



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CURSO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

T E S I S

FACTORES ASOCIADOS A FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN
COLANGITIS BILIAR PRIMARIA EN POBLACIÓN MEXICANA.
RESULTADOS DE LA COHORTE NUTRI-AUTOIMMUNE LIVER SERIES.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
RICARDO GUTIÉRREZ MONTEERRUBIO

TUTORA:
DRA. NAYELLI COINTA FLORES GARCIA

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TÍTULO DE TESIS

FACTORES ASOCIADOS A FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN
COLANGITIS BILIAR PRIMARIA EN POBLACIÓN MEXICANA
RESULTADOS DE LA COHORTE NUTRI-AUTOIMMUNE LIVER SERIES.

Dr. José Alberto Ávila Funes

Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gúlias Herrero

Profesor titular del curso de Medicina Interna del INCMNSZ

Dra. Nayelli Cointa Flores García

Médica adscrita al servicio de Gastroenterología y Hepatología del INCMNSZ

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO.....	8
HIPÓTESIS.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40

Abreviaturas

AHAI	Anemia hemolítica autoinmune
ALT	Alanina aminotransferasa
AMA	Anti mitochondrial antibodies
Anticuerpos anti LKM1	Anticuerpos anti liver kidney microsomal 1
Anticuerpos anti SM	Anticuerpos anti músculo liso
AR	Artritis reumatoide
AST	Aspartato aminotransferasa
AUDC	Ácido ursodeoxicólico
BT	Bilirrubina total
CBP	Colangitis biliar primaria
CDMX	Ciudad de México
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CYP	Citocromo
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
ES	Esclerosis sistémica
FA	Fosfatasa alcalina
FDA	Food and Drug Administration
GGT	Gamma glutamil transferasa
HAI	Hepatitis autoinmune
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
INR	Índice internacional normalizado

IQR	Rango intercuartílico
LES	Lupus eritematoso sistémico
LSN	Límite superior de la normalidad
MELD Na	Model for End Stage Liver Disease
NA	No aplica
PAM	Poliangeitis microscópica
PTI	Púrpura trombocitopénica inmune
SAAF	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
STDA	Sangrado de tubo digestivo alto
USD	Dólar estadounidense

Resumen

Título

Factores asociados a falta de respuesta al tratamiento en colangitis biliar primaria en población mexicana. Resultados de la cohorte Nutri-Autoimmune Liver Series.

Introducción:

La colangitis biliar primaria (CBP) es una causa poco reconocida de cirrosis en México. Existen pocos estudios acerca de la CBP en nuestro país. El conocimiento y reconocimiento a tiempo de esta enfermedad puede retrasar la progresión a cirrosis. Identificar los factores asociados a falta de respuesta a ácido ursodesoxicólico (AUDC) puede permitir reconocer a los pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad y utilizar tratamientos de segunda línea que permitan alcanzar la respuesta bioquímica y prevenir la progresión a cirrosis.

Objetivo:

Conocer los factores asociados a ausencia de respuesta al tratamiento en pacientes con colangitis biliar primaria tratados en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México.

Material y métodos:

Se trató de un estudio de cohorte observacional, realizada en un solo centro, cohorte histórica retrolectiva. Se incluyeron adultos mayores de 18 años con diagnóstico consignado en el expediente clínico de colangitis biliar primaria entre el 1 de junio de 2015 y el 1 de enero de 2024.

Se obtuvieron datos del expediente clínico electrónico (SoTeci, INCMNSZ), del sistema integral de laboratorios (Labsis) y del sistema de reportes de patología (SIPAM). Las variables categóricas se describen con frecuencias y porcentajes. Las variables con distribución normal se reportaron como media y desviación estándar, mientras que aquellas con distribución no-normal se mostraron en medianas y percentil 25 y 75. La comparación de variables continuas entre grupos se realizó mediante la prueba t de Student o prueba U de Mann-Whitney; las variables categóricas se compararon mediante análisis de chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher.

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SPSS 25.0 (SPSS Systat In, Chicago, IL, E.E.U.U.).

Resultados:

Se incluyeron en total 239 sujetos. Las características basales de los pacientes se encuentran en la tabla 1. 229 pacientes (95.8%) eran mujeres. La edad al diagnóstico fue 49 años (IQR 41-57).

226 pacientes (95%) reportaron algún síntoma durante su evolución. Se observó que 150 pacientes presentaron alguna comorbilidad autoinmune (62.7%). De todos los pacientes, 76 (32%) tuvieron hipotiroidismo, 59 (25%) esclerosis sistémica, 47 (20%) síndrome de Sjogren, 15 (6.3%) lupus eritematoso sistémico y 10 (4.2%) artritis reumatoide. Al ingreso al instituto 136 (57%) tenían cirrosis. 59 (24.6%), 44 (18.4%) y 33 (13.8%) eran Child A, B y C respectivamente. La mediana de MELD-Na al diagnóstico fue de 13 (IQR 10-18.5). 101 pacientes (42%) tenían fibroscan. De estos 57/101 (56.4%) tenían fibrosis avanzada (F3/F4). 58 pacientes (24%) tuvieron sobreposición hepatitis autoinmune/colangitis biliar primaria

(HAI/CBP) consignado en el expediente. Al calcular los criterios de Paris para sobreposición HAI CBP 222 (92.8%) no cumplieron los criterios. Se encontró que 202 pacientes (85%) nunca alcanzaron respuesta bioquímica de acuerdo con los criterios de Paris II. Los siguientes factores se asociaron a menor respuesta: la presencia de síntomas ($p=0.034$), la presencia de cirrosis al ingreso ($p = 0.004$), la deficiencia de vitamina D ($p= 0.002$), la presencia de descompensaciones al ingreso ($p= 0.007$), el presentarse con bioquímica más alterada como AST ($p< 0.001$), ALT ($p= 0.004$), BT ($p<0.001$), FA ($p<0.001$), GGT ($p=0.043$), albúmina ($p<0.001$), INR ($p=0.037$), HDL ($p=0.003$) y por último el consumo de tabaco ($p=0.021$) se asociaron con ausencia de respuesta a AUDC.

Conclusiones:

La ausencia de respuesta a AUDC en nuestra población es muy alta en comparación con lo reportado en la literatura (ausencia de respuesta bioquímica en 85% de los casos). En nuestra población, los factores asociados con esta situación fueron la presencia de síntomas, la presencia de cirrosis al ingreso, la deficiencia de vitamina D, la presencia de descompensaciones al ingreso, el consumo de tabaco y laboratorios al ingreso más alterados.

Marco Teórico

Las enfermedades hepáticas en México constituyen la cuarta causa de muerte solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer (1). En cuanto a las causas de cirrosis en México la colangitis biliar primaria (CBP) representa el 5.7% de todos los casos (2).

La CBP es una enfermedad autoinmune colestásica caracterizada por una alteración de la química hepática con elevación de la fosfatasa alcalina y característicamente positividad para los anticuerpos antimitocondriales (AMA). Estos anticuerpos van dirigidos contra el ácido lipoico presente en el complejo 2-óxido- ácido deshidrogenasa en la membrana mitocondrial interna (3).

Dentro de los factores de riesgo descritos destacan el consumo de tabaco, el uso de terapia hormonal y el sexo femenino con una relación reportada de alrededor de 9:1 con respecto al sexo masculino (3). En cuanto a este último aspecto se ha reportado en México un porcentaje similar en cuanto al sexo encontrándose 93.5 % de casos en sexo femenino (4). La edad de presentación suele ser alrededor de los 50 años (12,13).

Para su diagnóstico es necesario contar con dos de los siguientes tres criterios. 1.- Tener una elevación persistente de la fosfatasa alcalina 2.- AMAs positivos. 3.-Tener una biopsia hepática compatible con CBP (3).

Los anticuerpos antimitocondriales son una de las principales herramientas para realizar el diagnóstico. Se encuentran positivos en 80 a 95% de casos, frecuencia que puede variar discretamente según la población estudiada y el método usado para medir los anticuerpos (5). Estudios en población latinoamericana han arrojado datos similares siendo positivos en 82.8% (6) y en México en el único estudio publicado al momento se encontró una prevalencia de AMAs positivos del 94.8%. (7)

La presentación clínica es muy insidiosa, variable y en ocasiones puede ser asintomática. En un estudio que incluyó a 770 pacientes con CBP de 1987 a 1994 encontró que al diagnóstico, 18.9% de los pacientes tenían prurito, 21% fatiga y 7.8% dolor en hipocondrio derecho (8). En México no hay información al respecto publicada al momento. Dentro de estos síntomas el prurito figura como uno de los más importantes por el impacto que puede tener en la calidad de vida de los pacientes. Existen múltiples tratamientos que se han estudiado para mejorar este síntoma, algunos con mejor evidencia que otros. Estos incluyen resinas de intercambio aniónico como colestiramina, antibióticos como rifampicina, antagonistas de opioides como naltrexona, inhibidores selectivos de recaptura de serotonina como sertralina y antihistamínicos de primera generación todos con evidencia limitada (9).

Otro punto que se debe mencionar y analizar para cualquier paciente con CBP son las enfermedades autoinmunes asociadas por la alta frecuencia y la diversidad de éstas. En un estudio retrospectivo realizado en población mexicana se encontró que 62.8% de los pacientes tenían una comorbilidad autoinmune asociada. Dentro de éstas el síndrome de Sjögren fue el más frecuente con 29.5% seguido de distiroidismo con 26.9% (7).

El tratamiento se ha expandido lentamente a lo largo de décadas. Iniciando con el ácido ursodeoxicólico (AUDC) que se empezó a estudiar a principios de los años 90s con su posterior aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en 1997, pasaron casi 20 años para la aprobación de un segundo medicamento que es el ácido obeticólico en 2016. Algunos otros medicamentos se han estudiado con resultados prometedores. Estos sobre todo tienen el mecanismo de ser agonistas PPAR como los fibratos, elafibranor y seladelpar (3).

Actualmente en México sólo contamos con dos opciones de tratamiento para los pacientes con CBP que son el AUDC y los fibratos, sin embargo estas estrategias no resultan suficientes.

Un punto importante a monitorizar en los pacientes que inician tratamiento con AUDC es valorar la respuesta bioquímica con el objetivo de obtener los beneficios del AUDC a largo plazo. Diversos criterios se han usado para definir respuesta bioquímica y esta respuesta se suele evaluar a los 6 o 12 meses de tratamiento. El porcentaje de respuesta varía dependiendo del criterio usado pero en general hasta el 40% no tendrán respuesta bioquímica a un año de tratamiento con AUDC siendo estos pacientes candidatos a tratamiento de segunda línea (3).

Como en toda hepatopatía en fase de cirrosis el trasplante hepático siempre es una opción sin embargo CBP es una enfermedad que puede recurrir en el injerto. Se estima un riesgo de recurrencia en el injerto de 33% a 5 años. Sin embargo, esta no suele comprometer la sobrevida del paciente (10). La administración preventiva de AUDC reduce la recurrencia en los pacientes trasplantados (11).

Hipótesis

La respuesta al tratamiento en la población mexicana es menor a la reportada en otras poblaciones.

Planteamiento del problema

La sobrevida global de los pacientes no respondedores a AUDC es significativamente menor que los pacientes que si responden (14). También hay beneficio en cuanto a la sobrevida libre de trasplante a 10 y 15 años en pacientes que si responden a un año al tratamiento comparado con los que no respondieron y este beneficio es predominantemente en pacientes con CBP moderadamente avanzada y avanzada (15).

Es por esto que la falta de respuesta a CBP es actualmente un problema.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores que se asocian a falta de respuesta a tratamiento en la colangitis biliar primaria en pacientes mexicanos?

Justificación

Vivir con cirrosis conlleva a un deterioro en la calidad de vida para los pacientes de forma importante afectándolos en forma física, social y cognitiva. A nivel económico el tener cirrosis se traduce en menos empleo (44% de cirróticos vs 70% de pacientes sin cirrosis tenían empleo) y más días de discapacidad en 1 año (10.2 días/año en cirrosis vs 3.4 días/año sin cirrosis). A nivel poblacional el tener cirrosis se asocia a mayor utilización de los servicios de salud y más gastos de forma anual (19,390 USD en cirróticos vs 5567 USD/año en personas sin cirrosis) (16).

Todo esto subraya la importancia de realizar el diagnóstico de CBP en etapas tempranas y el reconocimiento de factores que contribuyen a una mala respuesta a los tratamientos para evitar la progresión a cirrosis y evitar el impacto en la calidad de vida y costos que esto conlleva.

Objetivos

Objetivo principal:

1.- Conocer los factores asociados con la ausencia de respuesta bioquímica a AUDC en pacientes con colangitis biliar primaria tratados en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México.

Objetivos secundarios:

- 1.- Describir las características clínicas y bioquímicas de las personas con colangitis biliar primaria tratadas en el INCMNSZ
- 2.- Describir la terapéutica usada para el tratamiento de la colangitis biliar primaria para la enfermedad así como para los síntomas que ocasiona.
- 3.- Describir las enfermedades autoinmunes que se asocian a la colangitis biliar primaria en nuestra población.
- 4.- Conocer el estadio de la enfermedad que tienen los pacientes en nuestro instituto.
- 5.- Conocer la prevalencia del síndrome de sobreposición con hepatitis autoinmune.

Metodología

Estudio de cohorte observacional, realizada en un solo centro, cohorte histórica (retrospectiva), retrolectiva.

Extrajimos datos del expediente clínico electrónico (SoTeci, INCMNSZ),del sistema integral de laboratorios (Labsis) y del sistema de reportes de patología (SIPAM).

Criterios de inclusión.

Se incluyeron adultos mayores de 18 años con diagnóstico consignado en el expediente clínico de colangitis biliar primaria entre el 1 de junio de 2015 al 1 de enero de 2024.

Criterios de exclusión.

Se excluyeron a los pacientes que tuvieran un expediente clínico considerado incompleto.

Cálculo de tamaño de muestra

Al tratarse de un estudio retrospectivo, se incluyeron a todos los pacientes que cumplieran con criterios de inclusión en el periodo de tiempo designado, no fue necesario un cálculo de tamaño de muestra.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para reportar las variables sociodemográficas y clínicas categóricas.

Las variables numéricas continuas fueron analizadas mediante la prueba de Z de Kolmogorov–Smirnov para conocer su distribución. Las variables categóricas se describen con frecuencias y porcentajes. Las variables con distribución normal se reportaron como media y desviación estándar, mientras que aquellas con distribución no-normal se mostraron en medianas y percentil 25 y 75. La comparación de variables continuas entre grupos se realizó mediante la prueba t de Student o prueba U de Mann-Whitney; las variables categóricas se compararon mediante análisis de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SPSS 25.0 (SPSS Systat In, Chicago, IL, E.E.U.U.).

Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$ a dos colas.

Variables incluidas y definiciones.

Variable	Tipo de variable	Unidad/escala	Definiciones operacionales
Sexo	Categórica nominal	Hombre/mujer	Sexo al momento del nacimiento.
Antecedentes Heredofamiliares	Categórica nominal	NA	Referencia en alguna nota del expediente de algún familiar con CBP.
Tratamiento con AUDC	Categórica nominal	NA	Expresa si al paciente se le prescribió o no AUDC en algún momento de la evolución.
Tratamiento con bezafibrato	Categórica nominal	NA	Expresa si al paciente se le prescribió o no bezafibrato en algún momento de la evolución.
Tratamiento sintomático	Categórica nominal	NA	Expresa si al paciente se le prescribió tratamiento sintomático para prurito en algún momento de la evolución con colestiramina, antihistamínicos de primera generación, sertralina, naltrexona y/o rifampicina.
Síntomas en algún momento	Categórica nominal	NA	Refiere si el paciente presentó fatiga, astenia, prurito, ojo seco, boca seca, pérdida de peso, referido en el expediente, en algún momento de su evolución.
Fatiga	Categórica nominal	NA	Fatiga: sensación de cansancio extremo o agotamiento físico o mental. Refiere si el paciente presentó fatiga en algún momento de su evolución.
Prurito	Categórica nominal	NA	Picazón o comezón corporal en algún momento de su evolución.
Síntomas sicca	Categórica nominal	NA	Ojo seco o boca seca referido por el paciente en algún momento de su evolución.
Pérdida de peso	Categórica nominal	NA	Pérdida de peso referida por el paciente.

Edad diagnóstico al	Numérica continua	Años	Edad en la que el paciente recibió el diagnóstico de CBP de acuerdo a los criterios de diagnóstico (vide infra).
Enfermedades autoinmunes	Categórica nominal	NA	Enfermedades ocasionadas por una respuesta inmune que ataca algún órgano o sistema del paciente. Expresa si el paciente recibió en algún momento de la vida el diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune.
Hipotiroidismo	Categórica nominal	NA	Expresa si el paciente recibió en algún momento de la vida el diagnóstico de hipotiroidismo.
Esclerosis sistémica	Categórica nominal	NA	Expresa si el paciente recibió en algún momento de la vida el diagnóstico de esclerosis sistémica.
Síndrome de Sjogren	Categórica nominal	NA	Expresa si el paciente recibió en algún momento de la vida el diagnóstico de síndrome de Sjogren.
Artritis reumatoide	Categórica nominal	NA	Expresa si el paciente recibió en algún momento de la vida el diagnóstico de artritis reumatoide.
Lupus eritematoso sistémico	Categórica nominal	NA	Expresa si el paciente recibió en algún momento de la vida el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.
Otras enfermedades autoinmunes	Categórica nominal	NA	Expresa si el paciente recibió en algún momento de la vida el diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune distinta a las mencionadas.
Consumo de tabaco	Categórica nominal	NA	Expresa si el paciente fumó tabaco en algún momento.
Exposiciones hormonales	Categórica nominal	NA	Expresa si el paciente recibió algún tratamiento hormonal por cualquier vía ya sea estrogénico o progestágeno en algún momento de la vida.
Índice tabáquico	Numérica continua	Paquetes/año	Es el resultado de la división entre el número de cigarros máximos que el

			paciente llegó a fumar al día multiplicado por el número de años que fumó, dividido entre 20.
Cirrosis al ingreso al instituto	Categórica nominal	NA	Insuficiencia hepática crónica que genera disminución de la función sintética del hígado ocasionado por acumulación de tejido fibrótico a nivel de este órgano. Expresa si el paciente recibió el diagnóstico de cirrosis al ingreso del instituto a criterio del médico tratante.
Carcinoma hepatocelular en algún momento	Categórica nominal	NA	Cáncer hepático diagnosticado por criterios tomográficos, biopsia o en explante hepático.
Deficiencia de vitamina D	Categórica nominal	NA	Nivel de vitamina D por debajo de 20 ng/ml en algún momento de la evolución.
Nivel de vitamina D	Numérica continua	ng/ml	Expresa el nivel de vitamina D más bajo durante la evolución.
Densitometría ósea	Categórica ordinal	Normal/ osteopenia/ osteoporosis	Estudio que evalúa la densidad mineral ósea al medir la cantidad de radiación absorbida por el hueso. Esto se compara con la población joven sana y se expresa en un score T. Según esto se clasifica en Normal = T score $\geq$ -1.0. Osteopenia = T score $<$ -1.0 a $>$ -2.5. Osteoporosis = T score $\leq$ - 2.5.
Child Pugh al ingreso	Categórica ordinal	A,B,C	Sistema de puntuación utilizado para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática crónica. Utiliza bilirrubina total, albúmina sérica, INR, ascitis y encefalopatía hepática para puntuar. Según esto subdivide la enfermedad en Clase A (5-6 puntos), B (7-9 puntos), C (10-15 puntos).
Meld Na al ingreso	Numérica continua	Sin unidad	Sistema de puntuación y fórmula que evalúa la gravedad de la enfermedad

			hepática crónica y frecuentemente se utiliza para asignación de órganos para trasplante. Utiliza la bilirrubina sérica, creatinina sérica, INR y sodio sérico para el puntaje. Rango 6-50 puntos.
Descompensación de la cirrosis al ingreso al instituto	Categórica nominal	NA	Presencia de ascitis, STDA variceal y/o encefalopatía hepática, al ingreso al instituto.
Ascitis al ingreso	Categórica nominal	NA	Tener o haber tenido presencia de acumulación anormal de líquido en cavidad abdominal ocasionada por hipertensión portal por cirrosis al momento del ingreso. El diagnóstico puede haber sido clínico o por imagenología.
STDA variceal al ingreso	Categórica nominal	NA	Sangrado gastrointestinal por arriba del ligamento de Treitz el cual es producido por ruptura de várices a nivel del esófago. Requiere haberse corroborado por endoscopia la presencia de várices para ser considerado. Refiere a tener o haber tenido sangrado gastrointestinal alto secundario a várices esofágicas al ingreso reportado en el expediente clínico.
Encefalopatía hepática al ingreso	Categórica nominal	NA	Signos y síntomas neuropsiquiátricos ocasionados por disminución de la función hepática.
Presencia de várices pre cirrótico	Categórica nominal	NA	Presencia de várices esofágicas diagnosticadas por endoscopia en pacientes no cirróticos.
Bilirrubinas totales al ingreso.	Numérica continua	mg/dl	Nivel de bilirrubina total al ingreso.
Fosfatasa alcalina al ingreso.	Numérica continua	U/L	Nivel de fosfatasa alcalina al ingreso.
GGT al ingreso	Numérica continua	U/L	Nivel de GGT al ingreso.

Plaquetas ingreso.	al	Numérica continua	$\times 10^3/\mu\text{L}$	Nivel de plaquetas al ingreso.
Albúmina ingreso.	al	Numérica continua	g/dL	Nivel de albúmina al ingreso.
INR al ingreso		Numérica continua	sin unidad	Nivel de INR al ingreso
Colesterol máximo	total	Numérica continua	mg/dL	Nivel de colesterol máximo alcanzado en cualquier momento.
Colesterol máximo	LDL	Numérica continua	mg/dL	Nivel de colesterol LDL máximo alcanzado en cualquier momento.
Colesterol mínimo	HDL	Numérica continua	mg/dL	Nivel de colesterol HDL máximo alcanzado en cualquier momento.
Triglicéridos máximos		Numérica continua	mg/dL	Nivel de triglicéridos máximos alcanzados en cualquier momento.
Inmunoglobulina M al ingreso o al inicio de tratamiento		Numérica continua	mg/dL	Nivel de inmunoglobulina M al ingreso o al inicio de tratamiento con AUDC.
Anticuerpos antimitocondriales		Categórica nominal	NA	Autoanticuerpos dirigidos contra la subunidad E 2 del complejo piruvato deshidrogenasa. Expresa si en algún momento estos fueron positivos o negativos por ELISA o IFI. El punto de corte utilizado para ser positivos por IFI fueron títulos $\geq 1/160$ y por ELISA > 7.6 U/ml.
Sobreposición HAI/CBP		Categórica nominal	NA	Enfermedad la cual presenta al mismo tiempo datos clínicos, bioquímicos e histopatológicos de hepatitis autoinmune y colangitis biliar primaria. Refiere si el paciente recibió en algún momento este diagnóstico por su médico tratante, no necesariamente usando los criterios de Paris.
AST al diagnóstico		Numérica continua	U/L	Niveles de AST al diagnóstico
ALT al diagnóstico		Numérica continua	U/L	Niveles de ALT al diagnóstico.

Inmunoglobulina G valor máximo	Numérica continua	mg/dL	Nivel de inmunoglobulina G máximo durante su evolución.
Criterios de Paris	Categórica nominal	NA	Criterios desarrollados para el diagnóstico de sobreposición HAI CBP. Requiere 2 de 3 criterios: 1.- ALT > 5 LSN 2.- IgG > 2 LSN y/o anti SM positivos 3.- hepatitis de interfase moderada o grave por biopsia.
Primer fibroscan	Categórica ordinal	F0/F1/F2/F3/F4	Técnica no invasiva utilizada para evaluar la rigidez hepática la cual utiliza el principio de elastografía por ultrasonido. El resultado se mide en kilopascales y según este se clasifica desde F0 a F4 siendo F0 el grado de menor fibrosis y F4 el grado de mayor fibrosis. Expresa los resultados del primer fibroscan que se haya realizado en cualquier momento al paciente.
Hallazgos de la biopsia	Categórica nominal	Compatible con CBP Compatible con sobreposición HAI/CBP No concluyente de CBP Solo HAI	Compatible con CBP: Biopsia con colangitis crónica no supurativa, granulomas, ductopenia, lesión ductal florida. Compatible con sobreposición HAI/CBP: Datos de CBP por biopsia (vide supra) más hepatitis de interfase moderada o grave No concluyente de CBP.- hallazgos por biopsia que no cumplen criterios de CBP o HAI. Solo HAI.- Biopsia con hepatitis de interfase, necrosis centrolobular, emperipolesis, rosetas en ausencia de datos de CBP.
Score de Mayo	Numérica continua	Sin unidad	Sistema de clasificación que evalúa la gravedad y pronóstico de CBP. Utiliza edad, bilirrubina sérica, albúmina,

			tiempo de protrombina, presencia de edema y uso de diuréticos. Según los puntos expresa la probabilidad de sobrevida a 3,6,9,12,15,18 y 24 meses.
Respuesta por París II a 6 y a 12 meses.	Categórica nominal	NA	Criterios de París: Criterios de evaluación de la respuesta bioquímica de la CBP al tratamiento con AUDC. Utiliza AST < 1.5 LSN, FA < 1.5 LSN y bilirrubina total < 1. Si cumple todos estos criterios se considera que sí respondió al tratamiento. Se evalúan a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con AUDC. Para la respuesta a los criterios de París II se utilizaron laboratorios a los 6 y 12 meses. Se consideraron laboratorios realizados hasta 1 mes antes y 1 mes después de dichas fechas.
Trasplante	Categórica nominal	NA	Trasplante hepático: procedimiento quirúrgico el cual reemplaza un hígado disfuncional por un hígado sano proveniente de un donante. Expresa si el paciente recibió o no un trasplante hepático.
Recaída post trasplante	Categórica nominal	NA	Datos histológicos de CBP (colangitis crónica no supurativa, granulomatosa, ductopenia, lesión ductal florida) en el hígado trasplantado en algún momento post trasplante.

	Definición operacional
Criterios de colangitis biliar primaria	Criterios diagnóstico: requiere cumplir 2 de 3 criterios: 1.- Fosfatasa alcalina persistentemente elevada. 2.- Anticuerpos antimitocondriales. 3.- Biopsia hepática compatible con CBP.

Resultados

Descripción general de la cohorte

Se incluyeron en total 239 pacientes. Las características basales de los pacientes se encuentran en la tabla 1. 229 pacientes (95.8%) eran mujeres. Solo 4 pacientes reportaron antecedente familiar de CBP (1.67%). La mediana de edad al diagnóstico fue 49 años (IQR 41-57 años) . En cuanto al lugar de nacimiento de los pacientes 234 nacieron en México y 5 nacieron en el extranjero (Perú, Honduras, El Salvador, Colombia y Nicaragua todos con 1 caso cada uno). De las 32 entidades federativas que constituyen nuestro país no tuvimos ningún caso en 10 entidades. La mayor parte de los sujetos nacieron en la Ciudad de México (105 casos), seguido del Estado de México (29 casos), Michoacán (13 casos) y Oaxaca (11 casos). La distribución de casos por estado se encuentra en la figura 1.

Variables de diagnóstico

226 pacientes (95%) reportaron algún síntoma durante su evolución. 188 (79%) reportaron fatiga en algún momento, 182 (76%) reportaron prurito, 97 (41%) reportaron ojo seco o boca seca y 100 pacientes (42%) reportaron pérdida de peso.

En cuanto a las enfermedades autoinmunes se encontró que 150 pacientes presentaron alguna (62.7%). De todos los pacientes 76 (32%) tuvieron hipotiroidismo, 59 (25%) esclerosis sistémica, 47 (20%) síndrome de Sjogren, 15 (6.3%) lupus eritematoso sistémico y 10 (4.2%) artritis reumatoide. 23 pacientes (9.6%) reportaron alguna otra enfermedad autoinmune distinta a las mencionadas. Las características de todas las enfermedades autoinmunes encontradas se presentan en la Figura 2.

En cuanto a los factores de riesgo se analizaron el consumo de tabaco y la exposición a medicamentos hormonales. Se encontró que 75 (31%) tuvieron consumo de tabaco afirmado y 51 (21%) exposiciones hormonales. De las personas que fumaban y estaba disponible la cantidad y tiempo de tabaquismo, la mediana de índice tabáquico fue de 5.35 (IQR 2.6-9.4).

De los pacientes con información disponible, 199/230 pacientes (86.5%) tuvieron deficiencia de vitamina D durante su evolución. De los pacientes con información disponible 83/158 pacientes (52.5%) tuvieron osteoporosis, 56/158 (35.4%) tuvieron osteopenia, en total 139/158 (87.9%) tuvieron alteración en la densitometría ósea.

Dentro de los estudios de laboratorio al ingreso, la mediana de estos se recopila en la tabla 2. Destacan la mediana de BT en 1.7 mg/dl (IQR 0.9-4), FA 290 U/L (IQR 186-566), GGT 170 U/L (IQR 47- 468), plaquetas $151 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IQR 100- 232), albúmina 3.58 g/dl (IQR 3.01 - 4.06) y AST 76 U/L (IQR 48-122).

Se revisaron datos del perfil de lípidos. La mediana de colesterol total más alto fue de 209 mg/dl (IQR 150-278), LDL medido más alto 114 mg/dl (IQR 78-172), HDL más bajo 32 mg/dl (IQR 13-46) y triglicéridos más altos 152 mg/dl (IQR 102-231).

201 pacientes tuvieron anticuerpos antimitocondriales positivos, lo que corresponde a una positividad del 84.1%.

Al ingreso al instituto 136 (57%) tenían cirrosis, 59 (24.6%), 44 (18.4%) y 33 (13.8%) eran Child A, B y C respectivamente. 101 pacientes (42%) tenían elastografía hepática en algún momento. De estos 57/101 (56.4%) tenían fibrosis avanzada (F3/F4). Al ingreso 79 pacientes (33%) habían tenido ya alguna descompensación de la enfermedad hepática crónica. La mediana de MELD al diagnóstico fue de 13 (IQR 10-18.5). Al ingreso se pudo calcular el puntaje de Mayo en 229 pacientes. La mediana del puntaje fue de 6.13 (IQR 4.54-7.78).

En 36 pacientes no cirróticos se realizó panendoscopia. Se encontró que 9/36 (25%) tenían várices esofágicas.

95 pacientes (40%) tuvieron biopsia hepática durante su evolución. De estos, en 46/95 (48.4%) se encontraron hallazgos compatibles con CBP, 32/95 (33.6%) tuvieron hallazgos sugerentes de HAI/CBP, en 12/95 (12.6%) no tuvieron hallazgos ni de HAI ni de CBP y 5/95 (5.2%) tuvieron hallazgos solo de HAI. La distribución de estos datos se encuentra en la Figura 3.

58 pacientes (24%) tuvieron sobreposición HAI CBP consignado en el expediente. Al calcular los criterios de Paris para sobreposición HAI CBP 222 (92.8%) no cumplieron los criterios.

Durante su evolución solo 5 pacientes tuvieron el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (2.1%).

Variables de tratamiento

En cuanto al tratamiento de la CBP se encontró que 228 (95%) de los pacientes recibieron AUDC durante su evolución y 119 (49.7%) recibieron bezafibrato en algún momento del seguimiento. No se utilizó ningún otro medicamento específico de CBP.

En cuanto al tratamiento sintomático 105 pacientes (44%) recibieron alguno durante su evolución. 80 pacientes (33.4%) recibieron antihistamínicos de primera generación siendo este grupo farmacológico el más frecuente. 68 pacientes (28.4%) recibieron colestiramina, 35 (14.6%) sertralina, 6 (2.5%) rifampicina y 2 (0.83%) naltrexona. La distribución de esta información se encuentra en la Figura 4

Variables asociadas a respuesta

Se encontró que 202 pacientes (85%) nunca estuvieron en respuesta bioquímica de acuerdo a los criterios de Paris II ni a los 6 ni a los 12 meses de tratamiento con AUDC. En el análisis univariado se encontró que el no haber recibido tratamiento sintomático se asoció a mayor respuesta ($p=0.024$). Los siguientes factores se asociaron a menor respuesta: la presencia de síntomas ($p=0.034$), la presencia de cirrosis al ingreso al instituto ($p = 0.004$), la deficiencia de vitamina D ($p= 0.002$), la presencia de descompensaciones al ingreso ($p= 0.007$), el presentarse con estudios de laboratorio más alterados como AST ($p< 0.001$), ALT ($p= 0.004$), BT ($p<0.001$), FA ($p<0.001$), GGT ($p=0.043$), albúmina ($p<0.001$), INR ($p=0.037$), HDL ($p=0.003$) y por último el tabaquismo ($p=0.021$) se asociaron a ausencia de respuesta a AUDC. Estos resultados y otras variables se encuentran con detalle en la tabla 5.

Durante su evolución 29 pacientes (12%) fueron trasplantados. De estos, sólo un caso fue por prurito intratable. El resto se trasplantaron por la progresión de la enfermedad hepática crónica. De los trasplantados 5 pacientes tuvieron recurrencia post trasplante corroborado por biopsia hepática (5/29, 17.2%). Todos recibían AUDC luego del trasplante.

Tabla 1. Características generales de la cohorte.

Característica	N= 239
Sexo femenino no. (%)	229 (95.8)
Edad al diagnóstico en años	49 +/- 8
Presencia de síntomas no. (%)	226 (95)
- Fatiga	188 (79)
- Prurito	182 (76)
- Pérdida de peso	100 (42)
- Sicca	97 (41)
Comorbilidades autoinmunes no. (%)	150 (62.7)
Factores de riesgo no. (%)	
- Consumo de tabaco	75 (31)
- Hormonales	51 (21)
- Índice tabáquico (IQR paquetes- año)	5.35 (2.6-9.4)
Deficiencia de vitamina D no. (%)	199/230 (86.5)
Osteoporosis/osteopenia en algún momento no. (%)	139/158 (87)
- Solo osteoporosis en algún momento	83/158 (52.5)
- Solo osteopenia en algún momento	56/158 (35.4)
Perfil de lípidos mediana (IQR)	
- CT más alto mg/dl	209 (150-278)

- LDL más alto mg/dl	114 (78-172)
- HDL más bajo mg/dl	32 (13-46)
- Triglicéridos más altos	152 (102-231)
Positividad de anticuerpos antimitocondriales no. (%)	201 (84.1)
Inmunoglobulina G mediana mg/dl (IQR)	1744 (1424.4-2327)
Cirrosis al diagnóstico en el instituto no. (%)	136 (57)
- Child Pugh A	59/239 (24.6)
- Child Pugh B	44/239 (18.4)
- Child Pugh C	33/239 (13.8)
Elastografía hepática no. (%)	
- Fibrosis avanzada (F3/F4)	57/101 (56.5)
Descompensaciones al ingreso no. (%)	79 (33)
MELD Na al ingreso mediana (IQR)	13 (10-18.5)
Puntaje de Mayo mediana (IQR)	6.13 (4.54-7.78)
Presencia de várices en estado precirrótico no (%)	9/36 (25)
Resultados de la biopsia hepática no (%)	
- Solo CBP	46/95 (48.4)
- HAI/CBP	32/95 (33.6)
- No HAI ni CBP	12/95 (12.6)
- Solo HAI	5/95 (5.2%)
Sobreposición HAI/CBP no. (%)	58 (24)
Cumple criterios de paris de HAI/CBP no. (%)	17 (7.2)
Carcinoma hepatocelular en algún momento no. (%)	5 (2.1)
Tratamiento con AUDC no. (%)	228 (95%)
Tratamiento con Bezafibrato no. (%)	119 (49.7)
Tratamiento sintomático no. (%)	105 (44)
- Antihistamínico	80 (33.4)
- Colestiramina	68 (28.4)
- Sertralina	35 (14.6)
- Rifampicina	6 (2.5)
- Naltrexona	2 (0.83)
Trasplante hepático no. (%)	29 (12)
- Recurrencia post trasplante	5/29 (17.2)

Figura 1 Mapa de México con la distribución de los casos de acuerdo a la entidad federativa de nacimiento.



Figura 2 Enfermedades autoinmunes encontradas en pacientes con CBP.

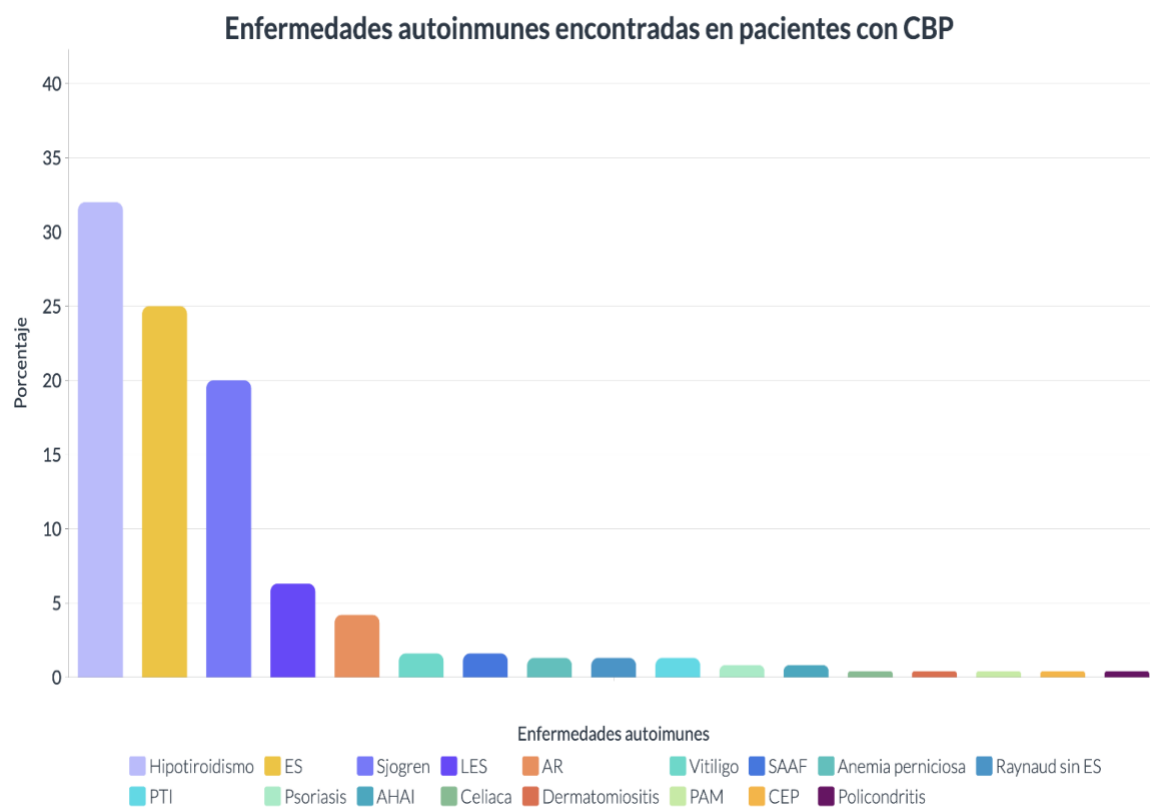


Tabla 2. Variables de laboratorio al diagnóstico

Variable	Mediana (IQR)
Bilirrubina total (mg/dl)	1.7 (0.9-4)
Fosfatasa alcalina (U/L)	290 (186-566)
GGT (U/L)	170 (47-468)
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	151 (100-232)
Albúmina (g/dl)	3.58 (3.01-4.06)
INR	1 (1-1.2)
AST (U/L)	76 (48-122)
ALT (U/L)	59 (36-104)
IgM (mg/dl)	288 (126-410)
AMAs (U/ml)	55 (10-138)

Figura 3 Distribución de los resultados de histopatología de los pacientes con CBP

Resultados de las biopsias de pacientes con CBP

N=95

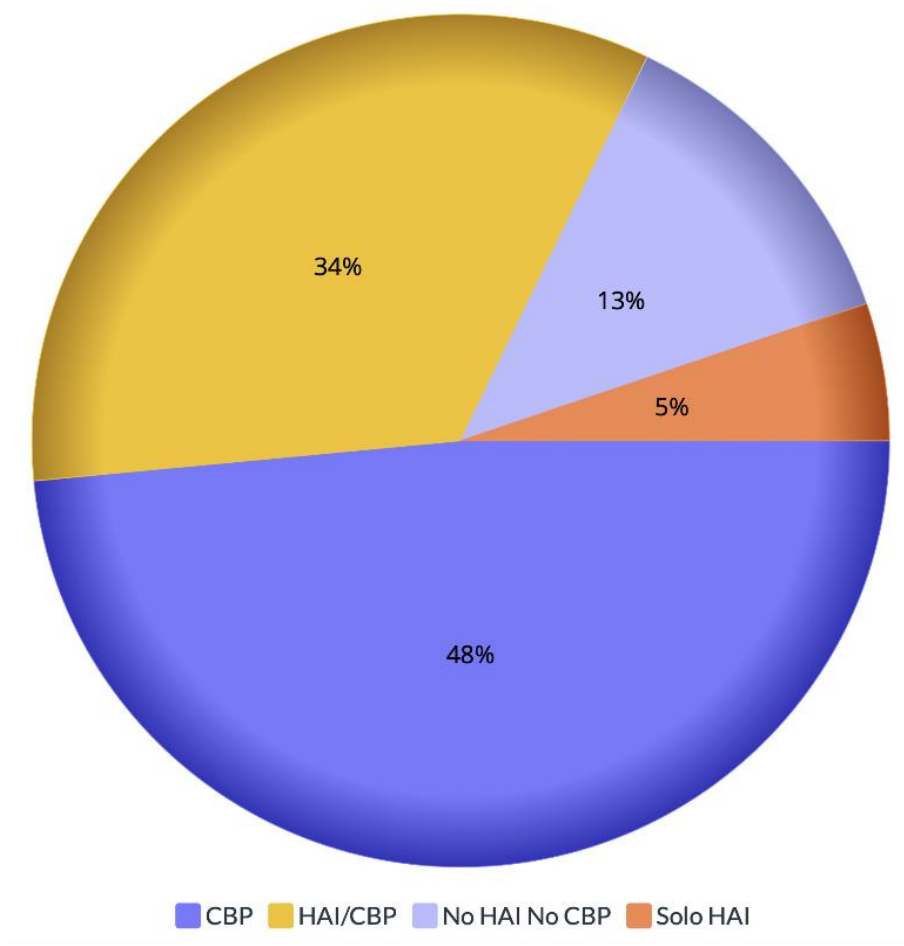


Figura 4. Porcentaje de fármacos utilizados para el tratamiento del prurito en CBP.

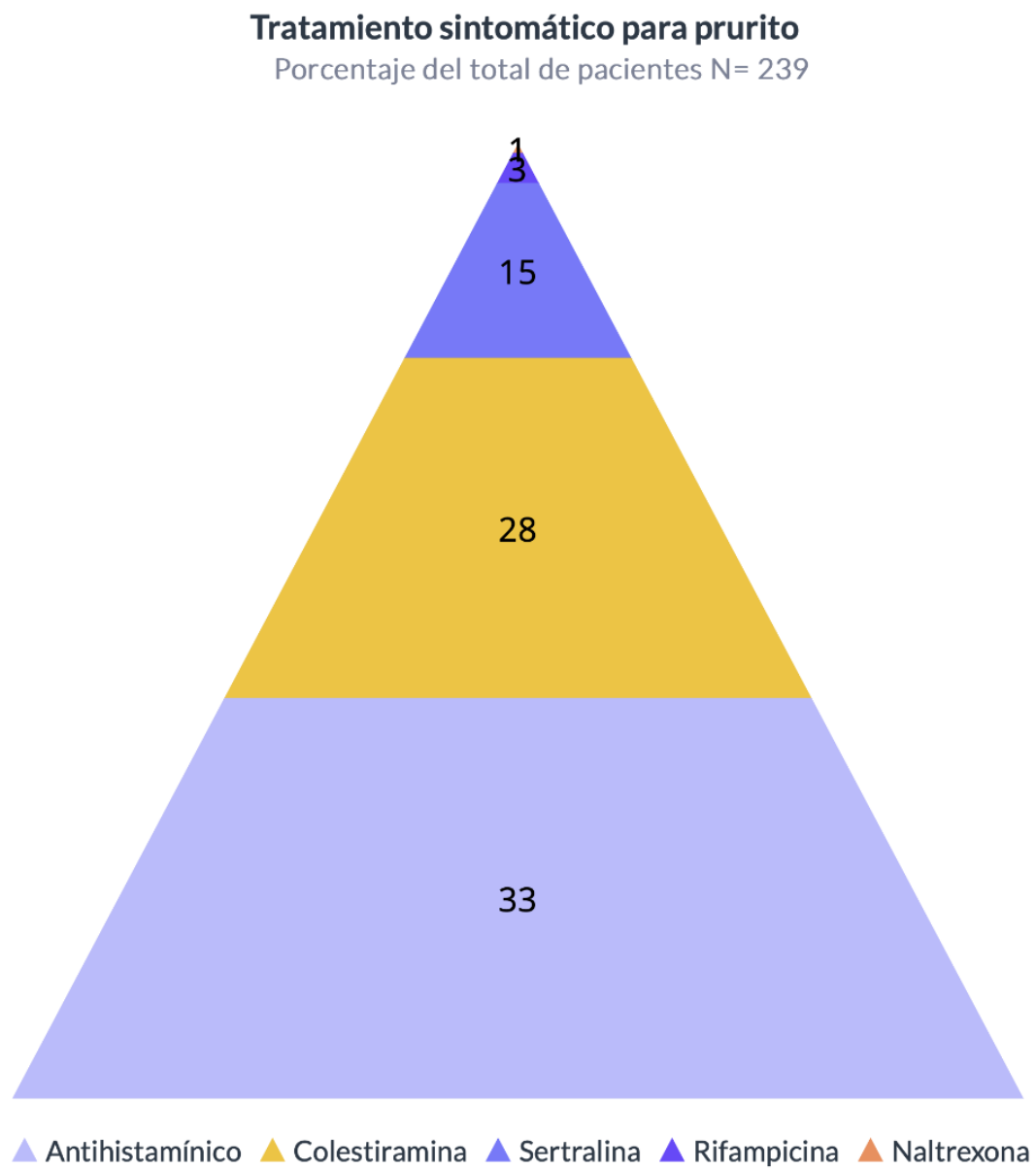


Tabla 5. Análisis univariado de determinantes asociadas a falta de respuesta bioquímica a AUDC de acuerdo a criterios de Paris II.

Variable	No respuesta n = 202 85%	Respuesta n = 37 15%	Valor P
Sexo femenino no. (%)	194 (96%)	35 (95%)	0.66
Uso de tratamiento sintomático no. (%)	95 (47%)	10 (27%)	0.024
Presencia de síntomas no. (%)	194 (96%)	32 (86%)	0.034
Edad años Mediana (IQR)	49 (40-56)	53 (46-60)	0.12
Consumo de tabaco no. (%)	60 (30%)	15 (41%)	0.021
Uso de hormonales no. (%)	44 (22%)	7 (19%)	0.10
Cirrosis al ingreso no. (%)	123 (61%)	13 (35%)	0.004
Deficiencia de vitamina D no. (%)	175 (87%)	24 (65%)	0.002
Descompensación al ingreso no. (%)	74 (37%)	5 (14%)	0.007
BT al ingreso mg/dl Mediana (IQR)	2.0 (1.1-4.9)	0.8 (0.5-1.1)	<0.001
FA al ingreso U/L Mediana (IQR)	333 (206-620)	150 (125-227)	<0.001
GGT al ingreso U/L Mediana (IQR)	182 (51-484)	84 (30-209)	0.043
Plaquetas al ingreso x 10 ³ /μL Mediana (IQR)	148 (98-226)	201 (123-241)	0.10
Albúmina al ingreso g/dl Mediana (IQR)	3.5 (2.93-3.99)	3.98 (3.61-4.2)	<0.001
INR al ingreso Mediana (IQR)	1.00 (1.00-1.2)	1.00 (1.00-1.10)	0.037

Colesterol total más alto mg/dl Mediana (IQR)	214 (145-292)	194 (163-236)	0.27
Colesterol LDL más alto mg/dl Mediana (IQR)	116 (77-178)	100 (80-148)	0.16
Colesterol HDL más bajo mg/dl Mediana (IQR)	29 (10-45)	42 (35-51)	0.003
Triglicéridos más altos mg/dl Mediana (IQR)	152 (101-238)	149 (104-187)	0.61
AMAs positivos no. (%)	167 (83%)	34 (92%)	0.44
AST al diagnóstico mg/dl Mediana (IQR)	86 (55-123)	35 (25-67)	<0.001
ALT al diagnóstico mg/dl Mediana (IQR)	65 (41-104)	35 (23-78)	0.004
IgM mg/dl Mediana (IQR)	296 (118-411)	266 (172-401)	0.86
IgG mg/dl Mediana (IQR)	1630 (1108-2196)	1621 (1289-2165)	0.82

Discusión

En cuanto al objetivo primario encontramos que solo el 15% de los pacientes tuvieron respuesta bioquímica evaluada por criterios Paris II. Esto contrasta mucho con series en otros lugares donde la respuesta ha sido en general de más del 60% (14),(15). Esto puede deberse a distintas razones. Una, es la definición utilizada para la respuesta bioquímica. En algunos estudios se ha visto que en el mismo grupo de pacientes la respuesta puede variar desde 32% hasta 65% según la definición usada (17). Sin embargo la respuesta en nuestro centro sigue siendo muy baja. Esto también puede deberse a que al ingreso 57% de pacientes tenían cirrosis (de estos, 43.3% Child A y 56.6% eran Child B/C). Es bien reconocido que este factor se asocia a menor respuesta a AUDC (3). Destaca también que en otro estudio en población Latinoamericana la prevalencia de cirrosis al ingreso fue de 32% resaltando que nuestros pacientes al ingreso tienen más cirrosis (6).

Otro factor que puede estar contribuyendo a este resultado y que no fue evaluado formalmente en nuestro estudio es el apego al tratamiento. Observamos en algunos pacientes que en algunas notas no tomaban el AUDC o tomaban este a dosis distintas a las prescritas sin embargo la información del apego en nuestra cohorte fue poca por lo cual no la incluimos.

Dentro de las variables que encontramos la mayoría de aquellas que fueron significativas para no respuesta coinciden en que los pacientes probablemente llegan más graves a nuestro instituto y con la enfermedad colestásica más avanzada como son la presencia de síntomas, deficiencia de vitamina D y laboratorios más alterados al ingreso.

El consumo de tabaco es reconocido como un factor de riesgo y como un factor de falta de respuesta. Este mediante estimulación de interleucinas proinflamatorias favorece una respuesta inmune Th1 que puede ser la causa de la asociación entre CBP y tabaquismo (18). Esta asociación también la encontramos en nuestra población.

En los objetivos secundarios encontramos una predominancia clara del sexo femenino siendo la relación mujer:hombre >9:1 lo cual es concordante con lo que sabemos de la literatura previamente publicada (12). Solo 4 pacientes reportaron un antecedente familiar de CBP que corresponde a solo 1.67% de casos. Esto dista mucho de lo reconocido en documentos previamente publicados donde los pacientes tienen familiares de primer grado afectados en alrededor del 6% (13). Esto probablemente se debe a que en México la CBP es una entidad poco reconocida e infra reportada. Algunos pacientes tenían familiares que tuvieron “problemas hepáticos” sin especificar más, lo cual puede explicar por qué encontramos este dato tan bajo.

Encontramos que la mediana de diagnóstico fue de 49 años lo cual es consistente con lo encontrado en estudios previos (13). Sin embargo, como se encontró en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes llegan con nosotros ya en fibrosis avanzada por lo que creemos que de hacerse un diagnóstico más temprano la edad al diagnóstico en nuestra población sería menor a la reportada en la literatura.

En cuanto a la sintomatología el 95% de nuestros pacientes reportaron algún síntoma durante su evolución (tanto al diagnóstico como en el seguimiento). Esto es similar a lo encontrado en algunas series donde ha sido hasta del 92% (12). Un dato clínico reportado por nuestros pacientes en 42% de casos y que no encontramos estudios similares que lo reporten fue la pérdida de peso no intencionada. Si bien por las características del estudio al ser retrospectivo y que pocas veces en nuestro sistema en las notas se expresa el peso y que desconocemos si el peso en la nota es autorreportado o medido realmente, sí destaca que una parte de los pacientes reportaron haber perdido peso lo suficiente para que ellos lo notaran y lo reportaran.

En cuanto a las enfermedades autoinmunes asociadas encontramos que 62.7% de los casos tuvieron alguna de estas. Esto es similar a lo encontrado en algunos estudios siendo alrededor del 60% en algunos de estos (19). Algo que sí destaca es la alta frecuencia de hipotiroidismo en nuestra población encontrándose en el 32% de casos haciéndola la enfermedad autoinmune más frecuente en nuestra población, diferente a lo reportado en otras poblaciones que va del 9 al 18.9% (6,13,19). Esto puede deberse a diferencias en el método de diagnóstico del hipotiroidismo ya que en muchos casos en nuestro y en otros hospitales no se solicitan los anticuerpos antitiroglobulina o antiperoxidasa para corroborar el diagnóstico de autoinmunidad ya que esto no está indicado en todos los casos. Probablemente algunos casos en nuestra población no se deban a causa autoinmune. La segunda enfermedad autoinmune más frecuente fue esclerosis sistémica con 25%. La frecuencia de esta enfermedad es bastante más que lo encontrado en otros estudios donde va del 2 al 6% de los casos (6,13,19). Esto puede ser debido a que nuestro instituto es un centro de referencia en enfermedades reumatológicas. Con cierta frecuencia algunos pacientes eran referidos a nuestro instituto por la sospecha de esclerosis sistémica y no por la sospecha de CBP, enfermedad que tiempo después se diagnosticaba. Otra posibilidad de esta diferencia tan importante es que los criterios de la ES han cambiado a lo largo de los años y actualmente se reconoce más. Nuestra cohorte es de un periodo reciente (2015-2024) lo cual puede haber contribuido a un mayor diagnóstico de ES en nuestros pacientes comparado con otras cohortes más viejas.

Otro punto a destacar de nuestro estudio fue la frecuencia tan elevada de deficiencia de vitamina D la cual se situó en 86.5%. Es sabido que la deficiencia de vitamina D en CBP se asocia a peores desenlaces clínicos. En otras series la deficiencia se sitúa en torno al 25% (24). Esto puede deberse a diversas cuestiones. En primer lugar, en México, sabemos que en

poblaciones sin hepatopatía la frecuencia de deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) es elevada, alrededor del 30% (25), lo que explica parcialmente porque nuestra cohorte mexicana tiene una alta prevalencia de esta deficiencia. El resto de la justificación creemos que se debe a lo avanzado de la hepatopatía con la que se presentan nuestros pacientes, aunado a la baja respuesta que hemos visto a AUDC, esta colestasis persistente creemos que impacta en esta deficiencia de vitamina D. Esto en parte puede explicar el por qué vemos en nuestra población mucha osteoporosis u osteopenia (87%) .

Encontramos que 84.1% de los pacientes tenían anticuerpos antimitocondriales positivos. Esto concuerda con lo reportado en la literatura previa (5). Al respecto, es importante mencionar que las guías recomiendan para considerar como positivos los anticuerpos, títulos >1:40 (20). Sin embargo existen estudios realizados en población mexicana que han establecido los valores positivos para anticuerpos anti nucleares incluidos los anticuerpos antimitocondriales siendo el punto de corte en nuestra población ≥ 160 y este es el punto de corte que utilizamos y sugerimos usar (21).

Un dato que fue llamativo fue la frecuencia de síndrome de sobreposición HAI/CBP reportado en el expediente la cual fue del 24%. Esto resalta con respecto a otras poblaciones donde se han encontrado frecuencias de 1 a 6% (22,23). Este sobrediagnóstico puede responder a dos cuestiones: 1.- el aparente poco uso de criterios estudiados para el diagnóstico de HAI/CBP y usar solo el criterio del médico tratante 2.- La alta frecuencia de pacientes que no responden a AUDC y en un intento de buscar causas que justifiquen esta falta de respuesta, se realizan y malinterpretan resultados de biopsia hepática. alguna de estas hipótesis se justifica aún más ya que al aplicar los criterios de Paris a nuestra población solo 7.2% los cumplieron. Este sobrediagnóstico puede llevar a sobretratamiento con los efectos adversos que esto conlleva.

Nuestro estudio presenta algunas fortalezas. A nuestro conocimiento, el presente trabajo contiene la población más grande que ha estudiado la CBP en nuestro país con 239 casos. Solo existen publicados dos estudios en población mexicana cada uno con 78 casos (4,7).

Nuestro instituto al ser un centro de referencia de alto volumen en enfermedades hepáticas recibimos pacientes de muchos estados de la República Mexicana. En nuestro estudio tuvimos pacientes de 22 de las 32 entidades federativas que en total constituyeron 130 pacientes mexicanos no nacidos en la CDMX lo que hace que nuestro estudio tenga cierta aplicabilidad en otras poblaciones del país.

También al ser un centro de tercer nivel, nuestra población presentó una amplia gama de enfermedades autoinmunes asociadas siendo en total 17 enfermedades autoinmunes distintas. Al momento no encontramos ningún estudio que reporte este número tan alto de enfermedades autoinmunes asociadas.

Dentro de los estudios paraclínicos se realizó panendoscopia en 36 pacientes no cirróticos y en una cuarta parte de estos se encontraron várices esofágicas lo que fortalece el principio que la CBP también tiene un mecanismo presinusoidal de hipertensión portal y este dato se ha reportado poco en la literatura.

También es importante mencionar que en el 42% de pacientes se realizó elastografía hepática lo que fortalece el diagnóstico de cirrosis que reportamos. También destaca que 40% de los casos tuvieron biopsia hepática lo que fortalece nuestro diagnóstico de CBP.

Nuestro instituto al ser uno de los pocos centros de trasplante hepático en el país nos permite y nos permitirá evaluar este aspecto en la CBP. No fue el objetivo del estudio pero destaca que el 12% de los pacientes requirieron trasplante hepático y de estos pacientes 17.2% tuvieron recaída por biopsia hepática a pesar de estar recibiendo AUDC. Todos estos datos nunca antes reportados en población mexicana.

Nuestro estudio también presenta varias limitaciones. Si bien este es el trabajo más grande de CBP en México, no tuvimos ningún paciente de 10 estados del país. Además la mayoría de nuestros pacientes fueron de la CDMX o del Estado de México lo cual puede limitar nuestros resultados en otras poblaciones sobre todo con condiciones sociales distintas a las de la capital del país y área conurbada.

Nuestro estudio presenta un sesgo de selección lo cual puede hacer que los hallazgos en nuestro estudio no sean aplicables a la población en otros hospitales. Si bien no hay mucha información publicada en otros centros del país, creemos que en nuestro instituto al ser un centro de tercer nivel, recibe probablemente a los pacientes más graves y con cierta frecuencia que requieren trasplante hepático que no puede ofrecerse en otros centros especializados. Esto lleva a tener pacientes con menor respuesta a AUDC que quizá no ocurra en otros lugares del país.

Nuestro estudio no evaluó el impacto en la calidad de vida que pueden tener los síntomas de CBP, sobre todo el prurito. Esto se debe a que en ningún caso de nuestros pacientes se evaluó formalmente este impacto en la calidad de vida.

Así como la biopsia hepática en nuestra población puede ser una fortaleza para el análisis de nuestros resultados, es importante destacar que en nuestro estudio solo en 9 pacientes se solicitaron anticuerpos anti sp100 y gp210 a pesar de tener en total 38 pacientes con AMAs negativos. De estos pacientes con AMAs negativos, 3 fueron positivos para estos anticuerpos. Consideramos que este estudio se solicitó poco en nuestra población a pesar de contar con el recurso.

En México sólo están aprobados dos fármacos para el tratamiento de CBP que son el AUDC y bezafibrato. Esto limita nuestra evaluación de nuevos tratamientos en este y en estudios futuros.

Reportamos que 44% de los pacientes recibieron en algún momento tratamiento sintomático para el prurito, sin embargo, como ocurre también con el AUDC y el bezafibrato, el apego a estos tratamientos sintomáticos no fue evaluado al estar muy poco reportado en nuestro expediente clínico. También al no tener una evaluación formal del prurito de forma basal nos fue imposible analizar el beneficio de cualquiera de estos tratamientos para el control del prurito.

La información encontrada en el estudio sin duda puede impactar la práctica clínica en nuestro país. El presente trabajo debe hacernos considerar siempre el diagnóstico de CBP en el abordaje de un paciente con colestasis persistente intrahepática. Debemos en este contexto solicitar los anticuerpos mitocondriales para llegar al diagnóstico de manera temprana y así poder iniciar tratamiento de forma oportuna y evitar que los pacientes progresen a una fase de cirrosis como pudimos ver en nuestro estudio.

Asimismo en pacientes con trastornos reumatológicos siempre hay que estar alerta que pudieran desarrollar en algún punto CBP. Esto aplica sobre todo para pacientes con hipotiroidismo, esclerosis sistémica y síndrome de Sjogren las cuales fueron las enfermedades autoinmunes más frecuentes en nuestra población.

Es importante en todo paciente con CBP enfatizar el abstenerse del consumo de tabaco ya que vimos que este se asocia a menor respuesta a AUDC y por ende progresión a cirrosis.

Debemos siempre tener en cuenta la salud ósea de estos pacientes ya que nuestra población tiene una frecuencia muy alta de deficiencia de vitamina D y de alteraciones en la densidad mineral ósea que pueden llevar a fracturas patológicas y reducción de la calidad de vida.

De tener la disponibilidad es importante solicitar los anticuerpos anti sp100 y gp210. Esto puede evitar biopsias innecesarias, ahorrar costos y complicaciones al paciente.

Debemos aplicar criterios establecidos a los pacientes para realizar correctamente el diagnóstico de sobreposición de HAI/CBP. Esto permitirá evitar tratamientos innecesarios a los pacientes y evitar efectos adversos de los mismos.

Aún queda mucho por saber. Cada vez hay más tratamientos nuevos para el manejo de CBP. Sin embargo, hace falta realizar mucha investigación en nuestra población. Es importante evaluar las variables del presente estudio en un estudio prospectivo y de preferencia multicéntrico con el objetivo de generar información aplicable a más población.

Es imperativo evaluar la calidad de vida y el prurito con escalas validadas así como la respuesta en estos dos rubros al tratamiento.

Se encontró que los pacientes reportaban con cierta frecuencia pérdida de peso. Es importante corroborar esto con mediciones seriadas de peso con el objetivo de ver si la CBP pudiera entrar de ahora en adelante en el abordaje de pérdida de peso.

Hace falta evaluar si la deficiencia de vitamina D y disminución en la densidad mineral ósea impacta en el desarrollo de fracturas patológicas.

Necesitamos evaluar intencionadamente la presencia de várices esofágicas en CBP no cirrótica con el objetivo de ver si estos pacientes se benefician de intervenciones para disminuir la hipertensión portal y prevenir sangrado variceal.

Conclusiones

La ausencia de respuesta a AUDC en nuestra población es muy alta a comparación con lo reportado en la literatura (ausencia de respuesta bioquímica en 85% de los casos). Los factores asociados a esto encontrados en nuestra población fueron la presencia de síntomas, la presencia de cirrosis al ingreso, la deficiencia de vitamina D, la presencia de descompensaciones al ingreso, el consumo de tabaco y laboratorios al ingreso más alterados.

Referencias

1. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), “Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2023).
- 2.- Méndez-Sánchez, N., Aguilar-Ramírez, J. R., Reyes, A., Dehesa, M., Juárez, A., Castñeda, B., Sánchez-Avila, F., Poo, J. L., Guevara González, L., Lizardi, J., Valdovinos, M. A., Uribe, M., Contreras, A. M., Tirado, P., Aguirre, J., Rivera-Benítez, C., Santiago-Santiago, R., Bosques-Padilla, F., Muñoz, L., ... Grupo de Estudio, Asociación Mexicana de Hepatología. (2004). Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology*, 3(1), 30–33. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)32122-2](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)32122-2)
- 3.- Lindor, K. D., Bowlus, C. L., Boyer, J., Levy, C., & Mayo, M. (2019). Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 69(1), 394–419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>
- 4.- Melchor-Mendoza, Y. K., Martínez-Benítez, B., Mina-Hawat, A., Rodríguez-Leal, G., Duque, X., & Moran-Villota, S. (2017). Ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cholangitis with limited liver transplantation availability. *Annals of Hepatology*, 16(3), 430–435. <https://doi.org/10.5604/16652681.1235486>
- 5.- Invernizzi, P., Crosignani, A., Battezzati, P. M., Covini, G., De Valle, G., Larghi, A., Zuin, M., & Podda, M. (1997). Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 25(5), 1090–1095. <https://doi.org/10.1002/hep.510250507>
- 6.- Cançado, G. G. L., Braga, M. H., Ferraz, M. L. G., Villela-Nogueira, C. A., Terrabuio, D. R. B., Cançado, E. L. R., Nardelli, M. J., Faria, L. C., Gomes, N. M. de F., de Oliveira, E. M. G., Rotman, V., de Oliveira, M. B., da Cunha, S. M. C. F., Mazo, D. F. de C., Mendes, L. S. C., Ivantes, C. A. P., Codes, L., de Almeida e Borges, V. F., Pace, F. H. de L., ... Couto, C. A. (2022). Clinical features and treatment outcomes of primary biliary cholangitis in a highly admixed population. *Annals of Hepatology*, 27(1), 100546. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100546>
- 7.- González-Huezo, M. S., Delgado-Ayala, L. Y., Osorio-Núñez, A. L., & Meléndez-Mercado, C. (2019). Asociaciones autoinmunes en una cohorte mexicana con colangitis biliar primaria. *Revista de gastroenterología de México*, 84(2), 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.03.008>
- 8.- Prince, M., Chetwynd, A., Newman, W., Metcalf, J. V., & James, O. F. W. (2002). Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary

cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*, 123(4), 1044–1051. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36027>

9.- Medina-Morales, E., Barba Bernal, R., Gerger, H., Goyes, D., Trivedi, H. D., Ferrigno, B., Patwardhan, V., & Bonder, A. (2023). Pharmacological therapy of pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 57(2), 143–152. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001797>

10.- Charatcharoenwitthaya, P., Pimentel, S., Talwalkar, J. A., Enders, F. T., Lindor, K. D., Krom, R. A. F., & Wiesner, R. H. (2007). Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 13(9), 1236–1245. <https://doi.org/10.1002/lt.21124>

11.- Bosch, A., Dumortier, J., Maucort-Boulch, D., Scoazec, J.-Y., Wendum, D., Conti, F., Morard, I., Rubbia-Brandt, L., Terris, B., Radenne, S., Abenavoli, L., Poupon, R., Chazouillères, O., Calmus, Y., Boillot, O., Giostra, E., & Corpechot, C. (2015). Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *Journal of Hepatology*, 63(6), 1449–1458. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.038>

12.- Mahl, T. C., Shockcor, W., & Boyer, J. L. (1994). Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *Journal of Hepatology*, 20(6), 707–713. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80139-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80139-4)

13.- Gershwin, M. E., Selmi, C., Worman, H. J., Gold, E. B., Watnik, M., Utts, J., Lindor, K. D., Kaplan, M. M., Vierling, J. M., & USA PBC Epidemiology Group. (2005). Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: A controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42(5), 1194–1202. <https://doi.org/10.1002/hep.20907>

14.- Parés, A., Caballería, L., & Rodés, J. (2006). Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 130(3), 715–720. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.029>

15.- Kuiper, E. M. M., Hansen, B. E., de Vries, R. A., den Ouden-Muller, J. W., van Ditzhuijsen, T. J. M., Haagsma, E. B., Houben, M. H. M. G., Witteman, B. J. M., van Erpecum, K. J., & van Buuren, H. R. (2009). Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 136(4), 1281–1287. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.003>

- 16.- Stepanova, M., De Avila, L., Afendy, M., Younossi, I., Pham, H., Cable, R., & Younossi, Z. M. (2017). Direct and indirect economic burden of chronic liver disease in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 15(5), 759-766.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.020>
- 17.- Corpechot, C., Abenavoli, L., Rabahi, N., Chrétien, Y., Andréani, T., Johanet, C., Chazouillères, O., & Poupon, R. (2008). Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 48(3), 871–877. <https://doi.org/10.1002/hep.22428>.
- 18.- Mantaka, A., Koulentaki, M., Samonakis, D., Sifaki-Pistolla, D., Voumvouraki, A., Tzardi, M., & Kouroumalis, E. (2018). Association of smoking with liver fibrosis and mortality in primary biliary cholangitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 30(12), 1461–1469. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001234>
- 19.- Floreani, A., Franceschet, I., Cazzagon, N., Spinazzè, A., Buja, A., Furlan, P., Baldo, V., & Gershwin, M. E. (2015). Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 48(2–3), 192–197. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8427-x>
- 20.- Hirschfield, G. M., Beuers, U., Corpechot, C., Invernizzi, P., Jones, D., Marzioni, M., & Schramm, C. (2017). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*, 67(1), 145–172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
- 21.- Rosas I, Gómez EI, Nunez-Alvarez CA, et al. Prevalencia de anticuerpos anti-nucleares (AAN) en donadores sanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Mex Reumatol*.2005;20:72.
- 22.- Bonder, A., Retana, A., Winston, D. M., Leung, J., & Kaplan, M. M. (2011). Prevalence of primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(7), 609–612. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.019>
- 23.- Neuhauser, M., Bjornsson, E., Treeprasertsuk, S., Enders, F., Silveira, M., Talwalkar, J., & Lindor, K. (2010). Autoimmune hepatitis–PBC overlap syndrome: A simplified scoring system may assist in the diagnosis. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(2), 345–353. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.616>
- 24.- Ebadi, M., Ip, S., Lytvayak, E., Asghari, S., Rider, E., Mason, A., & Montano-Loza, A. J. (2022). Vitamin D is associated with clinical outcomes in patients with primary biliary cholangitis. *Nutrients*, 14(4), 878. <https://doi.org/10.3390/nu14040878>

25.- Martínez-Zavala, N., López-Sánchez, G. N., Vergara-Lopez, A., Chávez-Tapia, N. C., Uribe, M., & Nuño-Lámbarri, N. (2020). Vitamin D deficiency in Mexicans have a high prevalence: a cross-sectional analysis of the patients from the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Archives of Osteoporosis*, 15(1). <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00765-w>