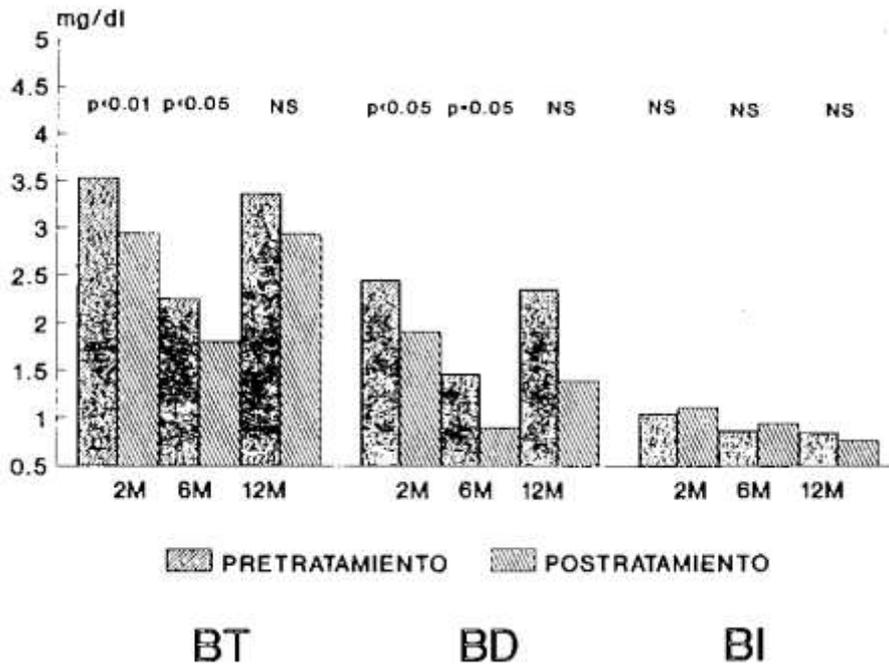


Figura 3. Evolución de la bilirrubina y fracciones. BT: bilirrubina total. BD: bilirrubina directa. BI: bilirrubina indirecta. 2M, 6M y 12M: ver leyenda de figura 2.

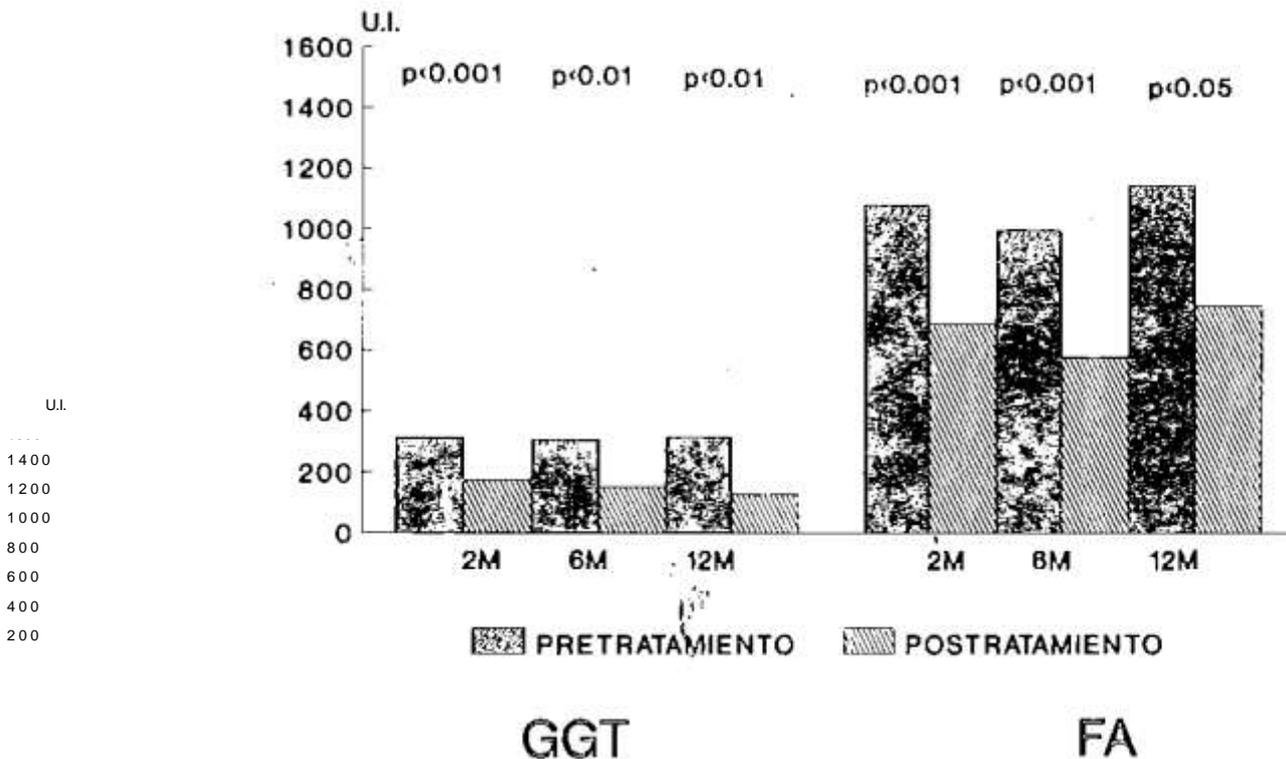


Figura 4. Evolución de la gammaglutamil transeptidasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina (FA). 2M, 6M y 12M: ver leyenda de figura 2.

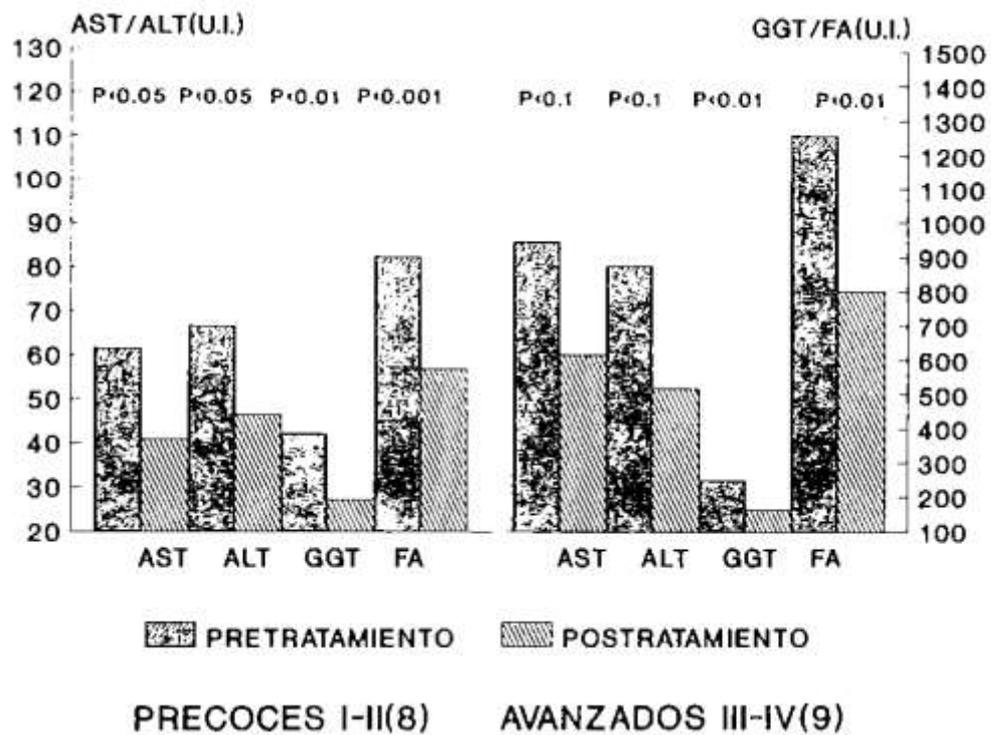


Figura 5. Evolución analítica a los dos meses según estadíos de Scheuer. AST, ALT, GGT Y FA: ver leyendas de figuras 2 y 4.