

# ¿Beneficio o riesgo del uso de ácido ursodeoxicólico en prevención de cáncer colorrectal en pacientes con colangitis esclerosante primaria/colitis ulcerosa?

Tamara Pérez J.<sup>1</sup>, Roberto Segovia M.<sup>1,2</sup> y Rodrigo Quera P.<sup>2</sup>

## Benefit or risk from the use of ursodeoxycholic acid in prevention of colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis/ulcerative colitis?

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease characterized by inflammation and fibrosis of intra-and extrahepatic bile ducts. About 70% of patients with CEP have idiopathic ulcerative colitis (IUC). PSC is considered a premalignant condition with an increased risk of colorectal cancer (CC). Individuals with PSC and IUC have higher risk of developing CC than IUC patients. There are different positions between American and European experts in the fields of hepatology and inflammatory bowel disease regarding the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) in PSC and IUC as a chemo preventive. Studies have shown mixed results about the use of UDCA in preventing CC. The following is an update on the role of UDCA as a chemo preventive in this group of patients.

**Key words:** Primary sclerosing cholangitis, idiopathic ulcerative colitis, ursodeoxycholic acid.

### Introducción

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestásica crónica caracterizada por inflamación y fibrosis de ductos biliares intra y extrahepáticos. Alrededor de 70% de los pacientes con CEP presenta una colitis ulcerosa idiopática (CUI)<sup>1,2</sup>. En países occidentales, la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en pacientes con CEP es de 60-80% para CUI, 10% colitis indeterminada (CI) y 10% para enfermedad de Crohn (EC). La CEP está presente en 3-8% de los pacientes con CUI y 1-3% de los con EC. La asociación de EII con CEP aumenta con extensión del compromiso colónico<sup>3</sup>.

La CEP es considerada una condición premaligna con un incremento del riesgo de colangiocarcinoma, carcinoma pancreático y cáncer colorrectal<sup>4-6</sup>. Los pacientes con CUI tienen un aumento del riesgo de CCR y displasia. Individuos con CEP más CUI tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal que pacientes con sólo CUI<sup>7,8</sup>.

El AUDOC (ácido ursodeoxicólico) es un ácido biliar sintético que es 7-B epímero del ácido quenodeoxicólico (AQDC). El AUDOC ha sido usado frecuentemente en el tratamiento de la CEP sin una clara evidencia de su efectividad, aunque sí se ha visto una mejoría menor de las pruebas hepáticas. Estudios en

animales e *in vitro* han sugerido que el AUDOC puede tener un rol como agente quimiopreventivo en el CCR, sin embargo, estudios en humanos han mostrado resultados discordantes<sup>3</sup>.

El objetivo de esta revisión fue evaluar, según los datos de los estudios publicados, el efecto del AUDOC en la quimio-prevención del CCR en paciente con CEP y CUI. En esta revisión se detalla la evidencia disponible respecto al rol de los ácidos biliares e hipótesis de la carcinogénesis colorrectal, y la relación entre CEP, CUI y CCR.

### Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica, identificando estudios relevantes que incluyeran pacientes con CCR, CEP y EII. En PubMed se buscaron todos los artículos publicados hasta octubre de 2012, utilizando las palabras clave: *primary sclerosing cholangitis, colon, cancer, neoplasia and inflammatory bowel disease*. Se incluyeron guías clínicas de sociedades americanas y europeas, estudios cuyo objetivo específico era describir el riesgo, incidencia de CCR o displasia en pacientes con CEP y EII, efecto y/o riesgo o beneficio del AUDOC en la quimio-prevención del CCR en este grupo de pacientes. Dentro de

<sup>1</sup>Universidad de Chile, Campus Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Recibido: 2 de abril de 2013  
Aceptado: 2 de octubre de 2013

#### Correspondencia a:

Dra. Tamara Pérez Jeldres  
Dirección: Santa Rosa 1234. Instituto Chileno Japonés. Hospital San Borja Arriarán.  
Teléfono: (+56 9) 7-5198028  
E-mail: tamaperez@hotmail.com

## Artículo de Revisión

las listas de referencias de los estudios seleccionados por medio de búsqueda electrónica, se realizó búsqueda manual para identificar y seleccionar los estudios más pertinentes según los autores. Se excluyeron artículos publicados en idioma diferente al español o inglés.

### **Opinión de asociaciones hepáticas y gastroenterológicas frente al uso de AUDOC**

El AUDOC es un ácido biliar hidrofílico, que ha sido estudiado como tratamiento médico para la CEP. AUDOC en dosis de hasta 15 mg/kg ejercería su efecto en condiciones colestásicas a través de la protección de los colangiocitos contra los ácidos biliares (AB) hidrofóbicos citotóxicos y su efecto apoptótico, además de estimular la secreción hepatobiliar<sup>9</sup>. AUDOC en estas dosis ha demostrado cierta eficacia en mejoría de anormalidades bioquímicas y estabilización de la inflamación hepática. Sin embargo, el AUDOC no ha demostrado beneficio en la sobrevida o retraso de la necesidad de trasplante en CEP<sup>10</sup>.

Existen distintas posturas a nivel mundial entre expertos americanos y europeos tanto en el área de la hepatología como en el área de las EII frente al uso de AUDOC en CEP y CUI como quimioprotector<sup>11-15</sup>. La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (*American Association for the Study of Liver Diseases - AASLD*) no recomienda en sus guías el uso de AUDOC en CEP. La guía señala la falta de eficacia demostrada en los objetivos de muerte o necesidad de trasplante para AUDOC en dosis intermedias o bajas, y peores resultados se describen con dosis mayores<sup>16-21</sup>. Tampoco se recomienda el uso en la quimio-prevención para CCR en pacientes con CUI y CEP<sup>12</sup>.

La AASLD recomienda que pacientes con CEP y CUI deben realizarse una colonoscopia anual para la vigilancia del CCR, la que debe mantenerse post trasplante hepático. Además, alerta frente al uso de dosis altas de AUDOC por el riesgo de desarrollar lesiones displásicas y neoplásicas<sup>11</sup>.

La Asociación Europea para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (*European Association for the Study of the Liver - EASL*) por su parte establece que AUDOC a dosis de (15-20 mg/día) mejora el laboratorio de las pruebas hepáticas, pero no muestra beneficio sobre la sobrevida, sugiriendo que existen datos limitados para realizar una recomendación específica del uso de AUDOC en CEP. Además, establece que existe evidencia limitada con respecto al uso de AUDOC para la quimio-prevención de CCR en CEP; recomendando su uso en grupos de alto riesgo como aquellos con antecedentes familiares de CCR, neoplasia de colon previa o colitis extensa de varios años de evolución<sup>13</sup>.

Por otra parte, la Asociación Americana de Gas-

troenterología (*American Gastroenterological Association - AGA*) establece que el AUDOC ha demostrado una significativa reducción en CCR en pacientes con CUI y CEP, recomendando su uso<sup>14</sup>. En esta misma línea, la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (*European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO*) también aconseja el uso de AUDOC en la quimio-prevención del CCR en este grupo de pacientes<sup>15</sup>.

### **Hipótesis del rol de AB en la carcinogénesis en pacientes con CEP y CUI**

Existen algunas hipótesis que intentan explicar el mecanismo por el cual existiría un incremento del riesgo de cáncer de colon, en pacientes con CUI y CEP, una de ellas establece el importante rol de la interacción de los AB con la mucosa colónica inflamada. La exposición de las células gastrointestinales en forma sostenida a altos niveles de AB parece ser un importante factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gastrointestinal. Pacientes con adenomas colónicos y CCR presentan concentraciones mayores a las normales de AB secundarios séricos y fecales. Los AB pueden inducir la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno provocando daño del ADN e inestabilidad genómica en las células colónicas. Los AB hidrofóbicos, especialmente ácido deoxicólico, parecen ser los más asociados con CCR<sup>22,23</sup>. Se ha postulado que los AB pueden tener un rol en la carcinogénesis, particularmente los AB secundarios (litocólico y deoxicólico)<sup>24-26</sup>. Estudios *in vitro* han sugerido que éstos pueden inducir daño del ADN. Por ejemplo, el ácido litocólico ha mostrado causar daño en el ADN de células colónicas<sup>27,28</sup>. Además, los AB hidrofóbicos pueden inducir estrés oxidativo en las células neoplásicas gastrointestinales<sup>29</sup>. Por lo anterior, ha sido sugerido que los AB pueden tener un rol en la vías de carcinogénesis gastrointestinal debido a la exposición prolongada a altas concentraciones de AB que ocasionan estrés oxidativo, selección de células resistentes a la apoptosis y replicación de un ADN dañado no reparado<sup>26,30</sup>.

### **Círculo enterohepático de los AB**

Normalmente, la mayoría de los AB secretados por el hígado son reabsorbidos en el íleon terminal a través de un proceso activo llevado a cabo por un transportador apical de AB sodio dependiente (TABSD), dejando que sólo 5% de los AB totales alcancen el lumen colónico. En el colon, principalmente colon ascendente, los AB primarios son transformados en secundarios, a través, de la desconjugación bacteriana. Una fracción de AB secundarios es absorbida pasivamente y alcanza la circulación portal, mientras que 1 a 3% es excretado en las heces<sup>31</sup>.

### **Enfermedades colestásicas, alteración de la excreción hepática y mecanismos compensatorios**

Las enfermedades colestásicas se caracterizan por un defecto de la excreción hepática de AB y su acumulación sérica y en los tejidos. Este exceso de AB desencadena respuestas antiolestásicas a nivel renal, intestinal y de ductos biliares, que promueven rutas de excreción alternativas, y de esta manera previenen la acumulación tóxica hepatocelular<sup>32</sup>. Se ha descrito en modelos humanos y animales respuestas adaptativas que involucran cambios en la expresión de transportadores biliares. Algunos transportadores al ser sobreexpresados, aumentan la excreción, en cambio otros, al limitar su expresión disminuye la captación a nivel hepático. Además, existiría una represión de enzimas que sintetizan AB junto con una sobreexpresión de enzimas metabolizadoras. A nivel renal existiría una mayor eficiencia para la detoxificación de estos compuestos debido a una mayor filtración glomerular pasiva y represión de la transcripción de TABSD a nivel tubular<sup>33</sup>. También ha sido demostrado en estudios en animales y humanos que, durante la colestasis, la expresión ileal TABSD está disminuida<sup>34,35</sup>. Estos datos sugieren que la absorción intestinal (íleon) de AB está reducida durante la colestasis obstructiva, lo que podría llevar a un incremento de AB en el colon proximal, favoreciendo el sustrato disponible para la conversión de AB primarios en secundarios. Así también ha sido descrito que un deterioro en la absorción de AB en el intestino delgado se ha relacionado con el desarrollo de tumores colónicos<sup>36</sup>.

Las concentraciones de AB secundarios, carcinogénicos, son mayores en el colon proximal. La observación que la mayoría de los cánceres colónicos en CEP ocurren en colon derecho, apoyan el rol carcinogénico de estos compuestos<sup>37</sup>. Más aún, pacientes con CUI y displasia o carcinoma tienen mayores niveles fecales de AB que los controles de CUI sin neoplasia<sup>38</sup>.

### **Homeostasis de AB y regulación por receptor X Farnesoide**

La homeostasis de los AB, está estrechamente regulada por la activación del Receptor X Farnesoide (FXR), un receptor nuclear de AB, que se encuentra expresado en altos niveles en el hígado e intestino<sup>39</sup>. Los AB actúan como ligandos para FXR, que a su vez sirve como su sensor biológico<sup>40</sup>. La interacción entre AB y FXR desempeña un papel clave no sólo en la circulación enterohepática, sino también en la respuesta inflamatoria hepática e intestinal, en la función de barrera intestinal y en la defensa antibacteriana<sup>41</sup>.

En los enterocitos la activación de FXR dependiente de AB se traduce en 2 eventos importantes. En primer lugar, FXR induce la síntesis del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF-19), que luego se secreta en la circulación portal y actúa sobre los

hepatocitos para suprimir CYP7A1, una enzima limitante responsable de la síntesis de AB<sup>42</sup>. En segundo lugar, la activación de FXR incrementa la expresión de la proteína ileal que une AB y del transportador basolateral de solutos orgánicos, lo que asociado a la disminución de la expresión de TABSD, produce una menor absorción de AB intestinales y previene su acumulación intracelular<sup>31</sup>.

En hepatocitos, la activación de FXR se traduce en una inhibición de la neosíntesis de AB, en inducción de proteínas canaliculares transportadoras de AB y secreción de ellos. De esta manera se explicarían los mecanismos mediados por FXR que previenen el efecto deletéreo de la acumulación de AB sobre los hepatocitos, enterocitos y células del tracto biliar<sup>41</sup>.

La relación entre FXR y EII se ha establecido a partir de estudios en los que se ha encontrado que ratones *knockout* para FXR son más susceptibles a modelos de inflamación crónica intestinal<sup>43</sup>. Otros estudios clínicos han mostrado que en pacientes con EC la mayoría de las veces el ARNm de FXR es indetectable en biopsias de colon de áreas macroscópicamente inflamadas<sup>44</sup>.

También se ha señalado que la activación de FXR protegería contra la inflamación, posiblemente por reprimir al NFκB y por contrarregular la expresión de citoquinas inflamatorias<sup>44</sup>.

### **Relación flora colónica y sales biliares**

Existe una estrecha relación entre la flora colónica y las sales biliares (SB). Las SB tienen propiedades antimicrobianas<sup>45</sup> y recientemente ha sido demostrado que a través de la activación de FXR, regulan la expresión de genes del huésped, promoviendo una respuesta innata contra bacterias luminales<sup>46</sup>. Las bacterias tienen diferente tolerancia a la acción de las SB, por lo que mecanismos patogénicos bacterianos pueden ser modificados a través de la interacción con sales biliares<sup>47</sup>. A su vez, el metabolismo de las sales biliares depende de la microflora gastrointestinal: AB secundarios litocólico y deoxicólico, son formados exclusivamente por biotransformación microbiana en el colon<sup>48</sup>.

### **Microbiota y riesgo de CCR en CEP**

Por otra parte, es posible que alteraciones específicas de la microbiota en CEP-EII puedan participar en la carcinogénesis colorrectal tanto directamente como a través de la transformación de AB. Cambios en la composición de las SB podrían seleccionar cepas más pro-carcinogénicas<sup>3</sup>.

Se ha propuesto que en pacientes con CEP y EII existirían varios factores que promoverían procesos neoplásicos, entre ellos: 1) una alteración en el *pool* de AB con un incremento de los AB secundarios; 2) disminución de la acción de FXR; 3) inflamación de mucosa; y 4) disbiosis de la microbiota<sup>3</sup>.

## Artículo de Revisión

La predominancia de cáncer de colon derecho en pacientes con CEP y CUI ha aumentado la sospecha que los AB secundarios podrían incrementar el potencial carcinogénico. Se ha evaluado el efecto protector de AUDOC, el que modificaría el *pool* de AB, disminuyendo los niveles fecales de AB secundarios<sup>49</sup>. Además, la administración prolongada de AUDOC en pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) ha mostrado una significativa disminución de la probabilidad de recurrencia de adenomas colorrectales<sup>50</sup>.

### Estudios clínicos y riesgo de CCR en CEP

Datos del riesgo de displasia colorrectal y CCR en pacientes con CEP y EII fueron conflictivos durante algunos años debido a que los estudios eran pequeños, con diferentes objetivos, comparaban grupos distintos, y existían problemas en determinar el tiempo de inicio de la EII en pacientes con CEP<sup>3</sup>. Broome y cols. fueron los primeros en sugerir que pacientes con EII y CEP podrían tener un incremento del riesgo de CCR<sup>51</sup>. Tres años después, el mismo grupo mostró que el riesgo acumulado absoluto de desarrollar CCR en CEP-CUI después de 10, 20 y 25 años de duración de enfermedad fue 9, 31 y 50%, respectivamente, comparado con 2, 5 y 10% en aquellos que presentaban sólo CUI ( $P < 0,001$ )<sup>52</sup>. Hasta el momento, numerosas publicaciones han confirmado el incremento del riesgo del CCR en CEP-EII<sup>3,6,8,37,51-53</sup>.

Rudolph y cols.<sup>53</sup>, describieron que en pacientes con CUI tratados con AUDOC, la mayoría de los carcinomas se desarrollan en los primeros años desde el inicio del tratamiento, observándose un incremento en la incidencia anual hasta los 6 primeros años, alcanzando una meseta después de los 9 años.

Estudios con dosis  $< 25$  mg/kg de AUDOC han evaluado su impacto sobre el riesgo de desarrollar CCR, con resultados discordantes. Tung y cols.<sup>54</sup>, sugirieron que el AUDOC estaba asociado con una disminución de la prevalencia de displasia colónica. En su estudio, la displasia fue encontrada en 13 de 41 pacientes tratados con AUDOC *versus* 13 de 18 pacientes no tratados. Este efecto se mantuvo luego de ajustar distintas variables<sup>54</sup>. A su vez Pardi y cols.<sup>55</sup>, publicaron que 10% de los pacientes tratados con AUDOC *versus* 35% de los tratados con placebo desarrollaron CCR, sugiriendo un efecto quimio protector para el AUDOC, con una reducción de 74% en el riesgo de displasia o cáncer. Resultados diferentes fueron reportados por Wolf y cols.<sup>56</sup>, donde fueron comparados 28 pacientes con CEP y CUI tratados con AUDOC por al menos 6 meses, con 92 pacientes no tratados. En estos casos el AUDOC disminuyó la mortalidad, principalmente la relacionada a causa hepática y CCR, pero no el riesgo de CCR o displasia en forma significativa. Estos 3 estudios tienen limitaciones al ser retrospectivos. Los datos recientes indican que al-

tas dosis de AUDOC (28-30 mg/kg) pueden empeorar el pronóstico de CEP<sup>16</sup>. La evidencia actual no avala el uso de AUDOC para prevenir la displasia o cáncer de colon en pacientes con CEP-EII<sup>16,56-58</sup>.

Lindor y cols.<sup>16</sup>, evaluaron la eficacia de AUDOC en el tratamiento de CEP. Un total de 150 pacientes con CEP fueron incluidos en un ensayo a largo plazo, doble ciego, randomizado a dosis altas de AUDOC (28-30 mg/kg) *versus* placebo. En este estudio se observó una mejoría en las pruebas hepáticas, pero no hubo una mejoría en la supervivencia; asociándose a un mayor porcentaje de eventos adversos serios (desarrollo de cirrosis, várices esofágicas, colangiocarcinoma, necesidad de trasplante y muerte) en el grupo AUDOC. Dicho estudio fue complementado con un seguimiento a largo plazo durante 4 años para el subgrupo de pacientes con CUI y CEP, observándose un significativo aumento en la aparición de displasia y neoplasia de colon en el grupo tratado con dosis altas de AUDOC (Razón de Riesgo/*Hazard Ratio*: 4,44, intervalo de confianza (IC) 95%: 1,30-20,10;  $p = 0,02$ )<sup>11</sup>. Una revisión sistemática publicada recientemente tampoco demostró un efecto quimio protector de AUDOC en pacientes con CEP y CUI<sup>57,58</sup>.

### Conclusiones

Individuos con CEP y CUI tienen mayor riesgo de desarrollar CCR. Estudios retrospectivos han mostrado resultados contradictorios para el uso de AUDOC en la prevención de CCR. La evidencia actual sugiere que AUDOC en dosis altas se asocia con el desarrollo de CCR y displasia colónica en este subgrupo de pacientes.

Altas dosis de AUDOC (28-30 mg/kg) han mostrado un incremento de AB secundarios séricos, con un claro efecto pro-carcinogénicos, presentando además efectos adversos serios en pacientes con CEP. Estudios futuros deberían incluir la medición de AB secundarios a nivel fecal para evaluar su rol pro-carcinogénico a nivel colónico.

Con los datos disponibles, los autores de esta revisión no recomendamos el uso de AUDOC en la quimio-prevención de CCR en pacientes con CEP y CUI.

### Resumen

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad crónica hepática colestásica caracterizada por inflamación y fibrosis de ductos biliares intra y extrahepáticos. Alrededor de 70% de los pacientes con CEP presenta colitis ulcerosa idiopática (CUI). La CEP es considerada una condición premaligna con un

incremento del riesgo de cáncer colorrectal (CCR). Individuos con CEP más CUI tienen mayor riesgo de desarrollar CCR que pacientes con sólo CUI. Existen distintas posturas a nivel mundial entre expertos americanos y europeos tanto en el área de la hepatología como en el área de las EII (enfermedades inflamatorias intestinales) frente al uso de ácido ursodeoxicólico

(AUDOC) en CEP y CUI como quimioprotector. Estudios han mostrado resultados contradictorios para el uso de AUDOC en la prevención de CCR. Se expone una revisión actualizada sobre el rol de AUDOC como quimioprotector en este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** Colangitis esclerosante primaria, colitis ulcerosa idiopática, ácido ursodeoxicólico.

## Referencias

- 1.- Lewis JD, Deren JJ, Lichtenstein GR. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1999; 28: 459-77.
- 2.- Silveira MG, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 689-98.
- 3.- Torres J, Pineton de Chambrun G, Itzkowitz S, Sachar DB, Colombel JF. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 497-508.
- 4.- Mendes F, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: overview and update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 611-9.
- 5.- Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53: 1590-9.
- 6.- Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Lööf L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321-7.
- 7.- Silveira MG, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 689-98.
- 8.- Marchesa P, Lashner BA, Lavery IC, Milsom J, Hull TL, Strong SA, et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1285-8.
- 9.- Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36: 525-31.
- 10.- Chen W, Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003626.
- 11.- Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, Sinakos E, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1638-45.
- 12.- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-78.
- 13.- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67.
- 14.- Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, McCabe RP, Dassopoulos T, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 738-45.
- 15.- Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 63-92.
- 16.- Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808-14.
- 17.- Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990; 11: 120-3.
- 18.- Stiehl A. Ursodeoxycholic acid therapy in treatment of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 204: 59-61.
- 19.- Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
- 20.- Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1464-72.
- 21.- Lindor KD, Enders FB, Schmolz JA, Hoskin TL, Jorgensen RA, Petz JL, et al. Randomized, double-blind controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008; 48: 378 A.
- 22.- Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589: 47-65.
- 23.- Hill MJ. Bile flow and colon cancer. *Mutat Res* 1990; 238: 313-20.
- 24.- Kay RM. Effects of diet on fecal excretion and bacterial modification of acidic and neutral steroids, and implications for colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1981; 41: 3774-7.
- 25.- Nagengast FM, Grubben MJ, van Munster IP. Role of bile acids in colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1067-70.
- 26.- Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3329-40.
- 27.- Booth LA, Gilmore IT, Bilton RF. Secondary bile acid induced DNA damage in HT29 cells: are free radicals involved? *Free Radic Res* 1997; 26: 135-44.

## Artículo de Revisión

- 28.- Kulkarni MS, Cox BA, Yielding KL. Requirements for induction of DNA strand breaks by lithocholic acid. *Cancer Res* 1982; 42: 2792-5.
- 29.- Payne CM, Weber C, Crowley-Skillicorn C, Dvorak K, Bernstein H, Bernstein C, et al. Deoxycholate induces mitochondrial oxidative stress and activates NF-kappaB through multiple mechanisms in HCT-116 colon epithelial cells. *Carcinogenesis* 2007; 28: 215-22.
- 30.- Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589: 47-65.
- 31.- Martínez-Augustín O, Sánchez de Medina F. Intestinal bile acid physiology and pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5630-40.
- 32.- Maillette de Buy Wenniger L, Beuers U. Bile salts and cholestasis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 409-18.
- 33.- Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121: 523-44.
- 34.- Hruz P, Zimmermann C, Gutmann H, Degen L, Beuers U, Terracciano L, et al. Adaptive regulation of the ileal apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT) in patients with obstructive cholestasis. *Gut* 2006; 55: 395-402.
- 35.- Sauer P, Stiehl A, Fitscher BA, Riedel HD, Benz C, Klöters-Plachky P, et al. Downregulation of ileal bile acid absorption in bile-duct-ligated rats. *J Hepatol* 2000; 33: 2-8.
- 36.- Kanamoto R, Azuma N, Suda H, Saeki T, Tsuchihashi Y, Iwami K. Elimination of Na<sup>+</sup>-dependent bile acid transporter from small intestine by ileum resection increase colonic tumorigenesis in the rat fed deoxycholic acid. *Cancer Lett* 1999; 145: 115-20.
- 37.- Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, Oldenburg B, Stokkers PC, van der Woude CJ, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1331-6.
- 38.- Hill MJ, Melville DM, Lennard-Jones JE, Neale K, Ritchie JK. Faecal bile acids, dysplasia, and carcinoma in ulcerative colitis. *Lancet* 1987; 2: 185-6.
- 39.- Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res* 2009; 50: 1955-66.
- 40.- Tu H, Okamoto AY, Shan B. FXR, a bile acid receptor and biological sensor. *Trends Cardiovasc Med* 2000; 10: 30-5.
- 41.- Gadaleta RM, van Mil SW, Oldenburg B, Siersema PD, Klomp LW, van Erpecum KJ. Bile acids and their nuclear receptor FXR: relevance for hepatobiliary and gastrointestinal disease. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 683-92.
- 42.- Inagaki T, Choi M, Moschetta A, Peng L, Cummins CL, McDonald JG, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005; 2: 217-25.
- 43.- Vavassori P, Mencarelli A, Renga B, Distrutti E, Fiorucci S. The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity. *J Immunol* 2009; 183: 6251-61.
- 44.- Gadaleta RM, van Erpecum KJ, Oldenburg B, Willemsen EC, Renooij W, Murzilli S, et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Gut* 2011; 60: 463-72.
- 45.- Hofmann AF, Eckmann L. How bile acids confer gut mucosal protection against bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 4333-4.
- 46.- Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3920-5.
- 47.- Begley M, Gahan CG, Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev* 2005; 29: 625-51.
- 48.- Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006; 47: 241-59.
- 49.- Batta AK, Salen G, Holubec H, Brasitus TA, Alberts D, Earnest DL. Enrichment of the more hydrophilic bile acid ursodeoxycholic acid in the fecal water-soluble fraction after feeding to rats with colon polyps. *Cancer Res* 1998; 58: 1684-7.
- 50.- Serfaty L, De Leusse A, Rosmorduc O, Desaint B, Flejou JF, Chazouilleres O, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with primary biliary cirrhosis: an observational study. *Hepatology* 2003; 38: 203-9.
- 51.- Broome U, Lindberg G, Lofberg R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis - a risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy? *Gastroenterology* 1992; 102: 1877-80.
- 52.- Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1404-8.
- 53.- Rudolph G, Gotthardt DN, Kloeters-Plachky P, Kulaksiz H, Schirmacher P, Stiehl A. In PSC with colitis treated with UDCA, most colonic carcinomas develop in the first years after the start of treatment. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3624-30.
- 54.- Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89-95.
- 55.- Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889.
- 56.- Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 783-8.
- 57.- Ashraf I, Choudhary A, Arif M, Matteson ML, Hammad HT, Puli SR, et al. Ursodeoxycholic acid in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis for prevention of colon cancer: a meta-analysis. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31: 69-74.
- 58.- Lindström L, Boberg KM, Wikman O, Friis-Liby I, Hultcrantz R, Prytz H, et al. High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 451-7.