UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

RESPUESTA CLÍNICA A BEZAFIBRATO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO CON ÁCIDO URSODESOXICÓLICO.

**TESIS TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA: BRENDA GOVEA MENDOZA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
RESIDENCIA:
GASTROENTEROLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. ERIKA GUADALUPE SALGADO PARRA**

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 165.2023

2024. CIUDAD DE MEXICO, MEXICO.

ISSSTE

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

DR. ANDRES DAMIAN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. LUIS SERAFÍN ALCÁZAR ÁLVAREZ
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACION

DRA. ERIKA GUADALUPE SALGADO PARRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DRA. ERIKA GUADALUPE SALGADO PARRA
ASESOR DE TESIS

INDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN. 1
CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. 2
2.1 Objetivo general. 2
2.2 Objetivos específicos. 3
CAPÍTULO 3. MARCO TEÓRICO. 4
CAPÍTULO 4. CONGRUENCIA METODOLÓGICA. 19
4.1 Justificación. 19
4.2 Material. 19
4.3 Metodología del estudio. 20
4.4 Definición de variables y unidades de medida. 21
CAPÍTULO 5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN. 25
5.1 Diseño. 25
5.2 Criterios de selección. 25
5.3 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información. 26
5.4 Consideraciones éticas. 26
5.5 Recursos humanos. 27
5.6. Recursos financieros. 27
CAPÍTULO 6. PRUEBAS. 28
CAPÍTULO 7. RESULTADOS. 29
CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES. 32
CAPÍTULO 9. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN. 33
CAPÍTULO 10. FUENTES Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. 34
CAPÍTULO 11. ANEXOS. 36
11.1 Hoja de recolección de datos 36
11.2 Consentimiento informado. 37

ABREVIATURAS

AMA Anticuerpos Anti-Mitocondriales

ANA Anticuerpos Antinucleares

AST aspartato aminotransferasa

BT bilirrubina total

CBP Colangitis Biliar Primaria

DE Desviación Estándar

ESLD Enfermedad Hepática en Etapa Terminal

FA fosfatasa alcalina

FDA Por sus siglas en inglés Administración de Alimentos y Medicamentos

IgM Inmunoglobulina M

ISSSTE Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

LIN límite inferior normal

LIN límite inferior normal

LSN límite superior normal

MELD Modelo para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal

PFH Pruebas de Funcionamiento Hepático

PPAR Receptor Activador del Proliferador de Peroxisoma

SMA Anticuerpos Antimúsculo Liso

UDCA Ácido Ursodesoxicólico

UKELD Modelo del Reino Unido para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal

UK-PBC Por sus siglas en inglés, United Kingdom-Primary Biliary Cholangitis

WI-NRS Escala Numérica de Valoración para la Intensidad de Prurito

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.

La Colangitis Biliar Primaria (CBP) se considera una enfermedad autoinmune debido a sus características: anticuerpos anti-mitocondriales y patología específica del conducto biliar. Se cree que la etiología de la CBP tiene un origen multifactorial. Geográficamente en poblaciones europeas es donde se han realizado más estudios epidemiológicos, se han registrado una incidencia estimada 1 y 2 por 100.000 habitantes por año; teniendo un predominio en mujeres de mediana edad, los síntomas principales son fatiga y prurito cutáneo. El Ácido Ursodesoxicólico (UDCA, por sus siglas en inglés) es el tratamiento de primera línea para la CBP, pero para algunos pacientes no hay una respuesta adecuada al UDCA después de cierto tiempo, se ha documentado que el Bezafibrato podría mejorar los niveles bioquímicos de las enzimas hepáticas en los pacientes con CBP refractarios al tratamiento con UDCA.

Actualmente no hay datos concisos sobre la prevalencia sobre los pacientes refractarios a UDCA y los efectos aditivos del Bezafibrato en el UDCA, sin embargo se ha informado disminución sobre la progresión histológica con el uso de Bezafibrato. Por lo que se evaluó la respuesta clínica a Bezafibrato en los pacientes con CBP refractarios al tratamiento con UDCA, teniendo como hipótesis principal la demostración de la respuesta bioquímica y clínica en los pacientes con CBP refractarios al tratamiento con UDCA tratados con Bezafibrato.

CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, del ISSSTE, se cuenta con 20 pacientes con diagnóstico de CBP refractarios al tratamiento con UDCA, teniendo en cuenta que el grupo etario más afectado es la población económicamente activa, dentro las complicaciones se encuentran las relacionadas con la colestasis crónica, cirrosis hepática y por ende, complicaciones asociadas a descompensación aguda y finalmente hepatocarcinoma, esto aumentaría los ingresos hospitalarios, incapacidades y mortalidad en dicha población, teniendo repercusión en la calidad de vida y gastos hospitalarios. Por lo que se requiere un tratamiento alternativo para evitar las complicaciones antes mencionadas, que sean de bajo costo y accesible a la población general, por este motivo se propone utilizar Bezafibrato en los pacientes con CBP refractarios a UDCA, ya que es un fármacos accesible, que ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias, antifibróticas y anticolestásicas en pacientes con CBP.

Por lo que surge la siguiente pregunta ¿Cuál es la respuesta clínica a Bezafibrato que presentaron los pacientes con Colangitis Biliar Primaria refractarios al tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico?

2.1 Objetivo general.

Evaluar la respuesta clínica a Bezafibrato en los pacientes con Colangitis Biliar Primaria refractarios a tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico.

2.2 Objetivos específicos.

1.- Evaluar si se presenta respuesta bioquímica completa posterior a adición del fármaco.

2.- Evaluar si existe disminución en el prurito evaluado mediante la Escala Numérica de Valoración para la intensidad del Prurito (por sus siglas en inglés, WI-NRS).

3.- Evaluar modificaciones en el puntaje de riesgo de UK-PBC.

CAPÍTULO 3. MARCO TEÓRICO.

La CBP se considera una enfermedad autoinmune debido a su característica serológica distintiva, AMA y patología específica del conducto biliar. Se cree que la etiología de la CBP se debe a una combinación de riesgo genético, factores y desencadenantes ambientales. [1]

La CBP se observa principalmente en mujeres de mediana edad y ancianas, y los síntomas de presentación más frecuentes son fatiga y prurito cutáneo. La positividad del AMA sérico, especialmente el subtipo AMA-M2 positivo, tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CBP. [2]

El UDCA, fue el primer y único fármaco aprobado para el tratamiento de pacientes con CBP en los Estados Unidos hasta 2016. Existen varios ensayos aleatorios, análisis combinados y estudios observacionales a largo plazo han demostrado que el UDCA no sólo mejora los índices bioquímicos sino que también retrasa la progresión histológica y mejora la supervivencia sin trasplante. En consecuencia, el UDCA es el fármaco inicial de elección para el tratamiento de la CBP. [1]

El UDCA se usa actualmente para el tratamiento de la CBP, pero algunas personas no responden bien al UDCA. Se ha reportado que la combinación de Fenofibrato y UDCA puede mejorar los índices clínicos en estos pacientes. [2]

Kurihara *et al.* informaron que mediante el tratamiento de la CBP con Bezafibrato, se logró una mejora sostenida en los niveles de enzimas hepatobiliares e Inmunoglobulina M (IgM) durante períodos relativamente largos de monoterapia. El hecho de que también se observaran signos de mejoría histopatológica indica el potencial de mejora en el pronóstico y la esperanza de vida a largo plazo. Esto tiene implicaciones importantes para el tratamiento médico de la CBP. [3]

En varios estudios, entre ellos Reig *et al.* incluyó a 48 pacientes con una respuesta incompleta al UDCA que recibieron tratamiento adicional con Bezafibrato 400 mg/día durante una mediana de 38 meses. De ellos, el 54 % normalizó sus niveles de Fosfatasa Alcalina (FA) dentro de los primeros 4 meses de tratamiento. Se informó un alivio parcial o completo del prurito en todos los casos excepto en uno, también se observó una recurrencia o empeoramiento del prurito después de la interrupción del tratamiento con Bezafibrato. [4]

En un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado por De Vries *et al.* Informaron que el Bezafibrato produjo una reducción del prurito en un 55 % en CPB comparándose con el placebo donde se observó una reducción del 11 % al ≥50 % del prurito grave o moderado (P = 0,003). También se evidenció que el Bezafibrato redujo la FA sérica (-35 %, P = 0,03 frente a placebo). [5]

En un análisis prospectivo, los resultados mostraron que el tratamiento combinado con Bezafibrato y UDCA mejoró drásticamente los niveles de FA en el 80% de los pacientes refractarios a la monoterapia con UDCA, sin efectos adversos graves, revelando un efecto aditivo del Bezafibrato sobre el UDCA.[6]

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA COLESTASIS CRÓNICA.

OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS

Los pacientes con CBP fibrótica tienen un riesgo significativamente mayor de osteopenia y osteoporosis que los controles de la misma edad y sexo. Es apropiado realizar pruebas de detección basales y periódicas cada 2 años mediante pruebas de densidad mineral ósea. Como para todas las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, pueden ser recomendables suplementos diarios de calcio (1500 mg/día) y vitamina D (1000 unidades internacionales/día) si no hay antecedentes de litiasis renal. Los niveles de vitamina D deben medirse anualmente en pacientes con enfermedad avanzada. En pacientes identificados

con osteoporosis, se demostró en un ensayo controlado aleatorio que el alendronato mejora significativamente la densidad ósea en comparación con el placebo. [1]

HIPERLIPIDEMIA

Todas las enfermedades hepáticas colestásicas crónicas pueden complicarse con hiperlipidemia. En su mayor parte, esto tiene pocas consecuencias en la CBP, en estudios retrospectivos sugieren que no existe un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con CBP e hipercolesterolemia. El UDCA reducirá los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad el cual es el paso inicial. Sin embargo, cuando hay antecedentes familiares de alteraciones lipídicas o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, se recomienda el tratamiento con fármacos hipocolesterolemiantes puede ser apropiado. Las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) parecen ser seguras incluso si las pruebas hepáticas en suero son anormales y los fibratos se han utilizado de manera segura. [1]

VITAMINAS LIPOSOLUBLES.

La mayoría de los pacientes con CBP no desarrollan deficiencia de vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K). Si los pacientes presentan ictericia, se recomienda la medición rutinaria de los niveles de vitaminas y, si se encuentran deficiencias, se debe administrar a los pacientes suplementos orales de vitaminas A, D, E y K utilizando preparaciones estándar solubles en agua. Si el Índice Internacional Normalizado (INR, por sus siglas en inglés) se prolonga y responde a una prueba de vitamina K, entonces se debe administrar vitamina K subcutánea de manera terapéutica. [1]

TRASPLANTE DE HÍGADO

Las indicaciones de trasplante de hígado para pacientes con CBP son similares a las de otras formas de enfermedad hepática crónica. Los pacientes deben ser

remitidos para una evaluación de trasplante de hígado en el contexto de cirrosis descompensada, una puntuación del Modelo para enfermedad hepática avanzada (MELD, por sus siglas en inglés) de al menos 15, bilirrubina total superior a 6 mg/dl o una puntuación de riesgo de Mayo superior a 7,8. El prurito grave intratable es una indicación excepcional para el trasplante de hígado. La fatiga crónica no es una indicación de trasplante porque este síntoma no es universalmente reversible después del trasplante de hígado. A mediados de la década de 1980, la CBP era la principal indicación de trasplante de hígado en los Estados Unidos. Dos décadas después, un estudio demostró que a pesar de un aumento en el número de trasplantes realizados en los Estados Unidos en los 10 años anteriores, el número de pacientes con CBP que requerían trasplante había disminuido aproximadamente un 20%. [1]

En un estudio que consultó la base de datos de United Network for Organ Sharing, se observó que la frecuencia de trasplantes de hígado para PBC estaba disminuyendo. El resultado del trasplante de hígado en pacientes con CBP es más favorable que en casi todas las demás categorías de enfermedades. En el mismo estudio, las tasas de supervivencia al injerto a 1, 3, 5 y 10 años fueron del 85%, 80%, 78,1% y 71,9%, y la tasa de supervivencia de los pacientes a los 1, 3, 5 y 10 años fue del 90,2%, 86,7%, 84,4% y 79%, respectivamente. [7]

CASOS ESPECIALES

CBP AMA-NEGATIVO

El término CBP AMA-negativo se refiere a aquellos que carecen de AMA sérico pero cuya presentación clínica, histología hepática e historia natural son casi idénticas a las de los pacientes con CBP típica AMA-positivo. Dada la especificidad de los anticuerpos contra sp100, gp210, anti-kelch-like 12 y anti-hexoquinasa 1 (cuando estén disponibles), el diagnóstico de CBP AMA-negativo requiere una biopsia hepática sólo en ausencia de estos autoanticuerpos específicos de CBP. Sólo la CBP seronegativa verdadera requiere una biopsia

hepática que debe demostrar las características típicas de destrucción de los conductos biliares que se observan en la CBP, idealmente una lesión florida del conducto y/o granulomas, para poder hacer un diagnóstico de CBP. [1]

Aunque los pacientes con CBP AMA-negativo son casi idénticos a los pacientes con CBP AMA-positivo, se han observado diferencias menores, incluida una mayor prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y antimúsculo liso (SMA, por sus siglas en inglés) y niveles más bajos de IgM sérica. En comparación con los pacientes con CBP con AMA-positivo, los pacientes con CBP con AMA-negativo tienen más enfermedades autoinmunes no hepáticas y una peor calidad de vida relacionada con la salud en los ámbitos social y emocional. [1]

Histológicamente, la CBP se caracteriza por una colangitis crónica no supurativa que afecta principalmente a los conductos biliares interlobulillares y septales. Cuando las lesiones focales muestran cambios inflamatorios intensos y necrosis alrededor de los conductos biliares, a menudo se utiliza el término "lesión ductal florida". El infiltrado inflamatorio está en estrecho contacto con la membrana basal de los colangiocitos que sufren necrosis y consiste en células plasmáticas, macrófagos y células polimorfonucleares (especialmente eosinófilos). En algunos casos, los granulomas epitelioides están presentes, más a menudo en la etapa temprana de la enfermedad. La escasez de conductos biliares o ductopenia generalmente se define como cuando menos del 50% de los tractos portales contienen conductos biliares. El tamaño de la muestra de la biopsia de hígado es importante. La probabilidad de observar colangitis y destrucción de los conductos biliares aumenta con el número de tractos portales debido a la típica distribución en parches de las lesiones. Deben estar presentes al menos de 10 a 15 tractos portales y deben revisarse múltiples secciones para apreciar o descartar adecuadamente colangitis y ductopenia. Estos hallazgos incluirían depósito de cobre periportal y/o periseptal, degeneración plumosa periportal y/o periseptal con o sin cuerpos de Mallory-Denk y rosetas colestásicas. La estasis biliar real

no se aprecia hasta que se ha producido una enfermedad hepática descompensada. [1]

Las lesiones histológicas se dividen clásicamente en 4 estadios (Clasificación de Ludwig):

- Estadio I: se caracteriza por inflamación portal con o sin lesiones floridas del conducto biliar. En esta etapa, la inflamación permanece confinada a las tríadas portales.
- Estadio II: la progresión de la enfermedad se caracteriza por el aumento gradual de las lesiones periportales que se extienden hacia el parénquima hepático, lo que se conoce como hepatitis de interfaz. Las regiones periportales se vuelven focalmente irregulares y la lesión se caracteriza por necrosis celular o apoptosis, separación de hepatocitos por células inflamatorias y macrófagos. Hay dos tipos principales de hepatitis de interfaz. La primera es la necrosis linfocítica fragmentaria, que es la asociación de necrosis hepatocelular o apoptosis con células linfohistiocíticas. Esto es similar a la lesión que se encuentra en la hepatitis autoinmune (HAI). En segundo lugar está la necrosis biliar fragmentada, que se caracteriza por una reacción ductular llamativa (a veces denominada proliferación ductular) y se acompaña de edema, infiltración de neutrófilos, fibrosis periductular y hepatocitos necróticos, estos últimos asociados con colestasis.
- Estadio III: se caracteriza por una distorsión de la arquitectura hepática con numerosos tabiques fibrosos.
- Estadio IV: Cirrosis con existencia de nódulos regenerativos [1]

La respuesta bioquímica debe evaluarse después de 6, 12 o 24 meses de tratamiento con UDCA utilizando uno de los muchos criterios publicados (Tabla 1). Cuando se utiliza una de estas definiciones binarias para la respuesta a UDCA, hasta el 40% de los pacientes con CBP tendrán una respuesta inadecuada al tratamiento.[1, 8, 9]

Criterio	Criterios de respuesta al tratamiento
Mayo	Respuesta como FA <2 x LSN a los 6 meses
Mayo	Respuesta definida FA <2 x LSN al año
Barcelona	Respuesta al tratamiento definida por una disminución de la FA >40% de los valores iniciales o niveles normales después de 1 año
Paris I	FA <3× LSN; AST< 2× LSN; y BT <1 mg/dL al año
Paris II	FA <1.5× LSN; AST <1.5× LSN; and BT 1 mg/dL al año
Toronto	FA <1,67 x LSN a los 2 años
Rotterdam	BT <1× LSN y albúmina >1× LIN al año
Global	FA <2× LSN, BT <1 LSN al año

Tabla 1. (Criterios de respuesta bioquímica posterior al tratamiento con UDCA).

Los fibratos sólo están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) como medicamentos para reducir los lípidos. Estos fármacos activan el receptor activador del proliferador de peroxisomas (PPAR), un receptor nuclear que también participa en una variedad de procesos metabólicos, incluida la homeostasis de los ácidos biliares. Los PPAR existen en tres isoformas: α, δ y γ. PPAR-α, en particular, regula la síntesis y desintoxicación de ácidos biliares, la secreción de fosfolípidos y las vías inflamatorias. La activación de PPAR-δ y -γ tiene efectos más profundos sobre el metabolismo de los lípidos y la glucosa, así como propiedades antiinflamatorias y antifibróticas. Dadas las propiedades anticolestáticas, los fibratos se han

evaluado en pacientes con CBP. [1]

El uso de fibratos puede asociarse con mialgias y pirosis, y con frecuencia se observa una elevación de la creatinina sérica. Por lo general, esto es reversible y no se asocia con una disminución en la tasa de filtración glomerular, pero se atribuye a un aumento en la producción de creatinina. De manera similar, puede ocurrir un aumento en la bilirrubina y merece una evaluación adicional. Esto se ha atribuido a la inhibición competitiva del polipéptido transportador de aniones orgánicos, que transporta tanto ácidos biliares como bilirrubina, entre otras sustancias endógenas. Finalmente, los fibratos pueden provocar elevación de las transaminasas, lo que también es típicamente reversible. Si bien la hepatotoxicidad es motivo de preocupación, se ha demostrado la inducción de genes de transaminasas con fibratos que pueden no representar hepatotoxicidad. El uso de fibratos no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad hepática descompensada y debe evitarse. Por lo tanto, la seguridad a largo plazo de los fibratos en pacientes con CBP justifica estudios adicionales. [1]

HISTORIA NATURAL.

La CBP es una enfermedad crónica, generalmente caracterizada por una progresión lenta. Sin embargo, el curso clínico puede ser muy variable. La mayoría de los pacientes diagnosticados hoy en día son asintomáticos en el momento del diagnóstico y una serie contemporánea mostró que casi el 90% no tenía fibrosis cuando se identificó por primera vez (aunque otros han mostrado tasas más altas que potencialmente reflejan una combinación de casos). El informe inicial de seguimiento de 10 años de enfermedad asintomática sugirió que el 50% de los pacientes asintomáticos se volvieron sintomáticos durante este período de tiempo. Estudios más recientes con un seguimiento más prolongado indican que, aunque la enfermedad asintomática tiende a progresar a un ritmo mucho más lento que la enfermedad sintomática, la supervivencia de los pacientes con CBP, tanto sintomáticos como asintomáticos, es significativamente

menor que la de la población general. [9]

Un estudio del Reino Unido sugirió que la supervivencia absoluta era la misma independientemente de los síntomas, aunque en particular la causa de muerte en aquellos que eran asintomáticos era más comúnmente no hepática, y aquellos sin síntomas tenían una enfermedad menos grave en el momento del diagnóstico. Es importante destacar que la presencia o ausencia de cirrosis tomada de forma aislada no es un marcador sustituto altamente predictivo del riesgo de muerte en la CBP. Una revisión detallada de la histología hepática sugiere que la presencia de una hepatitis en la interfaz linfoplasmocítica es un marcador de una enfermedad que progresa más rápidamente y, en otro informe de cuatro casos, la pérdida rápidamente progresiva de los conductos biliares, incluso en ausencia de cirrosis, provocó insuficiencia hepática; esta es la variante denominada “ductopénica precirrótica” de la CBP, característica de la enfermedad sintomática (prurito) de inicio temprano. 9

Es relevante apreciar las tasas de progresión histológica, Corpechot *et al.* describieron la progresión hacia la cirrosis en 183 pacientes tratados con UDCA. La incidencia de cirrosis después de 5 años de tratamiento con UDCA fue del 4% y el 59% entre los pacientes seguidos desde las etapas I (enfermedad temprana) y III (fibrosis), respectivamente (17% y 76%, respectivamente, después de 10 años). La mediana de tiempo para desarrollar cirrosis en las etapas I y III fue de 25 años y 4 años, respectivamente. Los factores predictivos independientes del desarrollo de cirrosis fueron la bilirrubina sérica >17 µmol/L, la albúmina sérica <38 g/L y la hepatitis de interfaz linfocítica de moderada a grave. No existe buena evidencia de que el título de AMA se correlacione con el curso de la CBP (aunque puede disminuir con el tratamiento), pero algunos grupos han sugerido que anticuerpos antinucleares específicos pueden delimitar subtipos de CBP (gp210

con enfermedad progresiva y anticuerpos centrómeros con fenotipos de hipertensión portal), Sin embargo, esto aún no se ha validado ampliamente. [9]

En ausencia de tratamiento con UDCA, los pacientes tienen una supervivencia significativamente más corta en comparación con una población sana, independientemente de los síntomas. La supervivencia a 10 años de pacientes asintomáticos en tres series osciló entre el 50% y el 70%, mientras que la mediana de duración de la supervivencia de los pacientes sintomáticos osciló entre 5 y 8 años desde el inicio de los síntomas. [1]

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS FUTUROS Y SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE PRONÓSTICO.

La CBP es principalmente una enfermedad biliar, por lo que cuando se desarrollan signos de insuficiencia de la función de los hepatocitos, como coagulopatía (no corregida con vitamina K) o ictericia, generalmente indican una enfermedad avanzada y típicamente irreversible (asumiendo que no hay ningún elemento reversible adicional como la lesión por fármacos). No hay síntomas presentes en pacientes con enfermedad puramente compensada que se correlacionen con el resultado (ni la fatiga ni el prurito se correlacionan con la gravedad de la enfermedad según la bilirrubina sérica o la puntuación de riesgo de Mayo; de hecho, el prurito frecuentemente disminuye a medida que avanza la enfermedad). En un informe sobre el desarrollo de características avanzadas de la enfermedad en 770 pacientes, la ascitis estuvo presente en el 20% y la hemorragia variceal en el 10,5% después de 10 años de seguimiento. El pronóstico para los pacientes que desarrollan estas complicaciones es peor y la nueva hipertensión portal complicada con ascitis es un indicador de mal pronóstico a corto plazo. En 143 pacientes que desarrollaron por primera vez ascitis o edema periférico, el tiempo medio hasta la muerte fue de 3,1 años.

Una vez que un paciente desarrolla ictericia, la historia natural de la enfermedad

en ausencia de tratamiento es más predecible, y el grado de elevación de la bilirrubina se correlaciona fuertemente con la supervivencia. La fase de insuficiencia hepática se caracteriza por un empeoramiento de la ictericia y típicamente es preterminal: la supervivencia media una vez que la bilirrubina es de 34 µmol/L es de 4 años, y cuando la bilirrubina alcanza 102 µmol/L, la supervivencia media es de sólo 2 años. Esto sustenta la concepto de pensar en el trasplante hepático una vez que un paciente tiene un nivel de bilirrubina >50 µmol/L y, si fuera apropiado, incluirlo en la lista para trasplante de hígado cuando la bilirrubina sea >100 µmol/L. La encefalopatía hepática, cuando ocurre, suele ser durante esta fase. Al igual que con el prurito, la FA y el colesterol pueden mejorar paradójicamente en la etapa preterminal. Se ha demostrado que la introducción de la terapia con UDCA, que en estudios iniciales demostró reducir las concentraciones de bilirrubina sérica, no invalida ni la bilirrubina sérica absoluta ni la puntuación de riesgo de Mayo como marcadores de pronóstico. [9]

Se han desarrollado puntuaciones de riesgo más sofisticadas diseñadas para predecir el pronóstico en pacientes con CBP y, en particular, enfoques recientes para el análisis de supervivencia han abordado si las evaluaciones simples de la respuesta bioquímica al tratamiento, en particular con UDCA, pueden ser útiles clínicamente y si la variabilidad en dicha respuesta puede sustentar la heterogeneidad de estudios anteriores de tratamiento y resultados. La estratificación por bioquímica ahora se ha reproducido ampliamente en todas las cohortes y se recomienda para todos los pacientes después de 1 año de tratamiento con UDCA. Esto es para identificar a aquellos pacientes de alto riesgo que se prevé que tendrán una supervivencia reducida y se considera que probablemente se beneficiarán de nuevos ensayos de terapia modificadora de la enfermedad. Además de la estratificación por bioquímica, estudios a gran escala han podido confirmar observaciones clínicas de que la edad de presentación y el sexo también son estratificadores del riesgo. Actualmente no está claro qué criterios de riesgo/respuesta son óptimos para su uso en la práctica clínica. En la

actualidad no está claro cuál es la importancia de cumplir con los criterios de respuesta antes de la terapia y qué impacto debería tener esto, si lo hubiera, en el uso de la terapia con UDCA. Por el contrario, clasificar de manera más efectiva el riesgo bajo puede tener valor para reducir el seguimiento de atención secundaria para muchos. Sin embargo, apreciar la evolución de estas puntuaciones de riesgo es importante para comprender las fortalezas y debilidades asociadas con la estratificación del riesgo bioquímico en la CBP. Históricamente, la puntuación de riesgo de CBP de Mayo (edad, bilirrubina y albúmina séricas, tiempo de coagulación y presencia de retención de líquidos y/o uso de diuréticos) se utilizaba para predecir el resultado en la CBP en etapa tardía. De manera similar, los sistemas de puntuación genéricos como el Modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) o el Modelo del Reino Unido para la enfermedad hepática en etapa terminal (UKELD) vuelven a ser valiosos cuando la enfermedad está avanzada. [9]

Parés *et al* informó que debido a que la eficacia del UDCA en el resultado a largo plazo de la CBP no se ha esclarecido completamente, evaluaron el curso y la supervivencia de los pacientes con CBP tratados con UDCA y se comparó con la supervivencia predicha por el modelo de Mayo y la supervivencia estimada de una población estandarizada. Métodos: (192 pacientes [181 mujeres] con CBP tratados con UDCA [15 mg/kg por día] durante 1.5 a 14 años). La respuesta al tratamiento ("Criterios de Barcelona") se definió por una disminución de la FA superior al 40 % de los valores iniciales o de los niveles normales después de 1 año de tratamiento. La supervivencia prevista se obtuvo mediante el modelo de Mayo y la supervivencia estimada se tomó de la población española emparejada estandarizada. Resultados: 17 pacientes fallecieron o cumplieron los criterios para el trasplante de hígado (8,9%). La supervivencia observada fue superior a la predicha por el modelo de Mayo e inferior a la de la población de control ($p < 0,001$). 117 pacientes (61%) respondieron al tratamiento. La supervivencia de los que respondieron fue significativamente mayor que la prevista por el modelo de

Mayo y similar a la estimada para la población de control (pero sólo si fueron tratados en una etapa temprana de la enfermedad) ($p = 0.15$). Por el contrario, la supervivencia de los pacientes sin respuesta bioquímica fue inferior a la estimada para la población española ($p < 0,001$), aunque superior a la predicha por el modelo de Mayo. Conclusiones: La respuesta bioquímica al UDCA después de 1 año se asocia con una supervivencia similar a la de la población de control emparejada, lo que respalda claramente los efectos favorables de este tratamiento en la CBP. La supervivencia subóptima de los que no responden identifica el grupo para tratamientos adicionales. [8]

El Modelo de Mayo es una herramienta matemática ideal para predecir la supervivencia de pacientes con CBP, es útil en el tratamiento médico al ayudar en la selección de pacientes y el momento del trasplante ortotópico de hígado. Se utilizó el método de regresión de Cox y datos completos de 312 pacientes de la Clínica Mayo con CBP para derivar un modelo basado en la edad del paciente, las concentraciones séricas de BT, albúmina, tiempo de protrombina y la gravedad del edema. Cuando se realizó una validación cruzada en un conjunto independiente de 106 pacientes con CBP de la Clínica Mayo, el modelo predijo la supervivencia con precisión. Se encontró que este modelo era comparable en calidad a otros modelos de supervivencia de CBP informados en la literatura y tenía la ventaja de no requerir biopsia hepática. [10]

Se han desarrollado varios modelos de pronóstico a largo plazo basados únicamente en la respuesta al tratamiento que se utilizan ampliamente para estratificar el riesgo de los pacientes con CBP y guiar su tratamiento. Sin embargo, no tienen en cuenta otras variables pronósticas, como el estadio de la enfermedad hepática. Se buscó mejorar los modelos de pronóstico a largo plazo existentes de PBC utilizando datos de la cohorte de investigación UK-PBC. Se realizó el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox de diversas variables explicativas en una cohorte de derivación de 1.916 participantes

tratados con UDCA. El modelo que mejor se ajustaba consistía en el recuento basal de albúmina y plaquetas, así como de BT, transaminasas (AST o ALT) y FA, después de 12 meses del tratamiento con UDCA. En la cohorte de validación, las puntuaciones de riesgo a 5, 10 y 15 años fueron muy precisas (áreas bajo la curva: >0,90). El pronóstico de los pacientes con CBP se puede evaluar con precisión utilizando las puntuaciones de riesgo de UK-PBC. Se pueden utilizar para identificar pacientes de alto riesgo para un seguimiento más estrecho y terapias de segunda línea, así como pacientes de bajo riesgo que potencialmente podrían ser seguidos en atención primaria. Una ventaja importante de este sistema de puntuación es que proporciona estimaciones precisas e individualizadas del riesgo de desarrollar Enfermedad Hepática en Etapa Terminal (ESLD, por sus siglas en inglés) en momentos definidos en el futuro. Esto contrasta con los modelos de pronóstico a largo plazo existentes que dicotomizan a los pacientes en respondedores o no al tratamiento, con riesgo bajo o alto de desarrollar ESLD en un momento desconocido en el futuro. [11]

En un estudio francés, la respuesta bioquímica al UDCA se correlacionó con el pronóstico a largo plazo en 292 pacientes. Aquellos que mostraron FA <3 LSN, AST <2 LSN y bilirrubina ≤17 µmol/L después de 1 año de UDCA tuvieron una tasa de supervivencia sin trasplante a 10 años del 90% en comparación con el 51% ('criterios de París I'). Una mayor evolución de este modelo se ha centrado en la enfermedad en estadio temprano ('criterios de París II'), mientras que una estratificación basada en la respuesta al tratamiento con FA correlaciona la progresión bioquímica e histológica (“Criterios de Toronto”). [9]

Los "Criterios de Rotterdam" se centran en la función/estadio del hígado, incluidas la albúmina y la bilirrubina. Huet *et al* han utilizado un enfoque diferente para analizar la hipertensión portal. A un total de 132 pacientes se les midió el gradiente portohepático y los valores bioquímicos en el momento de la inclusión y cada 2 años. Después de 2 años de tratamiento, un gradiente portohepático

disminuido o estable (HR 4.64; IC del 95 %: 2.01 a 10.72) y la normalización del nivel de AST (HR 2.89; IC del 95 %: 1.03 a 8.05) fueron predictivos de una mejor supervivencia en el análisis multivariado. Los respondedores (definidos como gradiente portohepático estable o mejorado y nivel de AST normalizado a los 2 años) tuvieron una supervivencia a 15 años similar a la de una población canadiense local comparable. De acuerdo con esto, Trivedi *et al* en una cohorte de más de 1000 pacientes confirmaron que la relación AST: plaquetas no sólo se asocia de forma independiente con el resultado, sino que se suma a los estratificadores bioquímicos clásicos. [9]

Ha sido posible perfeccionar aún más las herramientas de estratificación mediante el uso de grandes cohortes, lo que ha dado lugar a dos importantes puntuaciones no categóricas: la puntuación Global PBC y la puntuación de riesgo UK-PBC. Estos sistemas de puntuación se derivan de grandes cohortes multicéntricas y transmiten la probabilidad de supervivencia en una escala continua, en lugar de dicotómica (área bajo la curva del operador receptor > 0,9). Además de estar validado internamente, este último en particular se ha comparado con una población de control sana de la misma edad y sexo. [9]

CAPÍTULO 4. CONGRUENCIA METODOLÓGICA.

4.1 Justificación.

La CBP tiene una incidencia en la población europea de 1 a 2 por 100.000 habitantes por año, sin embargo, en México no existen datos epidemiológicos precisos que establezcan prevalencia e incidencia, en nuestra población hospitalaria contamos con un censo de 20 pacientes con el diagnóstico de CBP refractarios al tratamiento con UDCA. Dentro de las complicaciones principales asociadas a la falta de respuesta de dicho tratamiento se encuentran: osteopenia/osteoporosis, hiperlipidemia, deficiencia de vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K), cirrosis hepática y sus descompensaciones secundarias a hipertensión portal clínicamente significativa, y finalmente hepatocarcinoma. Con este estudio se planeó la administración de Bezafibrato como tratamiento alternativo a pacientes con CBP no respondedores a UDCA, para demostrar su eficacia y respuesta en la mejoría clínica y bioquímica hepática, este estudio es factible ya que se cuenta con la base de datos de los pacientes con CBP refractarios al tratamiento con UDCA y la disponibilidad al Bezafibrato institucional.

4.2 Material.

- Artículos de papelería (hojas blancas, pluma)
- Equipo personal de cómputo portátil marca computadora portátil marca Hp procesador Intel(R) Core(TM) i3-10110U CPU @ 2.10GHz, Edición: Windows 11 Home Single Language.
- Sofware de procesamiento de datos Microsoft Excel y Word versión 2016.

- Software estadístico Stata 18.

- Sofware Synapse®, PACS® y las de laboratorios por medio de la plataforma institucional (ISSSTE) y Microtec-Lab®.

4.3 Metodología del estudio.

Se reclutaron pacientes de la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, derechohabientes al ISSSTE, mayores de 18 años, evaluados durante el periodo de Noviembre 2022-Diciembre 2023, con el diagnóstico de CBP determinado por evaluación clínica, bioquímica, serológica +/- biopsia hepática, refractarios al tratamiento con UDCA, definidos como un nivel sérico de FA superior al 40 % de los valores iniciales o de los niveles normales después de 1 año de tratamiento con UDCA a dosis convencional de 13-15 mg/Kg/día, conocidos como Criterios de Barcelona; estos pacientes también manifestaban prurito por lo que se evaluó su mejoría, utilizando la WI-NRS donde comentaban la intensidad del prurito antes y después de iniciar la adición del fármaco y finalmente se observaron los promedios generales de probabilidades de riesgo de trasplante de hígado y eventos de muerte relacionados con el hígado a los 5, 10 y 15 años, mediante el score UK-PBC antes y después.

Previo consentimiento informado a estos pacientes se les inicio Bezafibrato a un dosis de 200 mg vía oral cada 12 horas por 6 meses, con toma de laboratorios (PFH) posterior a los 6 meses del inicio del tratamiento para su evaluación, en un período de Noviembre 2022- Diciembre 2023.

4.4 Definición de variables y unidades de medida.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable/nivel de medición	Unidades
Edad	Tiempo que ha vivido una persona. [12]	Tiempo vivido por una persona expresado en años	Cuantitativa/continua/Razón	Años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina. [12] (Mujer u hombre).	Condición orgánica, masculina o femenina	Cualitativa/nominal	Hombre Mujer
ALT	Enzima exclusivamente citoplasmática y es más específica sobre el daño hepático o renal.[13]	Medición sérica de la enzima citoplasmática que nos traduce daño hepático.	Cuantitativa/continua	Unidades por Litro (U/L)
AST	Enzima citoplasmática y mitocondrial presente en los	Medición sérica de la enzima citoplasmática y mitocondrial	Cuantitativa/continua	Unidades por Litro (U/L)

	hepatocitos, pero también en células de otros tejidos (corazón, músculo esquelético y riñón). [13]	presente en los hepatocitos, que nos traduce daño hepático.		
BT	Compuesto tetrapirrólico producido por la degradación del grupo hemo. [14]	Medición bioquímica del compuesto producido por la degradación del grupo hemo.	Cuantitativa/continua	mg/dL (miligramos por decilitro)
Albúmina	Proteína de síntesis hepática. Su producción depende de la función hepatocelular y de otros factores, como el adecuado aporte de aminoácidos, la presión oncótica	Medición bioquímica de la síntesis de proteína hepática.	Cuantitativa/continua	g/dL (gramos por decilitro)

	plasmática y los valores de algunas citocinas (como la interleucina 6, que inhibe su síntesis). [13]			
GGT	Enzima microsomal presente (en orden decreciente) en el túbulo contorneado proximal de los riñones, el hígado, el páncreas y el intestino.[13]	Medición bioquímica de la enzima hepática, su aumento sérico indica daño hepatobiliar.	Cuantitativa/continua	Unidades por Litro (U/L)
FA	Enzima implicada en el transporte de metabolitos a través de las membranas. Se encuentra presente (en orden	Medición bioquímica de la enzima hepática implicada en el transporte de metabolitos a través de las membranas.	Cuantitativa/continua	Unidades por Litro (U/L)

	decreciente) en la placenta, la mucosa ileal, el riñón, el hueso y el hígado. [13]			
Respuesta bioquímica completa (“Criterios de Barcelona”)	Disminución de la FA >40% de los valores iniciales o niveles normales después de 1 año de tratamiento con UDCA.	Disminución sérica de la FA >40% de los valores iniciales o niveles normales después de 1 año de tratamiento con UDCA.	Cuantitativa/continua	Unidades por Litro (U/L)
Refractariedad al tratamiento con UDCA	Nivel de FA superior al 40 % de los valores iniciales o de los niveles normales después de 1 año de tratamiento con UDCA.	Nivel sérica de FA superior al 40 % de los valores iniciales o de los niveles normales después de 1 año de tratamiento con UDCA.	Cuantitativa/continua	Unidades por Litro (U/L)

Tabla 2. Variables y unidades de medida.

CAPÍTULO 5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN.

5.1 Diseño.

Prospectivo, cuasi experimental, de pre – post.

5.2 Criterios de selección.

- **Criterios de inclusión**.

- Pacientes derechohabientes del ISSSTE
- Evaluados durante el periodo de Noviembre 2022-Diciembre 2023.
- Sexo: hombres y mujeres
- Edad: mayores de 18 años.
- Con diagnóstico de Colangitis Biliar Primaria determinado por evaluación clínica, bioquímica, serológica +/- biopsia hepática.
- Que no cumplan con respuesta bioquímica completa en un lapso de 12 meses de tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico a dosis de 13-15 mg/kg/dia.

- **Criterios de exclusión.**

- Pacientes con evidencia de neoplasia hepática o biliar
- Pacientes con síndromes de sobreposición
- Pacientes con infecciones hepáticas activas
- Pacientes con administración concomitante de fármaco que inducen colestasis
- Pacientes con enfermedad hepática avanzada (Ludwig III, IV)

- **Criterios de eliminación**.

- Falta de adherencia al tratamiento con Bezafibrato.
- Inasistencias a la toma de laboratorios de control y/o a la consulta externa.
- Pacientes que presentaron efectos adversos.

5.3 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Se obtuvo la información en consulta externa de Gastroenterología teniendo una base de datos de todos los pacientes con CBP refractarios al tratamiento con UDCA.
Se les indico Bezafibrato a una dosis de 200 mg vía oral cada 12 horas por 6 meses, y posteriormente se tomaron pruebas bioquímicas (ALT, FA, GGT, etc.), haciéndose la comparación antes y después del tratamiento con dicho fármaco.

5.4 Consideraciones éticas.

En dicha investigación se tomó en cuenta lo estipulado en la “Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos”, Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Acorde al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su título II, capítulo I, Artículo 16 se contempla “En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice”, al igual que el artículo 17 que comenta que la “Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de

procedimientos comunes” que se llevará a cabo mediante consentimiento informado por cada participante integrado en dicho estudio.

5.5 Recursos humanos.

1.- Brenda Govea Mendoza – Residente de primer año de Gastroenterología - Investigador responsable – Durante toda la investigación.

2.- Erika Guadalupe Salgado Parra - Profesora titular del curso de Gastroenterología- Investigador asociado 1 – Durante toda la investigación.

3.- Oscar Contreras Rivas –Jefe de servicio de Gastroenterología - Investigador asociado 2– Durante toda la investigación.

5.6. Recursos financieros.

Institucionales.

CAPÍTULO 6. PRUEBAS.

Se recabó información clínica, demográfica, bioquímica, serológica e imagenólogica de los paciente mediante la consulta de plataforma digital PACS y las de laboratorios por medio de la plataforma institucional (ISSSTE) y Microtec-Lab ®. Se procesó la información en una computadora portátil marca Hp procesador Intel(R) Core(TM) i3-10110U CPU @ 2.10GHz, Edición: Windows 11 Home Single Language. Se realizó la base de datos en Microsoft Excel y Word versión 2016 y el análisis de datos mediante el software estadístico Stata.

Para el análisis estadístico se ocupó el software Stata 18 creado por StataCorp, en donde se observó el promedio y las diferencias significativas de las cifras bioquímicas hepáticas (FA y GGT) iniciales y 6 meses posteriores a la toma de Bezafibrato al igual que el promedio de la mejoría del prurito evaluado mediante la WI-NRS. Finalmente se empleó el score de riesgo de UK-PBC para analizar las probabilidades de riesgo de trasplante de hígado y eventos de muerte relacionados con el hígado a los 5, 10 y 15 años antes y después de la adición del fármaco, obteniendo un promedio general entre todos los pacientes incluidos en el estudio.

CAPÍTULO 7. RESULTADOS.

Se reclutaron 20 pacientes. Los datos recopilados incluyeron primeramente cifras bioquímicas con respecto a la FA, en donde se observó un promedio general de los niveles séricos iniciales en 340.1 (DE 179.2) comparados con cifras posteriores en 257.2 (DE 126.06). Se concluyó que hay diferencia significativa entre las cifras iniciales y posteriores al tratamiento con Bezafibrato (p= 0.04).

En las cifras bioquímicas de GGT, se observó un promedio general de los niveles séricos iniciales en 207.4 (DE 156.0) comparados con cifras posteriores en 138.3 (DE 96.7). Se concluyó que no hay diferencia significativa entre las cifras iniciales y posteriores al tratamiento con Bezafibrato (p= 0.05), por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula.

Se observó un promedio general del mejoramiento del prurito antes y después de haber iniciado el tratamiento con Bezafibrato mediante la WI-NRS, los puntajes subjetivos iniciales (promedio 7.45; DE 1.19) fueron significativamente mayores comparados con los posteriores (promedio 3.15; DE 1.34). Se concluyó que hay diferencia significativa entre las puntajes iniciales y posteriores al tratamiento con Bezafibrato (p= 0.0). Tabla 3.

	INICIAL	POSTERIOR	VALOR p
FA (DE)	340.1 (179.2)	257.2 (126.06)	0.04
GGT (DE)	207.4 (156.0)	138.3 (96.7)	0.05
WI-NRS (DE)	7.45 (1.19)	3.15 (1.34)	0.0

TABLA 3. Cifras de FA, GGT y score UK-PBC iniciales y 6 meses después del uso de Bezafibrato.

Se observó un promedio general de las puntuaciones de riesgo de UK-PBC, observándose un riesgo de 20.13%, 50.42% y 70.20%, a los 5, 10 y 15 años, respectivamente, antes de iniciar el tratamiento con Bezafibrato, comparándose con un riesgo de 17.28%, 42.2% y 50.7%, a los 5, 10 y 15 años, respectivamente, después de 6 meses de haber iniciado con dicho fármaco. Figura 1.

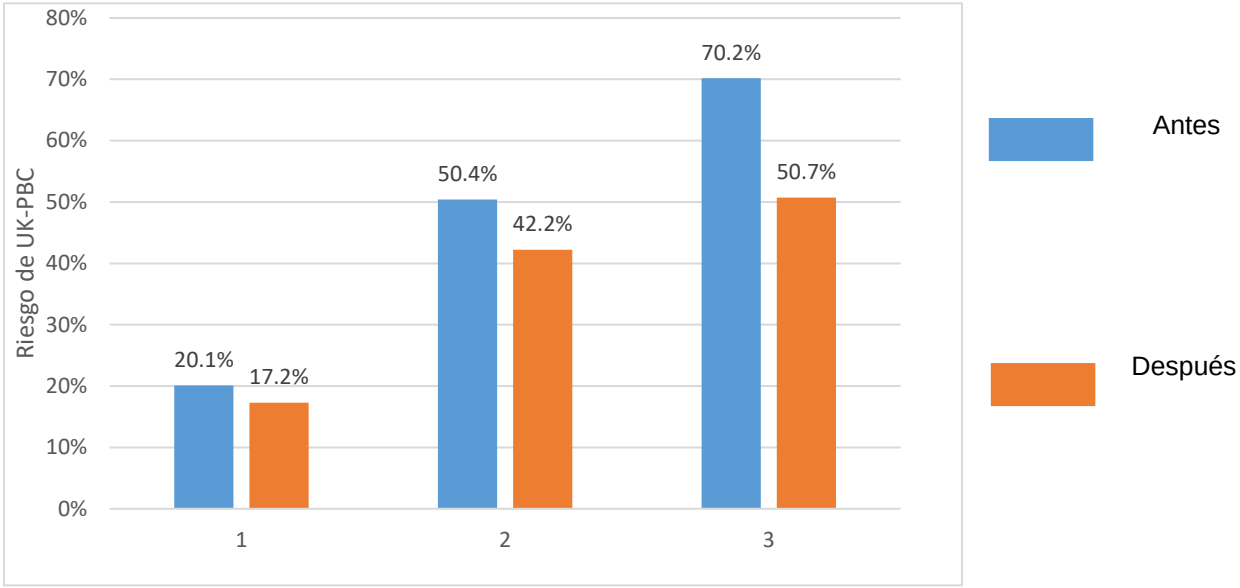

FIGURA 1. (Promedios generales de probabilidades de riesgo de trasplante de hígado y eventos de muerte relacionados con el hígado, mediante el score UK-PBC antes y después del tratamiento con Bezafibrato).

CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Tras el seguimiento de 6 meses posteriores al inicio de Bezafibrato en pacientes con CBP refractarios al tratamiento con UDCA en nuestro hospital se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa de los niveles séricos iniciales de FA, no así para la GGT, al mismo tiempo se evidencio una mejoría del prurito posterior a la adición de dicho fármaco y una posible disminución de riesgo de trasplante de hígado y eventos de muerte relacionados con el hígado a los 5, 10 y 15 años posterior a la administración de dicho fármaco, sin embargo se requiere un seguimiento a largo plazo.

CAPÍTULO 9. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.

Una limitación de nuestro estudio fue que no se contó con grupos de control y no fue aleatorizado, por lo que no se podrán verificar que los cambios aparecidos sean debidos a la efectividad del fármaco en estudio. De cara a futuros estudios sería conveniente realizar este estudio con un grupo control y aleatorizado, con lo cual aumentaría la validez y confiabilidad de la adición de este fármaco.

CAPÍTULO 10. FUENTES Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1.- Lindor, K., Bowlus, C., Boyer, J., Levy, C. and Mayo, M. *Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology. 2019; 69(1): 394-419.

2.- Guoyun, X., Dawei, D., Ning, L., Yinan, H., Fangfang, Y., Siyuan., T., *et al*. *Efficacy and safety of fenofibrate add-on therapy in patients with primary biliary colangitis refractory to ursodeoxycholic acid: A retrospective study and updated meta-analysis*. Front Pharmacol. 2022; 13 (948362):1-12.

3.- Kurihara T, Maeda A, Shigemoto M, Yamashita K, and Hashimoto E. *Investigation into the efficacy of bezafibrate against primary biliary cirrhosis, with histological references from cases receiving long-term monotherapy.* Am J Gastroenterol. 2002; 97(1): 212–214.

4.- Reig A., Sesé P. and Parés A. *Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response*. Am J Gastroenterol. 2018; 113(1):49-55.

5.- De Vries E., Bolier R., Goet J., Parés A., Verbeek J., De Vree M., Netherlands Association for the Study of the Liver-Cholestasis Working Group, *et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial.* Gastroenterology. 2021; 160(3):734-743.e6.

6.- Takeuchi, Y., Ikeda, F., Fujioka, S., Takaki, T., Osawa, T., Yasunaka, T., et al. *Additive improvement induced by bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis showing refractory response to ursodeoxycholic acid.* J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26(9): 1395-1401.

7.- Singal AK., Guturu P., Hmoud B., Kuo YF., Salameh H. and Wiesner RH. *Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease.* Transplantation. 2013; 95(5):755-760.

8.- Parés A., Caballería L. and Rodés J. *Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid.* Gastroenterology. 2006; 130(3):715-720.

9.- Hirschfield GM., Dyson JK., Alexander GJM., Chapman MH., Collier J., Hübscher S., *et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines.* Gut. 2018; 67(9):1568-1594.

10.- Dickson ER., Grambsch PM., Fleming TR., Fisher LD and Langworthy, A. *Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making.* Hepatology. 1989; 10(1):1-7.

11.- Carbone M., Sharp SJ., Flack S., Paximadas D., Spiess K., Adgey C., *et al*. *UK-PBC Consortium. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis.* Hepatology. 2016; 63(3):930-950.

12.- Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [versión 23.7 en línea]. <https://dle.rae.es> [04 de marzo 2024].

13.- Prieto Valtueña JM. y Yuste Ara, JR. *Balcells. La clínica y el laboratorio: Interpretación de análisis y pruebas funcionales. Exploración de los síndromes. Cuadro biológico de las enfermedades*. 23ª. edición. España: Elsevier; 2019

14.- Feldman M., Friedman L., Brandt, L, *et al. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 11ª. edición. España: Elsevier; 2022.

CAPÍTULO 11. ANEXOS.

11.1 Hoja de recolección de datos.

NOMBRE	NSS	EDAD	FA INICIAL	GGT INICIAL	FA POSTERIOR	GGT POSTERIOR	WI-NRS	UK-PBC Risk	5 años	10 años	15 años

11.2 Consentimiento informado.

Ciudad de México, a ____de___de 20__

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la Investigación: “Respuesta clínica a Bezafibrato en pacientes con Colangitis Biliar Primaria refractarios al tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico”.

Número Registro RPI: 165.2023.

Nombre del Investigador Principal: Brenda Govea Mendoza.

Nombre de la persona que participará en la Investigación: _____

A través de este documento que forma parte del proceso para la obtención del consentimiento informado, me gustaría invitarlo a participar en la investigación titulada: “Respuesta clínica a Bezafibrato en pacientes con Colangitis Biliar Primaria refractarios al tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico”. Antes de decidir, necesita entender por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá su participación. Por favor tómese el tiempo que usted necesite, para leer la siguiente información cuidadosamente y pregunte cualquier cosa que no comprenda. Si usted lo desea puede consultar con personas de su confianza (Familiar y/o Médico tratante) sobre la presente investigación.

1. ¿Dónde se llevará a cabo esta investigación?

Esta investigación se llevará a cabo en las instalaciones del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ubicado en Av. Universidad 1321 Col. Florida. Alcaldía Álvaro Obregón. CP. 01030; específicamente en el__Servicio de Gastroenterología.

2. ¿Cuál es el objetivo de esta investigación?

Esta investigación tiene como objetivo evaluar la respuesta clínica a Bezafibrato en los pacientes con Colangitis Biliar Primaria refractarios a tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico.

3. ¿Por qué es importante esta investigación?

Para verificar que las pruebas de función hepática mejoran en los pacientes con Colangitis Biliar Primaria tratados con Bezafibrato refractarios al tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico y así poder tener un tratamiento efectivo de segunda línea.

4. ¿Por qué he sido invitado a participar en esta investigación?

Ha sido invitado a formar parte de esta investigación, porque cumplo con las características enlistadas a continuación (criterios de inclusión):

Los participantes son incluidos si son:

1. Pacientes derechohabientes del ISSSTE
2. Evaluados durante el periodo de Noviembre 2022-Diciembre 2023.
3. Sexo: hombres y mujeres

4. Edad: mayores de 18 años.
5. Con diagnóstico de Colangitis Biliar Primaria determinado por evaluación clínica, bioquímica, serológica +/- biopsia hepática.
6. Que no cumplan con respuesta bioquímica completa en un lapso de 12 meses de tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico a dosis de 13-15 mg kg dia.

5. ¿Estoy obligado a participar?

Su participación es **voluntaria, anónima** y **confidencial**; no tiene que participar forzosamente. No habrá impacto negativo alguno si decide no participar en la investigación, y **no demeritará de ninguna manera la calidad de la atención** que reciba en el ISSSTE en término de sus derechos como paciente.

6. ¿En qué consistirá mi participación y cuánto durará?

- En administrarse Bezafibrato 200 mg vía oral cada 12 horas por 12 meses.
- Toma de laboratorios posterior a los 6 y 12 meses del inicio del tratamiento
- Acudir a consulta externa de Gastroenterología

Si está de acuerdo en participar, le pediremos que escriba su nombre y firme el formato de **Consentimiento Informado** y firme al final de este.

7. ¿Cuáles son los posibles beneficios de formar parte de esta investigación?

Comprobar la eficacia del Bezafibrato en pacientes que no han respondido en un lapso de 12 meses al tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico a dosis óptimas.

8. ¿Existe alguna alternativa que pueda proporcionarme mayor beneficio de lo que me propone esta Investigación?

Es un estudio prospectivo, en donde el objetivo es comprobar la eficacia de un único fármaco (Bezafibrato).

9. ¿Cuáles son los posibles riesgos de formar parte de esta investigación?

Manifestar ciertas reacciones adversas como las siguientes:

>10%:

Hepático: aumento de la aspartato aminotransferasa sérica

Neuromuscular y esquelético: aumento de la creatina fosfoquinasa en la muestra de sangre.

1% a 10%:

Dermatológicos: Eczema (1%), prurito (3%)

Gastrointestinales: Disminución del apetito, diarrea, dispepsia (3%), flatulencia (5%), gastritis (6%)

Hematológicos y oncológicos: Anemia (1%)

Hipersensibilidad: Reacción de hipersensibilidad (1%)

Sistema nervioso: Mareos (2%), dolor de cabeza, insomnio (1%), migraña (1%), dolor (1%)

Respiratorio: Bronquitis, faringitis.

<1%:

Dermatológicos: alopecia, eritema multiforme, fotosensibilidad cutánea, erupción cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.

Gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, colelitiasis, colestasis, estreñimiento, náuseas

Genitourinario: disfunción eréctil.

Hematológicos y oncológicos: disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia inmunitaria, pancitopenia, trombocitopenia.

Hepático: pruebas de función hepática anormales (incluyendo disminución de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica y aumento de las transaminasas séricas), disminución de la gamma-glutamil transferasa, aumento de la gamma-glutamil transferasa.

Sistema nervioso: depresión, miastenia, parestesia.

Neuromuscular y esquelético: calambres musculares, mialgia, miositis.

Renales: lesión renal aguda, aumento de la creatinina sérica.

Respiratorio: enfermedad pulmonar intersticial.

*Consultado en: UptoDate (2022).

10. ¿Tendré alguna molestia durante y/o después de mi participación?

Si no manifiesta ninguna reacción adversa de las antes mencionada, es muy poco probable.

11. ¿Recibiré alguna compensación por mi participación?

Evaluar su bioquímica hepática posterior al tratamiento de Bezafibrato y comprobar la efectividad de dicho fármaco y estipularlo en la literatura médica.

12. ¿Tendrá algún costo para mi participar en esta Investigación?

Se le informa que los gastos relacionados con esta investigación que se originen a partir del momento en que voluntariamente acepta participar en la misma, no serán pagados por Usted. En el caso de que existan gastos adicionales originados por el desarrollo de esta investigación, serán cubiertos por el presupuesto de esta.

13. Una vez que acepte participar ¿Es posible retirarme de la Investigación?

Se le informa que usted tiene el derecho, en cualquier momento y sin necesidad de dar explicación de dejar de participar en la presente investigación, sin que esto disminuya la atención y calidad o se creen prejuicios para continuar con sus tratamientos y la atención que como paciente le otorga el ISSSTE. Únicamente avisando a alguno de los investigadores su decisión.

14. ¿En qué casos se me puede suspender de la Investigación? (Explicar los criterios de eliminación)

1. Falta de adherencia al tratamiento con Bezafibrato.

2. Inasistencias a la toma de laboratorios de control y/o a la consulta externa.

3.- Pacientes que presentaron efectos adversos.

15. ¿Qué sucede cuando la Investigación termina?

Los resultados, de manera anónima, podrán ser publicados en revistas de investigación científica o podrán ser presentados en congresos.

Es posible que sus resultados bioquímicos (muestras, datos no personales, información médica o genética) pueden ser usadas para otros proyectos de

investigación relacionados, previa revisión y aprobación por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación.

16. ¿A quién puedo dirigirme si tengo alguna complicación, preocupación o problema relacionado con la Investigación?

Cualquier duda, preocupación o queja acerca de algún aspecto de la investigación o de la forma en que he sido tratado durante el transcurso de esta, por favor contacte a los investigadores principales:

1.- Dra. Brenda Govea Mendoza – Residente de primer año de Gastroenterología -Investigador responsable.

2.- Dra. Erika Guadalupe Salgado Parra - Profesora titular del curso de Gastroenterología- Investigador asociado 1.

3.- Dr. Oscar Contreras Rivas –Jefe de servicio de Gastroenterología y profesor adjunto del curso - Investigador asociado 2.

Aclaraciones:

a) Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, que son independientes al grupo de investigadores, para proteger sus intereses.

b) Su decisión de participar en la presente Investigación es **completamente voluntaria**.

c) En el transcurso de la Investigación, usted podrá solicitar información actualizada sobre la misma, al investigador responsable.

d) La información obtenida en esta investigación, utilizada para la identificación de cada participante será mantenida con estricta confidencialidad, conforme la normatividad vigente.

e) Se le garantiza que usted recibirá respuesta a cualquier pregunta, duda o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios u otros asuntos relacionados con la presente investigación.

f) En caso de que sea usted padre/tutor, o representante legal de un menor de edad o de una persona incapaz de tomar la decisión o firmar este documento, sírvase firmar la presente Carta de Consentimiento Informado dando su autorización.

g) En el caso de que el participante en la investigación se trate de un menor a partir de los 6 años, por favor de lectura al Asentimiento Informado anexo a este documento, para que el menor lo comprenda y autorice.

h) Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado.

i) Se le comunica que esta Carta de Consentimiento Informado se elabora y firma en dos ejemplares originales, se le entregará un original y el otro lo conservará el investigador principal.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ , manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad participar en esta investigación titulada "Respuesta clínica a Bezafibrato en pacientes con Colangitis Biliar Primaria refractarios al tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico".

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación, así como de los riesgos a los que estaré expuesto ya que dicho procedimiento es considerado de mínimo riesgo.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción, por parte de la Dra. Brenda Govea Mendoza_

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE PADRE/TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL (según aplique, se requiere identificación)	**NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL**

TESTIGOS

NOMBRE Y FIRMA	**NOMBRE Y FIRMA**
PARENTESCO	PARENTESCO
DOMICILIO	DOMICILIO

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Consentimiento Informado, serán protegidos conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y demás normatividad aplicable en la materia.