

Colangitis biliar primaria. Parte 2. Actualización: diagnóstico, enfermedades asociadas, tratamiento y pronóstico

Primary biliary cholangitis. Part 2. State of the art, diagnosis, associated diseases, treatment and prognosis

Diego Andrés Rodríguez Lugo^{1a}, Jorge Julián Coronado Tovar^{1a}, Giovana Alejandra Solano Villamarín^{1b}, William Otero Regino^{1,2c}

¹ Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

^a Estudiante de Medicina, ^b Residente de Medicina Interna, ^c Profesor Titular de Medicina

Recibido: 17-8-2017

Aprobado: 22-11-2017

RESUMEN

La colangitis biliar primaria (CBP), es una colangiopatía crónica caracterizada por la destrucción selectiva de las células epiteliales biliares de conductos hepáticos de pequeño y mediano calibre, que afecta principalmente a mujeres. Los principales síntomas son la fatiga y el prurito, sin embargo, gran porcentaje de los pacientes pueden ser asintomáticos. El diagnóstico se basa en anticuerpos antimitocondriales (AMA) con títulos >1:40, fosfatasa alcalina >1,5 veces del límite superior normal por más de 24 semanas e histología hepática compatible con la patología. Se asocia con múltiples enfermedades principalmente de carácter autoinmune extra hepáticas, enfermedades tiroideas, óseas, entre otras. El tratamiento de primera línea es el ácido ursodesoxicólico (AUDC) que a pesar que no cura la enfermedad, mejora las pruebas del perfil hepático, así como el retraso en la progresión a cirrosis. Actualmente se encuentran en estudio nuevos tratamientos y terapias adyuvantes. El propósito de esta revisión es ofrecer una actualización de este tema que se presenta en los servicios de medicina interna y gastroenterología; para su realización se conformó un equipo interdisciplinario que desarrolló una búsqueda en la base Medline a través de PubMed con los tesauros correspondientes y se procedió a una lectura crítica y analítica de títulos, resúmenes y textos completos para el filtro, extracción y síntesis de la información encontrada.

Palabras clave: Colangitis; Cirrosis; Prurito; Ictericia (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune cholangiopathy characterized by a selective destruction of biliary epithelial cells of small and medium caliber hepatic ducts, which mainly affects women. The main symptoms are fatigue and pruritus, however, a large proportion of patients may be asymptomatic. The diagnosis is based on AMA titers >1:40, alkaline phosphatase >1.5 times the upper limit for more than 24 weeks and compatible liver histology. It is associated with multiple autoimmune diseases mainly extrahepatic, thyroid diseases, bone diseases, among others. The first line treatment is ursodeoxycholic acid (UDCA), that improves liver function tests and delay the progression to cirrhosis. Currently, there are new treatments and adjuvant therapies on study. The purpose of this review is to offer an update in this topic, which is very important in gastroenterology and internal medicine. We formed an interdisciplinary team to search in the data base Medline thorough PubMed with the keywords describe below, we made a critical lecture of the titles and abstracts of each article to write this paper.

Keywords: Cholangitis; Cirrhosis; Pruritus; Jaundice (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La colangitis biliar primaria (CBP), inicialmente llamada cirrosis biliar primaria ⁽¹⁾, es una enfermedad hepática crónica, caracterizada por inflamación y destrucción progresiva de los ductos biliares interlobulares, originando colestasis, fibrosis, cirrosis y enfermedad hepática terminal en pacientes no tratados ^(1,2). Por la participación de mecanismos inmunológicos en la destrucción tisular, clásicamente se le ha considerado una enfermedad autoinmune ⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, no tiene las características de una verdadera enfermedad autoinmune, las

cuales deben cumplir los criterios de Witebsky ⁽⁴⁾, que son los siguientes: demostración de linfocitos auto reactivos contra antígenos autólogos, demostración de los correspondientes auto antígenos y finalmente la demostración experimental de que el mencionado proceso autoinmune, produce una enfermedad similar a la de los humanos. En adición, la enfermedad no responde a medicamentos inmunosupresores ^(1-3,5-9).

La presente revisión de la literatura, en su primera parte, planteó elementos sobre las generalidades de la CBP, su epidemiología, factores de riesgo y manifestaciones clínicas.

Citar como: Rodríguez Lugo DA, Coronado Tovar JJ, Solano Villamarín GA, Otero Regino W. Colangitis biliar primaria. Parte 2. Actualización: diagnóstico, enfermedades asociadas, tratamiento y pronóstico. Rev Gastroenterol Peru. 2018;38(1):64-71

En esta segunda parte se discutirá sobre diagnóstico, enfermedades asociadas, tratamiento y pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se conformó un equipo interdisciplinario que desarrolló una búsqueda de la literatura en la base de datos Medline a través de PubMed. Se definieron los términos de búsqueda, así como palabras claves y se realizó un algoritmo de búsqueda por cada sección a realizar: ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Symptom Assessment" [Mesh]), ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Diagnosis" [Mesh]), ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Therapeutics" [Mesh]) y ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Prognosis" [Mesh]).

Respecto a las enfermedades asociadas a esta patología, se realizó un algoritmo de búsqueda específico, con los filtros mencionados, para las más prevalentes: ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Sjogren's Syndrome" [Mesh]), ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Hashimoto Disease" [Mesh]), ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Raynaud Disease" [Mesh]) ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Psoriasis" [Mesh]) ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Arthritis, Rheumatoid" [Mesh]), ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Osteoporosis" [Mesh]), ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Lichen Planus" [Mesh]), ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh]) AND "Thyroid Diseases" [Mesh]), ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Cardiovascular Diseases" [Mesh]) y ("Liver Cirrhosis, Biliary" [Mesh] AND "Breast Neoplasms" [Mesh]).

La búsqueda se limitó a artículos en inglés. Se incluyeron únicamente ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, meta-análisis, estudios multicéntricos y revisiones. Se usaron los filtros "Humans" y "10 years" para las secciones de diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Se excluyeron aquellos escritos en un idioma diferente al inglés y artículos que aportaban información incompleta, así como, estudios que no poseían relación con el objeto de esta revisión.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, a cada investigador de forma independiente se le asignaron 3 de las secciones propuestas para la realización de la revisión. Se ejecutó un primer filtro con base en el título y posteriormente un segundo filtro según el resumen. El autor con más experiencia en el tema determinó finalmente los artículos para una lectura integral y analítica.

RESULTADOS

La búsqueda en la literatura para la realización de esta actualización se muestra en la Figura 1. Se presenta la información en 4 secciones: diagnóstico, enfermedades asociadas, tratamiento y pronóstico.

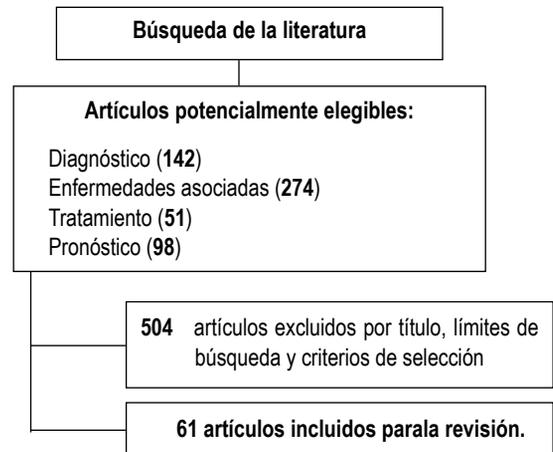


Figura 1. Algoritmo de búsqueda.

Diagnóstico

El diagnóstico de CBP se debe sospechar en pacientes con cuadros clínicos y/o bioquímicos de colestasis crónica de causa no identificada ⁽¹¹⁾. El diagnóstico se establece con dos de los siguientes tres criterios ^(10,11): AMA con títulos > 1:40, fosfatasa alcalina >1,5 veces del LSN por más de 24 semanas o histología hepática característica (colangitis destructiva no supurativa y destrucción de los conductos biliares interlobulares) ⁽¹²⁾. La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico, excepto cuando los AMA son negativos, como se mencionó previamente ⁽¹³⁾. Sin embargo, la biopsia también permite determinar el estado de la enfermedad, así como también diferenciar la CBP de otras alteraciones colestásicas del hígado ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Histológicamente la enfermedad tiene los siguientes cuatro estados ^(13,14):

- I. Inflamación portal con o sin "lesión ductular florida". Esta última consiste en lesiones focales con intenso infiltrado inflamatorio linfocítico y mononuclear con necrosis alrededor de los ductos biliares. El infiltrado también puede tener macrófagos y polimorfonucleares y ocasionalmente granulomas epitelioides,
- II. Hepatitis de interface con lesiones peri-portales de mayor tamaño,
- III. Distorsión de la arquitectura hepática con numerosos septos fibrosos y
- IV. Cirrosis.

La biopsia hepática es considerada el estándar de oro para la evaluación de la fibrosis hepática ⁽²⁾. Sin embargo, por ser invasiva, acarrear riesgos y tener error de muestreo, se utilizan con más frecuencia métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Entre esos, los más utilizados son la elastografía transitoria, la cual tiene sensibilidad y especificidad superiores al 90% para identificar cirrosis ^(13,14). Tiene limitaciones

en su exactitud cuando hay obesidad o ascitis⁽¹³⁻¹⁶⁾. Otros métodos son el índice de relación de AST y plaquetas (APRI) y la escala de FIB-4, los cuales pueden ser fácilmente calculados y predicen estados avanzados de la enfermedad⁽¹⁴⁾. El APRI está validado para determinar fibrosis en pacientes con CBP. Sin embargo, el fibrotest es una herramienta con mayor especificidad que puede ser alternativa a la biopsia hepática para determinar fibrosis hepática⁽¹⁴⁾.

Diagnóstico diferencial

Varias entidades pueden producir cuadros clínicos y bioquímicos similares. Entre esas las más importantes son colangitis esclerosante primaria, colangitis por Ig4, colestasis por medicamentos, enfermedades granulomatosas del hígado (sarcoidosis, tuberculosis) y enfermedades infiltrativas hepáticas (linfoma, leucemia)^(2,7,9).

La colangitis esclerosante primaria se caracteriza por la fibrosis de los conductos biliares. En el 80% de los casos se debe a una manifestación intrahepática de la enfermedad intestinal inflamatoria (ya sea colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn). Se diferencia de la CBP en que los conductos biliares afectados son usualmente los de mediano y gran calibre y, en que tiene mayor prevalencia en hombres de 30 a 40 años⁽¹⁵⁾.

La hepatitis autoinmune es una enfermedad crónica que en su mayoría afecta a mujeres entre la cuarta y sexta décadas de la vida (aunque puede afectar hombres y presentarse a cualquier edad), que se caracteriza por anticuerpos circulantes (ANA y ASMA con títulos $\geq 1:80$), hipergammaglobulinemia y una interfaz de hepatitis en la histología^(5,17).

Cuando un paciente con CBP tiene títulos positivos para ANA y ASMA, se debe tener en cuenta el diagnóstico de un síndrome de superposición con la hepatitis autoinmune⁽⁵⁾.

Variantes de CBP

CBP con hepatitis autoinmune. Algunos pacientes con CBP, tienen simultáneamente alteraciones de hepatitis autoinmune (HAI), configurando un síndrome de superposición de ambas^(2,12,17-19). Las características de estos pacientes, que establecen el diagnóstico de superposición, se han agrupado en los criterios de París⁽¹⁶⁾, los cuales se muestran en la Tabla 1. Se necesitan dos de tres criterios de cada enfermedad.

Los pacientes con síndrome de superposición, tienen un peor pronóstico que los pacientes con cada entidad aislada^(2,7,12,20). El tratamiento de este tipo especial de entidad, es con ácido ursodesoxicólico e inmunosupresores^(2,12,20).

CBP con AMA negativos. Se considera que el 5% de los pacientes con CBP no tienen AMAs^(2,7,12,21). Estos pacientes tienen el patrón bioquímico característico de CBP, las manifestaciones clínicas usuales y las alteraciones histológicas^(2,20,21), por lo cual la biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico. Una ayuda serológica para establecer el diagnóstico es la demostración de ANAs positivos anti gp-210 y anti sp-100^(2,12,21,22). Estos pacientes tienen un curso crónico y respuesta al tratamiento similar a los AMA positivos^(2,12,18,21,22).

Enfermedades asociadas

La CBP puede asociarse con diferentes entidades extra-hepáticas, muchas de ellas de origen autoinmune, las cuales se pueden encontrar en el 60% de los pacientes⁽²³⁾. Las entidades más frecuentes se muestran en la Tabla 2.

Tratamiento

El tratamiento de la CBP incluye los medicamentos dirigidos a la enfermedad misma y los que se utilizan para el tratamiento de los síntomas y las enfermedades asociadas.

Medicamentos para la CBP. Actualmente solo hay dos terapias aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la CBP, que son el ácido ursodesoxicólico (UDCA) y recientemente el ácido obeticólico (ABOTC)^(2,34-36). Estas terapias no curan la enfermedad y están dirigidas fundamentalmente a evitar el daño producido dentro del hígado por el exceso de ácidos biliares que no pueden excretarse, así como a la modulación de la inflamación dentro del hígado.

UDCA. El UDCA es un ácido biliar natural. Surgió en la década de 1970 cuando se descubrió que la administración oral de ácido quenodesoxicólico inducía la disolución de cálculos biliares de colesterol^(34,35). Es un ácido biliar hidrófilo, con múltiples efectos^(34,35). Inhibe la absorción intestinal de ácidos biliares, aumenta

Tabla 1. Criterios de síndrome de superposición (CBP + HAI).

Cirrosis biliar primaria	Hepatitis autoinmune
Fosfatasa alcalina >2 veces el límite superior normal	Aminotransferasas >5 veces el límite superior normal.
AMA positivos 1:40 o más	Ig G>2 veces el límite superior normal o anti músculo liso >1:80
Biopsia hepática típica	Biopsia hepática con necrosis periportal o periseptal linfocítica "piecemeal"

Tabla 2. Enfermedades asociadas a la CBP.

Enfermedades asociadas a CBP	Prevalencia	Mecanismo	Referencia
Enfermedades autoinmunes			
Síndrome de Sjögren	40 %	Comparten el mecanismo de epitelitis autoinmune, en donde la apoptosis explica la lesión mediada inmunológicamente específica contra el epitelio biliar y la glándula exocrina.	(24)
Tiroiditis de Hashimoto	13%	Se presenta con anticuerpos anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina positivos.	(25)
Síndrome de Raynaud	9-13%		(2)
Artritis reumatoide	3-8%		
Psoriasis	6%		
CREST	1-2%		
Enfermedades dermatológicas			
Liquen plano		Daño epitelial selectivo, desencadenante de una erupción máculopapular pruriginosa, asociada a la enfermedad injerto contra huésped presente por el daño hepático crónico	(26)
Enfermedades óseas			
Osteoporosis	30%	Presentan disminución de la densidad mineral ósea documentada por densitometría, y que puede aumentar a un 44% en etapas avanzadas de la enfermedad hepática. Se presentan fracturas por fragilidad hasta en un 20% de los casos.	(27)
Enfermedades tiroideas			
Hipotiroidismo	22%	Se presenta con aumentos de la T4 total a razón de los aumentos de los niveles de globulina tiroidea vinculante, que puede enmascarar hipotiroidismo.	(12,28,29)
Enfermedad de Graves	1.9%	Estado hipermetabólico, que aumenta el consumo de oxígeno hepático sin el aumento del flujo sanguíneo de este, conduciendo a una disminución de la presión de oxígeno en las zonas centro lobulillares.	(30,31)
Enfermedad cardiovascular			
Enfermedad coronaria	-	Asociación estadísticamente significativa en el aumento del riesgo cardiovascular relacionada con el estado de inflamación crónica y dislipidemia asociada.	(32)
Neoplasias			
Cáncer de seno	-	Se cree que estos hallazgos se deben a las alteraciones inherentes a la cirrosis, que produce alteraciones en el metabolismo de las hormonas, de los carcinógenos y del estado inmunológico. Estudios realizados en los últimos 20 años han encontrado resultados contradictorios.	(33)

su secreción biliar y la eliminación fecal de sustancias tóxicas de los hepatocitos ^(2,34,35). Además, tiene efectos antiinflamatorios, es protector inmunológico y antiapoptótico ^(2,34). También estimula la secreción de líquido biliar rico en bicarbonato por los colangiocitos, disminuyendo la colestasis ⁽³⁴⁾ y aumenta la formación de micelas, disminuyendo el efecto tóxico de los ácidos biliares a las membranas celulares ^(2,12).

En diferentes estudios se ha demostrado que en pacientes con CBP, comparado con placebo, mejora la bioquímica hepática, disminuye su progresión histológica, retarda la aparición de várices esofágicas (16 vs 58%), aumenta a supervivencia libre de trasplante hepático en 84% y 66% a 10 y 20 años respectivamente ^(2,12,34,35).

La dosis recomendada es de 13 a 15 mg/kg/día (aproximadamente 1 gr/día), durante toda la vida, a menos que ocurra intolerancia al medicamento ⁽³⁵⁾. Los efectos adversos más comunes reportados son constipación, cefalea y leve ganancia de peso, que rara vez genera suspensión del medicamento ⁽²⁾. El 30

a 40% de los pacientes no responden a UDCA ⁽³⁶⁾. Son predictores de falta de respuesta a UDCA los niveles persistentemente elevados de bilirrubina y fosfatasa alcalina ^(37,38).

AOBTC. El ácido obeticólico fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la CBP el 31 de mayo de 2016. En la actualidad los pacientes que no responden a UDCA pueden ser tratados con ácido obeticólico (AOBTC), bien sea adicionándoles este medicamento o utilizándolo como monoterapia ⁽³⁷⁾.

El AOBTC, es estructuralmente similar al UDCA y al igual que este, es un derivado del ácido quenodeoxicólico, pero 100 veces más potente ^(35,37). Tiene diferente mecanismo de acción que el UDCA ⁽³⁵⁻³⁷⁾. A las dosis administradas, el UDCA progresivamente se convierte en el AB predominante del "pool" de AB, en contraste con el ABTC que representaría el 2% de ese "pool" ⁽³⁸⁾. Es un agonista selectivo del receptor farsenoide (FXR) ⁽³⁵⁾. La activación de ese receptor, disminuye la síntesis de AB y aumenta la excreción de los mismos al inducir la síntesis de sus transportadores,

con lo cual, hay protección de los hepatocitos contra su toxicidad ⁽³⁴⁾. En adición, hay regulación de diferentes vías que disminuyen la inflamación y la fibrosis hepática ^(36,37). En los pacientes tratados con AOBTC se produce disminución de las inmunoglobulinas M, A y G y además disminución de los niveles de IL-12 y TNF alfa ⁽³⁷⁾.

Es usado en pacientes sin respuesta al AUDC, pues disminuye la GGT en un 35% y la ALT un 41%, así como la fosfatasa alcalina, la IgM y la bilirrubina conjugada ^(2,39,40). Un importante efecto adverso es el prurito. En los pacientes que reciben dosis diarias de 5 a 10 mg, la incidencia fue de 56% y en el grupo de 10 mg, 68% en comparación de 38% en los que recibieron placebo ⁽⁴⁰⁾. Por estos resultados, puede haber limitación para su uso en los pacientes que tienen prurito severo, a menos que se logre un manejo eficaz del mismo con los diferentes medicamentos disponibles para ese síntoma ⁽⁴¹⁾. La eficacia fue similar con 5 y 10 mg ⁽³⁹⁾. Para determinar su eficacia a largo plazo y los beneficios con respecto a la sobrevida y al trasplante, se necesitan estudios con mayor seguimiento, sin embargo, será difícil demostrar su superioridad a un placebo, ya que éticamente no se podría hacer un estudio con ese diseño. Un algoritmo del enfoque terapéutico, se muestra en la Figura 2.

Tratamiento de los síntomas asociados

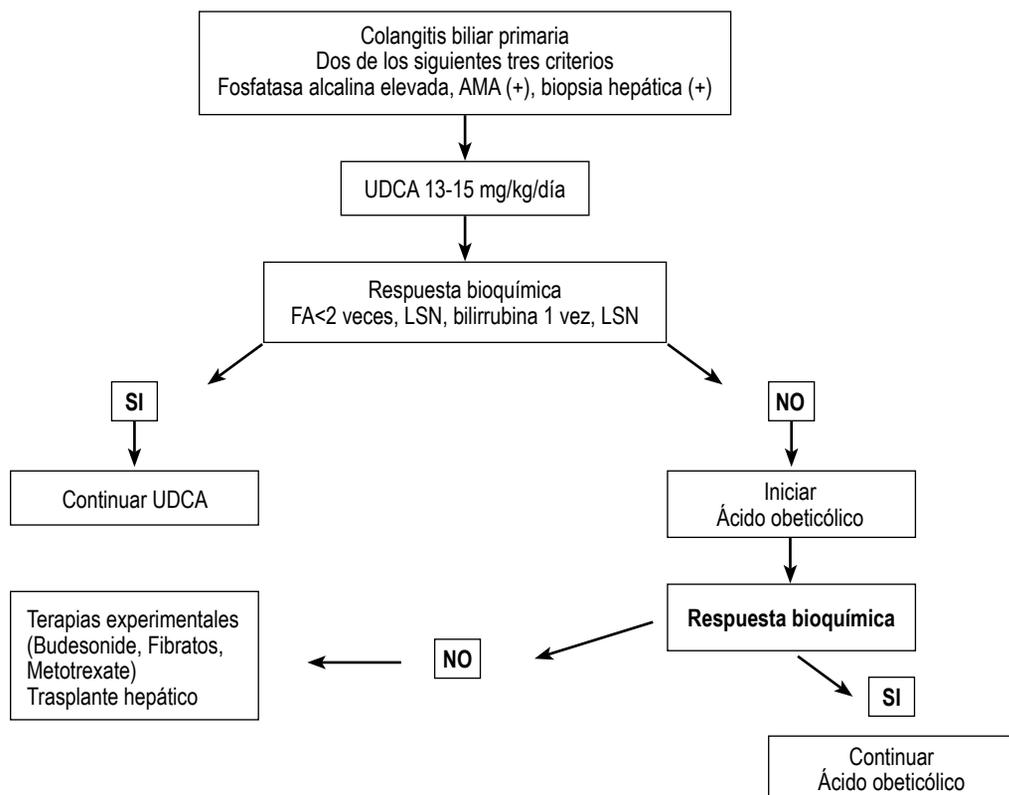
Fatiga. Es el principal síntoma de la CBP y está presente en el 80% de los pacientes ^(2,10,42). Su tratamiento es

muy difícil por no existir opciones terapéuticas con eficacia demostrada en estudios con adecuado diseño metodológico.

Se ha encontrado que se relaciona con depresión, aunque no se ha demostrado que el tratamiento con antidepresivos mejore la fatiga en los pacientes con CBP ⁽⁴²⁾. Empíricamente se recomiendan modificaciones en el estilo de vida de los factores relacionados con su empeoramiento ⁽²⁾. En casos severos e incapacitantes una opción es el modafinil a dosis de 100 a 200 mg/día, aunque no hay suficiente evidencia que lo soporte como tratamiento a largo plazo ⁽⁴³⁾.

Prurito. Es el síntoma inicial de la CBP y el segundo más frecuente ⁽²⁾. Este es progresivo hasta ser debilitante e incluso incapacitante, alterando la calidad de vida. Los antihistamínicos no tienen ninguna eficacia ^(2,11,12,44,45).

El tratamiento de primera línea es la colestiramina, una resina secuestrante de ácidos biliares que incrementa la excreción fecal y disminuye la circulación enterohepática de los ácidos biliares. La dosis recomendada es de 4 a 16 gr/día ⁽⁴⁴⁾. Si no hay respuesta, el tratamiento de segunda línea es la rifampicina, cuyos principales efectos adversos son la hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y anemia. La dosis recomendada es 150 a 600 mg/día ⁽⁴⁵⁾. Los antagonistas opioides como la naloxona se recomiendan como terapia de tercera línea. La plasmaféresis se ha recomendado en casos refractarios a la terapia médica ⁽¹²⁾. El trasplante



Fuente inédita: Otero W.

Figura 2. Enfoque terapéutico de la CBP.

hepático, es el tratamiento indicado cuando el prurito es severo, incapacitante y refractario al tratamiento convencional mencionado ^(2,12,44,45).

Como nuevas terapias en investigación se mencionan el transportador de ácido biliar ileal, que reduce la concentración sistémica y biliar de ácidos biliares ⁽⁴⁶⁾.

Tratamiento de las complicaciones de la colestasis

Osteoporosis: El 20 a 44% de los pacientes con CBP tienen osteoporosis y la mayoría tienen osteopenia ^(2,12). No hay estudios específicos sobre el riesgo de fracturas y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con CBP, por lo cual se siguen los esquemas generales de tratamiento de esas entidades ⁽⁴⁷⁾. Todos los pacientes deben tener cambios en su estilo de vida que incluyan el aumento de la actividad física, no fumar, no consumir alcohol y aumentar la ingesta de alimentos ricos en calcio ^(2,12,47,48). El tratamiento de primera línea son los bifosfonatos ^(47,48). Se recomienda iniciar suplementos con vitamina D y calcio ^(2,12,47,48).

Hiperlipidemia. Esta alteración se presenta en el 75 a 95% de los pacientes con CBP ⁽⁴⁸⁾, especialmente hipercolesterolemia, aunque no se ha demostrado que se relacione con aumento del riesgo cardiovascular ^(2,12,49,50). Por lo anterior, en general, no se recomienda dar tratamiento específico, excepto cuando existen de manera concomitante diabetes mellitus, hipertensión arterial o antecedentes familiares, en cuyo caso, las estatinas son los fármacos de elección ^(50,51). El UDCA, los fibratos y el ácido obetocólico también se asocian a una leve disminución en los lípidos séricos ⁽²⁾.

Deficiencia de vitaminas liposolubles (A,D,E,K). En general no se recomienda la suplencia de vitaminas liposolubles, a menos que existan manifestaciones clínicas por su deficiencia ⁽²⁾. Para pacientes con alteraciones visuales secundarias a deficiencias de vitamina A, se recomienda suplemento oral con 50 000 UI/día por 1 mes o 25 000 – 50 000 UI 3 veces por semana por 6 meses. En cuanto al déficit de vitamina D, se puede tratar con 25 000 – 50 000 UI vía oral 2 – 3 veces por semana ^(2,12). Los pacientes con deficiencia sintomática de vitamina E (ataxia, oftalmoplejía, miopatía o retinopatía segmentaria) deben ser tratados con 800 – 1 200 mg/día de alfa – tocoferol ^(2,12,51,52). Finalmente, en los casos de deficiencia de vitamina K con hemorragias u osteodistrofia asociados, el manejo es 5 mg/día vía oral ⁽⁵²⁾.

Trasplante hepático

Es la única opción para los pacientes con cirrosis descompensada. La supervivencia del trasplante es de 90 a 95% a un año y de 78% a cinco años ⁽⁵³⁾. La enfermedad recurre en la tercera parte de los pacientes trasplantados, aunque rara vez necesitan ser re-trasplantados ⁽⁵⁴⁾. Se

ha recomendado UDCA pos-trasplante para evitar la recurrencia, pero no hay prueba definitiva de su eficacia ^(2,12,34). Post trasplante, los AMA pueden seguir siendo positivos y no es una indicación de recurrencia de la enfermedad. Otras indicaciones de trasplante hepático son el hepatocarcinoma, el prurito intratable, bilirrubina total de 6 mg% o más o un MELD de 12 o más ⁽¹⁷⁾.

Otras terapias

En pacientes que no responden al tratamiento convencional, han sido tratados con otros fármacos generalmente inmunosupresores, sin embargo, la eficacia de los mismos es limitada en el mejor de los casos ^(7,34,55-57).

Budesonide. Es un esteroide que se inactiva el 90% en su primer paso por el hígado ^(2,7,12). En pacientes sin respuesta a UDCA, se adicionó budesonide 3 mg tres veces al día ⁽⁵⁵⁾. En esos pacientes hubo mejoría histológica en el 30% y empeoramiento de la misma en el 3,5%. En otro estudio se encontró empeoramiento de la osteoporosis ⁽⁵⁶⁾ y cuando se adiciona en pacientes con cirrosis, se puede producir trombosis de la porta ⁽⁵⁷⁾. En ese estudio, hubo mejoría en los pacientes con la enfermedad en etapas tempranas. Se necesitarán más estudios en estos últimos pacientes para determinar en ellos la eficacia del medicamento.

El tratamiento con agonistas del receptor del peroxisoma proliferador activado (PPAR) incrementa la inserción del MDR3 dentro de las membranas canaliculares. Este estimula la secreción de fosfatidilcolina y protege los colangiocitos de la toxicidad por sales biliares ⁽³⁵⁾. El bezafibrato, un ligando del PPAR, ha demostrado la seguridad y la tolerabilidad en ensayos pequeños en CBP, normalizando o disminuyendo la fosfatasa alcalina en pacientes que previamente no habían tenido una respuesta satisfactoria al AUDC, en particular en estadios tempranos de la enfermedad ⁽³⁴⁾, aunque no hay datos sobre su beneficio en la supervivencia. La dosis recomendada es de 400 mg/día ^(7,40). El uso combinado de AUDC y fenofibrato a dosis de 200 mg/día mostró disminución de fosfatasa alcalina e IgM en estudios aleatorizados pequeños ⁽³⁴⁾.

Agentes como metotrexate, rituximab, ustekinumab, azatriopina, ciclosporina A, colchicina, atorvastatina, talidomida, lamivudina, clorambucil han sido estudiados con poca o ninguna eficacia, o con requerimiento de mayores estudios para ser recomendados como terapia y con más efectos adversos que los beneficios en disminución de progresión ^(2,34,40).

El trasplante de células madre mesenquimales tiene efecto inmunomodulador, fue evaluado en pacientes con CBP resistente, encontrándose mejoría de transaminasas, GGT, IgM y calidad de vida, aunque no hubo mejoría histológica ⁽³⁴⁾.

Pronóstico

Los pacientes con CBP presentan una tasa de supervivencia menor en comparación con la población general. Los factores que determinan dicho pronóstico son:

1. El estado histológico basado en la puntuación de ScheueryLudwing, donde la última etapa está asociada con un mayor riesgo de descompensación hepática y de desarrollo de carcinoma hepatocelular ⁽⁵⁸⁾.
2. La eficacia del tratamiento, principalmente el uso de AUCD con mejoría de las pruebas de perfil hepático, se asocian con reducción en la incidencia de necesidad de trasplante y muerte, así como con retraso en la progresión histológica, sin regresión de la fibrosis, después de 2 años ⁽³⁴⁾.
3. El género y la edad: se ha encontrado peor pronóstico en hombres que no responden favorablemente al tratamiento con AUCD, y en pacientes en grupo etario de 40 – 60 años, donde la progresión fue lenta, pero aumentó abruptamente después de los 60 años de edad ⁽¹²⁾.
4. Presencia de síntomas en el momento del diagnóstico: los pacientes asintomáticos tienen una etapa histológica más temprana en comparación con los pacientes sintomáticos ⁽⁵⁹⁾.
5. Factores pronósticos serológicos: los títulos de AMA no mostraron correlación con el pronóstico, no obstante, los títulos de ANA anti-gp210 inicialmente positivos se relacionan con una enfermedad más activa y por ello, con mayor riesgo para desarrollar insuficiencia hepática ⁽⁵⁹⁾.
6. Factores pronósticos bioquímicos: la bilirrubina sérica >2,0 mg/dL sostenida es un signo de enfermedad en etapa tardía y mortalidad. La albúmina es considerada como otro factor bioquímico importante y presente en la descompensación hepática. La fosfatasa alcalina en valores dos veces por encima del LSN después de 6 meses de tratamiento predijo el fracaso del tratamiento ⁽²⁾.

Se han desarrollados diferentes modelos de predicción de supervivencia basados en diferentes variables clínicas y paraclínicas. El puntaje de riesgo de la clínica Mayo es el modelo más utilizado para predecir la probabilidad de supervivencia a corto plazo (<2 años), correlacionando la edad del paciente, la bilirrubina sérica, albúmina sérica, tiempos de coagulación y la severidad del edema ⁽⁶⁰⁾.

CONCLUSIONES

La colangitis biliar primaria es un desafío diagnóstico al que frecuentemente se enfrentan médicos internistas y gastroenterólogos. Se debe sospechar la patología cuando se identifiquen cuadros clínicos y bioquímicos sugestivos de colestasis crónica de causa no clara. Los diagnósticos diferenciales deben contemplar el amplio rango de las enfermedades autoinmunes

con repercusiones hepáticas, a tener en cuenta principalmente la colangitis esclerosante primaria, la hepatitis autoinmune o un síndrome de superposición.

Existen un gran abanico de enfermedades extra hepáticas asociadas, en su gran mayoría autoinmunes; no obstante, se ha asociado con aumento del riesgo cardiovascular e incluso con neoplasias. La piedra angular para el tratamiento ha sido el ácido ursodesoxicólico, vigente al día de hoy, no obstante, el ácido obeticólico ha desmostado muy buenos resultados mejorando los factores pronósticos como el estado histológico, serológico y bioquímico, sin embargo, es necesario desarrollar trabajos para el tratamiento sintomático, ya que la fatiga y el prurito son las principales quejas de estos pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado por los autores.

Financiación: Ninguna declarada por los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From "cirrhosis" to "cholangitis". *Dig Liver Dis.* 2015;47(11):924-6.
2. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2015;386(10003):1565-75.
3. Kouroumalis E, Notas G. Primary biliary cirrhosis: From bench to bedside. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2015;6(3):32-58.
4. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today.* 1993;14(9):426-30.
5. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(25):7683-708.
6. Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M, Aoyagi Y. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: Recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2606-12.
7. Corrigan M, Hirschfield GM. Aspects of the Pathophysiology of Primary Biliary Cirrhosis. *Dig Dis.* 2015;33(2):102-8.
8. Flores A, Mayo MJ. Primary biliary cirrhosis in 2014. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(3):245-52.
9. Poupon R. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis Progression and Prognosis in Primary Biliary Cholangitis. *Dig Dis.* 2015;3 suppl 2:115-7.
10. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50(1):291-308.
11. Bowlus CL, Kenney JT, Rice G, Navarro R. Primary biliary cholangitis: medical and speciality pharmacy management update. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016 Oct;22(10-a-s Suppl):S3-S15
12. Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol.* 2015;7(7):926-41.
13. Zein CO, Angulo P, Lindor KD. When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(2):89-95.
14. Olmez S, Sayar S, Avcioglu U, Tenlik I, Ozaslan E, Koseoglu HT, et al. The relationship between liver histology and noninvasive markers in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(7):773-6.
15. Sarkar S, Bowlus CL. Primary Sclerosing Cholangitis. Multiple Phenotypes, Multiple Approaches. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):67-77.

16. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998;28(2):296-301.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004.
18. Imam MH, Lindor KD. The natural history of primary biliary cirrhosis. *Sem Liv Dis*. 2014;34(3):329-33
19. Vergani D. Towards the serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Liv Int*. 2015;35:299-301.
20. Trivedi PJ, Corpechot C, Pares A, Hirschfield GM. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology*. 2016;63(2):644-59.
21. Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M, Aoyagi Y. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2606-12.
22. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;1(212):334-40.
23. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazz A, Buja A, Furlan P, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(2-3):192-7.
24. Sun Y, Zhang W, Li B, Zou Z, Selmi C, Gershwin ME. The coexistence of Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(2-3):301-15.
25. Mantaka A, Koulentaki M, Chlouverakis G, Enele-Melono JM, Darivianaki A, Tzardi M, et al. Primary biliary cirrhosis in a genetically homogeneous population: disease associations and familial occurrence rates. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):110.
26. Graham-Brown RA. Lichen planus and liver disease. *Dermatologica*. 1991;182(3):204.
27. Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(2):82-7.
28. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM*. 2002;95(9):559-69.
29. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, Connors CM, Miller KB, Kaplan MM. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1983;28(11):971-5.
30. Shizuma T. Clinical characteristics of concomitant systemic lupus erythematosus and primary biliary cirrhosis: a literature review. *J Immunol Res*. 2015;2015(2):1-9.
31. Shetty S, Rajasekaran S, Venkatakrishnan L. Grave's disease and primary biliary cirrhosis-an unusual and challenging association. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(1):66-7.
32. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Ahuja W, Spanuchart I, Thongprayoon C. Coronary artery disease in primary biliary cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepatol Res*. 2015;45(11):1055-61.
33. Deutsch M. Is primary biliary cirrhosis a risk factor for hepatic and extrahepatic malignancies? *Ann Gastroenterol*. 2009;22(1):34-9.
34. Czul F, Levy C. Novel therapies on primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):113-30.
35. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S25-37.
36. Pares A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2006;130(3):715-20.
37. Neves F, Andreone P, Masella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631-43.
38. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2015;148(4):751-61.
39. Trivedi PJ, Hirschfield GM, Gershwin ME. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):13-26.
40. Wang L, Zhang F-C, Zhang X. Therapeutic advances for primary biliary cholangitis: the old and the new. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(6):615-21.
41. Bowlus CL. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis in adult patients: clinical utility and patient selection. *Hepat Med*. 2016;8:89-95.
42. Talwalkar JA, Donlinger JJ, Gossard AA, Keach JC, Jorgensen RA, Petz JC, et al. Fluoxetine for the treatment of fatigue in primary biliary cirrhosis: a randomized, double-blind controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2006;51(11):1985-91.
43. Hardy T, MacDonald C, Jones DE, Newton JL. A follow-up study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30(10):1551-2.
44. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51(2):237-67.
45. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1528-36.
46. Baghdasaryan A, Jha P, Müller M, Auer N, Deutschmann A, Zöhrer C, et al. O135 inhibition of intestinal bile acid absorption by ASBT inhibitor a 4250 protects against bile acid-mediated cholestatic liver injury in mice. *J Hepatol*. 2014;60(1 Suppl):S57.
47. Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(2):82-7.
48. Glass LM, Su GL. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(2):333-43.
49. Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, West J. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2784-8.
50. Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, McCance DR, Young IS, McEneny J, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2013;33(8):1166-74.
51. Kaplan M. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1261-73.
52. Levy C, Lindor KD. Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2003;7(4):901-10.
53. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant*. 2015;15 Suppl 2:1-28.
54. Charachoenwithaya 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.
55. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology*. 1999;117(4):918-25.
56. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology*. 2005;41(4):747-52.
57. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics action of budesonide in early - and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2003;38(1):196-202.
58. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RPJO. Pruritus in cholestasis: Facts and fiction. *Hepatology*. 2014;60(1):399-407.
59. Lammers WJ, Kowdley KV, van Buuren HR. Predicting outcome in primary biliary cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):316-26.
60. Kim W. Adaptation of the Mayo Primary biliary cirrhosis natural history model for application in liver transplant candidates. *Liver Transplant*. 2000;6(4):489-94.

Correspondencia:

William Otero Regino

E-mail: waoteror@gmail.com