



Colangitis biliar primaria

Alberto Llorente-Ramón,* Jonathan Hernaldo Moreira-Alcívar,* Diego Armando Barraza-Ortiz,* Gustavo Adolfo Ramos-Aguilar,* Scherezada María Isabel Mejía-Loza*

RESUMEN

La colangitis biliar primaria es una enfermedad hepática colestásica autoinmune inflamatoria crónica y progresiva que se caracteriza por la destrucción de pequeños conductos biliares intrahepáticos. Se considera una enfermedad rara que predomina en mujeres con prevalencia de 19 a 402 por millón de personas. Se caracteriza clínicamente por fatiga, dolor en cuadrante superior derecho, ictericia, prurito, y bioquímicamente con elevación de fosfatasa alcalina (FA) al menos > 1.5 veces límite superior normal, y la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AAM) positivos a títulos de 1:40 o más, la biopsia hepática es necesaria en caso de alta sospecha y AAM negativos o en caso de sospecha de síndrome de sobreposición (HAI/CBP). El diagnóstico y tratamiento temprano puede mejorar de forma significativa la evolución de la enfermedad, retrasando la cirrosis hepática y sus complicaciones e impactando en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Cirrosis biliar primaria, cirrosis, colestasis.

ABSTRACT

Primary biliary cholangitis is a chronic and progressive inflammatory autoimmune cholestatic liver disease characterized by the destruction of small intrahepatic bile ducts. It is considered a rare disease that predominates in women with a prevalence of 19 to 402 per million people. It is clinically characterized by fatigue, right upper quadrant pain, jaundice, pruritus, and biochemically with alkaline phosphatase (ALP) elevation at least > 1.5 times normal upper limit and the presence of mitochondrial antibody (AMA) positive at titers of 1:40 or more, liver biopsy is necessary in case of high suspicion and negative AMA or in case of suspected overlap syndrome (HAI/CBP). Early diagnosis and treatment of this disease can significantly improve the course of the disease by delaying liver cirrhosis and its complications and impacting patients' quality of life.

Key words: Primary biliary cirrhosis, cirrhosis, cholestasis.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis biliar primaria, en la actualidad conocida como colangitis biliar primaria (CBP), cambió su nomenclatura desde 2015, debido a que el término cirrosis sólo hace referencia al estadio final de la enfermedad.¹ Es una enfermedad hepática colestásica rara, autoinmune y progresiva, que afecta de manera predominante a mujeres; se caracteriza por colestasis, actividad serológica a anticuerpos antimitocondriales (AAM), actividad específica de anticuerpos antinucleares (AAN) y se acompaña de evidencia histológica de colangitis no supurativa crónica, granulomatosa y linfocítica

de conductos biliares pequeños.² Al ser una enfermedad crónica y progresiva puede conducir a cirrosis hepática y sus complicaciones asociadas. El objetivo del tratamiento es retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar los síntomas asociados que impactan en la calidad de vida de los pacientes.

La introducción del ácido ursodesoxicólico (AUDC) como tratamiento de primera línea ha modificado de forma importante el curso de la enfermedad; sin embargo, se ha reportado que hasta el 40% de pacientes tratados con AUDC tienen una respuesta bioquímica parcial o nula, y de 3 a 5% son intolerantes al medicamento por efectos adversos.³ Antes de la llegada del AUDC, el trasplante hepático era la única opción de tratamiento, por lo tanto, la CBP era la principal causa de trasplante hepático en los años 80. En la actualidad, la CBP es la sexta causa de trasplante hepático en el mundo.⁴

* Servicio de Gastroenterología, Hospital Juárez de México.

Recibido: 18/06/2019. Aceptado para publicación: 30/09/2019.



FISIOPATOLOGÍA

La patogenia de la CBP es compleja y multifacética, y sigue sin estar entendida por completo. Se piensa que la CBP es el resultado de una respuesta autoinmune aberrante a factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles.⁵ Los desencadenantes ambientales que se han asociado son: desechos tóxicos, tabaquismo, consumo de productos químicos domésticos y agentes infecciosos. Se infiere un factor de riesgo genético dado que el riesgo de un individuo con antecedente familiar se eleva 100 veces más que en la población general.⁶ La CBP parece desencadenarse por una respuesta inmunitaria, a uno o más aloantígenos o autoantígenos, que determina una destrucción progresiva de los conductos biliares, colestasis crónica y, al final, cirrosis biliar.⁷ Al realizar análisis de inmunohistoquímica, para caracterizar el tipo de infiltrado celular que rodea a los conductos biliares, se observan linfocitos T CD4 y CD8, de tal forma que la destrucción de los conductos biliares es inducida por la citotoxicidad de las células T; los linfocitos B son relativamente escasos en la reacción inflamatoria, se han encontrado moléculas de adhesión intracelular 1 MAIC-1 en los colangiocitos de pacientes con CBP que sirven como marcaje para facilitar el daño celular de los linfocitos.⁸ Existen puntos cardinales en la patogenia de la enfermedad:

- A. Producción de AAM específicos para el complejo piruvato deshidrogenasa E2 (PDC-E2) a través de interacciones de células T y B, la activación de la célula B es promovida por moléculas como CD40.
- B. Activación de macrófagos y otras células inmunes que inducen a la producción de interleucinas 23, 12, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa a través de la vía de señalización Janus cinasa (JAK) y factor nuclear de cadena ligera kappa (NFκB). Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) funcionan como un contrarregulador que puede detener la producción de interleucinas activadas mediante la vía JAK-NFκB.
- C. Una vez activadas las células T citotóxicas, TH 1 y TH 17 por las interleucinas producidas por la vía JAK-NFκB, producen interleucinas que promueven apoptosis y senescencia de los colangiocitos.
- D. Las enzimas como colesterol 7 alfa hidroxilasa A1 y 2 (CYP7A1 y 2) convierten el colesterol en ácidos biliares, esta sobreproducción de ácidos biliares congestiona y satura la secreción de bicarbonato y el intercambio aniónico de la célula epitelial biliar y, por lo tanto, los efectos tóxicos de los ácidos biliares

hacen vulnerable a esta célula, condicionando apoptosis y senescencia del colangiocito.

- E-F. Las células apoptóticas y senescentes secretan mediadores que activan a las células estrelladas hepáticas perpetuando la inflamación, fibrosis y mayor estasis biliar (Figura 1).^{9,10}

EPIDEMIOLOGÍA

La CBP está presente en todo el mundo, afecta de manera predominante a mujeres con una razón 9:1, entre los 30 y 60 años de edad, aunque también se han reportado casos en jóvenes de hasta 15 años. La CBP se considera una enfermedad rara; sin embargo, en la época actual la CBP parece ser una enfermedad más frecuente de lo que se pensaba, probablemente debido al mayor conocimiento de la enfermedad y a la detección más temprana en pacientes.

La prevalencia de la CBP varía de acuerdo al país estudiado; va desde 19 casos por millón en Israel hasta 402 casos por millón de habitantes en los Estados Unidos, con incidencia documentada por género de 654 mujeres y 121 hombres por millón de habitantes. La estimación de la incidencia mundial anual de CBP oscila entre 0.7 y 49 casos por millón de habitantes.¹¹ En México no existen datos epidemiológicos precisos que establezcan prevalencia e incidencia de CBP.

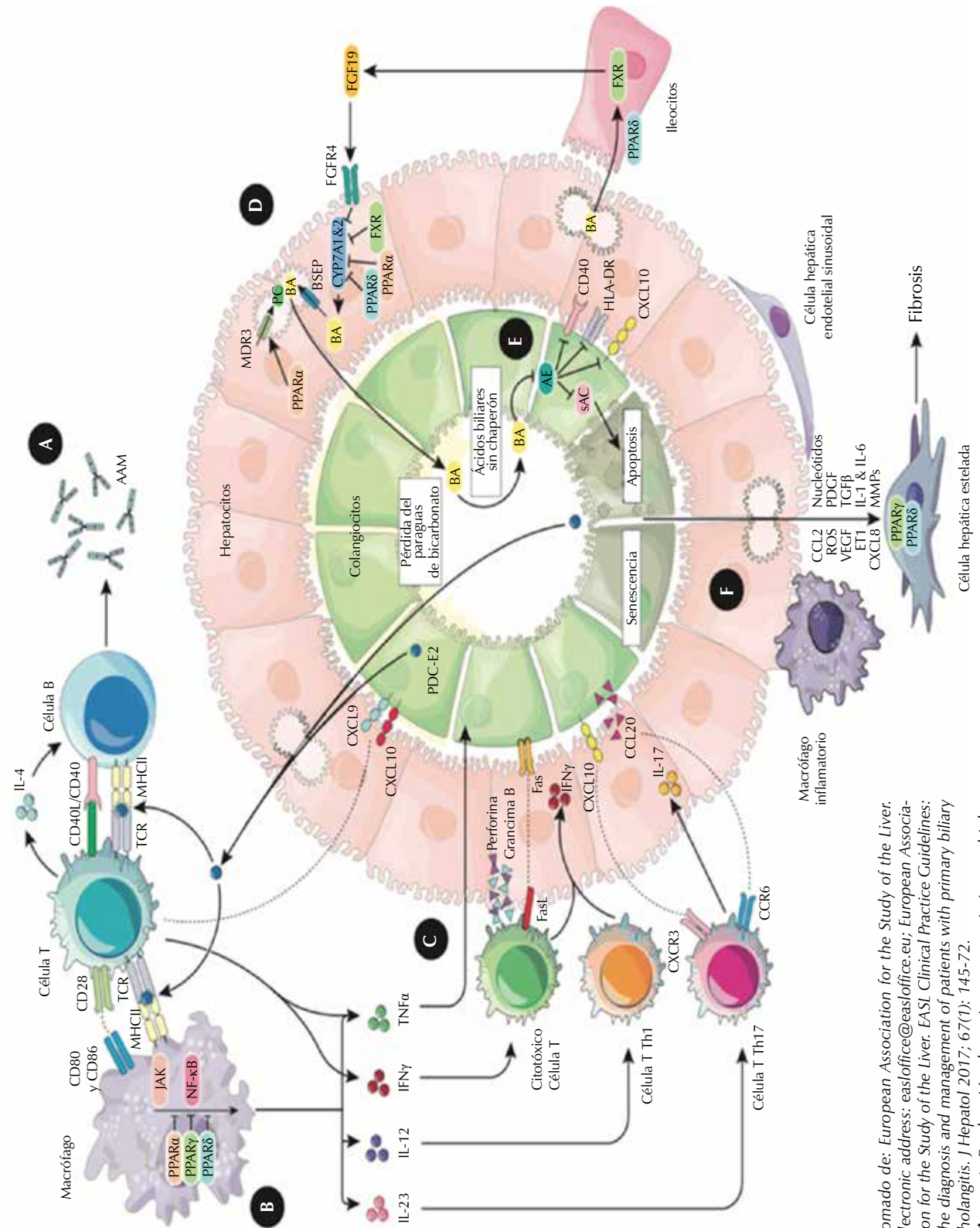
CUADRO CLÍNICO

La CBP puede ser sintomática o asintomática hasta en 60% de los pacientes. Se puede diagnosticar como hallazgo en pruebas de laboratorio realizadas por otro motivo en las que se observa elevaciones de FA con AAM positivos; algunos pacientes asintomáticos con AAM positivos y pruebas bioquímicas normales presentan datos compatibles con CBP en la biopsia hepática.¹²

La enfermedad sintomática se caracteriza por fatiga, prurito, enfermedad ósea, entre otros (Tabla 1).

La fatiga crónica es uno de los síntomas más comunes en la CBP y está asociado con pobre calidad de vida y disminución en la supervivencia global.¹³ La fatiga severa que causa un deterioro significativo ocurre en hasta 85% de los pacientes; empero, no se ha encontrado una relación entre la severidad de la enfermedad hepática y la fatiga.

El prurito es un síntoma común en las enfermedades hepáticas colestásicas y no es exclusiva de la CBP. Puede ocurrir al inicio o al final de la enfermedad y ser intermitente, por lo general los síntomas empeoran por la noche. El tratamiento de primera línea es el AUDC; no obstante, éste suele ser insuficiente, por lo que el manejo conjunto con colestiramina supone un beneficio mayor en el alivio



Tomado de: European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67(1): 145-72.
Figura 1: Producción de anticuerpos antimitocondriales de la colangitis biliar primaria.

**Tabla 1:** Frecuencia de síntomas y signos de colangitis biliar primaria.

Síntoma o signo de colangitis biliar primaria	%
Fatiga	21-85
Prurito	19-55
Hiperpigmentación	25
Hepatomegalia	25
Esplenomegalia	15
Xantelasma	10
Ictericia	3-10
Dolor hipocondrio derecho	8
Ninguno	25-61

Tomado de: Enfermedades digestivas y hepáticas Sleisenger y Fordtran 10ma edición capítulo 91 cirrosis biliar primaria 1512-1523.

de los síntomas. Sin embargo, el prurito puede volverse refractario en algunos pacientes y requerir trasplante hepático como única medida curativa.¹⁴

La osteopenia se asocia con índice de masa corporal bajo, desnutrición y sarcopenia, debido a la mala absorción de vitaminas liposolubles; la incidencia de osteoporosis en CBP se ha reportado desde 20 a 44% con porcentajes más altos en enfermedad avanzada y riesgo de fracturas óseas de 10 a 20%.¹⁵

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Más de la mitad de los pacientes con CBP tienen al menos una enfermedad autoinmune concomitante. La asociación más fuerte es con el síndrome de Sjögren, un trastorno autoinmune crónico de las glándulas exocrinas con una prevalencia reportada de hasta 70%,¹⁶ la enfermedad tiroidea, artritis reumatoide y esclerosis sistémica son otras de las enfermedades autoinmunes asociadas a CBP. Además, se han relacionado algunas neoplasias malignas como cáncer de mama y hepatocarcinoma con riesgo 19 veces mayor que en la población general¹⁷ (Tabla 2).

DIAGNÓSTICO

La CBP suele ser diagnosticada en etapas avanzadas. En la actualidad, gracias a la sospecha clínica y a la combinación de pruebas bioquímicas que indican colestasis y marcadores serológicos específicos como los AAM, con una sensibilidad y especificidad > 95%, es cada vez más frecuente el diagnóstico temprano.¹⁸

PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

La CBP se presenta con elevación de FA al menos > 1.5 veces el límite superior normal, asociada a elevación de gamma-glutamilo transpeptidasa (GGT), en etapas avanzadas puede encontrarse elevación de bilirrubinas de patrón de directo. La elevación de las enzimas hepáticas con patrón colestásico es muy sugerente de la enfermedad, habiendo descartado otras causas de colestasis.

ANTICUERPOS

Esta enfermedad se caracteriza serológicamente por autoanticuerpos específicos para antígenos mitocondriales, nucleares y centroméricos, algunos de los cuales son exclusivos de CBP. Están presentes en > 95% de los AAM y > 30% de los AAN. Estos anticuerpos son de gran utilidad para el diagnóstico y han disminuido la necesidad de biopsia hepática. Títulos positivos mayores 1:40 para cualquier autoanticuerpo vinculado a CBP se considera positivo.¹⁹

No hay evidencia que sugiera que la concentración de AAM por encima del umbral diagnóstico tenga algún significado pronóstico.

No se recomienda repetir la medición de estos anticuerpos una vez que se establece el diagnóstico, ya que gracias al tratamiento farmacológico los niveles pueden disminuir y crear una confusión innecesaria. Existe evidencia que sugiere que el AAN ligado a CBP, en particular el anticuerpo anti-gp 210/anti-borde nuclear, puede asociarse con una enfermedad de progresión más rápida

Tabla 2: Frecuencia de enfermedades asociadas a colangitis biliar primaria.

Enfermedad asociada a colangitis biliar primaria	%
Síndrome de Sjögren	72-100
Acidosis tubular renal	50-60
Artritis	4-42
Colelitiasis	33
Tiroiditis autoinmune	15-20
Esclerosis sistémica	15-19
Enfermedades cutáneas	11
Enfermedad celíaca	1-7
Hepatocarcinoma	1-3

Tomado de: Enfermedades digestivas y hepáticas Sleisenger y Fordtran 10a edición capítulo 91 cirrosis biliar primaria 1512-1523.

y poca respuesta al tratamiento farmacológico con ácido ursodesoxicólico.²⁰

INMUNOGLOBULINAS

En la CBP se observa una elevación policlonal de inmunoglobulina M (IgM), se ha demostrado elevaciones de IgM > 2.4 veces límite superior normal (LSN), y para IgG > 1.1 veces límite superior normal. La elevación de la IgG sérica puede ser característica de la presencia adicional de hepatitis autoinmune (HAI).

IMÁGENES

Estos estudios van orientados en gran medida a excluir los diagnósticos alternativos, en particular la enfermedad de vía biliar o infiltrante, de modo que para la gran mayoría es suficiente un ultrasonido. Los cálculos biliares son un hallazgo frecuente en pacientes con CBP y suelen ser clínicamente silenciosos. La sobreinterpretación de la presencia de cálculos biliares en pacientes con CBP puede retardar el diagnóstico.

La colangiopancreatografía por resonancia magnética nuclear (CPRM) suele ser normal en pacientes con CBP. Este estudio es de utilidad para excluir colangitis esclerosante primaria.

En enfermedad hepática avanzada, las imágenes son de utilidad para detectar las complicaciones de la cirrosis.²¹

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA CBP

Los hallazgos histológicos deben correlacionarse con las características clínicas e inmunológicas. El estudio

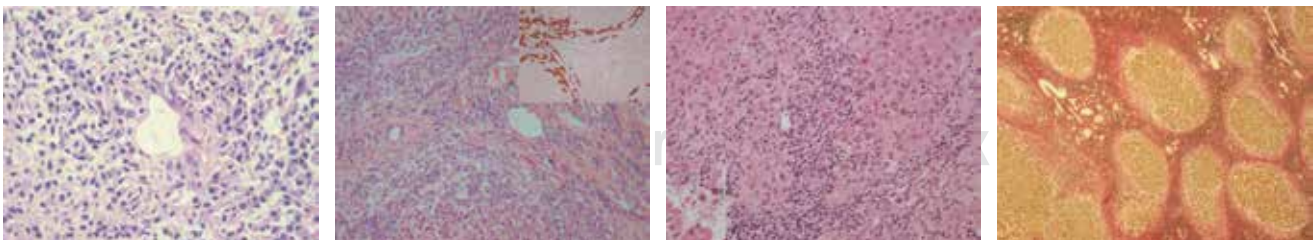
histológico resulta desafiante en la CBP, ya que esta enfermedad se presenta en parches en el hígado, y en la etapa temprana de la enfermedad los rasgos característicos pueden estar ausentes.²²

Es necesario un tamaño adecuado de la biopsia hepática, con el fin de valorar una cantidad representativa de parénquima y de tractos portales, la observación de más de 11 tractos portales representa una buena muestra. Las características histológicas incluyen colangitis linfocítica granulomatosa destructiva que afecta a los conductos biliares interlobulares y septales, pérdida progresiva del conducto biliar, colestasis crónica, fibrosis y cirrosis. Otras características que se observan incluyen la actividad de la interfaz linfocítica, necroinflamación del parénquima e hiperplasia nodular regenerativa.

La biopsia hepática está indicada ante la duda diagnóstica y/o la presencia de características de sobreposición. Con el fin de conocer el estadio histológico, identificar la presencia de ductopenia (> 50% de pérdida de la vía biliar) y valorar la gravedad de la actividad de la interfaz linfocítica; estos últimos son predictores significativos para estimar la progresión de la fibrosis (Figura 2).²³

RECOMENDACIONES PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO

Para el abordaje diagnóstico se recomienda que cualquier paciente con bioquímica hepática colestásica (FA y GGT elevados sin una causa alternativa) deba someterse a una prueba de autoanticuerpos contra la reactividad AAM y AAN. Niveles de AAM > 1:40 o elevación de AAN específica de CBP son suficientes para establecer la diagnosis. Ante un diagnóstico claro de CBP, no está indicada la biopsia hepática, ya que puede confundir el



Tomado de: European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67(1): 145-72.

Figura 2: Las características histológicas relevantes de la CBP, incluyen: **A)** Colangitis linfocítica: lesión del conducto florido que muestra un infiltrado inflamatorio periductal denso asociado con la interrupción del epitelio del conducto biliar. **B)** Pérdida del conducto biliar y reacción ductal: un tracto portal expandido contiene ramas arteriales sin los conductos biliares que lo acompañan. **C)** Reacción ductal marginal asociada con la fibrosis suelta (actividad de la interfaz biliar).



diagnóstico. Además, el rendimiento en la enfermedad temprana disminuye a menos de 50%.²⁴

HISTORIA NATURAL DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Es una enfermedad crónica, progresión lenta con curso clínico variable. Hoy en día, cada vez es más frecuente el diagnóstico en pacientes asintomáticos. Al diagnóstico casi 90% de los pacientes no tienen fibrosis.

En estudios de seguimiento a 10 años, 50% de los pacientes asintomáticos presentan algún síntoma durante este periodo, como ictericia y ascitis, que son consideradas características de enfermedad hepática avanzada.

La CBP no es una enfermedad benigna, los síntomas afectan la calidad de vida y deben evaluarse de manera constante. El síntoma temprano característico de la enfermedad sintomática es el prurito, el cual debe de ser buscado.²⁵

SISTEMAS DE PUNTUACIÓN PRONÓSTICA

Debido a que la CBP principalmente es una enfermedad colestásica, se considera la coagulopatía y/o la ictericia como indicativos de una enfermedad avanzada y generalmente irreversible. Ni la fatiga ni el prurito se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, de hecho el prurito con frecuencia disminuye a medida que avanza la enfermedad.

Se ha estimado que la supervivencia una vez que la bilirrubina alcanza 3.4 mg/dL es de cuatro años, y cuando alcanza niveles de 10.2 mg/dL la supervivencia media es de sólo dos años, por lo que debe considerarse el trasplante hepático una vez que el paciente tiene un nivel de bilirrubina > 5.0 mg/dL.

Las escalas diseñadas para el análisis de supervivencia están basadas en la respuesta bioquímica a un año de tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Otros factores pronósticos identificados son la edad de presentación menor de 45 años y el género masculino.

La escala pronóstica de Mayo, los criterios de París II, el Modelo para Enfermedades Hepáticas en Etapa Terminal (MELD) o el Modelo del Reino Unido para Enfermedades Hepáticas en Etapa Terminal (UKELD) son útiles cuando la enfermedad está avanzada. Mientras que la estadificación basada en la respuesta de FA al tratamiento y la progresión histológica (criterios de Toronto) y los criterios de Rotterdam están enfocados a la función hepática.

Se define como respuesta al tratamiento la disminución de la FA a más del 40% de los valores de referencia o valores

normales después de un año de tratamiento (criterios de Barcelona). Los pacientes que mostraron FA < 3 LSN, aspartato aminotransferasa (AST) < 2 LSN y bilirrubina \leq 1.7 mg/dL después de un año de AUDC presentaron supervivencia libre de trasplante a 10 años de 90% (criterios de París I).

Se han desarrollado nuevas herramientas de estadificación gracias al seguimiento de grandes cohortes, y esto ha llevado a dos importantes puntajes: Global PBC y UK-PBC.²⁶

Los pacientes con enfermedad no sensible a AUDC, fibrosis o cirrosis, datos de hipertensión portal o síntomas complejos requieren de atención y seguimiento en unidad especializada. Los pacientes que responden al tratamiento con AUDC, no cirróticos y sin síntomas de difícil manejo su seguimiento se puede llevar en atención primaria.²⁷

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Múltiples estudios han validado la eficacia del ácido ursodesoxicólico, este ácido constituye normalmente 4% de los ácidos biliares, con el tratamiento se convierte en el ácido biliar predominante. Las guías europeas, británicas y americanas recomiendan su uso como fármaco de primera línea. A dosis de 13 a 15 mg/kg/día, el cual puede ser administrado como dosis única o fraccionada si no es bien tolerado. Los pacientes que tienen respuesta bioquímica con el AUDC tienen una progresión más lenta de la enfermedad que los sujetos en el grupo de control. Por lo que se recomienda que si el tratamiento se tolera se debe mantener de por vida.

Los efectos secundarios identificados son mínimos: aumento de peso de > 3 kg en los primeros 12 meses, alopecia, rara vez diarrea y flatulencia. No se ha asociado con efectos teratogénicos, por lo que su uso es seguro antes y durante el primer trimestre del embarazo.

El ácido obeticólico (AOC) es un análogo semisintético del ácido biliar hidrófobo que es altamente selectivo para el receptor farnesoide X (RXR), este es un sensor de transcripción central de la cascada metabólica de los ácidos biliares, y se expresa en el hígado y en los enterocitos. La señalización RXR regula de forma directa los genes involucrados en la síntesis, secreción, transporte, absorción y desintoxicación de ácidos biliares y las vías inflamatorias, metabólicas y fibróticas del hígado.

El tratamiento con AOC, no ha demostrado aún beneficio en la supervivencia o superioridad al tratamiento de primera línea, para ese propósito está en curso un ensayo aleatorio a largo plazo.

AOC se ajusta a la dosis de 5 mg por semana inicialmente, con una dosis máxima de 10 mg dos veces por

semana en la enfermedad hepática clase B o C según Child Pugh, otros estudios recomiendan AOC a dosis inicial 5 mg/día e incrementar a 10 mg/día por seis meses si se tolera o en combinación con AUCD en pacientes que no han respondido de manera adecuada a AUCD, o como monoterapia para aquéllos que no pueden tolerar AUCD. Se debe continuar si hay evidencia de beneficio clínico a un año de tratamiento.²⁸

MANEJO DE SÍNTOMAS ASOCIADOS

Los síntomas asociados tienen un impacto significativo en la calidad de vida, no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y no mejoran con la terapia AUCD. Es importante su detección mediante preguntas específicas, seguida de una cuantificación formal de su impacto, para lo cual son útiles las escalas como PBC-40, que evalúa el prurito y la fatiga como medida de calidad de vida.

Aproximadamente 80% de los pacientes experimenta prurito, el cual puede mejorar a medida que empeora la enfermedad hepática en la variante ductopénica de la CBP, es característica la intensidad del prurito y la dificultad de su manejo. Los síntomas deben evaluarse de forma continua y valorar la respuesta a la terapia.

La colestiramina es una resina no absorbible que puede ayudar a aliviar este síntoma, debe administrarse de dos a cuatro horas antes o después de otros medicamentos, en particular AUCD, ya que interfieren con la absorción intestinal. El efecto secundario descrito más relevante es el estreñimiento.

Los ensayos prospectivos aleatorizados controlados con placebo han demostrado que la rifampicina es eficaz como agente de segunda línea en el tratamiento del prurito colestásico, sus efectos secundarios potenciales son la hepatotoxicidad y la hemólisis. Por lo que se requieren análisis de sangre periódicos. Se deben considerar los beneficios y los riesgos de resistencia a los antimicrobianos.

Los antagonistas de los opiáceos naltrexona oral y naloxona parenteral, se usan cada vez más como tratamiento de tercera línea. La tolerabilidad a largo plazo puede ser un problema, ya que muchos pacientes tienen reacciones continuas parecidas a la abstinencia de opiáceos o reducción del umbral de dolor.

Los antihistamínicos tienen un efecto antipruriginoso inespecífico que puede deberse a sus propiedades sedantes, no se recomiendan como terapia específica.

El prurito colestático que no responde a tratamiento y es incapacitante es indicador para trasplante hepático, siendo altamente efectivo en términos de rápida reducción de la severidad del prurito.

La fatiga no es específica de la CBP, pero se ha reportado una frecuencia de más de 50% y es una causa importante del deterioro de la calidad de vida. No existen ensayos clínicos en esta área, por lo que no hay terapia autorizada.²⁹

Es importante identificar otras enfermedades relacionadas que pueden estar contribuyendo a la fatiga, directa o indirectamente. Éstas incluyen otras afecciones autoinmunes como el hipotiroidismo o las anemias autoinmunes, afecciones y terapias asociadas a diabetes tipo 2 y la terapia antihipertensiva.

TRASPLANTE DE HÍGADO

Su indicación en el contexto de CBP ha disminuido en las últimas décadas. Éste se debe de considerar si se han producido complicaciones de la cirrosis, en función de las puntuaciones de gravedad de la enfermedad (por ejemplo, si la puntuación MELD alcanza los 15 puntos o más), si los valores de bilirrubina aumentan de forma progresiva por encima de 5.0-8.5 mmol/L (3-5 mg/dL) y en pacientes seleccionados con prurito intratable refractario al tratamiento médico.

El resultado del trasplante de hígado suele ser favorable, con una tasa de supervivencia de 80 a 85% a cinco años, mejor que en la mayoría de las otras indicaciones de trasplante de hígado.

El 20% de los pacientes pueden presentar recurrencia de CBP. Los AAM persisten después del trasplante hepático. El diagnóstico de CBP recurrente requiere biopsia si se sospecha porque las enzimas hepáticas pueden ser normales. Sin embargo, la CBP recurrente con poca frecuencia conduce a la pérdida del injerto y la evidencia actual no sugiere un impacto en la supervivencia del injerto o del paciente después del trasplante. Hasta la fecha, las biopsias de protocolo no se pueden recomendar después del trasplante para el diagnóstico temprano de CBP recurrente. El tratamiento con AUCD reduce las enzimas hepáticas y puede disminuir la incidencia de CBP recurrente, pero no hay pruebas suficientes para hacer una recomendación absoluta para su uso después del trasplante. En la práctica, el AUCD se considera en pacientes con sospecha de CBP recurrente y se prescribe con frecuencia.³⁰

CONCLUSIONES

La CBP se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva, la cual bioquímicamente se manifiesta con síndrome colestático crónico no obstructivo, y al ser de carácter inmunitario se acompaña de la presencia



serológica de AAM y AAN, por lo que el reconocimiento y diagnóstico temprano de la enfermedad son fundamentales en el pronóstico de la enfermedad, el tratamiento con AUDC tiene como objetivo evitar el desarrollo de cirrosis biliar y sus complicaciones, lo cual impacta en mortalidad y supervivencia libre de trasplante hepático.

REFERENCIAS

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: from "cirrhosis" to "cholangitis". *Hepatology* 2015; 62: 1620-22.
2. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Pares A, Floreani A, Janssen HL et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016; 65: 321-9.
3. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013; 144: 560-9.
4. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994; 20: 707-13.
5. Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014; 34: 265-72.
6. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015; 386: 1565-75.
7. Borchers AT, Shimoda S, Bowls C et al. Lymphocyte recruitment and homing to the liver in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 309-22.
8. Yokomori H, Oda M, Ogi M et al. Expression of adhesion molecules on mature cholangiocytes in canal of Hering and bile ductules in wedge biopsy samples of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4382-9.
9. Cordell HJ, Han Y, Mells GF, Li Y et al. International genome-wide meta-analysis identifies new primary biliary cirrhosis risk loci and targetable pathogenic pathways. *Nat Commun* 2015; 6: 8019.
10. Chang JC, Go S, de Waart DR et al. Soluble adenylyl cyclase regulates bile salt-induced apoptosis in human cholangiocytes. *Hepatology* 2016; 64: 522-34.
11. Myers RP, Shaheen AA, Fong A et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a Canadian health region: A population-based study. *Hepatology* 2009; 50: 1884-92.
12. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308.
13. Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1235-41.
14. Bhalerao A, Mannu GS. Management of pruritus in chronic liver disease. *Dermatol Res Pract* 2015; 295891.
15. Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 82-7.
16. Liu B, Zhang FC, Zhang ZL et al. Interstitial lung disease and Sjogren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1299-306.
17. Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2012; 56: 1409-17.
18. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM et al. The British society of gastroenterology/UK-PBC primary biliary colangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018; 67: 1568-94.
19. Marzorati S, Invernizzi P, Lleo A. Making sense of autoantibodies in cholestatic liver diseases. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 33-46.
20. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 334-40.
21. Mells GF, Hirschfield GM. Making the most of new genetic risk factors: genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 408-11.
22. Khan FM, Komarla AR, Mendoza PG et al. Keratin 19 demonstration of canal of Hering loss in primary biliary cirrhosis: "minimal change PBC". *Hepatology* 2013; 57: 700-7.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145-72.
24. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015; 148: 751-61.
25. Nakanuma YZY, Portmann B. MacSween's pathology of the liver. Philadelphia: Elsevier, 2012.
26. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147: 1338-49.
27. Carbone M, Sharp SJ, Flack S et al. 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: 930-50.
28. Beuers U, Trauner M, Jansen P et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015; 62: S25-37.
29. Beyers U, Kremer AE, Bolier R et al. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014; 60: 399-407.
30. Martin P, DiMartini A, Feng S et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59: 1144-65.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Alberto Llorente Ramón
 Departamento de Gastroenterología,
 Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.
 Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,
 Col. Magdalena de las Salinas,
 Alcaldía Gustavo A Madero, CP. 07760,
 Ciudad de México, México.
 Tel. 57477560, ext. 7307.
 Correo electrónico: gastro.llorenteramon@gmail.com