



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON CIRROSIS
BILIAR PRIMARIA EN LA CLÍNICA DE HÍGADO DEL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL, SIGLO XXI.**

TESIS QUE PRESENTA

DR. ROLANDO LUNA TIJERINA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGIA

R-2015-3601-130

ASESORES

DR. RICARDO SANDOVAL SALAS

DRA ROSALBA MORENO ALCANTAR

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



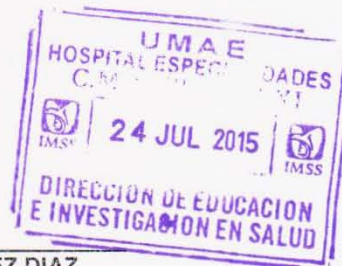
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE AUTORIZACION



DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GASTROENTEROLOGIA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
SIGLO XXI



DR. RICARDO SANDOVAL SALAS
ASESOR CLINICO Y MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
UMAE HOSPITAL CENTRO MEDICO SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **13/07/2015**

DR. RICARDO SANDOVAL SALAS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA EN LA CLÍNICA DE HÍGADO DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL, SIGLO XXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|-------------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2015-3601-130 |

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Resumen | 5 |
| 2 | Marco Teórico..... | 7 |
| 2.1 | Introducción: | 7 |
| 2.2 | Epidemiología..... | 8 |
| 2.3 | Patogénesis..... | 8 |
| 2.4 | Presentación clínica | 11 |
| 2.5 | Enfermedades concomitantes..... | 12 |
| 2.6 | Diagnóstico..... | 13 |
| 2.7 | Historia natural de la enfermedad | 16 |
| 2.8 | Tratamiento | 18 |
| 3 | Justificación | 25 |
| 4 | Planteamiento del problema | 26 |
| 5 | Pregunta científica | 26 |
| 6 | Objetivos..... | 26 |
| 7 | Material y métodos | 27 |
| 7.1 | Diseño del estudio | 27 |
| 7.2 | Ubicación espacio y tiempo..... | 27 |
| 7.3 | Marco muestral..... | 27 |
| 7.4 | Criterios de selección | 28 |
| | Criterios de inclusión | 28 |
| 7.5 | Diseño y tipo de muestreo:..... | 28 |
| 7.6 | Tamaño de la muestra: | 28 |
| 7.7 | Variables del Estudio..... | 28 |
| 7.8 | Definición de variables | 29 |
| 7.9 | Métodos de recolección de datos:..... | 31 |
| 7.9.1 | Técnica y procedimiento:..... | 31 |
| 7.9.2 | Análisis estadístico | 31 |
| 8 | Logística | 32 |
| 9 | Resultados..... | 33 |
| 10 | Discusión..... | 42 |
| 11 | Conclusiones | 44 |
| 12 | Referencias Bibliográficas | 45 |
| 13 | ANEXOS..... | 50 |

1 Resumen

Características clínico-epidemiológicas de pacientes con Cirrosis Biliar Primaria en la Unidad de Hígado del Servicio de Gastroenterología, Centro Médico Nacional, Siglo XXI.

Introducción: La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática crónica, progresiva y más común de lo que se creía debido a la realización de estudios clínicos y epidemiológicos. En México existe una limitada cantidad de literatura en relación con la descrita a nivel internacional.

Objetivo: Describir las características clínico-epidemiológicas de una serie de pacientes con Cirrosis Biliar Primaria.

Lugar: UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Clínica de hígado, Servicio de Gastroenterología, Centro Médico Nacional, Siglo XXI.

Diseño: Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, en pacientes con cirrosis biliar primaria, que cumplieron los criterios de inclusión, de la clínica de hígado del servicio de Gastroenterología de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se registraron sexo, edad, manifestaciones iniciales, enfermedades asociadas, complicaciones, resultados de laboratorio, imagen, endoscopia e histología, comparados con presentación sintomática o asintomática.

Resultados: Se analizaron 107 pacientes, de los cuales el 98% pertenecen al género femenino, media de 52 años, tiempo de evolución 6.6 años. La presentación más común fue la sintomática (n=74), siendo la manifestación inicial más frecuente el prurito, con un estadio histológico avanzado (3/4) en la biopsia hepática, enfermedades asociadas y complicaciones, además de las comparaciones de la presencia de várices en la endoscopia con estadios 3-4 de la biopsia y esplenomegalia fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$). Las enfermedades asociadas más comunes fueron el Síndrome de Sjögren e hipotiroidismo.

Conclusiones: El presente estudio nos permite conocer las características clínico epidemiológicas de una serie de pacientes con CBP, siendo la mayoría diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad, sintomáticos, al contrario de lo descrito en la literatura a nivel mundial. Nos muestra un panorama de la enfermedad en la que el diagnóstico temprano es de suma importancia.

| Datos del Alumno | |
|------------------|---|
| Apellido Paterno | Luna |
| Apellido Materno | Tijerina |
| Nombre | Rolando |
| Teléfono | 65461875 |
| Universidad | Universidad Nacional Autónoma de México |
| Facultad | Facultad de Medicina |
| Carrera | Especialidad de Gastroenterología |
| No. De cuenta | 513217612 |

| Datos de los Asesores | |
|-----------------------|----------|
| Apellido Paterno | Sandoval |
| Apellido Materno | Salas |
| Nombre | Ricardo |
| | Moreno |
| | Alcantar |
| | Rosalba |

| Datos de la Tesis | |
|---------------------------|---|
| Título | Características Clínico-Epidemiológicas De Pacientes Con Cirrosis Biliar Primaria En La Clínica De Hígado Del Servicio De Gastroenterología, Centro Médico Nacional, Siglo XXI. |
| Número de páginas | 50 |
| Año | 2016 |
| Número de Registro | R-2015-3601-130 |

2 Marco Teórico

2.1 Introducción:

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática colestásica de carácter crónico y progresivo, de etiología no aclarada, generalmente afecta mujeres de edad media, y representa la enfermedad colestásica crónica más frecuente en Estados Unidos. Se caracteriza por ocasionar inflamación crónica y destrucción progresiva de conductos biliares interlobulillares, inflamación portal, fibrosis que da lugar a cirrosis biliar, hipertensión portal, y eventualmente requerimiento de trasplante hepático. Aunque la designación “cirrosis biliar primaria” ha sido utilizada durante varias décadas, el término es potencialmente engañosa porque la mayoría de los pacientes no tienen "cirrosis" en las muestras de biopsias hepáticas cuando la enfermedad se diagnostica. Existe evidencia para asociar a la cirrosis biliar primaria con una etiología autoinmune como la presencia de células T activadas en las zonas de destrucción del conducto biliar, la presencia autoanticuerpos altamente específicos que reaccionan con antígenos localizados en las células epiteliales biliares y su asociación con otros trastornos inmunes. La fatiga y el prurito son la presentación más frecuente síntomas de la enfermedad; sin embargo, la mitad de los pacientes son asintomáticos cuando se diagnostica la enfermedad en base al hallazgo incidental de alteración de enzimas hepáticas con un patrón de colestasis. En raras ocasiones, los pacientes se presentan con enfermedad avanzada que se manifiesta por hemorragia por varices esofágicas, ascitis, o encefalopatía hepática. La cirrosis biliar primaria debe ser considerada en un paciente con fosfatasa alcalina sérica elevada, hipercolesterolemia y niveles elevados de inmunoglobulina M (IgM) en suero. La presencia de anticuerpos antimitocondriales en el suero es muy característica de la enfermedad. El ácido ursodeoxicólico (AUDC) es el único fármaco de beneficio probado para los pacientes con CBP y el trasplante de hepático ofrece una alternativa que prolonga la vida de pacientes con la etapa final de CBP. Las complicaciones de la colestasis crónica tales como enfermedad ósea, la deficiencia de vitaminas liposoluble, la hipercolesterolemia y la esteatorrea deben ser reconocidas y tratadas. Se utilizan modelos de supervivencia para ayudar a predecir el pronóstico de los pacientes con la enfermedad y el momento del trasplante de hígado.

2.2 Epidemiología

La CBP se presenta en todo el mundo, con predominio en el género femenino, con una proporción de mujer a hombre de 9: 1. El diagnóstico de CBP generalmente se hace entre las edades de 30 y 60 años, con un rango de los 21 a 93 años. Hasta principios de la década de 1970, la CBP fue considerada una afección rara manifestada con ictericia persistente y que casi inevitablemente se convierte en enfermedad hepática terminal. La mejor comprensión de su patogénesis, junto con la realización de estudios clínicos y epidemiológicos, ha modificado conceptos actuales con respecto a esta condición. La cirrosis biliar primaria parece ser más común de lo que se creía, por aumento en el reconocimiento de la enfermedad y porque los pacientes asintomáticos se identifican mediante el uso generalizado de pruebas de detección tales como la determinación de colesterol sérico niveles y niveles de pruebas bioquímicas hepáticas en personas por lo demás saludables. Tanto la prevalencia e incidencia de la CBP parecen haber aumentado con el tiempo.[1]

El aumento de la prevalencia posiblemente refleja un aumento en el tiempo de supervivencia en pacientes con cirrosis biliar primaria. En los Estados Unidos, la incidencia ajustada por edad de CBP por 1 millón de personas por año es de 45 para las mujeres y 7 para los hombres (27 en total). La prevalencia por 1 millón de población es de 654 para las mujeres y 121 para hombres (402 en total); estas cifras representan las tasas más altas de prevalencia de CBP. [2]

2.3 Patogénesis

Aunque la causa de la CBP sigue siendo desconocida, varias líneas de evidencia sugieren una patogénesis autoinmune. La evidencia incluye la intensa respuesta humoral y celular a un antígeno intracitoplasmático, la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) específicos, la participación de los linfocitos T en la destrucción de los conductos biliares, y numerosos defectos en la regulación inmunológica. Al igual que otras enfermedades autoinmunes, la CBP tiene un claro predominio femenino. Tanto CBP y la presencia de AMA se producen con más frecuencia entre familiares de los pacientes que tienen CBP que en los controles. [3] La CBP parece ser desencadenada por una respuesta inmune mediada

por una o más alo- o autoantígenos, lo que conduce a la destrucción progresiva de los conductos biliares, colestasis crónica y eventualmente cirrosis biliar.

El fenotipo inmuno-histoquímico de las células inflamatorias que rodean los conductos biliares muestra una combinación de CD4 + y T CD8 +, acompañados por los linfocitos B y células asesinas naturales (NK). La destrucción de las vías biliares se induce directamente por la citotoxicidad de las células T CD4 + y CD8 + en contacto con epitelio biliar. Los linfocitos B son relativamente poco frecuentes en la reacción inflamatoria, pero a veces puede verse en racimos. Las moléculas de adhesión intracelular (por ejemplo, molécula intracelular de adhesión-1 [ICAM-1]) están fuertemente expresadas en muchas células epiteliales, en particular en las áreas de daño linfocitario; estas moléculas pueden facilitar la interacción entre los linfocitos y sus objetivos. A menudo las lesiones biliares tempranas de CBP, muestran infiltración eosinofílica y granulomas. La CBP es principalmente una enfermedad de pequeños conductos biliares intrahepáticos, con pérdida de células del epitelio biliar que recubren estos conductos y daño por la colestasis resultante. La CBP no está restringida al hígado; también ocurren cambios fenotípicos celulares vistos en el epitelio biliar, en glándulas lagrimales y salivales.

Autoanticuerpos

Los anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) fueron descritos por primera vez en pacientes con CBP en la década de 1960 y continúan siendo considerados como el sello inmunológico más específico y sensible de la enfermedad. Los AMA presentes en 90-95% de los pacientes con CBP, se dirigen al componente E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC-E2), la unidad de E2 de la de cadena ramificada 2-oxo-ácido deshidrogenasa (BCOADC-E2), y la subunidad E2 de la deshidrogenasa del complejo 2-oxo-glutarato (OGDC-E2). Otros AMA reconocen la subunidad E1a de PDC (PDC E1a) y la proteína de unión dihidrolipoamida-deshidrogenasa (E3BP) de PDC. Todas estas moléculas se encuentran en el interior de las membranas mitocondriales. Al menos uno de estos componentes generalmente reacciona con los AMA en un paciente con CBP. El desarrollo de los mecanismos por los cuales los AMA se dirigen a las proteínas situadas en la superficie interna de las membranas mitocondriales son desconocidos; PDC-E2 o una molécula con reactividad cruzada se sobreexpresa en las células del epitelio biliar en CBP,

predominantemente en el dominio luminal, y las células T CD4 + específicas a PDC-E2 están presentes en los infiltrados inflamatorios portales de pacientes afectados. Aunque los AMA son predominantemente de clases IgG1 e IgG3, la mayoría de los pacientes que tienen CBP expresan elevación policlonal de los niveles séricos de IgM; la IgM no se dirige hacia antígenos mitocondriales o nucleares. Este fenómeno es sugerente de la activación policlonal del compartimento de células B con un fallo asociado de cambio de isotipo, que representa activación aberrante de células B. [4]

Los AMA no tienen características o efectos citotóxicos: (1) Persisten después del trasplante hepático sin evidencia de recurrencia de la enfermedad; (2) La gravedad de la enfermedad no está relacionada con el título de los anticuerpos; (3) no siempre están presentes en CBP; y (4) Se desarrollan en los modelos animales después de la inyección de proteína PDC-E2 recombinante, pero sin dar como resultado la inflamación ó destrucción de las vías biliares. Además, los diferentes tipos y cantidades de antígenos mitocondriales reconocidos mediante análisis de inmunotransferencia, en el momento de la presentación del paciente es independiente de la etapa de la enfermedad hepática y no está asociado con características clínicas específicas, bioquímicas, histológicas, e inmunológicas o con el score de riesgo de la Clínica Mayo. [5]

Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en casi la mitad de los pacientes con CBP y en hasta el 85% de los pacientes con CBP AMA-negativa. El patrón de inmunofluorescencia de los anticuerpos antinucleares se caracteriza por ser en anillo y con patrón membranoso; sus dianas moleculares son componentes estructurales del complejo de poro nuclear, tales como gp210 y la nucleoproteína p62, de la membrana nuclear, como los receptores lamina B. Los anticuerpos contra la proteína gp210 de poro nuclear (anti-gp210) se encuentran en 25% de los pacientes con CBP AMA-positivo y hasta en el 50% de aquellos con CBP-AMA negativo. [6]

La especificidad de anti-gp210 de CBP cuando se detecta por inmunotransferencia es mayor al 99%, mientras que los anticuerpos contra p62 (anti-p62) se encuentran en aproximadamente el 25% de los pacientes y son altamente específicos para CBP. Además, los anticuerpos anti-gp210 y posiblemente anti-p62 también ofrecen información pronóstica y parecen estar asociados con un curso agresivo de pobre pronóstico. [7]

Factores genéticos

La ocurrencia de CBP en los familiares de primer grado de pacientes con CBP sugiere una asociación genética. Esta asociación se ve apoyada por el hallazgo de CBP en gemelos monocigóticos en comparación a parejas de gemelos dicigóticos, lo que sugiere un componente genético de susceptibilidad y de la expresión de la susceptibilidad de la enfermedad a través de los genes que regulan la respuesta inmune. [8] Muchos de los estudios genéticos y de riesgo familiar han fracasado en distinguir entre el verdadero riesgo genético y exposición ambiental.

2.4 Presentación clínica

Enfermedad asintomática

El uso generalizado de las pruebas de laboratorio de detección, ha llevado a diagnóstico de la CBP en una fase asintomática hasta en el 60% de los pacientes con esta afección. En estos pacientes incidentalmente se encuentran elevaciones de fosfatasa alcalina sérica. Algunas personas asintomáticas con AMA positivos y pruebas bioquímicas hepáticas normales tienen características histológicas en biopsia hepática que son diagnósticas o consistentes con CBP; eventualmente se desarrolla en estos pacientes la evidencia por laboratorio de síntomas y signos de colestasis crónica. [9]

Enfermedad sintomática

El paciente típico de aquellos con enfermedad sintomática es una mujer de mediana edad con fatiga y/o prurito. Otros síntomas incluyen dolor abdominal del cuadrante superior derecho, anorexia e ictericia. La fatiga, aunque es inespecífica, se considera por muchos pacientes como el síntoma más discapacitante, y empeora en algunos pacientes conforme la enfermedad progresa. La fatiga en pacientes con CBP no se correlaciona con varios marcadores de gravedad de la enfermedad, edad o estado de tiroideo del paciente, pero se correlaciona con alteraciones del sueño y depresión. [10] En un estudio con cuatro años de seguimiento, la gravedad global de la fatiga fue bastante estable; sólo los receptores de trasplante de hígado experimentaron una mejoría significativa en fatiga. [11] En el análisis

multivariado del estudio, se encontró que la fatiga fue un predictor independiente de la mortalidad, en particular la muerte por afección cardíaca [11].

El prurito puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad. El prurito generalmente es intermitente durante el día y es más problemático por la tarde y noche. A menudo se resuelve conforme avanza la enfermedad, pero en algunos pacientes, el prurito intratable puede desarrollarse en etapas iniciales de la enfermedad y puede requerir trasplante de hígado como tratamiento del mismo. Los niveles de ácido lisofosfatídico y actividad de autotaxina correlacionan con la severidad de prurito. [12] En un estudio poblacional de 770 pacientes con CBP en Inglaterra, el riesgo acumulado de desarrollo de prurito fue 19%, 45%, y 57% a 1, 5, y 10 años, respectivamente. [13]

La mayoría de los pacientes con CBP no tienen ictericia en el momento del diagnóstico. Esta suele ocurrir más tarde en el curso de la enfermedad y por lo general es persistente y asociado a mal pronóstico. Los síntomas también pueden estar relacionados con deficiencia de vitaminas liposolubles, dolor óseo con o sin fracturas espontáneas, o una enfermedad autoinmune asociada que puede ocurrir en pacientes con CBP. Los síntomas y signos de enfermedad hepática avanzada, como ascitis, hemorragia por varices gastroesofágicas y encefalopatía, por lo general se presentan tardíamente en el curso de la enfermedad. En el examen físico, los signos más comunes son hiperpigmentación de la piel (causada por el depósito de melanina), hepatoesplenomegalia, xantelasma e ictericia. Los síntomas parecen ser menos frecuentes en hombres que en mujeres, al igual que el síndrome de Sjögren, también son menos frecuentes en hombres. De lo contrario, la CBP es idéntica clínicamente en hombres y en las mujeres.

2.5 Enfermedades concomitantes

Muchas de las enfermedades que se encuentran con frecuencia en pacientes con CBP se creen que están relacionadas con alteraciones en mecanismos inmunes. Los trastornos asociados incluyen síndrome de Sjögren (caracterizada por resequedad en los ojos [queratoconjuntivitis sicca] y sequedad de boca), esclerodermia y sus variantes, artritis reumatoide, algunos trastornos cutáneos, acidosis tubular renal, y la tiroiditis. La frecuencia de malignidad aumenta en pacientes con CBP. Un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres con CBP fue encontrado en estudios anteriores, pero no fue confirmada por

estudios subsecuentes. Aunque el carcinoma hepatocelular ocurre en sólo 1% a 2% de los pacientes con CBP el riesgo es mucho más alto que en la población general. [14] Los cálculos biliares se pueden encontrar en hasta un tercio de los pacientes, pero la enfermedad inflamatoria intestinal y fibrosis pulmonar intersticial son raros.

2.6 Diagnóstico

El diagnóstico de CBP se establece por pruebas de función hepática consistentes con colestasis crónica más la presencia en el suero de AMA. La biopsia del hígado ayuda a confirmar el diagnóstico de CBP, pero puede no ser necesaria para establecer el diagnóstico en pacientes con enfermedad crónica característica colestasis y AMA positivos. El diagnóstico de CBP se establece cuando 2 de 3 de los siguientes criterios se cumplen: bioquímica hepática colestásica crónica, con elevación de fosfatasa alcalina (típicamente con $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad), AMA sérica elevados (título $\geq 1:40$), o una biopsia hepática compatible con CBP. [15]

Alteraciones bioquímicas

Resultados de las pruebas de función hepática muestran un patrón colestásico. Casi todos los pacientes presentan incremento en los niveles séricos de fosfatasa alcalina (de tres a cuatro veces el límite superior de la normalidad) y los niveles de gamma-glutamil transpeptidasa, aminotransferasa sérica (aspartato aminotransferasa [AST], alanino aminotransferasa [ALT]) se elevan levemente (generalmente menos de tres veces lo normal); elevaciones marcadas (más de cinco veces del límite superior normal) son extremadamente raras y pueden sugerir síndrome de superposición con hepatitis autoinmune o co-existencia de hepatitis viral. Los niveles de bilirrubina en suero por lo general son lo normal en las primeras etapas y aumentan lentamente durante el curso de la enfermedad; los niveles pueden superar los 20 mg / dL en etapas avanzadas. Un nivel alto de bilirrubina sérica, albúmina sérica baja y prolongación de tiempos de protrombina indican un mal pronóstico y enfermedad avanzada. Niveles de inmunoglobulinas séricas, especialmente IgM, se incrementan, al igual que los niveles séricos de ácidos biliares, en particular, ácido cólico y quenodesoxicólico, y el colesterol. [15]

Diagnóstico Serológico

La inmunofluorescencia indirecta o la inmunotransferencia ligada a enzimas (ELISA) pueden detectar los AMA. La inmunofluorescencia indirecta es con mucho la prueba serológica más comúnmente utilizada y detecta los AMA en el 90-95% de los pacientes con CBP; sin embargo, requiere interpretación por un observador experto, y el resultado puede interpretarse erróneamente como negativo para AMA en algunos pacientes con CBP. Immunoblotting y ELISA tienen tasas de sensibilidad y especificidad superiores al 95% para la detección de AMA y puede detectarlos en los pacientes con cirrosis biliar primaria AMA negativos por pruebas de inmunofluorescencia directa. Otros autoanticuerpos encontrados en pacientes con CBP, incluidos el factor reumatoide (70%), anticuerpos de músculo liso (66%), anticuerpos antinucleares (50%), y anticuerpos anti-tiroideos (antimicrosómicos, anti-tiroglobulina) (41%).

Histología

La infiltración linfocítica focal del conducto biliar y destrucción con formación de granulomas (lesiones conocidas como lesión ductal florida) son consideradas histológicamente patognomónicas de cirrosis biliar primaria.

La lesión inicial en una muestra de biopsia de hígado en CBP es el daño a las células epiteliales de los pequeños conductos biliares. El dato más importante y único en muchos casos es la ductopenia, definida como la ausencia de los conductos biliares interlobulares en más del 50% de los tractos portales. La lesión florida del conducto, en la que el epitelio de los conductos biliares interlobulares y segmentarios degeneran, con la formación mal definida de granulomas epitelioides no caseificantes, es casi diagnóstica de CBP pero se encuentra en un número relativamente pequeño de casos, principalmente en las primeras etapas. Los dos sistemas de estadificación histológicos más populares son las propuestas por Ludwig y colaboradores o Scheuer, que clasifica la enfermedad en cuatro etapas. En ambos sistemas se describen los cambios patológicos progresivos, comenzando inicialmente en el área portal que rodea los conductos biliares y que culminan en cirrosis. La etapa 1 de Ludwig de la enfermedad se caracteriza por la destrucción inflamatoria conductos septales intrahepáticos y conductos biliares interlobulillares que van hasta 100 micras de diámetro. Estas lesiones a menudo son focales y se describe como lesiones del

conducto biliar, que se caracteriza por una marcada inflamación y necrosis alrededor de un conducto biliar. Los espacios porta normalmente se expanden por los linfocitos, con escasos neutrófilos o eosinófilos. En la etapa 2 de la enfermedad, la inflamación se extiende desde el tracto portal en el parénquima hepático, una lesión llamada hepatitis de interfaz. Se puede visualizar destrucción de los conductos biliares con proliferación de conductillos biliares. Etapa 3 de la enfermedad se caracteriza por la cicatrización y fibrosis. Hay participación linfocítica de distribución portal y de las zonas periportales, así como en el parénquima hepático, pero el sello distintivo de esta etapa es la presencia de fibrosis sin nódulos de regeneración. La enfermedad en estadio 4 se caracteriza por cirrosis con septos fibrosos y nódulos de regeneración. [16] La mayoría de los pacientes con CBP muestran progresión de la enfermedad hepática; algunos pacientes tienen un curso prolongado con estabilidad histológica, y solo en casos excepcionales sufren regresión. La biopsia hepática se ha considerado necesaria para confirmar el diagnóstico de CBP y la exclusión de otras enfermedades del hígado.

Esta indicación rutinaria con fines de diagnóstico ha sido cuestionada, sin embargo en un paciente con AMA positivos, la combinación de un nivel de fosfatasa alcalina sérica superior a 1,5 veces el límite superior de lo normal, más un AST sérica nivel de menos de 5 veces el límite superior normal, tiene un valor predictivo positivo 98,2% para el diagnóstico de CBP. [15] Por lo tanto, una biopsia del hígado no es necesario para confirmar la enfermedad, en la mayoría de los pacientes con CBP y se debe realizar en sólo una minoría de los pacientes con AMA-positivos con un nivel de fosfatasa alcalina en suero inferior a 1,5 veces el valor normal o un nivel superior a 5 veces el valor normal de AST. [15]

Estudios de imagen

Las imágenes transversales con ultrasonido, tomografía computada o resonancia magnética son útiles para excluir la obstrucción biliar y juegan un papel clave en la evaluación diagnóstica de los pacientes que presentan alteraciones en las pruebas de función hepática con patrón colestásico y de vigilancia para el carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis. Además del aumento de la ecogenicidad hepática y signos de hipertensión portal, varios hallazgos en las imágenes parecen ser comunes en los pacientes

con cirrosis biliar primaria. Cerca de dos tercios de los pacientes con CBP tienen un signo de "halo" periportal (hipointensidad central alrededor de ramas venosas portales en secuencias ponderadas en T1 y T2) además de linfadenopatía intraabdominal en resonancia magnética. [17] Es importante reconocer adenopatías periportales para evitar una preocupación excesiva sobre la malignidad subyacente; sin embargo, cualquier adenopatía grande, debe plantear la posibilidad de malignidad asociada. La elastografía se utiliza cada vez más para la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática. La elastografía transitoria por ultrasonido es un dispositivo que utiliza un transductor ultrasónico montado en el eje de un vibrador que transmite una onda de corte elástico a través del tejido del órgano. La velocidad de la propagación de la onda se mide y se traduce en una medida de la rigidez del tejido (en kilopascuales). Los resultados de la elastografía transitoria se correlacionan bien con la etapa de la fibrosis hepática, y su rendimiento en CBP es similar a la de otros trastornos hepáticos crónicos. Además, la rigidez del hígado ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en CBP [18]. La elastografía por resonancia magnética también se ha utilizado para la evaluación no invasiva de la fibrosis pero requiere validación en grandes cohortes de pacientes con CBP.

2.7 Historia natural de la enfermedad

La historia natural de la CBP ha sido descrita en pacientes sintomáticos y asintomáticos. Se han desarrollado modelos pronósticos que han demostrado ser de utilidad en predecir la sobrevida.

Enfermedad asintomática

Una serie publicada en 1996 reportó 29 pacientes con síntomas atribuibles a CBP con AMA positivos en títulos de $\geq 1:40$, pruebas de función hepática normales y sin síntomas de hepatopatía. La histología del hígado fue compatible con diagnóstico de CBP en 24 pacientes (83%) y normal sólo en 2 pacientes. La cohorte tuvo seguimiento de 17.8 años (rango de 11-24 años). Las pruebas bioquímicas de hígado persistieron alteradas en 24 pacientes y síntomas relacionados a CBP se desarrollaron en 22 pacientes (76%). Cinco pacientes fallecieron, ninguno de causas de enfermedad hepática después de un seguimiento de 11.7 años (rango de 6.4-16.8 años) del resultado positivo para AMA. El

tiempo medio desde el primer resultado positivo AMA persistente y anomalías bioquímicas hepáticas fue de 5,6 años (rango, 0.9 a 19 años). Cuatro de los 10 pacientes que se sometieron a una segunda biopsia hepática durante una mediana de seguimiento de 11,4 años (rango, 1.3 a 14,3 años) mostraron progresión del estadio de la enfermedad, pero la cirrosis o hipertensión portal no se desarrolló en ninguno de los pacientes durante el seguimiento periodo. [19] Este estudio muestra claramente que pacientes asintomáticos que tienen AMA y bioquímica hepática normal niveles de prueba pueden tener temprana CBP; con el tiempo se puede desarrollar CBP clínicamente evidente. Estos pacientes pueden representar un subgrupo de pacientes con CBP cuya historia natural es diferente que la población general de pacientes con CBP.

Varios informes han descrito la historia natural de pacientes asintomáticos que tienen AMA, bioquímica hepática anormal con patrón de colestasis, y características histológicas de diagnóstico de o compatible con CBP. Los pacientes asintomáticos tienen una enfermedad menos avanzada que la típicamente vista en pacientes sintomáticos. [20] Se ha reportado una mediana de supervivencia aproximadamente 10 años para este grupo de pacientes. Los pacientes que permanecen asintomáticos durante varios años puede tener una supervivencia significativamente más larga que la de los pacientes sintomáticos, pero su esperanza de vida es aún menor que la de la población ajustada por edad y género. Los síntomas de CBP desarrollaran en aproximadamente 40% de los pacientes inicialmente asintomáticos dentro de 5 a 7 años de seguimiento, y la mayoría de los pacientes asintomáticos finalmente se convertirá en sintomática si el período de seguimiento es el tiempo suficiente (95% después de 20 años). Cuando se desarrollan síntomas, la expectativa de vida cae significativamente y es la misma que para otros pacientes sintomáticos. La tasa de mortalidad por causas relacionadas con el hígado es significativamente mayor en un principio para pacientes sintomáticos que en los pacientes inicialmente asintomáticos. [20]

Enfermedad sintomática

Cuando se compara con pacientes asintomáticos, los pacientes con CBP que tienen síntomas de colestasis crónica muestran una progresión más rápida a enfermedad hepática terminal y tienen un peor pronóstico. Varios predictores independientes de mal pronóstico han sido identificados en este grupo de pacientes. Las manifestaciones de hipertensión portal y sus complicaciones en pacientes con CBP son similares a los de otras formas de la cirrosis. La mayoría de los pacientes con CBP e hipertensión portal tienen cirrosis; Sin embargo se puede encontrar hipertensión portal en algunos pacientes con CBP y con inflamación hepática de moderada a severa sin cirrosis en la biopsia hepática. El desarrollo de varices gastroesofágicas es un signo ominoso que se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes con CBP durante seguimiento prolongado. Aproximadamente el 40% de estos pacientes experimentarán 1 o más episodios de hemorragia por varices dentro de los 3 años y tienen una tasa disminuida de la supervivencia. Es importante tener en cuenta que, aunque raramente se pueden desarrollar varices, en pacientes con estadio temprano (1-2). La frecuencia de las vórices en pacientes con estadios 1 y 2 de CBP en un gran centro de referencia fue del 6%. [21] Aunque una variedad de factores predictivos se han sugerido (sexo masculino, la bilirrubina sérica elevada, tiempo de protrombina prolongado, y la albúmina sérica baja), aún no está claro el abordaje para identificar a los pacientes con enfermedad temprana (estadio 1-2) con un mayor riesgo de desarrollo de varices. [21]

2.8 Tratamiento

Un gran número de ensayos publicados controlados y no controlados han evaluado varios fármacos en CBP. Estos medicamentos se pueden clasificar de acuerdo a su mecanismo de acción como los ácidos biliares, inmunosupresores, antiinflamatorios, cupruréticos y antifibróticos. Además de tratar la enfermedad subyacente, un componente clave de la atención de pacientes con CBP es el reconocimiento, prevención y tratamiento de las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Ácido Ursodeoxicólico

Ácido Ursodeoxicólico (AUDC), el epímero 7- β de ácido quenodesoxicólico, se produce naturalmente en pequeñas cantidades en la bilis humana (<4% de los ácidos biliares totales). Fue introducido por primera vez para la disolución de los cálculos biliares

radiolúcidos en la década de 1970 y es el único medicamento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la CBP. Se han propuesto varios mecanismos para las acciones de protección del AUCD, incluyendo la mejora en la secreción hepática; la inhibición de la absorción de sales tóxicas, hidrófobos, endógenos biliares; estabilización de las membranas de hepatocitos contra las sales biliares tóxicas; la inhibición de la apoptosis y fibrosis; sustitución de ácidos biliares endógenos, algunos de los cuales puede ser hepatotóxicos; y la reducción en la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II. Durante la terapia con AUCD, se observa un aumento variable en la concentración de ácidos biliares totales en suero. La proporción de AUCD en el suero y bilis aumenta hasta aproximadamente el 50% del total de ácidos biliares, y la proporción de ácidos biliares endógenos, tales como cólico, quenodesoxicólico, deoxicólico y el ácido litocólico, disminuye por consecuencia. [22] El grado de aumento del “pool” de ácidos biliares con AUCD es similar en todas las etapas histológicas de CBP y se correlaciona con una mejoría en los niveles de las pruebas bioquímicas hepáticas y la puntuación de riesgo de Mayo.

Debido a su seguridad y la alta tasa de adherencia del paciente al tratamiento con el fármaco, el AUCD ha recibido la mayor atención que cualquier fármaco utilizado para tratar CBP. El tratamiento con AUCD conduce a mejoras rápidas y duraderas en la bioquímica hepática y una disminución en la severidad histológica de la hepatitis de interfase, la inflamación, la colestasis, escasez, y proliferación de los conductos biliares. [23] El tratamiento con AUCD disminuye significativamente el riesgo de desarrollo de varices gastroesofágicas y ascitis. [24] La probabilidad que la cirrosis se desarrolló después de 5 años de tratamiento con AUCD para los pacientes con estadio 1, 2, 3 o enfermedad al momento del diagnóstico es del 4%, el 12% y 59%, respectivamente y a los 10 años del 17%, 27% y 76%, respectivamente. [25] Estas cifras sugieren un efecto beneficioso del AUCD en retrasar la progresión a cirrosis, en comparación con la progresión de la enfermedad en ausencia de tratamiento.

Cuando se utiliza una dosis efectiva de AUCD (13 a 15 mg / kg / día) un número adecuado de los pacientes que recibieron tratamiento durante un período de tiempo suficiente en los ensayos controlados aleatorios, AUCD ha demostrado claramente mejorar la supervivencia

libre de trasplante de hígado. [26] Un informe que evaluó el efecto del AUDC sobre el carcinoma hepatocelular se encontró que, en comparación con la población general, el aumento del riesgo en pacientes tratados con AUDC con CBP fue 3 veces, en contraste con un 8 veces aumento del riesgo en pacientes con CBP no tratados con AUDC. [27]

La dosis más rentable de AUDC en pacientes con CBP es de 13 a 15 mg / kg / día, que se puede dar en 1 o 2 dosis divididas tomadas con las comidas. En pacientes que han tomado la colestiramina, el AUDC debe tomarse al menos 2 horas antes o después de la colestiramina para asegurar la absorción intestinal.

Queda un subconjunto de pacientes que no responden a AUDC. Se observa una menor tasa de respuesta en los hombres y en pacientes diagnosticados a una edad más temprana (tasa de respuesta del 50% si se diagnostica antes de los 30 años en comparación con una tasa de respuesta del 90% si se diagnostica después de los 70 años). [28] Una variedad de criterios para evaluar la capacidad de respuesta a AUDC se han propuesto sobre la base de los cambios en los niveles séricos de las pruebas de función hepática, principalmente en la mejora de la fosfatasa alcalina. Los criterios de París han sido reconocidos como los criterios mejor validados y más fáciles de usar después de 6 meses de AUDC. [29] Los criterios originales de París fueron una disminución en el nivel de fosfatasa alcalina en el suero a menos de 3 veces el límite superior de la normalidad y en el nivel de AST en suero a menos de 2 veces el límite superior de lo normal más un nivel de bilirrubina normal. Cuando los criterios de París y otros criterios se aplican a los 3, 6, y 12 meses después de iniciar el AUDC, permanecen como predictores de los resultados a largo plazo (muerte relacionada con el hepatopatía, trasplante de hepático, y las complicaciones relacionadas con la cirrosis); evaluación de la respuesta bioquímica a los seis meses puede ser más precisa que evaluación realizada al mes 12. [30] Claramente, los resultados de la respuesta bioquímica a AUDC es predictivo a largo plazo, y los pacientes no respondedores a AUDC representan un grupo de pacientes con una necesidad terapéutica no satisfecha.

Otros fármacos

Prednisolona y Prednisona

La prednisolona y prednisona pueden mejorar los niveles de fosfatasa alcalina sérica, aminotransferasas y algunas características histológicas de los pacientes con CBP, al menos en el corto plazo. Desafortunadamente, el desarrollo de efectos secundarios con glucocorticoides, particularmente una reducción de la masa ósea, se opone a su uso en el tratamiento de CBP. [31]

Budesonida

La budesonida es un glucocorticoide, estructuralmente relacionada con la 16 α -hidroxiprednisolona, con un extenso metabolismo hepático de primer paso y mínima disponibilidad sistémica. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, 79 pacientes con CBP no cirrótica (etapa 1 a 3) fueron incluidos, y 41 fueron asignados al azar al tratamiento con budesonida oral (6 mg al día) en combinación con AUDC (15 mg / kg / día), mientras que 36 recibieron sólo AUDC. A los 3 años de tratamiento, la combinación de budesonida y AUDC condujo a una mejoría histológica más significativa en relación con la monoterapia con AUDC. [32] Los efectos secundarios de los glucocorticoides llevaron a la interrupción del tratamiento en sólo 1 paciente, y otros 7 pacientes reportaron efectos leves secundarios relacionados por glucocorticoides. En un estudio anterior, 22 pacientes con CBP que habían experimentado una respuesta subóptima a AUDC, fueron tratados con budesonida oral (3 mg 3 veces al día) durante 1 año. [33] La adición de budesonida al tratamiento con AUDC se asoció con una mejoría en los niveles de enzimas hepáticas, sin afectar a otros marcadores de pronóstico importantes, tales como la nivel de bilirrubina y puntuación de riesgo Mayo. [32]

Metotrexate

Los pacientes con CBP que demostraron mejoría bioquímica e histológica con el tratamiento con metotrexate se han descrito en estudios observacionales. En un ensayo controlado con metotrexate vs placebo en dosis de 7,5 mg a la semana, durante un máximo de 6 años no se observó ningún beneficio, pero también se asoció con resultados más

desfavorables que los observados con placebo. Un gran ensayo aleatorizado evaluó AUCD (15 mg / kg / día) más metotrexate (15 mg / m² de superficie corporal por semana, la dosis máxima de 20 mg / semana) en comparación con el AUCD más placebo, sin encontrar significancia estadística, por lo que metotrexate no puede ser recomendado rutinariamente como monoterapia o como un adyuvante con AUCD para tratamiento de CBP. [34]

Agonistas de receptor X farnesoide

El receptor X farnesoide (FXR) es un receptor nuclear expresado en el hígado, los riñones, las glándulas suprarrenales, y el intestino, desempeña un papel clave en el metabolismo de los ácidos biliares, la regeneración del hígado, y la inflamación. El ácido Obeticólico (INT-747) es agonista 100 veces más potente que el ligando de FXR natural, el ácido quenodesoxicólico. Los datos preclínicos han sugerido que el ácido obeticólico tiene propiedades antifibróticas y coleréticas. [35] Un estudio internacional doble ciego controlado con placebo examinó los efectos del ácido obeticólico entre los pacientes con CBP que se encontraban con AUCD y tenían niveles séricos de fosfatasa alcalina, al menos, 1,5 veces el límite superior de normal. [36] En ese estudio, 161 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o 3 dosis diferentes de ácido obeticólico (10 mg, 25 mg o 50 mg), además de AUCD. Después de 12 semanas, los niveles de las pruebas bioquímicas hepáticas en suero mejoraron significativamente en el grupo que recibió el fármaco del estudio en comparación con el placebo, y el nivel de fosfatasa alcalina en suero en los grupos de tratamiento se redujo entre 21-25%. El prurito fue el efecto adverso más común, pero la frecuencia de prurito en el grupo que recibió la dosis más baja del fármaco de estudio fue similar a la del grupo que recibió placebo (50%). [36] Más ensayos clínicos adicionales son necesarios para aclarar el papel de los agonistas de FXR en el tratamiento de CBP.

Tratamiento de complicaciones de colestasis crónica

Enfermedad ósea metabólica, deficiencia de vitaminas

La enfermedad ósea, confiere predisposición a fracturas espontáneas; es una complicación común de la enfermedad hepática colestásica crónica. Osteoporosis en CBP implica

perturbaciones de la remodelación ósea, y la causa es multifactorial y poco comprendida. Es probable que influyan una multitud de factores incluyendo deficiencia del factor-1 de crecimiento similar a la insulina, hipogonadismo, colestasis, la susceptibilidad genética, como polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D, disminución de los niveles de vitamina D y el uso de medicaciones concurrentes, como la terapia inmunosupresora en el escenario post-trasplante. La densitometría ósea se indica en el momento del diagnóstico de CBP, entre los que han sufrido una fractura por fragilidad o están recibiendo un curso prolongado (> 3 meses) de los glucocorticoides, y antes de un trasplante de hígado. [37] Se ha recomendado repetir la prueba cada 2 a 3 años en las personas en situación de riesgo. El tratamiento de la enfermedad ósea incluye ejercicio adecuado y suplementos de calcio (1200-1500 mg al día por vía oral) y vitamina D (600 a 800 UI al día por vía oral, o si la deficiencia está presente, 25.000 a 50.000 UI por vía oral una o dos veces a la semana).

La mayoría de los pacientes con CBP y deficiencia de vitamina liposoluble tiene enfermedad hepática avanzada con ictericia. La deficiencia de vitaminas liposolubles casi siempre es causada por malabsorción resultante de la disminución de las cantidades de sales biliares en el lumen intestinal. La sustitución deberá ser de acuerdo a la magnitud de la deficiencia con vitamina D en una dosis de 25.000 a 50.000 UI, por vía oral una vez o dos veces a la semana, vitamina A oral, 100.000 UI al día durante 3 días, y luego 50.000 UI al día durante 14 días. La deficiencia de vitamina K se produce por colestasis grave y se manifiesta por un tiempo de protrombina prolongado. La administración de vitamina K vía oral, de 5 a 10 mg diarios, se debe dar para determinar si el tiempo de protrombina mejora. Si lo hace, el paciente debe ser mantenido en con vitamina K con 5 mg por día. La deficiencia de vitamina E se ha reportado en algunos pacientes con cirrosis biliar primaria. Típicamente, la deficiencia de vitamina E causa una anormalidad neurológica que afecta principalmente a las columnas posteriores y se caracteriza por arreflexia, pérdida de la propiocepción, y ataxia. En pacientes con colestasis crónica y bajos niveles séricos de vitamina E, la terapia de reemplazo oral con dosis elevadas de vitamina E (100 mg diarios) puede detener la afección neurológica.

Prurito

La causa del prurito en pacientes con CBP no ha sido completamente entendida. Varios agentes pueden proporcionar alivio sintomático. La resina de ácidos biliares colestiramina fue el primer medicamento descrito para aliviar este síntoma. La terapia con colestiramina tiene éxito en la mayoría de los pacientes que pueden tolerar el sabor desagradable, la distensión abdominal y el estreñimiento ocasional. La dosis total recomendada es de 3 a 12 g / día por vía oral, y la droga es más eficaz cuando la mitad de la dosis se administra 30 minutos antes y la otra mitad 30 minutos después del desayuno, para permitir unión máxima de ácidos biliares. Todos los fármacos que potencialmente se pueden unir a la colestiramina deben tomarse varias horas antes o después de la colestiramina. Colesevelam tiene una mayor capacidad vinculante de ácidos biliares y menos efectos secundarios que la colestiramina; sin embargo, un pequeño ensayo aleatorizado controlado demostró que a pesar de una significativa reducción en los niveles de ácidos biliares en suero, colesevelam no era más efectiva que el placebo para mejorar el prurito. [38] En ocasiones, el tratamiento con AUDC alivia el prurito, aunque en ocasiones prurito puede empeorar con el inicio de AUDC. En los países cálidos, la exposición a la luz ultravioleta sin bloqueador solar puede aliviar el prurito, y no es sorprendente, ya que el prurito de CBP disminuye durante los meses de verano. La hipótesis propuesta es que el prurito puede estar relacionado con la liberación de opioides endógenos. El antagonista del receptor de opiáceos naloxona ha demostrado un beneficio claro en un estudio doble ciego antagonistas de los receptores de opiáceos orales. Tales como nalmefeno y naltrexona han dado lugar a la mejora del prurito en pacientes con CBP, aunque se necesitan más estudios para evaluar su seguridad. [39] La sertralina inhibidor de la recaptación de serotonina, 75 a 100 mg por vía oral, se ha asociado con el alivio del prurito, evaluado mediante una escala análoga visual y la curación de excoriaciones. [40] Debido a sus efectos sedantes, antihistamínicos tales como difenhidramina y hidroxizina son útiles para el tratamiento del insomnio asociado con prurito, que es siempre más molesto por la noche. El prurito es casi siempre curado por trasplante de hígado, que es una opción viable para pacientes con prurito intratable severo.

Trasplante hepático

La mejor alternativa terapéutica para pacientes con la etapa final de CBP es el trasplante de hígado. Estas indicaciones son las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal. En los pacientes con cirrosis biliar primaria, el desarrollo de las complicaciones asociadas con colestasis crónica, tales como una mala calidad de vida secundaria a la fatiga incapacitante, prurito intratable y atrofia muscular severa, así como aumentos persistentes en el nivel de bilirrubina sérica en ausencia de malignidad hepática, habrá que considerar el trasplante de hígado, incluso en pacientes sin cirrosis. Los datos de la Red Unida para Compartir Órganos muestran una clara tendencia hacia la disminución de las tasas de trasplante de hígado para CBP. [41] De 1995 a 2006, el número absoluto de trasplantes de hígado en los Estados Unidos aumentó un promedio de 249 casos por año, pero el número absoluto de trasplantes realizados para CBP disminuyó en un promedio de 5,4 casos por año. [41] Debido a que AUDC está prescrito casi universalmente a los pacientes con cirrosis biliar primaria, la disminución en el número de trasplantes de hígado para CBP está probablemente relacionado con una reducción en la progresión de la enfermedad asociada al tratamiento con AUDC. El trasplante hepático mejora claramente la supervivencia, así como la calidad de vida, para los pacientes con CBP. Las tasas de supervivencia a un año después del trasplante de hígado son superiores al 90%, con tasas de supervivencia a 5 años del 80% o superior en la mayoría de centros de trasplante. [42] La enfermedad puede reaparecer después con tasas de recurrencia que varía entre los centros y oscila entre 0% a 35%. Los AMA pueden persistir después de un trasplante de hígado, y los niveles no se correlacionan con enfermedad recurrente. Por lo tanto, el diagnóstico de CBP recurrente se basa en gran medida en las características histológicas. [43]

3 Justificación

Debido a que en nuestro medio no existen datos específicos con trabajos descriptivos sobre los aspectos clínico-epidemiológicos de la cirrosis biliar primaria, a pesar de ser una de las causas de cirrosis hepática, la cual se encuentra dentro de las principales causas de mortalidad del país, consideramos relevante la determinación de las características de

epidemiología y clínicas de esta enfermedad ya que sus complicaciones frecuentemente son causa frecuente de morbi-mortalidad en México y a nivel mundial.

4 Planteamiento del problema

La cirrosis hepática se encuentra dentro de las principales causas de mortalidad en México, unas de las causas en la Cirrosis biliar primaria; actualmente existen avances de métodos de diagnóstico, tratamiento, manejo de las complicaciones y se ha agregado la posibilidad de realizar trasplante hepático en etapas avanzadas de la enfermedad. La mejor comprensión de su patogénesis, además de aumento de supervivencia de los pacientes probablemente por la incorporación de tratamientos específicos, junto con la realización de estudios clínicos y epidemiológicos, se ha observado aumento de su prevalencia en diversos países, por lo anterior, nuestro objetivo es documentar conocer y divulgar las características clínico-epidemiológicas de pacientes con cirrosis biliar primaria.

La importancia se encuentra en la poca o prácticamente ausente información sobre esta patología a nivel nacional.

5 Pregunta científica

¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas de pacientes con cirrosis biliar primaria en la clínica de hígado del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y sus diferencias con las reportadas en la literatura mundial?

Hipótesis: Las características clínico-epidemiológicas de pacientes con cirrosis biliar primaria no son diferentes a las reportadas en la literatura mundial.

6 Objetivos

Objetivos generales:

- Identificar y determinar las características epidemiológicas, clínicas, serológicas, histológicas y bioquímicas en una serie de pacientes con Cirrosis biliar primaria, la

Clínica de Hígado del servicio de Gastroenterología de CMN Siglo XXI, IMSS y diferencias con respecto a las reportadas a nivel internacional.

Objetivos específicos:

- Determinar características clínicas y bioquímicas de presentación inicial de los pacientes.
- Determinar las características ecográficas y de endoscopia al momento del diagnóstico y durante su evolución
- Determinar las enfermedades asociadas.
- Identificar y conocer las complicaciones y principales causas de mortalidad de los pacientes.

7 Material y métodos

7.1 Diseño del estudio

Epidemiológico descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo, pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria en la clínica de hígado del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

7.2 Ubicación espacio y tiempo

En este proyecto se estudiaron pacientes con diagnóstico de Cirrosis biliar primaria de la Clínica de Hígado del servicio de Gastroenterología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS de los cuales se cuenta con expediente clínico.

7.3 Marco muestral

Población fuente

Pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Sujetos de estudio:

Pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

7.4 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Todo paciente de ambos sexos mayores de 18 años, con diagnóstico de Cirrosis biliar primaria definida como la presencia de 2 o más de los siguientes criterios: presencia de colestasis crónica (elevación de fosfatasa alcalina, gamaglutamiltranspeptidasa o bilirrubinas por más de 6 meses) en las pruebas de función hepática, AMA positivos y/o biopsia hepática compatible pacientes con diagnóstico de Cirrosis biliar primaria, en seguimiento en la Clínica de Hígado del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de exclusión:

Todo paciente que no cuenten con expediente clínico en archivo clínico del Hospital.

7.5 Diseño y tipo de muestreo:

Por casos consecutivos.

7.6 Tamaño de la muestra:

Se realizó el estudio con todos los pacientes resultantes de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. No siendo necesario el cálculo de tamaño de muestra por el tipo de estudio.

7.7 Variables del Estudio

Mediante una hoja de recolección de datos se obtuvo información que incluye: edad, género, tiempo de evolución, presentación sintomática o asintomática síntoma inicial, AMA positivos o negativos, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA, enfermedades asociadas, biopsia hepática, endoscopia, ultrasonido para evaluar tamaño del bazo, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, TP, INR, albúmina, bilirrubina total, GGT (gamma-glutamyl transpeptidasa), fosfatasa alcalina, AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanino aminotransferasa), complicaciones como presencia de ascitis, eventos de hemorragia variceal, episodios de encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, hepatocarcinoma, causas de muerte.

7.8 Definición de variables

| VARIABLE | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERACIONAL | TIPO/ ESCALA | EQUIPO |
|--|---|--|--------------------------------------|---------------------|
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo | Se considerarán años cumplidos transcurridos y once meses después del último año cumplido. | Cuantitativa De proporción | Evaluador |
| Género | Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismo en variedad femenina o masculina | Se consideran masculino o femenino | Cualitativa Nominal Dicotómica | Evaluador |
| Tiempo de evolución | Tiempo desde la confirmación del diagnóstico del paciente. | Se consideran años y meses | Cuantitativa | Evaluador |
| Presentación sintomática o asintomática | Determinación de presentación inicial de síntomas o sin síntomas | Se determina en sintomático o asintomático | Cualitativa Dicotómica | Evaluador |
| Síntoma /alteración inicial | Manifestación clínica o de laboratorio inicial. | | Cualitativa Nominal | Evaluador |
| Biopsia hepática | Método diagnóstico histológico para confirmar o descartar una hepatopatía. | Consideración según Escala de Metavir | Cualitativa Ordinal | Hoja de recolección |
| Enfermedades asociadas | Enfermedades concomitantes que se presentan en pacientes con cierta enfermedad. | Se considera cualquier enfermedad crónica | Cualitativa Nominal | Evaluador |
| AMA | Anticuerpos antimitocondriales específicos para la enfermedad de Cirrosis biliar primaria | Se considera la presencia o ausencia de anticuerpos | Cualitativa Dicotómica | Hoja de recolección |
| ANA | Anticuerpos dirigidos que tienen como blanco el contenido nuclear celular. | Se considera la presencia o ausencia de anticuerpos | Cualitativa Dicotómica | Hoja de recolección |
| Inmunoglobulinas | Proteínas solubles y de superficie celular que están implicadas en procesos de reconocimiento, unión o adhesión celular de las células. | Resultado expresado en mg/dl | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| Hemoglobina | Heteroproteína de la sangre, transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, | Resultado expresado en g/dl | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| Leucocitos | Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria | Resultado expresado en /mm ³ | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |

| | | | | |
|---------------------------|---|---|--------------------------|---------------------|
| Plaquetas | Derivados de la fragmentación de megacariocitos; desempeñan un papel fundamental en la hemostasia | Resultado expresado en /mm ³ | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| TP | Prueba de laboratorio que evalúa específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. | Resultado expresado en segundos | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| | | | | |
| Albúmina | Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, sintetizada en el hígado. | Resultado expresado en g/dl | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| Bilirrubina total | Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados, valora función excretora y de conjugación del hígado. | Resultado expresado en mg/dl | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| AST | Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. | Resultado expresado en UI/ml | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| ALT | Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. | Resultado expresado en UI/ml | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| GGT | Enzima hepática, su presencia predomina a nivel de los hepatocitos. Al estar elevada en conjunto a la fosfatasa alcalina, el diagnóstico orienta altamente a enfermedad de la vía biliar. | Resultado expresado en UI/ml | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| Fosfatasa alcalina | Enzima que se encuentran presentes en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón. | Resultado expresado en UI/ml | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| Tamaño del bazo | Medición del tamaño del bazo por medio de ultrasonido abdominal expresado en centímetros | Se consideran los centímetros de longitud máxima, medido en ultrasonido abdominal | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| Panendoscopia | Estudio visual de boca, orofaringe, esófago, estómago y primeras dos | Se considera estudio con diagnósticos de | Cualitativa Nominal | Hoja de recolección |

| | | | | |
|--------------------------|---|--|-----------------------|---------------------|
| | porciones del duodeno realizado con un instrumento endoscópico de alta resolución que permite la toma de muestras (biopsias o citologías), realización de procedimientos y documentación en fotografía y video. | várices esofágicas, vórices gástricas o gastropatía portal | | |
| Escala Child-Pugh | Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica | Se considera estadio A,B o C | Cuantitativa Continua | Hoja de recolección |
| Complicaciones | Características clínicas, bioquímicas que resultan de la progresión del daño hepático que confiere mortalidad aumentada. | Se consideran ascitis Encefalopatía hepática Hemorragia variceal Peritonitis bacteriana espontánea Hepatocarcinoma | Cualitativa Nominal | Hoja de recolección |

7.9 Métodos de recolección de datos:

Se realizó la recolección de datos a partir de los registros en el expediente electrónico o impreso de aquellos pacientes con cirrosis biliar primaria de la clínica de Hígado del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

7.9.1 Técnica y procedimiento:

A partir del expediente clínico se obtuvo información epidemiológica, incluyendo edad, estadio de la enfermedad por biopsia hepática, estudios radiológicos y endoscópicos, antecedentes de enfermedades asociadas, complicaciones y causas de mortalidad en caso de presentarse.

Se valoraron los resultados bioquímicos: con determinaciones de pruebas de funcionamiento hepático incluyendo aspartatoaminotransferasa, alaninoaminotransferasa, bilirrubina total, gammaglutamil transferasa, fosfatasa alcalina, albúmina, tiempos de coagulación, anticuerpos antimitocondriales, biometría hemática y química sanguínea.

7.9.2 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron en términos de media o mediana con sus correspondientes medidas de dispersión y analizadas mediante la prueba de t de student. Las variables dicotómicas fueron analizadas mediante la prueba de chi cuadrada. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y porcentajes. Se evaluó además la

presencia de complicaciones asociadas a cirrosis hepática, como hipertensión portal hemorrágica, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía y hepatocarcinoma.

8 Logística

Recursos Humanos

Asesores: Dr. Ricardo Sandoval Salas

Dra. Rosalba Moreno Alcantar

Investigador: Dr. Rolando Luna Tijerina

Recursos Humanos: Personal propio de la institución (médicos adscritos y residente del servicio de Gastroenterología). No se utilizó personal ajeno a la institución.

Recursos Materiales

Expedientes clínicos.

Material bibliográfico recopilado.

Hojas de recolección de datos.

Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico SPSS Statistics V.22.0.

Recursos Financieros

No se destinaron recursos financieros especiales para la realización de este estudio por parte del Instituto Mexicano del Seguro Social ni por parte de algún particular. Solo se utilizaron los recursos impresos y electrónicos para la captura de los datos.

Aspectos éticos

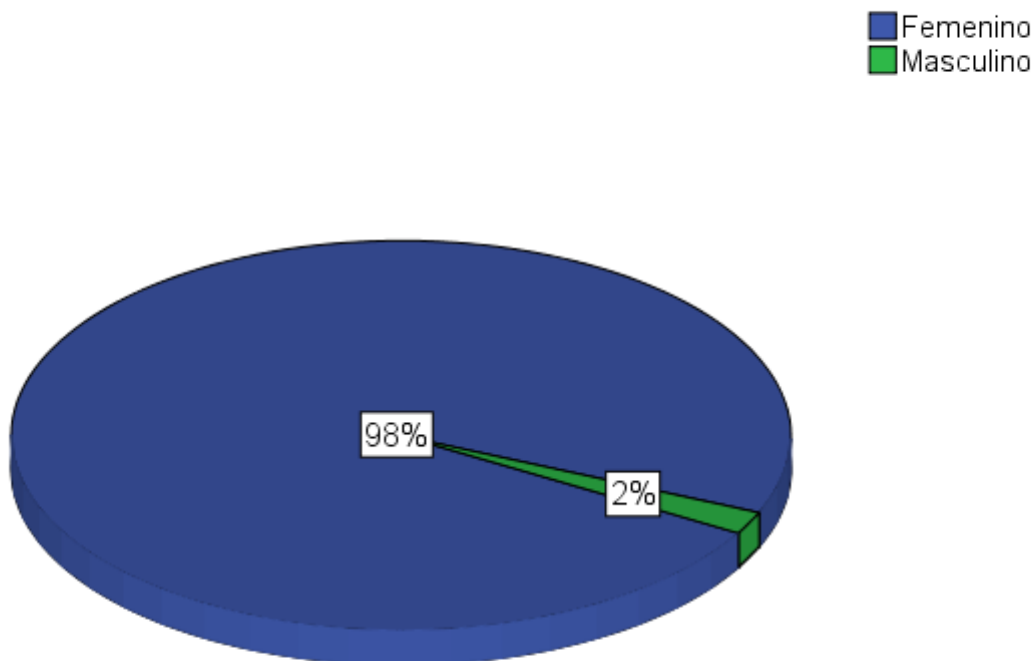
Este protocolo de estudio se realizó bajo los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 (última modificación 2014) y a la Declaración de Helsinki de 1975, con modificación en el Congreso de Tokio, Japón en 1983. Toda la información obtenida de los pacientes incluidos se manejó de forma confidencial. Previo consentimiento informado por los pacientes se realizó recolección de datos, sin implicar esto algún riesgo para los participantes, basándonos en el artículo 13 de la Ley General de Salud.

9 Resultados

Se analizaron 107 pacientes con el diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria, definido como la presencia de 2 o más de los siguientes criterios: presencia de colestasis crónica (elevación de fosfatasa alcalina, gama-glutamil-transpeptidasa o bilirrubinas por más de 6 meses) en las pruebas de función hepática, AMA positivos y/o biopsia hepática con hallazgos compatibles.

En la figura 1 se muestra la distribución de los pacientes según género, de los cuales se obtuvo resultado de 105 (98%) que fueron femeninos y 2 (2%) fueron género masculino.

Figura 1. Distribución de pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria según género



En el análisis de edades de los pacientes (Figura 2), se encontró que la edad promedio de los pacientes era de 53 años, con rangos entre 19 y 79 años de edad, y desviación estándar de 12.335. Se incluyeron las manifestaciones / alteraciones bioquímicas iniciales de los pacientes al momento del diagnóstico y se dividieron en 4 grupos: prurito, ictericia, colestasis y astenia, siendo el prurito el más prevalente con 48%, colestasis 31%, astenia 12% e ictericia 9%, cabe mencionar que más de un paciente presentó más de una manifestación al diagnóstico (Figura 3).

Figura 2. Distribución de edad en años de 107 pacientes derechohabientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria

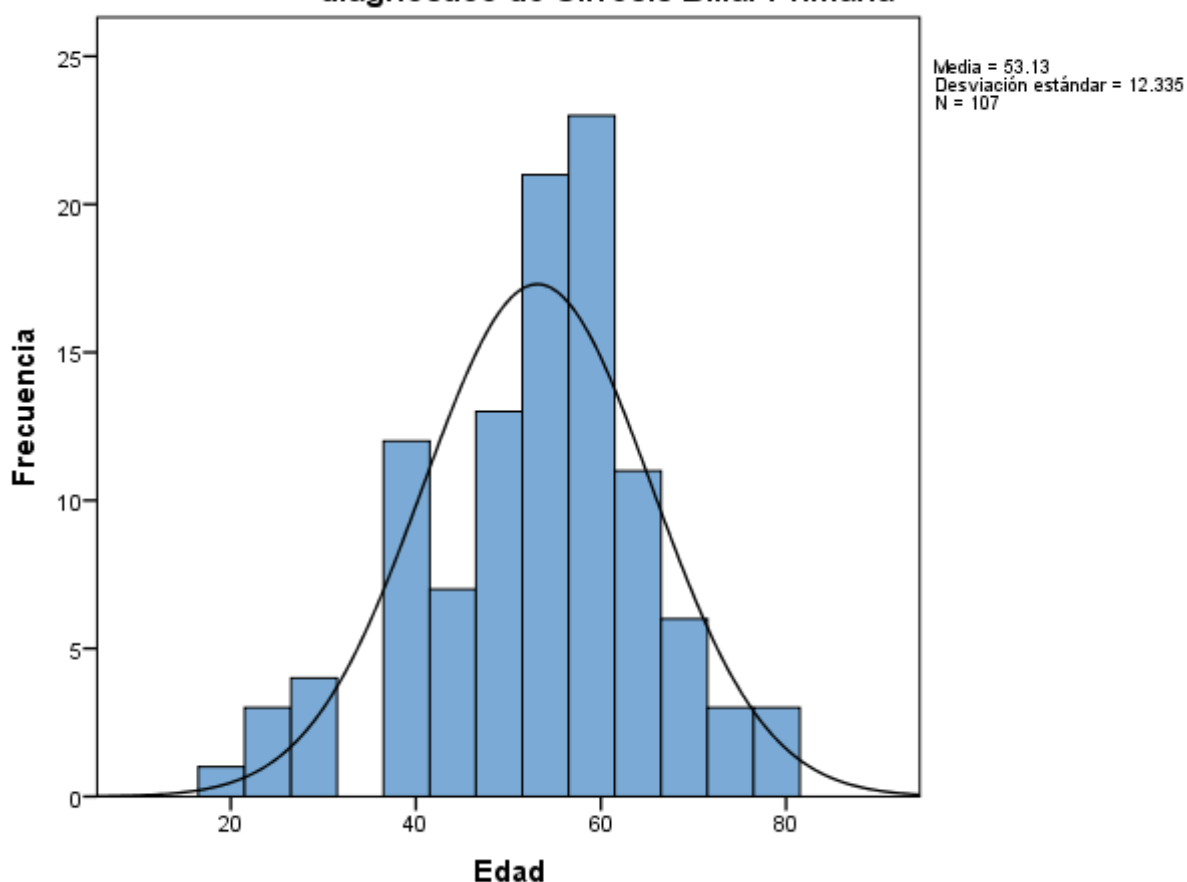
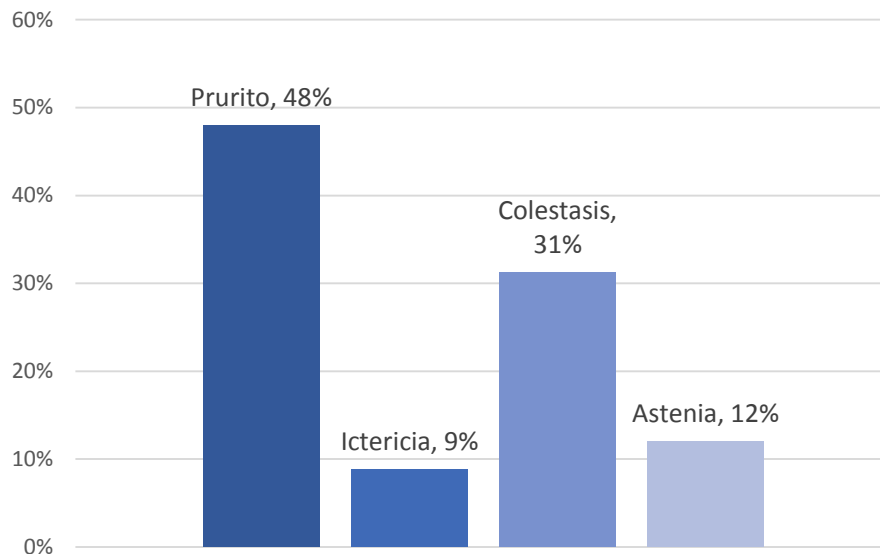


Figura 3. Principales manifestaciones iniciales al diagnóstico en pacientes con Cirrosis Biliar Primaria (n=107)



En la tabla 1 se presenta la distribución al diagnóstico de los pacientes según presentación y proporción según asintomática o sintomática, con 30% (n=33) y 70% (n=74) respectivamente, también se muestran de las características clínicas, en las cuales se incluye el tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico tuvieron promedios de 7 años (1-26) y 6.4 años (1-19) de asintomático y sintomáticos respectivamente, el resto de las características de laboratorio (al momento de diagnóstico) con respectivos promedios y valores máximos y mínimos, en las cuales se incluyen hemoglobina, leucocitos, plaquetas, tiempo de protrombina, INR, (International Normalized Ratio), GGT (gamma glutamil transpeptidasa) ($p < 0.001$), AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanino aminotransferasa), AMA (Anticuerpos antimitocondriales).

En el ultrasonido abdominal, donde se dividieron a los pacientes dependiendo de la presencia de enfermedades asociadas donde se observó un número mayor en el grupo de pacientes sintomáticos (n=44) en comparación con pacientes asintomáticos (n=24); esplenomegalia (n=10) o normal (n=28) ($p < 0.001$), así mismo con pacientes con complicaciones por hipertensión portal (ascitis, encefalopatía hepática hemorragia variceal, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal o hepatocarcinoma) con la

mayoría de los pacientes en el grupo de los sintomáticos (n=25), que los asintomáticos (n=12) (p <0.001). La biopsia hepática se realizó en 83 pacientes, dentro de los cuales 46 pacientes tenían hallazgos compatibles con enfermedad en estadio 1-2 y 37 con enfermedad estadio 3-4. Siendo más prevalente la presentación de la enfermedad en estadio 3-4 en los pacientes sintomáticos (p <0.001).

Tabla 1. Distribución de características clínicas y bioquímicas de pacientes al diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria según presentación sintomática o asintomática (N=107)

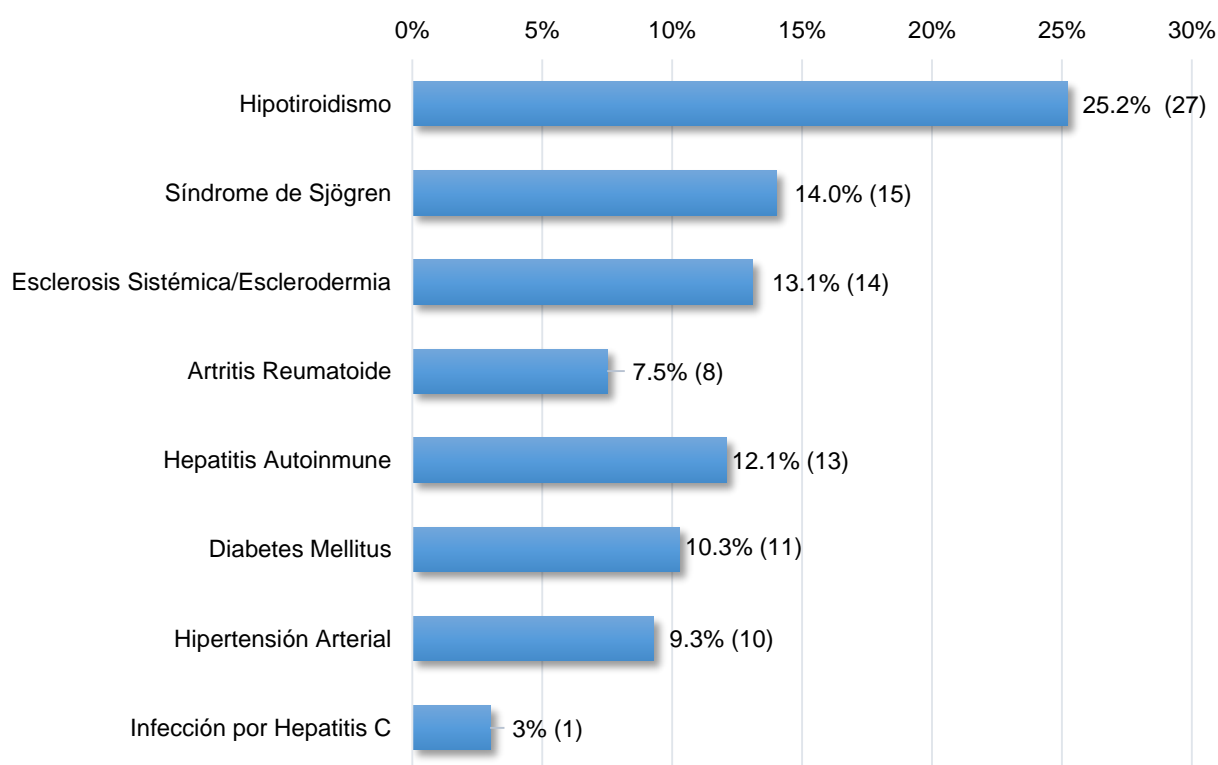
| | Asintomáticos N=33 (30%) | Sintomáticos N=74 (70%) |
|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Edad | 55 (26-79) | 52 (19-79) |
| Tiempo de evolución | 7 (1-26) | 6.4 (1-19) |
| Hemoglobina | 12.4 (6-15) | 11.8 (5.8-16) |
| Leucocitos | 5.4 (2-9) | 5.7 (1.6-15) |
| Plaquetas | 171821 (16000-475000) | 182379 (21000-424000) |
| Tiempo de protrombina | 12.9 (10-20) | 13 (9.8-42) |
| INR | 1.1 (0.8-1.8) | 1.1 (0.9-4) |
| Albúmina | 3.7 (2-4.7) | 3.6 (2-4.6) |
| Bilirrubina total | 2.6 (0.3-35) | 2.8 (0.2-17.6) |
| GGT * | 199 (32-620) | 350 (13-429) |
| Fosfatasa alcalina | 314 (72-1342) | 382 (73-1584) |
| AST | 52 (3-213) | 75 (17-247) |
| ALT | 46 (10-165) | 64 (12-304) |
| AMA positivo (n=43) | 13 | 30 |
| Esplenomegalia (n=38) * | 10 | 28 |
| Enfermedad asociada (n=68) | 24 | 44 |
| Complicaciones (n=37) * | 12 | 25 |
| Biopsia hepática (n=83) * | | |
| • Estadio 1-2 | 14 | 32 |
| • Estadio 3-4 | 10 | 27 |

*p <0.001

INR: International Normalized Ratio, GGT: gamma glutamil transpeptidasa, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, AMA: Anticuerpos antimitocondriales.

De los pacientes con enfermedades asociadas con Cirrosis Biliar Primaria, se muestran en la figura 4, siendo el Hipotiroidismo el más prevalente con 25.2% (n=27), seguido de Síndrome de Sjögren 14% (n=15), Esclerosis/Esclerodermia 13.1% (n=14) y Artritis Reumatoide (n=8), se encontró que la asociación con Hepatitis Autoinmune se presentó en el 12.1% (n=13) de los pacientes. Cabe señalar que en 38% de estos pacientes se presentó más de una enfermedad asociada.

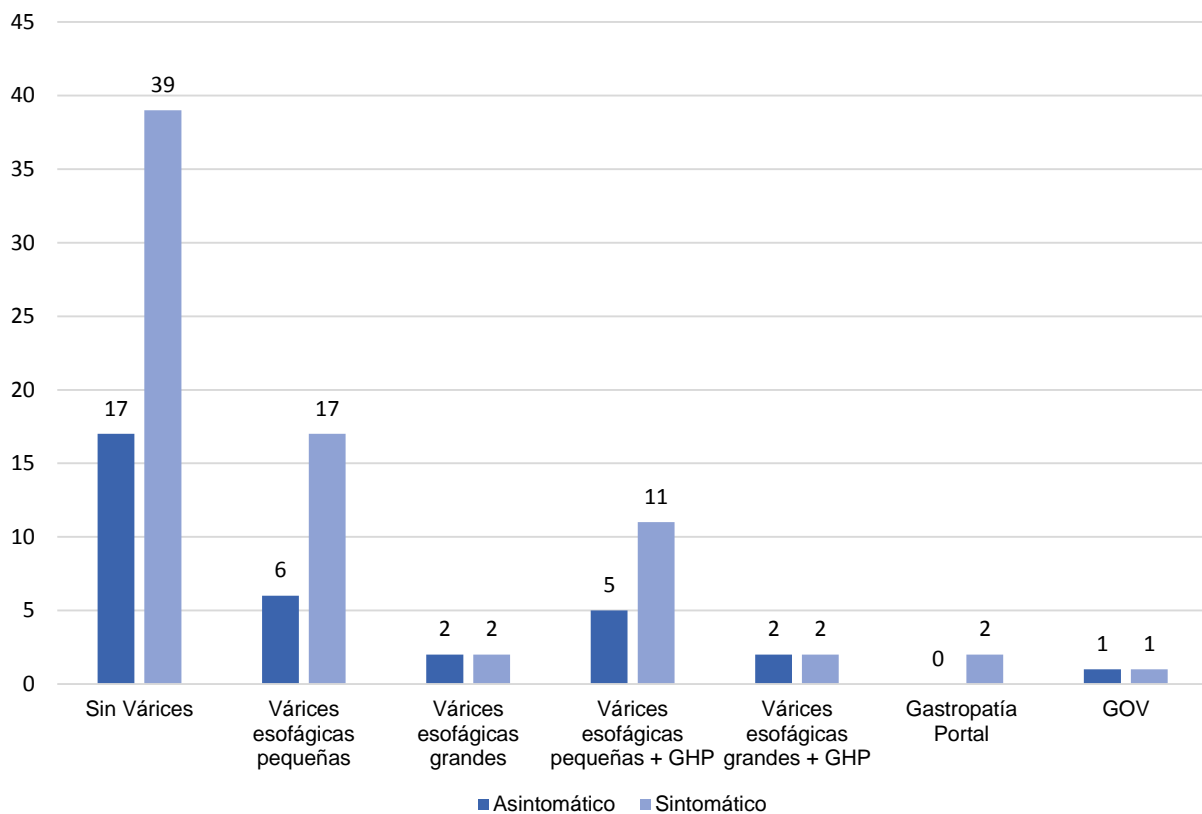
Figura 4. Enfermedades asociadas en pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria.



Los hallazgos del estudio de endoscopia alta que se realizó a los pacientes, se muestran en la Figura 5, en la cual además se dividen a los pacientes según presentación asintomática o sintomática, el principal hallazgo en la endoscopia fue la ausencia de várices esofágicas 52% (n=56) y siendo proporcionalmente más frecuente en pacientes

sintomáticos con 36% (n=39) que en pacientes asintomáticos con 15% (n=17). La misma tendencia se desarrolló con hallazgos de várices esofágicas pequeñas con n=17 y n=6 de pacientes sintomáticos y asintomáticos respectivamente, y con hallazgo de várices esofágicas pequeñas más gastropatía portal con n=11 y n=6 de pacientes sintomáticos y asintomáticos respectivamente.

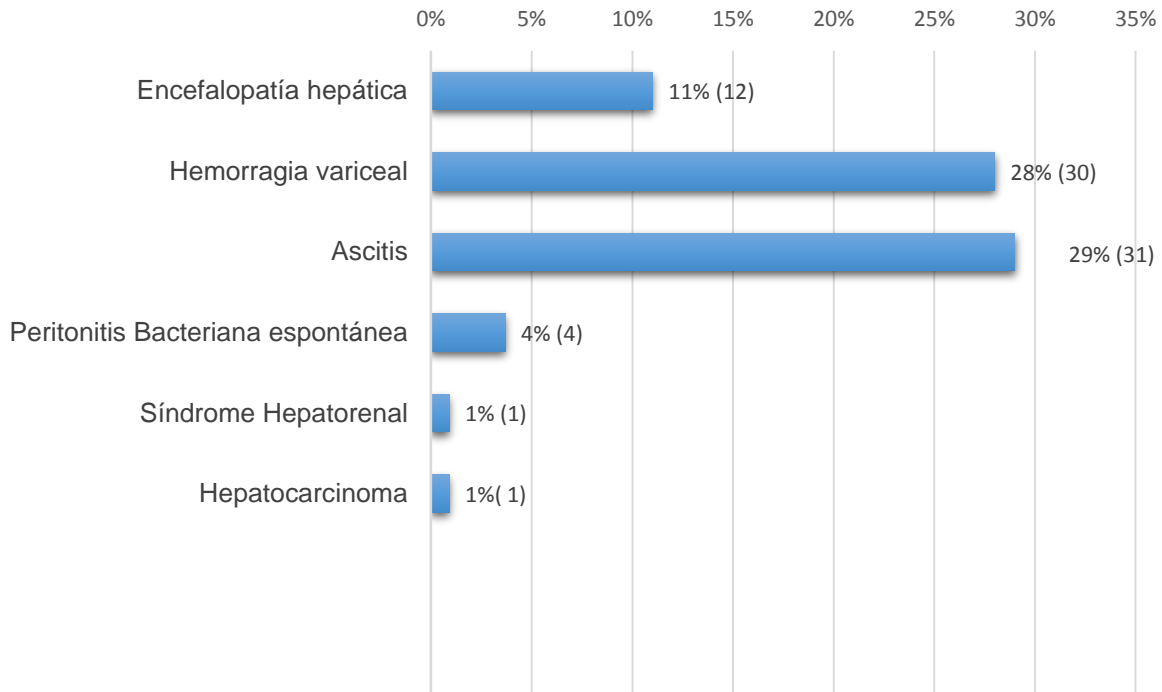
Figura 5. Hallazgos de estudio de endoscopia alta en relación a pacientes sintomáticos o asintomáticos (N=107)



GHP: Gastropatía portal, GOV: Várices esófago-gástricas

En la Figura 6 (abajo) se presentan los pacientes que han presentado una complicación relacionada a hipertensión portal siendo la presencia de ascitis con 29% (n=31) la más frecuentemente asociada, seguida de hemorragia variceal (28% [n=30]), encefalopatía hepática (11% [n=12]), peritonitis bacteriana espontánea (4% [n=4]), y síndrome hepatorenal con desarrollo de hepatocarcinoma en un paciente.

Figura 6. Complicaciones asociadas en pacientes con Cirrosis Biliar Primaria



Se compararon a los pacientes con biopsia hepática (n=83) con los hallazgos de la endoscopia alta (Tabla 2), y se observó que la mayoría los pacientes con várices esofágicas se encontraron en los pacientes con biopsia hepática en estadio 3-4 de la enfermedad con 68% n=25 siendo estadísticamente significativo con $p < 0.001$.

Tabla 2. Comparación de estadio en la biopsia hepática y hallazgos de endoscopia alta (N=83) P < 0.001

| | Estadio 1-2 (N=46) | Estadio 3-4 (N=37) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Hallazgo de endoscopia | | |
| Sin várices esofágicas (N=45) | 33 (71%) | 12 (32%) |
| Con várices esofágicas/GHP/GOV (N=38) | 13 (29%) | 25 (68%) |

GHP: Gastropatía portal, GOV: Várices esófago-gástricas

Otra comparación realizada en este estudio, fue de los pacientes con esplenomegalia (n=38) con los hallazgos del estudio de endoscopia alta (Tabla 3), con resultado de que la mayoría de los pacientes con várices esofágicas en la endoscopia tuvieron esplenomegalia con 66% (n=25), y también la mayoría de los pacientes sin várices esofágicas presentaban un bazo de longitud normal con 62% (n=43), siendo estadísticamente significativo con $p < 0.001$.

Tabla 3. Comparación de longitud del bazo y hallazgos de endoscopia alta (N=107) P < 0.001

| | <i>Esplenomegalia (N=38)</i> | <i>Normal (N=69)</i> |
|--|---|---------------------------------|
| Hallazgo de endoscopia | | |
| Sin várices esofágicas (N=56) | 13 (34%) | 43 (62%) |
| Con várices esofágicas/GHP/GOV (N=51) | 25 (66%) | 26 (38%) |

GHP: Gastropatía portal, GOV: Várices esófago-gástricas

En la Tabla 4, se presenta la comparación de pacientes con enfermedades asociadas con los hallazgos del estudio de endoscopia alta, donde se demostró que existe relación de la ausencia de enfermedades asociadas (n=39) con la ausencia de várices esofágicas en la endoscopia alta 43% (n=17), ($p > 0.001$). Se registraron 6 muertes de pacientes, las causas fueron por choque séptico = 1, encefalopatía hepática = 3, síndrome hepatorenal = 1, colitis pseudomembranosa = 1.

Tabla 4. Comparación de pacientes con enfermedades asociadas y hallazgos de endoscopia alta (N=107) P > 0.001

| | Con Enfermedad Asociada | Sin enfermedad Asociada |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| | (N=68) | (N=39) |
| Hallazgo de endoscopia | | |
| Sin várices esofágicas (N=56) | 39 (58%) | 17 (43%) |
| Con várices esofágicas/GHP/GOV (N=51) | 29 (42%) | 22 (57%) |

GHP: Gastropatía portal, GOV: Várices esófago-gástricas

10 Discusión

La cirrosis hepática se encuentra dentro de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y en México no es la excepción, en este estudio consideramos relevante determinar las características clínicas y de epidemiología de pacientes con Cirrosis Biliar Primaria, considerando previamente la limitada información existente en nuestro país. La importancia de este estudio radica en conocer acerca de dicho padecimiento, la forma de presentación clínica inicial, enfermedades asociadas, hallazgos endoscópicos y determinar diferencias respecto a la literatura internacional.

Inicialmente se encontró similitud respecto a la literatura mundial en la distribución por género con predominio del género femenino, con proporción 9:1, así también la edad al diagnóstico que reportó nuestro estudio fue de 52 años, a comparación con la descrita en la literatura de entre los 30 y 60 años. [1]

Encontramos que la mayoría de los pacientes debutó con manifestaciones o alteraciones bioquímicas por colestasis crónica como el prurito, aunque se conoce que dependiendo del tiempo de evolución la tendencia es que los pacientes presenten prurito, ictericia y astenia como parte de la historia natural de la enfermedad. [13] De las cuatro variables que se consideraron para incluir al paciente en el grupo sintomático, la astenia es la que podría generar mayores dudas porque se consideró la presencia de astenia cuando estaba referida en las notas, pero no se obtuvieron datos verificando que ésta fuera crónica, afectara la calidad de vida del paciente o se hubieran descartado otras causas que la explicaran. La astenia y el prurito son dos síntomas que pueden alterar la calidad de vida del paciente, pero no necesariamente indican una enfermedad hepática avanzada, sin embargo el desarrollo de ictericia clásicamente se conoce como marcador de peor pronóstico. [11]

En este estudio, las características clínicas y su relación entre pacientes asintomáticos y sintomáticos con proporciones de 30% y 70% respectivamente, contrastan con la literatura ya reportada [9], donde se observa un mayor número de pacientes en etapa asintomática (60%), probablemente por la poca sospecha de la enfermedad y menos uso de pruebas de laboratorio de detección (pruebas de función hepática y anticuerpos antimitocondriales). Dentro de los parámetros de laboratorio se encontró significancia estadística en la

determinación de GGT ($p < 0.001$), así como presencia de esplenomegalia, complicaciones y estadio de la biopsia hepática.

Esto es importante ya que en pacientes sintomáticos las alteraciones son más prevalentes, por ejemplo en nuestro estudio se encontró que dentro del grupo de dichos pacientes, que son más frecuentes el estadio avanzado de la enfermedad por biopsia hepática (35%) (difiere con la cohorte de pacientes ingleses descrita por Prince y col. en la que la prevalencia de cirrosis al diagnóstico fue tan sólo de 10%) [2], hallazgos de hipertensión portal en endoscopia, enfermedades asociadas y complicaciones de la cirrosis (ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y hepatocarcinoma) todos asociados a mal pronóstico en estos pacientes. Así mismo concluimos que los pacientes asintomáticos tienen una enfermedad menos avanzada en comparación con la típicamente vista en pacientes sintomáticos.

Otro objetivo del estudio fue determinar la presencia de enfermedades concomitantes en pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria, las cuales se presentaron en la mayoría de los pacientes, esto correlaciona con los datos reportados en estudios previos donde se observa que la mayoría de los pacientes se asocia a hipotiroidismo, Síndrome de Sjögren, Esclerosis o sus variantes y hepatitis autoinmune. La asociación con carcinoma hepatocelular concuerda con el 1-2% reportado en la literatura. [14]

Encontramos una significancia estadística en la comparación de los hallazgos de la endoscopia alta y el estadio de la enfermedad por biopsia hepática, así como con la comparación de la longitud del bazo con los hallazgos de la endoscopia, con $p < 0.001$. Confirmando la relación entre fibrosis hepática y desarrollo de complicaciones como la hipertensión portal y de la importancia de la determinación de la longitud máxima del bazo como factor predictor de presencia de várices esofágicas en estos pacientes. Es importante tomar en cuenta estos datos para en un futuro se pueda desarrollar un modelo predictor para la presencia de várices esofágicas.

En este estudio aporta información relevante, sin embargo como limitantes debemos mencionar que es un estudio retrospectivo, realizado en un solo centro y en relación con los estudios a nivel internacional se contó con pocos pacientes para su realización.

11 Conclusiones

En conclusión, esta serie de pacientes analizados, consideramos que la mayoría de las características clínicas y epidemiológicas son semejantes a las reportadas en la literatura mundial.

Este estudio nos permitió confirmar en nuestra unidad, la alta prevalencia de la presencia de estadios avanzados de la enfermedad, asociados a complicaciones de cirrosis hepática, esto, justifica el desarrollo de estrategias que permitan un diagnóstico temprano.

También los resultados encontrados de la asociación entre enfermedades autoinmunes (hipotiroidismo y Síndrome de Sjögren) que, aunados a los resultados de la literatura internacional, podrían justificar su investigación sistemática en estos grupos de pacientes, todo esto como parte de un abordaje multidisciplinario debido a la complejidad de este padecimiento junto con sus complicaciones. Otro punto de importancia es la necesidad de implementar estrategias para la búsqueda de complicaciones asociadas a colestasis crónica, tales como enfermedad metabólica ósea, deficiencia de vitaminas liposolubles.

Es importante tomar en cuenta estos datos de comparación de longitud del bazo y hallazgos endoscópicos como propuesta para desarrollar o validar un modelo predictor para la presencia de várices esofágicas.

12 Referencias Bibliográficas

- 1.- Liu H, Liu Y, Wang L, Xu D, Lin B, Zhong R, et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis in adults referring hospital for annual health check-up in Southern China. *BMC Gastroenterology*. 2010;10(1):100.
2. - Prince MI, James OFW. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2003 Nov;7(4):795–819.
3. - Baldursdottir TR, Bergmann OM, Jonasson JG, Ludviksson BR, Axelsson TA, Björnsson ES. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012 Jul;24(7):824–30.
4. - Concepcion AR, Medina JF. Approaches to the pathogenesis of primary biliary cirrhosis through animal models. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012 Feb;36(1):21–8.
- 5.- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291–308.
6. - Muratori L, Muratori P, Granito A, Ferrari R, Veronesi L, Lenzi M, et al. The Western immunoblotting pattern of anti-mitochondrial antibodies is independent of the clinical expression of primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2005 Feb;37(2):108–12.
7. - Vergani D, Bogdanos DP. Positive markers in AMA-negative PBC. *Am J Gastroenterol*. 2003 Feb;98(2):241–3.
8. - Invernizzi P, Selmi C, Mackay IR, Podda M, Gershwin ME. From bases to basis: linking genetics to causation in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 May;3(5):401–10.
- 9.- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291–308.
- 10.- Montagnese S, Nsemi LM, Cazzagon N, Facchini S, Costa L, Bergasa NV, et al. Sleep-Wake profiles in patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2013 Feb;33(2):203–9.

11. - Jones DEJ, Bhala N, Burt J, Goldblatt J, Prince M, Newton JL. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. *Gut*. 2006 Apr;55(4):536–41.
- 12.- Kremer AE, Martens JJWW, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EMM, van Buuren HR, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*. 2010 Sep;139(3):1008–18, 1018.e1.
- 13.- Prince M, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: Follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123:1044-51.
- 14.- Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2012 Oct;56(4):1409–17.
- 15.- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291–308.
16. - Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2011 May 7;377(9777):1600–9.
- 17.- Kovač JD, Ješić R, Stanisavljević D, Kovač B, Banko B, Seferović P, et al. Integrative role of MRI in the evaluation of primary biliary cirrhosis. *Eur Radiol*. 2012 Mar;22(3):688–94.
- 18.- Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Jul;56(1):198–208.
19. - Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1996 Nov 23;348(9039):1399–402.
20. - Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OFW. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. 2004 Jun;53(6):865–70.

- 21.- Ali AH, Sinakos E, Silveira MG, Jorgensen RA, Angulo P, Lindor KD. Varices in early histological stage primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Aug;45(7):e66–71.
22. - Hohenester S, Oude-Elferink RPJ, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol*. 2009 Sep;31(3):283–307.
23. - Kuiper EMM, Hansen BE, Lesterhuis W, Robijn RJ, Thijs JC, Engels LGJB, et al. The long-term effect of ursodeoxycholic acid on laboratory liver parameters in biochemically non-advanced primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Jan;35(1):29–33.
24. - 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.
25. - Corpechot C, Carrat F, Poupon R, Poupon R-E. Primary biliary cirrhosis: incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol-treated patients. *Gastroenterology*. 2002 Mar;122(3):652–8.
26. - Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997 Sep;113(3):884–90.
27. - Jackson H, Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, Logan R, West J. Influence of ursodeoxycholic acid on the mortality and malignancy associated with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Hepatology*. 2007 Oct;46(4):1131–7.
28. - Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013 Mar;144(3):560–9.e7; quiz e13–4.
29. - Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J, Gores GJ, Lindor KD, Mayo MJ. American Association for the Study of Liver Diseases endpoints conference: design and endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Jul;52(1):349–59.
- 30.- Zhang L-N, Shi T-Y, Shi X-H, Wang L, Yang Y-J, Liu B, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):264–72.

31. - Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, Watson AJ, Record CO, James OF. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology*. 1989 Oct;10(4):420–9.
- 32.- Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen A-L, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):747–52.
- 33.- Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2000 Feb;31(2):318–23.
- 34.- Combes B, Emerson SS, Flye NL, Munoz SJ, Luketic VA, Mayo MJ, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1184–93.
35. - Lindor KD. Farnesoid X receptor agonists for primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011 May;27(3):285–8.
- 36.- Mason A, Luketic V, Lindor K, Hirschfield G, Gordon S, Mayo M, et al. 2 Farnesoid-X receptor agonists: a new class of drugs for the treatment of PBC? An international study evaluating the addition of INT-747 to ursodeoxycholic acid. *Journal of Hepatology*. 2010 Apr 1;52:S1–2.
- 37.- Wariaghli G, Allali F, El Maghraoui A, Hajjaj-Hassouni N. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;22(12):1397–401.
38. - Kuiper EMM, van Erpecum KJ, Beuers U, Hansen BE, Thio HB, de Man RA, et al. The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010 Oct;52(4):1334–40.
- 39.- Terg R, Coronel E, Sordá J, Muñoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2002 Dec;37(6):717–22.
- 40.- Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):666–74.

41. - Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;5(11):1313–5.
- 42.- Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Yamashiki N, et al. Long-term outcome of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transpl Int*. 2012 Jan;25(1):7–12.
43. - Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Apr;10(4):720–6.

13 ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA EN LA CLINICA DE HÍGADO DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL, SIGLO XXI
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

| | |
|------------------------|-----------------|
| Nombre _____ | Edad _____ |
| NSS _____ | |
| Género F _____ M _____ | |
| Teléfono _____ | Dirección _____ |

| |
|---|
| Tiempo de evolución _____ años y edad al diagnóstico _____ años |
| Presentación sintomática o asintomática _____ |
| Síntoma / alteración inicial _____ |

| |
|---|
| Biopsia hepática F1 _____ F2 _____ F3 _____ F4 _____ |
| Enfermedades asociadas Sd Sjogren _____ hipo/hipertiroidismo _____ Esclerosis sistémica _____ Lupus eritematoso sistémico _____ AR _____ Cáncer _____ Otras _____ |
| AMA _____ |
| ANA _____ |
| Hemoglobina _____ g/dl |
| Leucocitos _____ /mm ³ |
| Plaquetas _____ /mm ³ |
| TP _____ |
| Albúmina _____ g/dl |
| Bilirrubina total _____ mg/dl |
| AST _____ UI/ml |
| ALT _____ UI/ml |
| GGT _____ UI/ml |
| Fosfatasa alcalina _____ UI/ml |
| Longitud de bazo _____ cm |
| Panendoscopia fecha _____ Varices esofágicas _____ Várices Gástricas _____ Gastropatía portal _____ |
| Escala Child-Pugh A _____ B _____ C _____ |
| Complicaciones: Hepatocarcinoma _____ Peritonitis _____ Hipertensión portal hemorrágica _____ Encefalopatía _____ |
| Causa de muerte: Hepatocarcinoma _____ Peritonitis _____ Choque séptico _____ Hemorragia digestiva _____ Encefalopatía _____ Otras _____ Fecha defunción _____ |