

**Título: Estudio de las características de los
pacientes con Colangitis Biliar Primaria sin
respuesta a ácido ursodesoxicólico en el Área
Norte de Tenerife**

Alumnas: María Alcover Jorge

Victoria Yoliver González Cruz

Codirectores: Manuel Hernández-Guerra de Aguilar

Dalia Elena Morales Arraez

Departamento Medicina Interna, Psiquiatría y Dermatología

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias

Resumen

Introducción: La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática crónica rara de etiología autoinmune que produce la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, y posterior cirrosis. La incorporación del ácido ursodesoxicólico (AUDC) hace dos décadas ha modificado la historia natural de la CBP. Sin embargo, una proporción de los pacientes no responden a AUDC. El objetivo del presente trabajo es estudiar las características de los pacientes no respondedores a AUDC subsidiarios de terapias de rescate.

Pacientes y métodos: Se incluyeron todos los casos de CBP diagnosticados en los últimos 10 años y en seguimiento por el Servicio de Aparato digestivo. Se estudiaron variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, y relacionadas con el tratamiento, que permitieron conocer el grado de respuesta a AUDC tras un año de tratamiento, según criterios de Paris II.

Resultados: Se estudiaron un total de 81 pacientes (91.4 % mujeres, edad media de 51.3 años). El 40% asocian otras enfermedades autoinmunes, padecen algún tipo de grado de fibrosis y tienen algún factor de riesgo cardiovascular, fundamentalmente hipertensión arterial y dislipemia. Tras inicio de terapia un 25% de los pacientes son no respondedores a AUDC. Los pacientes no respondedores con respecto a los respondedores son más frecuentemente hombres, menores de 45 años, con estadio de fibrosis avanzado y sintomáticos al debut.

Conclusiones: En la mayoría de pacientes diagnosticados de CBP en nuestra área de salud el AUDC consigue el control clínico y bioquímico de la enfermedad frenando la progresión de la fibrosis. Sin embargo, en un 20% se precisan de terapias de rescate que deben ser instauradas para un mejor pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: Colangitis biliar primaria, ácido ursodesoxicólico

Abstract

Background: Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare chronic liver disease of autoimmune etiology that results in the destruction of the intrahepatic bile ducts, and subsequent cirrhosis to liver failure and death or transplantation. The incorporation of ursodeoxycholic acid (UDCA) two decades ago has modified the natural history of PBC. However, a proportion of patients do not respond to UDCA, for which we currently have rescue treatment with obetholic acid and bezafibrate. Our aim was to study the characteristics of patients not responding to UDCA.

Patients and methods: All cases of PBC diagnosed in the last 10 years were included. Epidemiological, clinical, laboratory, and treatment-related variables were studied, which allowed us to assess the degree of response to UDCA after one year of treatment according to Paris II criteria.

Results: A total of 81 patients (91.4 % female, age 51.3 years) were included. In 40% of patients had other autoimmune diseases, at least some degree of liver fibrosis, cardiovascular risk factors such as hypertension and dyslipemia. After therapy 20% of cases did not respond to UDCA. These patients were more frequently young male with advanced fibrosis and with symptoms at diagnosis.

Conclusions: The majority of PBC patients respond to UDCA therapy limiting progression to fibrosis. However, 20% of patients do not respond to first line therapy and new therapies are needed to stop progression of liver disease.

Introducción y justificación

La colangitis biliar primaria (CBP) o anteriormente llamada cirrosis biliar primaria es una enfermedad de estirpe autoinmune considerada como una enfermedad rara. En España existen un total de 9.400 pacientes diagnosticados de CBP, lo que corresponde con una prevalencia aproximada de 20.2/100.000 habitantes. El diagnóstico de nuevos casos anuales se estima en 1.027, que equivale a una incidencia de 2.2/100.00⁷. En general se observa un aumento de la incidencia que se relaciona con un diagnóstico precoz, la inclusión de síndromes de solapamientos y el uso de técnicas de diagnósticos más sensibles⁷. Esta mejora en la detección ha supuesto que en la actualidad haya una mayor prevalencia de formas asintomáticas al detectarse en estadíos precoces de la enfermedad. Aun así, se estima que existen entre un 15-20 % de población no diagnosticada de CBP.

Afecta mayoritariamente a mujeres (80-90%), de las cuales un 20 % son menores de 40 años ^{2,7}. Es la CBP^{4,11}, una enfermedad autoinmune cuya etiología se cree que combina la base genéticos, diversos factores de riesgos y desencadenantes ambientales. Tiene un curso crónico y progresivo debido a inflamación y destrucción de los conductos biliares de pequeño y mediano calibre, con fibrosis progresiva¹¹. La tasa de progresión varía según cada individuo y puede extenderse durante varias décadas siendo la fase final la cirrosis y sus complicaciones².

La enfermedad se puede diagnosticar en su forma asintomática o sintomática¹⁴. En la fase silente sólo se detecta positividad de los anticuerpos antimitocondriales (AMA)⁴. En la fase asintomática hay una alteración bioquímica con aumento de fosfatasa alcalina y leve hipertransaminasemia. La fase sintomática se caracteriza por prurito y astenia y, a medida que progresa, la ictericia. En la fase preterminal hay una ictericia notable y manifestaciones secundarias a la hipertensión portal, como ascitis y encefalopatía hepática¹¹.

En cuanto al pronóstico, las formas asintomáticas tienen un curso más lento, parecen ser menos lesivas y con mejor supervivencia^{4,14}. Sin embargo, el factor más decisivo actualmente en el pronóstico es el tratamiento, y es a partir de la introducción del ácido ursodesoxicólico (AUDC), que se modifica el curso de la enfermedad con una supervivencia comparable a la población general en los casos con buena respuesta terapéutica ^{3,4,9}. No obstante, las variables que se asocian a un mal pronóstico son la edad

del diagnóstico, la bilirrubinemia, la albuminemia, el tiempo de protrombina, la presencia de ascitis, la encefalopatía hepática y el estadio histológico avanzado, así como la aparición de varices esofágicas y el desarrollo de carcinoma hepatocelular^{2,4,12,18}.

Según se recoge en la Guía de Práctica Clínica⁴ Europea el diagnóstico se basa inicialmente en la sospecha clínica y tras descartar otras posibles causas de colestasis crónica se llevará a cabo un test de confirmación con AMA, anticuerpos antinucleares (ANA) del tipo GP210 y SP100, reservándose actualmente la biopsia hepática indicada en caso de AMA¹³ negativo (<1:40) y FA elevada (> 150 UI/L) sin otra causa que lo justifique^{2,4}. Además, y sin que sean criterios diagnósticos la CBP se asocia a una hiperglobulinemia IgG, y niveles altos de colesterol a expensas de HDL, aunque puede contribuir a una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares^{4,17}.

Los AMA aparecerán con títulos positivos en un 95%⁴, así como AML (anticuerpos antimúsculo liso) en un 50% aproximadamente⁴. La positividad de ANA que acompaña a AMA se asocia a los síndromes de solapamiento y tiene implicaciones pronósticas al considerarse que tienen un peor pronóstico. Si existe incertidumbre en el diagnóstico podría ser de ayuda otras técnicas diagnósticas como colangiografía o RMN. Además, es útil el uso de fibroscan¹⁶ para determinar el grado de fibrosis y la evolución de la misma con tratamiento.

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, se debe iniciar con el de primera línea que es el AUDC en el momento del diagnóstico a dosis de 13-15 mg/kg/día⁴. Este tratamiento consiste en un ácido biliar más hidrófilo y menos tóxico que el producido por el organismo. A este se atribuyen múltiples acciones entre las que se encuentran las citoprotectoras, antiinflamatorias e inmunomoduladoras^{9,15}. Distintos estudios indican que en aquellos pacientes respondedores, mejoran la bioquímica hepática, retrasa la progresión histológica, mejora de la supervivencia global y libre de trasplante hepático respecto a aquellos sin tratamiento o sin respuesta^{4,9,15}.

La mejoría se empieza a objetivar alrededor de 6-9 meses, y es máxima al año de tratamiento^{4,8,9,10}. Por ello es importante evaluar al paciente al año del inicio del tratamiento, para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones por ser no respondedores y en riesgo de evolucionar a cirrosis. En la tabla 1 anexa se muestran los distintos criterios de respuesta⁴ utilizados, incluido el más utilizado

actualmente (Paris II, niveles de FA > 1.67 *límite superior de normalidad (LSN) y/o niveles de bilirrubina total > 2* LSN). Se estima que entre un 20-40% no presentarán mejoría notable al cabo de dos años.

Qualitative binary definitions	Time (months)	Treatment failure
Rochester [101]	6	ALP $\geq 2 \times$ ULN or Mayo score ≥ 4.5
Barcelona [62]	12	Decrease in ALP $\leq 40\%$ and ALP $\geq 1 \times$ ULN
Paris-I [63]	12	ALP $\geq 3 \times$ ULN or AST $\geq 2 \times$ ULN or bilirubin >1 mg/dl
Rotterdam [102]	12	Bilirubin $\geq 1 \times$ ULN and/or albumin <1 \times ULN
Toronto [98]	24	ALP >1.67 \times ULN
Paris-II [104]	12	ALP $\geq 1.5 \times$ ULN or AST $\geq 1.5 \times$ ULN or bilirubin >1 mg/dl
Ehime [103]	6	Decrease in GGT $\leq 70\%$ and GGT $\geq 1 \times$ ULN
Continuous scoring systems	Time (months)	Scoring parameters
UK-PBC [107]	12	Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo. Albumin and platelet count at baseline
GLOBE [106]	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 mo. Age at baseline

ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase.

Tabla1. Distintos scores de respuesta a tratamiento con AUDC. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 145–172

Diversos estudios han demostrado que el pronóstico de los pacientes con CBP puede estratificarse de manera adecuada utilizando los scores de riesgo de UK-PBC^{2,3}. Permiten identificar a pacientes de alto riesgo lo que permite realizar un seguimiento más exhaustivo e introducir terapias de segunda línea, y de bajo riesgo para un seguimiento en atención primaria.

De reciente aprobación, el ácido obeticólico (AOC)¹⁹ es el tratamiento de segunda línea en combinación con AUD para los no respondedores o intolerantes a AUDC^s (Figura 1). AOC¹⁹ es un ácido sintético potente que actúa activando los receptores X fernesoides (FXR) expresados en el hígado e intestino principalmente, con acciones antiinflamatorias, antifibróticas y reguladoras de la homeostasis de los ácidos biliares. El estudio POISE¹⁹ que tenía como objetivo valorar la eficacia y la tolerancia de AOC concluyó que se reduce los niveles de FA y mantiene estable los niveles de bilirrubina lo que se traduce a la larga en mejoras clínicas de los marcadores de inflamación, daño hepático y colestasis. AOC es un tratamiento bien tolerado y entre los efectos secundarios más importante se encuentra el prurito, que suele disminuir tras ajuste de dosis y medicación específica para el prurito¹⁹.

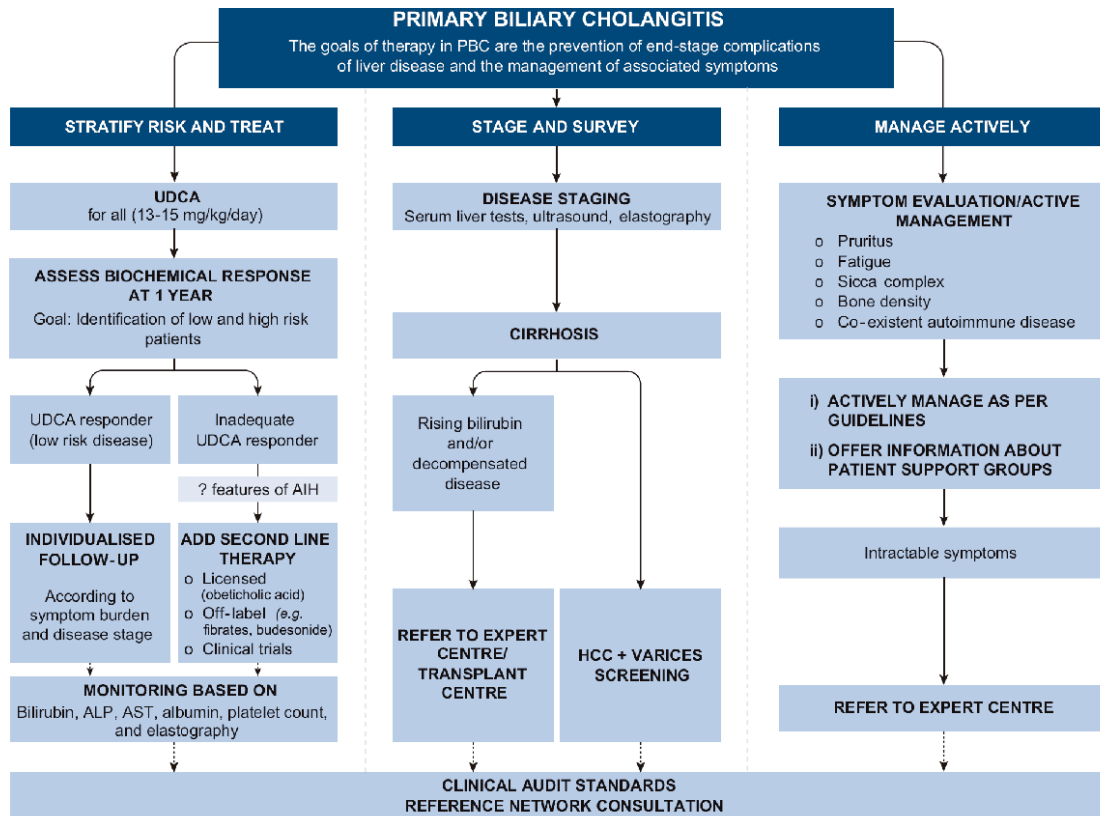


Figura 1. Algoritmo de manejo terapéutico en la colangitis biliar primaria. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 145–172

Dado que actualmente hay un tratamiento de rescate para los pacientes no respondedores a terapia de primera línea, nos propusimos de la cohorte de pacientes diagnosticados de CBP en seguimiento por el Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, identificar y conocer las características de este grupo de pacientes no respondedores.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio y pacientes

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes en seguimiento por el Servicio de Aparato Digestivo del CHUC.

Se revisó la historia clínica de los pacientes, para caracterizar a los mismos atendiendo al sexo, edad de diagnóstico, coexistencia de otras enfermedades autoinmunes, síntomas al diagnóstico (prurito, astenia, ictericia, depresión), presencia de autoanticuerpos (AMA, ANA) y tratamientos a lo largo de evolución (AUDC, prednisona, budesonida, azatioprina).

A su vez se registraron parámetros analíticos (plaquetas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, albúmina, gammaglutamilaminotransferasa, transaminasas -AST y ALT- e INR) al diagnóstico, inicio de terapia con AUDC (edad), al año y en última fecha posterior disponible para evaluar respuesta al tratamiento y estimación del grado de fibrosis a partir del score APRI [AST (/ULN)/plaquetas (109/L) x 100; utilizando como puntos de corte: sin fibrosis <0,5; fibrosis significativa F2-F3: >0,5 ≤ 1,5; cirrosis F4: >1,5].

Por último, se registraron eventos clínicos (descompensaciones y diagnóstico de hepatocarcinoma) y desarrollo de hipertensión portal (presencia de varices o descompensación ascítica) durante el seguimiento.

Análisis estadístico

Se utilizó el test Chi-cuadrado para evaluar aquellas variables de carácter cualitativo. En el análisis de variables continuas se empleó la t- Student, a excepción de aquellas variables que no cumplieran con los criterios de normalidad. En este caso, se utilizó la U-Mann Whitney. Se aplicaron curvas de Kaplan-Meier para estudio de eventos (fibrosis significativa, avanzada y cirrosis). Se estableció como valor de significación estadística una $p < 0.05$. Los valores se expresaron como media (X) y desviación típica (DT).

Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS versión 15.0.

Aspectos éticos

El estudio se realizó en conformidad con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de Octubre de 2013, y se obtuvo autorización por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias, en cuanto a aspectos éticos, legales y metodológicos.

Los datos recogidos se manejaron de forma confidencial en una base de datos encriptada a las que solo accedieron los investigadores involucrados, según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter personal 15/1999.

Resultados

Características de los pacientes incluidos

Se incluyeron un total de 81 pacientes (91.4 % mujeres, edad media de 51.3 años) del Área Norte de Tenerife, con las características clínicas y analíticas que se muestran en la tabla 2.

	N=81
Edad, mediana (rango)	51.3 (20.4-86.2)
Mujer, n (%)	74 (91.4)
Tabaco, n (%)	23 (28.8)
Alcohol, n (%)	7 (8.8)
Enf autoinmunes, n (%)	32 (40.5)
Osteopenia/porosis, n (%)	5 (6.2)
Cardiovascular, n (%)	33 (40.7)
Diabetes, n (%)	14 (17.3)
Dislipemia, n (%)	33 (40.7)
Prurito, n (%)	25 (31.6)
Astenia, n (%)	16 (20.3)
Colesterol, X±DT	217±57
Triglicéridos, X±DT	124±75
GOT, X±DT	74±94
GPT, X±DT	89±96
FA, X±DT	244±195
Bil tot, X±DT	0.8±0.6
Plaquetas, X±DT	261±90
INR, X±DT	0.93±0.15
Ig M, X±DT	341±281

Tabla 2. Características de pacientes del área Norte de Tenerife. X (media) y DT (Desviación estándar)

Las enfermedades asociadas más prevalentes fueron las de origen cardiovascular, fundamentalmente hipertensión arterial, seguidas de dislipemia y la diabetes. Como era de esperar, casi la mitad de los pacientes padecían de otra enfermedad autoinmune. De manera global un 27% presentaban de manera simultánea más de dos comorbilidades.

Respecto a hábitos tóxicos, un 13% de los pacientes se declaran fumadores, un 10% exfumadores y 57% no fumadores. La mayoría de los pacientes se declaran abstemios, frente a un 7% que relataban consumo ocasional.

Del total de los 79 casos en los que se disponía información en la historia clínica sobre síntomas al debut, un 30.9 % presentaban prurito, 19% astenia y 2.5 % ictericia a lo largo de la evolución de la enfermedad. Se evidenció datos de hipertensión portal en un 13,6% de los casos (11 pacientes).

Como se observa en la figura 2, la mitad de los sujetos alcanzaron al menos fibrosis significativa a los 10 años del diagnóstico.

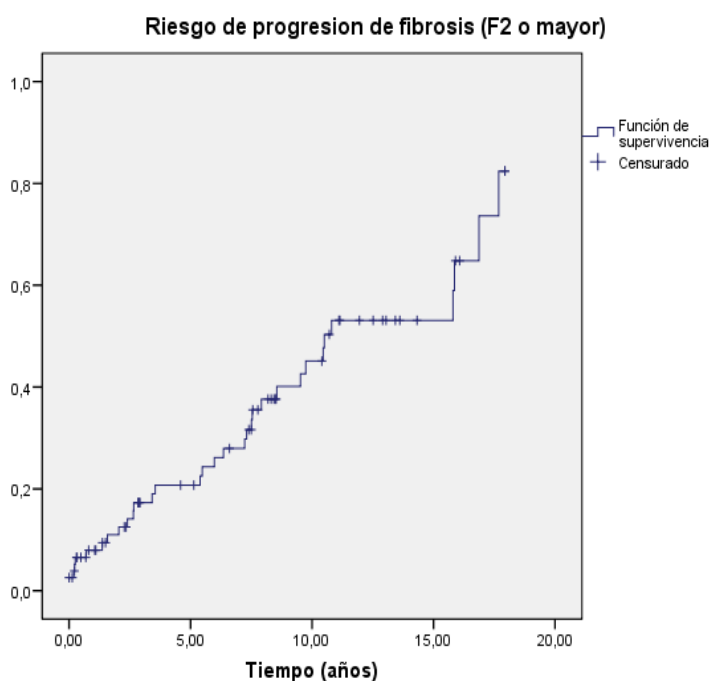


Figura 2. Relación riesgo de progresión de fibrosis y seguimiento.

En cuanto el grado de fibrosis, las figuras 3 y 4, muestran el grado de fibrosis basal y tras el seguimiento. A partir de los datos analíticos obtenidos basalmente, se estima que un 57,3% no presentan grado de fibrosis significativo, 33,3% F2-F3 (fibrosis significativa y avanzada) y 9,3% F4 (cirrosis). Al final del seguimiento se objetivo una mejoría en la fibrosis (79,0% F0-F1, 16,2 %F2-F3 y 4,6% F4) en probable relación con el inicio del tratamiento y mejora bioquímica.

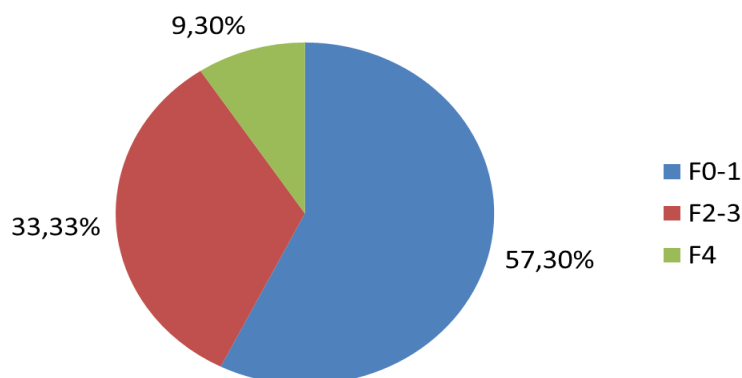


Figura 3. Estimación de fibrosis basal con índice APRI

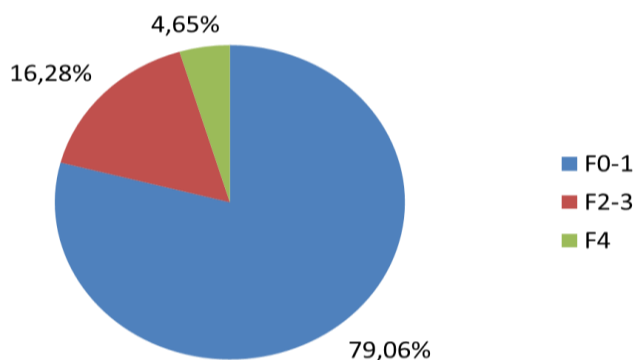


Figura 4. Estimación de fibrosis al final del seguimiento con índice APRI

Cinco casos evolucionaron a trasplante hepático, en uno de los casos la evolución se justificaba por un abandono del tratamiento. Otro de ellos perdió el injerto una vez trasplantado en un período de dos años. Una vez realizado el trasplante, se pierde el seguimiento de los pacientes ya que son derivados al HUNSC.

Se identificaron 24 casos, 31.6 % respecto al total de los pacientes, con síndrome de solapamiento en los que además de CBP coexistía una hepatitis autoinmune de manera simultánea un.

Tratamiento con AUCD y características

Todos los pacientes recibieron tratamiento con AUCD, siendo las dosis variables. Sin embargo, más del 50% fueron tratados con una dosis ajustada por peso (13–15 mg/kg/día), y menos del 10 % recibieron dosis inadecuadas y por debajo de lo recomendado (Figura 5).

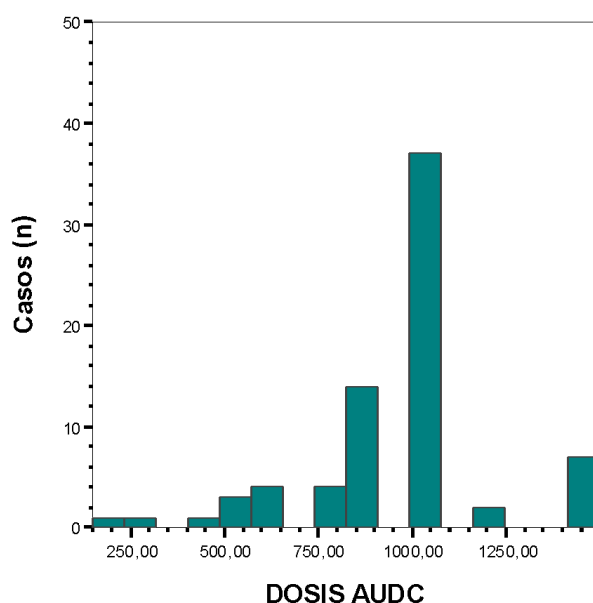


Figura 5. Dosis de AUCD en los casos incluidos.

Según la presencia de síndrome de solapamiento, los pacientes recibieron además otros tratamientos como azatioprina, budesonida y prednisona (Figura 6).

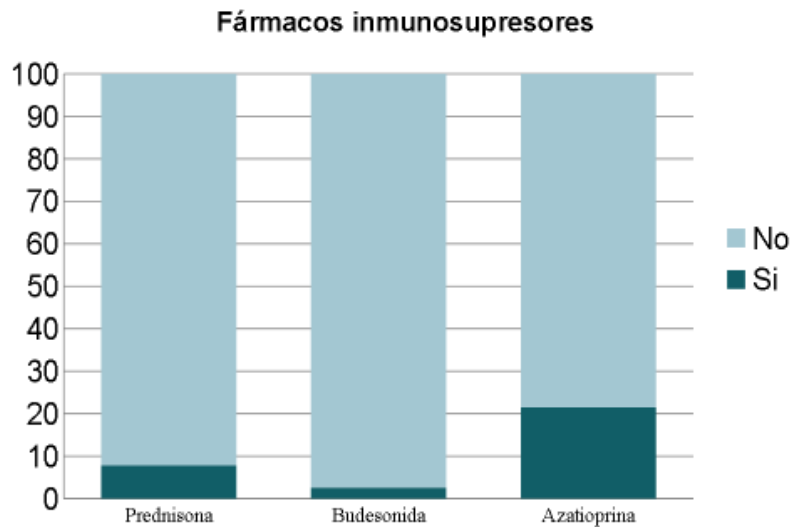


Figura 6. Uso de fármacos inmunosupresores en pacientes con síndrome de solapamiento

Características de pacientes no respondedores

En 61 pacientes (95,1% mujeres) hubo respuesta bioquímica al tratamiento tras un año con AUDC. Además en un 15.2 % mejoró el prurito, y un 5.1 % la astenia. De los 20 pacientes no respondedores (80% mujeres) un 50 % eran mayores de 45 años.

Las características clínicas y bioquímicas según fueran o no respondedores se muestra en la tabla 4. Si las enfermedades autoinmunes en la población a estudio fue de 40,5%, este porcentaje se eleva a un 50% en el grupo de no respondedores. El prurito es descrito como síntoma en algún momento de la enfermedad en un 60% de los no respondedores frente al 22% de los respondedores. La astenia es descrita en un 20% de los no respondedores y en un 20,3% de los respondedores.

No hay diferencias significativas respecto a los datos sugestivos de HTP en los dos grupos. En el grupo sin respuesta, hay un 15% de pacientes con datos de HTP frente al 13,1 % en el grupo de respondedores

	Respondedor N=59*	No respondedor N=20	p
Edad, mediana (rango)	51.6±14	50.4±16	0.766
Hombre, n (%)	3 (4.9)	4 (20)	0.037
Edad <45 años, n (%)	22 (36.1)	10 (50)	0.269
Enf autoinmunes	22 (37.3)	10 (50)	0.317
Prurito	13 (22)	12 (60)	0.003
AUDC dosis (mg)	949±238	960±313	0.873
AUDC correcto	21 (65)	11 (92)	0.136
FA, UI	192±145	391±244	<0.001
Bil tot, mg/dL	0.88±0.6	0.8±0.5	0.900
Plaquetas, mm ⁹	251±81	293±107	0.127
Albumina, mg/dL	4.2±0.4	4.1±0.2	0.295

Tabla 3. Características de los pacientes respondedores y no respondedores.

Discusión

La CBP es una enfermedad hepática crónica de progresión lenta que puede avanzar hacia cirrosis y fallo hepático como consecuencia de la destrucción de los conductos biliares ^{1,4}. El tratamiento de elección para pacientes con CBP es el AUDC. Puesto que ha demostrado modificar el pronóstico de la enfermedad, mejora la clínica, la respuesta bioquímica e histológica. Sin embargo, se estima que entre un 25-50% de pacientes no logran una respuesta adecuada⁸. Nuestros datos con pacientes incluidos en nuestra área de salud van en línea con lo descrito en la literatura, ya que un 20% de los paciente de nuestra cohorte no respondieron a AUDC.

En nuestro estudio, el ajuste de dosis y la introducción del AUDC era correcta en la mayoría de los casos, siendo dosis subóptimas en un número de pacientes inferior al 10%. Además, fue instaurado en la mayoría de los casos de forma precoz tras el diagnóstico sin retrasar en el tiempo sus efectos beneficiosos. Por último, se ha demostrado una mayor eficacia si se introduce durante las fases iniciales de la enfermedad, en los pacientes con estadios histológicos I y II ^{9,10,18}, y sin signos de insuficiencia hepática^{8,18}

Las características de los pacientes incluidos son representativas de lo observado en el resto del territorio nacional. Este hecho es interesante por cuanto la prevalencia en Canarias de CBP²¹ se ha descrito sensiblemente superior al del resto del territorio y esto podría influir en las características de los sujetos y su respuesta al tratamiento. Sin embargo, se trataba de mayoritariamente mujeres, de edad media, y asociando algún otro tipo de enfermedad autoinmune casi la mitad de los casos. Además, en la mitad de los pacientes existía factores de riesgo cardiovasculares. Existe relación entre los niveles de colesterol y tensión arterial y la presencia de CBP¹⁷, por lo que se recomienda el uso de estatinas y fibratos, en especial en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular o con hiperlipidemia de base.

Como curiosidad el hábito tabáquico estaba presente en un 28% de los pacientes, cifra sensiblemente superior a la prevalencia de fumadores en España (18%) según cifras el INE en la última encuesta de Salud 2017 ²². De hecho el tabaco se ha asociado a la CBP como uno de los factores desencadenantes de progresión en esta enfermedad.

En nuestra cohorte un 9% de los pacientes y el 33% presentaban cirrosis y fibrosis significativa o avanzada, respectivamente. En cuanto a la progresión histológica de la

enfermedad y los factores pronósticos que la determinan, en nuestra serie había un porcentaje de pacientes con criterios de mala evolución, de acuerdo con lo descrito en la bibliografía. Así, respecto al sexo y a la edad, el sexo masculino es descrito como factor de peor pronóstico y la edad de 40 a 60 años como la que mejor responde al tratamiento⁷. En nuestra serie el amplio rango en la edad indica que había enfermos jóvenes al diagnóstico, si bien mayoritariamente eran mujeres. Uno de cada tres pacientes debuto con síntomas en forma de astenia y prurito. Los pacientes asintomáticos tienen mejor respuesta⁴ que aquellos donde ya se han presentado síntomas en el momento del diagnóstico. En la bibliografía, se establece que los títulos de AMA no muestran relación con el pronóstico, si bien sí lo hacen los títulos de ANA asociados a enfermedad más activa^{4,14}. En este sentido un porcentaje elevados de nuestra serie tenían ANA positivos y asociados a otras enfermedades autoinmunes. Respecto a los factores pronósticos bioquímicos, la bilirrubina sérica elevada mantenida es un signo de progresión hacia fallo hepático¹⁶, si bien en la población estudiada solo un 2.5 % presentaban ictericia en el momento del diagnóstico .

En los pacientes con CBP y mal control o no respuesta a AUDC y con progresion de su enfermedad presentan numerosas complicaciones^{12,17}. Los pacientes con fibrosis hepática tienen un riesgo significativamente mayor de osteopenia y osteoporosis ^{4,12}. Se debe realizar un cribado cada 2 año con densitometría como parte de su seguimiento. En mujeres perimenopáusicas y postmenopausia, se recomienda calcio diario (1.500 mg/día) y suplementos de vitamina D (1.000 Unidades internacionales/día). El alendronato se muestra como un tratamiento eficaz. En nuestro estudio, un 6,2% de los pacientes presenta osteoporosis. Los pacientes con PBC pueden desarrollar hipertensión portal en estadíos cirróticos ¹⁵. El seguimiento se realiza mediante endoscopia digestiva alta para evaluar la presencia de varices esofágicas ¹². Por último, los pacientes con PBC tienen un riesgo ligeramente mayor de hepatocarcinoma ⁴ que la población estándar, sin embargo este riesgo es menor que para hepatitis viral o hemocromatosis. Se suma como factor de riesgo ser varón, edad avanzada y la baja respuesta a AUDC⁴. Se recomienda screening cada 6 meses con TAC en pacientes con recuento plaquetario bajo y fibrosis avanzada. En nuestro estudio, no se describe ningún caso.

En nuestra serie un 20% de los pacientes no respondieron a terapia con AUDC. Eran más frecuentemente varones, jóvenes y con síntomas al debut, además de tener cifras

más altas de fosfatasa alcalina. En ellos la dosis de AUDC no influye en la respuesta ya que no hubo diferencias con respecto a los respondedores.

Las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes no respondedores son limitadas. Se han publicado estudios en relación a la utilización de fibratos o budesonida (en monoterapia o en combinación con AUDC) ^{8,9,10}, con resultados contradictorios y sin que se demuestre un claro efecto sobre el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento combinado AUDC y OCA o bien OCA en monoterapia cubre la necesidad de tratamiento para aquellos pacientes que no obtienen una respuesta adecuada a AUDC en monoterapia o que no toleran el mismo¹⁹. Por otro lado el trasplante hepático^{4,20} se plantea como opción terapéutica en aquellos pacientes que cumplen con los siguientes criterios: cirrosis descompensada (MELD > 12), hepatocarcinoma, prurito intratable o bilirrubina total > 6 mg. La supervivencia del injerto es de 90 a 95% al año y de 78% a los cinco años. En un tercio de los pacientes trasplantados puede haber recurrencia de la enfermedad, no siendo esto indicación necesaria de nuevo trasplante. Determinadas guías recomiendan el uso de AUDC en pacientes trasplantados, pero no se ha demostrado su eficacia si bien los AMA se pueden mantener positivos tras la intervención²⁰. En nuestro estudio, cinco casos evolucionaron a trasplante hepático, en uno de los casos la evolución se justificaba por un abandono del tratamiento. Otro de ellos perdió el injerto una vez trasplantado en un período de dos años.

Es de prever que en un futuro y con la prescripción de nuevos fármacos de rescate la cifra de trasplantados descienda y sea una anécdota como lo será el número de trasplantados por el virus de la hepatitis C tras la aparición de los nuevos antivirales de acción directa.

Conclusiones

En nuestra área de salud la CBP es una enfermedad hepática crónica rara de etiología autoinmune y más prevalente en la mujer que puede evolucionar a cirrosis y fallo hepático.

El ácido ursodesoxicólico es un tratamiento de primera línea eficaz en la mayoría de los pacientes con CBP, y consigue el control y mejoría de la enfermedad a nivel clínico, bioquímico e histológico.

En uno de cada 5 pacientes, fundamentalmente varones, jóvenes y con síntomas al debut no hay respuesta a AUDC y se precisan de nuevas terapias de rescate sin demora para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

- ¿Qué he aprendido durante este TFG?

La realización de este TFG nos ha permitido aprender a gestionar bases de datos y programas informáticos como programas estadísticos (SPSS) y de gestión de citas bibliográficas como EndNote. También, hemos conocido la complejidad y al mismo tiempo la utilidad de bases de datos, como e-colhai de la Asociación Española para el Estudio del Hígado que permite registrar variables clínicas, analíticas, pruebas complementarias, evolutivas y de seguimiento de pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes y CBP.

También hemos podido estudiar de manera más específica la clínica, diagnóstico, evolución y manejo de una enfermedad rara como es la CBP. El característico curso crónico de la CBP nos ha permitido concienciarnos acerca de varios aspectos fundamentales en el manejo de las enfermedades crónicas: la importancia del control de los síntomas y la progresión de la enfermedad, así como la necesidad e importancia innovar e investigar en nuevos tratamientos ya que muchas veces las opciones terapéuticas son escasas.

Ha sido una excelente oportunidad de entender cómo a través de la formulación de una hipótesis se puede realizar un trabajo de búsqueda e investigación y llegar a unas conclusiones concretas.

Por último, hemos trabajado en la estructura y desarrollo de la presente memoria reconociendo las dificultades de llevar un orden y poder transmitir por escrito los resultados obtenidos en su discusión. Todo ello sin duda nos ayudará en el desarrollo de nuevos trabajos de investigación en un futuro.

Bibliografía

1. Carbone M, Sharp S, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C 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*. 2015;63(3):930-950.
2. Hirschfield G, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017;67(1):145-172.
3. Lammers W, Hirschfield G, Corpechot C, Nevens F, Lindor K, Janssen H et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1804-1812.e4.
4. Lindor K, Bowlus C, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;.
5. Corpechot C, Poupon R. Geotherapeutics of primary biliary cirrhosis: Bright and sunny around the Mediterranean but still cloudy and foggy in the United Kingdom. *Hepatology*. 2007;46(4):963-965.
6. Jones DE, Watt FE, Metcalf JV, Bassendine MF, James OF. Familial primary biliary cirrhosis reassessed: a geographically-based population study. *J Hepatol*. 1999;30:402-407.
7. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol*. 2012;56:1181-1188.
8. Khaykis I, Sherman A, Tobias H. Fenofibrate in Primary Biliary Cholangitis Patients With Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid (UDCA). *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(Supplement):S501.
9. Haddadin Y, Hashim A, Vickers L, Jamil K. Sa1545 – Long Term Treatment of Primary Biliary Cholangitis (PBC) with Ursodeoxycholic Acid (UDCA) – Identifying Predictors of Response. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-348.
10. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39:e57-e59.
11. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2011;377:1600-1609.

12. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*. 2005;42:1194-1202.
13. Chen BH, Wang QQ, Zhang W, Zhao LY, Wang GQ. Screening of antimitochondrial antibody subtype M2 in residents at least 18 years of age in an urban district of Shanghai, China. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:2052-2060.
14. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1996;348:1399-1402.
15. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32:1196-1199.
16. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum, D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56:198-208.
17. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2007;194:293-299.
18. Hayes DF, Markus HS, Leslie RD, Topol EJ. Personalized medicine: risk prediction, targeted therapies and mobile health technology. *BMC Med* 2014;12:37.
19. Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ácido obeticólico (Ocaliva®) en colangitis biliar primaria. 2018.
20. Charachoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, Enders FT, Lindor KD, Krom RA, et al. Long term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(9):1236-45. presentation and therapy. *World J Hepatol*. 2015;7(7):926-41.
21. Primary biliary cholangitis in Spain. Results of a Delphi study of epidemiology, diagnosis, follow-up and treatment. Parés A, Albillos A, Andrade RJ, Berenguer M, Crespo J, Romero-Gómez M, Vergara M, Vendrell B, Gil A. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Oct;110(10):641-649. doi: 10.17235/reed.2018.5665/2018.
22. Instituto Nacional de Estadística. Salud. Encuesta 2017