

TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado de Medicina

Análisis de Variables Clínicas en pacientes con  
Colangitis Biliar Primaria en el Área II del Servicio  
Murciano de Salud.

Autor: Javier Pou Clavo

Director: Dr. Senador Morán Sánchez

Murcia, mayo 2023.







TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado de Medicina

Análisis de Variables Clínicas en pacientes con  
Colangitis Biliar Primaria en el Área II del Servicio  
Murciano de Salud.

Autor: Javier Pou Clavo

Director: Dr. Senador Morán Sánchez

Murcia, mayo 2023.



# TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Pou Clavo	Nombre: Javier
DNI: 41618329-J	Grado de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Análisis de Variables Clínicas en pacientes con Colangitis Biliar Primaria en el Área II del Servicio Murciano de Salud.	

El Dr. Senador Morán Sánchez tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 10 de Mayo de 2023

Fdo.: Dr Senador Morán Sánchez





## DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D<sup>a</sup> Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M<sup>a</sup> del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

### CERTIFICA QUE,

1º El CEI este CEI en reunión celebrada el 20/12/22 ha evaluado la propuesta del Promotor/Investigador referida al estudio:

Tipo de estudio:

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
<b>No consta.</b>	No procede
<b>Análisis de variables clínicas en pacientes con colangitis biliar primaria en el Área II del SMS</b>	
Protocolo	Vs 15/11/22
HIP	--
Promotor:	--

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II/VIII de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.


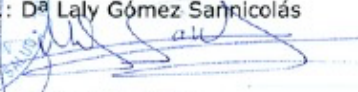
En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

### INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:  
**D. Javier Pou Clavo, Estudiante UCAM**

Lo que firmo en Cartagena, 22 de diciembre de 2022.

Fdo.: D<sup>a</sup> Laly Gómez Sannicolás



CEI.22-74. Analisis\_Variables\_Conlagistis\_biliar

1 de 2



1º Tras revisar y evaluar sujetos a las medidas de prevención ante la Covid-19, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º El CEI de las Áreas II y VIII tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. A. Javier Trujillo Santos	Médico Adjunto Medicina Interna/Infecciosa.
Secretaria:	Dª Laly Gómez Sannicolás,	Secretaria Unidad Investigación.
Vocales:	D. José M. Bueno Ortiz,	Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo.
	D. Francisco Sánchez Rodríguez	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
	D. Blas García Rojo	Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.
	D. Federico Soria Arcos	Médico Adjunto Servicio Cardiología.
	Dª Mª Teresa Roldan Chicano	Enfermera Diplomada.
	Dª Ruth L. Manrique Medina	Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud
	D. Carlos F. Fernández Ferrer	Licenciado en Derecho
	D. Luis Escondrillas Gómez	Responsable Farmacia del HGUSL
	D. Manuel Jesús Cuenca Burgos	Médico adjunto Sº Pediatría, Vocal C. Bioética, Hospital
	D. Carlos F. Fernández Ferrez	HULAMM.
		Ldo. en Derecho.

\* En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.





## **AGRADECIMIENTOS**

A todos los que han contribuido en este trabajo y a las personas que me ayudan en el día a día. Termino estos agradecimientos con un poema que me ha ayudado durante estos 6 años.

“¿Qué es la vida? Un frenesí

¿Qué es la vida? Una ilusión

Una sombra, una ficción,

y el mayor bien es pequeño;

que toda la vida es sueño,

y los sueños, sueños son.”

La vida es sueño.

D. Pedro Calderón de la Barca.



## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>17</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>21</b>
<b>1. Epidemiología.....</b>	<b>21</b>
<b>2. Clínica.....</b>	<b>21</b>
<b>3. Diagnóstico.....</b>	<b>22</b>
<b>4. Tratamiento y pronóstico. ....</b>	<b>22</b>
<b>5. Asociación con otras enfermedades.....</b>	<b>23</b>
<b>6. Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS. ....</b>	<b>25</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>31</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>39</b>
<b>TABLAS Y FIGURAS .....</b>	<b>43</b>





## **RESUMEN**

**Introducción:** La colangitis biliar primaria es una entidad colestásica, de base autoinmune con una prevalencia en aumento, que afecta a los conductos biliares tanto de pequeño como de mediano calibre, pudiendo evolucionar a cirrosis en estadios avanzados. Se ha estimado que afecta más a mujeres en edades medias de la vida. El diagnóstico se puede realizar con biopsia hepática, anticuerpos positivos y alteraciones analíticas de la colestasis. El tratamiento de elección es el ácido ursodeoxicólico. Se ha asociado a otras enfermedades autoinmunes. El objetivo principal de este estudio es describir las características sociodemográficas de una cohorte de pacientes.

**Materiales y Métodos:** Para este estudio se ha recogido una muestra de pacientes desde el año 2000 hasta el 2022 del Hospital Universitario Santa Lucía y se han analizado una serie de variables sociodemográficas y epidemiológicas (edad y año de diagnóstico; género; consumo de tóxicos; fibrosis; otras enfermedades reumáticas y tratamiento) para realizar una estadística descriptiva.

**Resultados:** Se observa que en nuestra muestra hay mayor predominancia de mujeres que de hombres (87,2% vs 12,8%) y una edad media (60 años) similar en ambos grupos. Para valorar la fibrosis con mayor frecuencia se ha empleado la elastografía que la biopsia, esta última actualmente se encuentra en descenso. Es más común diagnosticar esta enfermedad en estadios precoces (0-II). Se ha evidenciado que el 63,9% de la muestra presenta al menos una enfermedad autoinmune asociada. El tratamiento más empleado ha sido el ácido ursodeoxicólico, incluyendo los que presentaban Overlap obteniendo mayoritariamente una respuesta favorable evidenciado tanto bioquímicamente como por los casos de descompensación hepática que se observaron en 10 pacientes.

**Discusión:** En nuestros resultados se evidencian similitudes con la distinta bibliografía consultada, aunque por el escueto tamaño muestral consideramos que este estudio puede servir de base para nuevos estudios con el fin de determinar si los tóxicos son un desencadenante y si existe un aumento de la prevalencia.



## **ABSTRACT**

**Background:** Liver cirrhosis biliary is a cholestasis entity of autoimmune bases with an increasing prevalence that affects little and medium caliber bile ducts and could end in late state cirrhosis. It has been estimated that middle-aged women are more affected. Diagnosis can be made with liver biopsy, positive antibodies and laboratory abnormalities of cholestasis. The treatment of choice for this disease is ursodeoxycholic acid. This entire has been associated with another autoimmune diseases. The main objective in this study is to describe social-demography characteristics of the patients who are in our sample.

**Methods:** For this study a sample of patients has been collected between the years 2000 and 2022 by Santa Lucia University Hospital has been collected and in this study socio-demographic and epidemiological variables have been collected (age and year of diagnosis; gender; toxics consume; fibrosis; other autoimmune disease and treatment), in order to perform descriptive statistics.

**Results:** It was observed that in our sample there is more prevalence of women than men (87,2 vs 12,8%) with an average age (60 years old) similar in both groups. For the assessment of fibrosis elastography is performed more often than biopsy, currently in decline, with a more commonly early stage (0-II) diagnosis. Evidence shows that 63,9% of our sample presents at least one autoimmune disease associated. The most useful treatment is ursodeoxycholic acid, obtaining a positive response, evidenced both at biochemical levels as well as due to liver decompensations, observed in 10 patients.

**Discussion:** Our results show similarities with different bibliography consulted. However due to the brief sample size we consider this study could serve as basis for future studies in order to determine whether toxics are a trigger and if there is rise in incidence.

**Palabras Claves/Key words:** Liver Cirrhosis Biliary; Sjogren's Syndrome; Hepatitis Autoimmune.



## **INTRODUCCIÓN**

### **1. Epidemiología.**

La colangitis biliar primaria consiste en una inflamación de los conductos biliares intrahepáticos de pequeño y mediano calibre, cuyo desarrollo se produce de forma progresiva. En determinadas ocasiones si se deja progresar la historia natural de esta enfermedad puede desarrollar en una cirrosis <sup>[1]</sup>.

Es una enfermedad rara con una prevalencia que se encuentra en aumento y se estima que en España presenta una prevalencia de 35/100000 habitantes. Este aumento se encuentra relacionado con la mayor capacidad diagnóstica de la enfermedad, realizado mediante técnicas no invasivas y la presencia de marcadores específicos, así como el aparente aumento de las enfermedades autoinmunes en la actualidad.

Esta entidad presenta un mayor predominio en el género femenino con respecto al masculino, 9:1 y se suele diagnosticar entre la cuarta y sexta década de la vida. Se está investigando una aparente predisposición familiar, pero hasta el momento no se han encontrado genes ni tipos de herencia que lo expliquen.

En relación a la fisiopatogenia de la enfermedad se considera que un posible origen es la presencia de células T autorreactivas, así como la presencia de dos anticuerpos específicos, el anticuerpo antimitocondrial M2 y el antinuclear Gp210 y Sp100<sup>[2]</sup>.

Sobre una base genética de predisposición se han establecido distintos factores que podrían actuar como desencadenantes de esta entidad, entre los que se podrían destacar tanto las infecciones por bacterias Gram negativas, micobacterias o virus como las sustancias químicas<sup>[3-5]</sup>.

### **2. Clínica.**

En el momento del diagnóstico, prácticamente el 60% de los pacientes se encuentran asintomáticos desde el punto de vista clínico, por lo que habitualmente se realiza el diagnóstico por la alteración de parámetros analíticos, los más utilizados en la práctica clínica son el aumento de las enzimas colestásicas, principalmente la Fosfatasa Alcalina (FA).

Los síntomas que se encuentran son los propios de la colestasis y la hepatopatía, aunque los más frecuentes en la clínica son el prurito, la ictericia y la ascitis [6].

### 3. Diagnóstico.

Tradicionalmente para su diagnóstico era necesario la realización de una biopsia hepática, donde podíamos encontrar una inflamación por parte de células mononucleadas, infiltración de linfocitos y células plasmáticas y en otras ocasiones se podían encontrar granulomas epitelioides no caseificantes, así como destrucción de los conductos biliares.

En la actualidad gracias al desarrollo de los anticuerpos es posible realizar este diagnóstico sin necesidad de realizar una biopsia hepática, siendo suficiente con la presencia de colestasis bioquímica y anticuerpos positivos [7].

### 4. Tratamiento y pronóstico.

El tratamiento de primera línea es un fármaco de acción colerética llamado ácido ursodeoxicólico, que presenta una respuesta favorable en el 60% de los pacientes [8].

Si con este tratamiento no obtiene mejoría se podrían utilizar fármacos de segunda línea como son el ácido obeticólico [9] o fibratos [10] y como última opción quedaría el trasplante hepático.

También es importante el tratamiento sintomático derivado de los problemas de la colestasis, entre los que destacan vitaminas, colestiramina o calcio.

Se ha establecido unos criterios bioquímicos para valorar la respuesta al tratamiento y el más empleado es la disminución de la fosfatasa alcalina en un 40%.

Gracias a la introducción del tratamiento, sobre todo en las fases tempranas, el pronóstico de la enfermedad es favorable con una supervivencia a los 5 años del 80% de los pacientes [11].

Entre los factores de mal pronóstico destacan el género masculino y debut de la enfermedad en personas de menos de 50 años, así como padecer datos

de hepatopatía evolucionada (encefalopatía hepática, cirrosis, varices esofágicas, hepatomegalia o disminución de la tasa de protrombina)<sup>[12]</sup>.

#### 5. Asociación con otras enfermedades.

Al ser una enfermedad autoinmune se ha visto asociación con otras enfermedades como síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, hipotiroidismo, esclerodermia, artritis reumatoide o lupus, entre otras<sup>[13]</sup>.

También se ha establecido en la literatura la asociación con enfermedades inflamatorias y por ende mayor riesgo al desarrollo de eventos cardiovasculares. También se destaca un aumento de la prevalencia del síndrome metabólico, así como HTA, dislipemia u obesidad, entre otras<sup>[14,15]</sup>.

#### 6. Objetivos.

El objetivo principal de este estudio es describir las características sociodemográficas de los pacientes con colangitis biliar primaria, determinando la prevalencia por género, edad, grado de fibrosis, así como el tipo de tratamiento empleado.

Entre los objetivos secundarios destacan:

- Analizar la asociación con otras enfermedades de base autoinmune.
- Relación con el consumo de hábitos tóxicos.
- Evaluar la incidencia anual del diagnóstico en los últimos años.





## **MATERIALES Y MÉTODOS.**

Para la realización de este estudio se han recogido los datos del Hospital Universitario Santa Lucía, de Cartagena, de aquellos pacientes que presentan diagnóstico de Colangitis Biliar Primaria.

Para confeccionar esta base de datos se ha establecido un único criterio de inclusión, que consiste en aquellos pacientes que presentan diagnóstico de Colangitis Biliar Primaria (CBP) desde el año 2000 hasta 2022.

Como criterio de exclusión se ha determinado, un único, que se basa en pacientes que tras las pruebas oportunas realizadas se ha descartado el diagnóstico de Colangitis Biliar Primaria.

La base de datos inicial constaba de 90 pacientes, que tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se determina que nuestra muestra consta de 86 pacientes, ya que 4 de ellos cumplían el criterio de exclusión, al concluirse que no presentaban diagnóstico de Colangitis Biliar Primaria.

Una vez que se ha establecido el tamaño muestral en base a los criterios de inclusión y exclusión, se han determinado una serie de variables, con el objetivo final de analizarlas y compararlas con las publicadas en la literatura.

Las variables que hemos considerado para el siguiente estudio son:

- Género del paciente.
- Edad al diagnóstico.
- Consumo de tóxicos (alcohol, tabaco u otras drogas).
- Fibrosis en el momento diagnóstico.
- Enfermedades inmunológicas e inflamatorias (así como factores de riesgo cardiovascular, como HTA, dislipemias u obesidad).
- Año en el que se diagnosticó.
- Tratamiento pautado y evolución.

Los datos de estas variables se han recogido de forma cualitativa y cuantitativa. En base a esos datos se ha aplicado una estadística descriptiva.



## **RESULTADOS**

En este estudio tras haber recogido los datos se ha aplicado una estadística descriptiva en función de dos grupos, separados por el género de los pacientes (mujer y hombre).

Este estudio ha contado con 86 pacientes, de los cuáles 75 son mujeres (87,2%) y 11 son hombres (12,8%), lo que hace presentar una relación 6,81:1 mujeres con respecto a hombres.

La edad media al diagnóstico de las mujeres ha sido de 57,84 años con un rango de 31 a 80 años y una moda de 56 años. Cabe destacar que solo se ha podido realizar con 73 mujeres, ya que de dos de ellas no presentaban datos acerca del diagnóstico.

La edad media de los hombres en el momento del diagnóstico ha sido de 61,6 años con un rango de 44 a 74 años y con una moda de 65 años. Solo se ha podido realizar con los datos de 10 hombres, ya que de uno de ellos no teníamos la edad al diagnóstico.

Otro de los datos que se han valorado es la proporción de personas que consumen hábitos tóxicos (alcohol o tabaco) tal y como se muestra en las *Tablas 1 y 2*.

También se han recogido datos acerca de la fibrosis hepática, ya sea medida por elastografía (fibroscan) método no invasivo o por biopsia hepática, que es un método invasivo y se ha aplicado el grado de 0 a IV.

Los datos que ofrece la elastografía es en función del fibroscan medido en kpa, por lo que para agruparlo en los grupos previamente mencionados se ha aplicado el siguiente criterio.

- < 5,5 kpa es catalogado como F0, que es considerado el límite normal.
- < 7,6 kpa es catalogado como F1 (I).
- < 9,4 kpa es catalogado como F2 (II).
- < 14 kpa es catalogado como F3 (III).
- > 14 kpa es catalogado como F4 (IV).

Es cierto que algunos pacientes no se le ha podido realizar ninguna de estas pruebas, por estar contraindicada o por negativa de los mismos. Los resultados se muestran en la *Tabla 3*.

Para el diagnóstico es necesario que se cumplan 2 criterios de los ya mencionados previamente (colestasis bioquímica, anticuerpos y/o biopsia hepática compatible). En nuestra muestra se han realizado 28 biopsias hepáticas, de las cuáles 26 han sido en mujeres, representado por el 34,66% con respecto al total de mujeres y 2 en hombres, representado por el 18,18% con respecto al total de hombres.

De los pacientes de la muestra, 79 pacientes han presentado anticuerpos positivos (siendo representado como 90,66% de mujeres y 100% de hombres), 3 negativos (que han sido todas mujeres, lo que representa 4%) y 4 desconocidos (siendo todos ellos mujeres, que representa 5,33%).

Aunque no es frecuente se ha valorado también la presencia de Hepatitis Autoinmune (HAI) junto con CBP, llamándose a esta asociación Síndrome de Superposición u Overlap y en nuestra muestra se ha diagnosticado la presencia en 18 pacientes de este síndrome, concretamente en 17 mujeres (22,66% con respecto al total de mujeres) y 1 hombre (9,09% con respecto al total de hombres). Mientras que en 5 pacientes se sospecha que se podría encontrar esta asociación, pero no se ha podido confirmar en 3 mujeres (4% con respecto a las mujeres) y 2 hombres (18,18% con respecto a los hombres).

Se ha valorado la presencia de al menos una enfermedad autoinmune, como pueden ser Diabetes Mellitus tipo I, Raynaud, Síndrome Sjögren, Psoriasis, Celiaquía, Artritis Reumatoidea o Lupus Eritematoso Sistémico entre otras. En nuestra muestra se ha observado que se encontraba alguna de estas patologías en 55 pacientes, de los cuáles el 66,66% han sido mujeres y el 45,45% hombres.

En la *Tabla 4* se han estimado algunas entidades que presentan nuestros pacientes que consideramos que son más destacables.

Para finalizar se ha determinado la proporción de pacientes que han sufrido una descompensación de la cirrosis hepática y el tratamiento que se les ha pautado a los pacientes de nuestra muestra.

Durante todo el seguimiento se ha visualizado la presencia de 10 pacientes con descompensación de los cuáles 5 son hombres (45,45% con respecto al total de hombres) y 5 mujeres (6,66% con respecto al total de mujeres).

El tratamiento con ácido Ursodeoxicólico ha sido aplicado a 83 pacientes en algún momento del seguimiento, lo que es el 96,51% de la muestra. Mientras que en 13 pacientes se le ha administrado fenofibrato o estatinas para control de la hipercolesterolemia, que representa el 15,11% de los pacientes de nuestra muestra. Sin embargo un paciente ha requerido la inclusión de la lista de trasplante hepático (1,16%). Durante la evolución se aprecia que en el 91,86% de nuestros pacientes se evidenció una respuesta favorable, estando conformados la gran mayoría por ácido ursodeoxicólico (75/79). Evidenciándose los resultados en la *Tabla 5*.

Mientras que si presenta síndrome Overlap el tratamiento ha sido un poco diferente, 14 pacientes han estado en tratamiento único con ácido ursodeoxicólico, 5 han asociado al ácido ursodeoxicólico algún corticoides y 4 han precisado el tratamiento con azatioprina o metotrexato asociado a corticoides.

En el presente estudio se ha valorado si existen variaciones en función de los años en el diagnóstico de esta entidad, encontrándose los datos en la *Gráfica 1*.



## **DISCUSIÓN**

En base a los resultados de nuestro estudio y comparado con la distinta bibliografía consultada se observa que en nuestro estudio existen varias similitudes.

En la distinta bibliografía se comenta que las mujeres presentan esta entidad en mayor frecuencia que los hombres con un rango variable de mujer:hombre, que abarca desde 3:1 hasta 22:1 en función del área geográfica (se ha evidenciado el rango más bajo en Suecia y el más elevado en Estonia), aunque la tendencia predominante es 9:1<sup>[16]</sup>. En España se ha publicado según datos epidemiológicos que aproximadamente el 90% de los pacientes que sufren esta enfermedad son mujeres<sup>[17]</sup>. En nuestros resultados podemos observar que el 87,2% de los pacientes son mujeres y que el 12,8% son hombres y que se ha establecido que por cada hombre existen 6,8 mujeres afectas.

Si atendemos a la edad del diagnóstico la mayoría de las publicaciones establecen que se suele encontrar entre la cuarta y sexta década de vida, si visualizamos los resultados de nuestro estudio evidenciamos que la edad media en las mujeres es de 57,8 años mientras que en los hombres es de 61,6 años, teniendo las primeras un rango muy amplio de los 31 a los 80 años, mientras que en hombres el rango es de 44 a 76 años. Esto nos confirma que la media de nuestra muestra es comparable a los estudios geográficos que se han realizado, ya que si aunamos los datos se establece una edad media de 58,2 años. En nuestro estudio no se aprecian diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la edad al diagnóstico.

Existe literatura que establece como hipótesis en el desarrollo de esta entidad la presencia de xenobióticos así como la intervención de la epigenética, es por ello que en nuestro estudio se ha optado por valorar el consumo de tóxicos que pudiera intervenir en esta entidad, evidenciándose que el consumo de hábitos tóxicos en cualquier momento es más frecuente en hombres que en mujeres, sin que ello tenga implicaciones a nivel epidemiológico, es por ello que nos hace sospechar que no existe una relación evidente entre el consumo de tóxicos con el desarrollo de esta entidad en nuestra muestra, pero al tener un tamaño muestral muy pequeño podría ser una línea de investigación para futuros estudios.

Como se mencionó previamente una de las razones por la que se piensa que existe un aumento de la prevalencia es el diagnóstico en estadios más precoces. En nuestra muestra se ha evidenciado que el 65% de los pacientes se encuentra en un estadio II o inferior, mientras que solo un 9% se encuentra en estadio avanzados (III y IV), así como que un 25% no presenta prueba de estadiaje, por contraindicación médica o por negativa del paciente. Estos resultados apoyarían la hipótesis de un aumento de la incidencia en los últimos años tal y como se ha podido evidenciar en los datos de los que disponíamos, que constatan que en los últimos años existe un incremento de casos diagnosticados.

Con el paso de los años se han intentado desarrollar nuevas técnicas menos invasivas para los pacientes y más eficientes, es por lo que la biopsia hepática se ha ido desplazando a expensas de la elastografía y en nuestra muestra se evidencia que la biopsia ha quedado relegada y que solo a un 32% de los pacientes de la muestra se les ha realizado al menos una biopsia en el momento diagnóstico o durante su seguimiento.

Según la distinta bibliografía consultada se ha estimado que en torno al 10% de los pacientes que presentan CBP padecen un síndrome de Overlap (asociación CBP con hepatitis autoinmune HAI), en nuestro caso se evidencia que el 20,93% (18/86) padecen colangitis biliar primaria junto con hepatitis autoinmune, por lo que podemos afirmar que en nuestra muestra se evidencia la presencia de un mayor porcentaje de síndrome Overlap con respecto a la literatura publicada, sin que estos datos alteren el tratamiento, ya que se ha basado en ácido ursodeoxicólico principalmente (9/18) y en asociación de este último con algún corticoides, ya fuera budesonida o prednisona (5/18) y en la minoría se requirió la presencia de algún fármaco inmunosupresor, como son metotrexato o azatioprina con corticoides (4/18). La presencia de este síndrome tampoco ha evidenciado una alteración del pronóstico o de la evolución ya que la mayoría presentó una mejoría significativa (13/18) o una mejoría parcial (3/18) y en una mínima cantidad se evidencia una evolución tórpida (2/18), aunque solo 1 de ellos requirió inclusión en la lista de trasplante hepático y el segundo no es posible valorarlo ya que presentó problemas de adherencia patentes, que fueron evidenciados por la confesión del paciente.



A raíz de los resultados de enfermedades asociadas se ha visto como el 63,9% de los pacientes tenían asociado una enfermedad de carácter autoinmune es muy similar a la literatura publicada que habla que en torno al 60% padecen por lo menos una enfermedad autoinmune<sup>[18,19]</sup>.

Según la bibliografía consultada, una de las enfermedades que se asocia más frecuentemente a nivel autoinmune es el Síndrome de Sjögren con un rango variable en función de las fuentes consultadas, aunque se ha establecido que de forma aproximada en torno al 40% presentan esta asociación. Se piensa que esta asociación está producida por las vías metabólicas que convergen así como los genes responsables, en especial HLA-DR3, aunque no ha podido ser establecido de forma precisa<sup>[20,21]</sup>. En nuestra muestra se ha encontrado que 8 (9,3%) pacientes presentan esta entidad asociada, por lo que se encuentra más cercana a los datos publicados por la Cohorte Mexicana que habla de la presencia del 29,1% que del convenio al que se ha llegado, sin que esto tenga ninguna implicación pronóstica, ya que al tratarse de una muestra tan pequeña podría haber personas que no hayan consultado por síntomas propios de esta entidad o que no cumplan criterios para ser diagnosticado. Aunque estamos hablando de una de las enfermedades con base autoinmune que presenta una mayor prevalencia en nuestra muestra.

Cabe hacer mención a la enfermedad con mayor prevalencia en nuestra muestra, que es la Diabetes Mellitus (tanto tipo I como tipo II). Con respecto a la tipo I se piensa que esta asociación podría deberse a la base inmune, aunque con la tipo II no se evidencia el motivo de esta asociación, aunque se piensa que podría estar producido por cierta base autoinmune, aún desconocida en la actualidad, lo que si es cierto es que se ha estudiado que los pacientes con enfermedad diabética pueden presentar un mayor grado de fibrosis, sin que haya sido concluyente, aunque podría ser una base para futuros estudios para establecer el motivo de esta asociación<sup>[22]</sup>. Aunque también se ha observado que las personas con CBP tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, con unos datos que alcanzan hasta el 30% y está relacionado con edades de debut más precoces, en nuestra muestra es cierto que el porcentaje está alejado, representado por un 5,81%, sin que exista según estos resultados repercusión clínica en el estudio presente.

Con respecto al resto de enfermedades se da en menor medida con respecto a las previamente comentadas según la distinta literatura. La osteoporosis una de las entidades más prevalentes en nuestra muestra, siendo el 18,6% de los casos, aunque no se sabe si la causa de esta osteoporosis es por alteraciones propias de la edad y alteraciones hormonales o que realmente tenga relación con la CBP, aunque en la literatura es una asociación que se encuentra muy descrita<sup>[23]</sup>. Por lo que consideramos que podría ser la base para futuros estudios.

Cabe destacar que a pesar de que en nuestra muestra no se ha encontrado la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, si que hay artículos que evidencian esta asociación, sin que exista una relación genética evidente<sup>[24]</sup>. Aunque a pesar de esto no se puede descartar la presencia de algún polimorfismo genético que aún no se haya conseguido estudiar.

En relación a la enfermedad celiaca se ha establecido que puede existir una asociación, aunque no se han realizado estudios exhaustivos para determinar la probabilidad de asociación ni el método patogénico que puede desarrollarlo, aunque de los pocos estudios que se encuentran publicados se ha establecido que en torno al 3% de los pacientes presentan esta asociación<sup>[25]</sup>, que si lo equiparamos a lo establecido en nuestra muestra encontramos que es ligeramente superior, resultando un 5,81%.

En cuanto al tratamiento la gran mayoría de los pacientes (87,2%) se ha evidenciado que con ácido ursodeoxicólico (UDCA) presentan una respuesta clínica adecuada, según los criterios de reducción del 40% de la elevación de las enzimas hepáticas, si esto lo visualizamos en consonancia con la literatura publicada que establece que en torno al 35-40% de los pacientes no presenta respuesta satisfactoria, podemos deducir que en nuestra muestra este porcentaje es muy inferior, obteniendo por ende una disminución de la progresión de la enfermedad, que también se puede valorar con una descompensación cirrótica que solo se da en 10 pacientes, que es un 11,62% con respecto al total de pacientes de la muestra, siendo predominantemente a consecuencia de la falta de adherencia o tolerancia, solo requiriendo un paciente introducción en la lista de trasplantes, que se establece como último escalón terapéutico, existiendo casos descritos de recidivas post-trasplante.

También se han realizado estudios que hablan del uso de fibratos o ácido obeticólico en el tratamiento de estos pacientes teniendo buena evolución, por lo que si nos fijamos en nuestra muestra es cierto que se han usado fibratos en 12 pacientes, pero no a consecuencia de la intolerancia o mala respuesta al UDCA, sino como complemento. Con respecto al ácido obeticólico se ha empleado en dos pacientes (2,32% de la muestra), con una respuesta favorable en el curso evolutivo. El resto de los casos por los que no se trató con UDCA fue a consecuencia del síndrome Overlap, que según las guías el tratamiento se basa en la predominancia de la enfermedad (CBP o HAI).

Para finalizar se ha establecido una asociación a raíz de los años en los que hemos estado conviviendo con la pandemia producida por Sars-CoV2, existiendo aparentemente un aumento de casos desde el año 2020, que no han podido ser confirmados en estudios realizados con tales fines, tal y como se puede valorar en el apartado de resultados. Aunque no existen estudios en la vacunación del Covid en estos pacientes las últimas publicaciones establecen que deberían ser considerados grupos de riesgo, por lo que deberían tener prioridad en la vacunación, por presentar un mayor riesgo de hospitalizaciones, gravedad y por ende mortalidad<sup>[26,27]</sup>.



## **CONCLUSIONES**

1.- Tras analizar los resultados hemos podido comprobar que en nuestra muestra hay mayor prevalencia de enfermedad en mujeres con una edad media de 58 años, que es similar a lo que se encuentra en las distintas fuentes bibliográficas consultadas. Así como se ha podido observar que el diagnóstico se realiza en estadios de fibrosis más precoces, abarcando en nuestra muestra un 65% de los pacientes, ya sea medido tanto por pruebas invasivas como no invasivas, siendo estas últimas más frecuente. En la valoración del tratamiento se ha visto que la gran mayoría en algún momento se ha tratado con ácido ursodeoxicólico con una respuesta favorable a nivel bioquímico observado en el 87,2% de los pacientes que han recibido dicho tratamiento y han cumplido con las indicaciones terapéuticas (posología y adherencia), siendo superior a lo descrito en la literatura, aunque por el pequeño tamaño muestral se recomiendan nuevos estudios para confirmar dichos resultados.

2.- Al valorar la presencia de enfermedades de base autoinmune en nuestra muestra, se ha evidenciado que el 63,9% de los pacientes presentaban al menos una enfermedad autoinmune, teniendo mayor prevalencia la diabetes mellitus, la osteoporosis y el síndrome de Sjögren, aunque en menor medida de la que se encuentra en la distinta literatura consultada. En nuestra muestra se evidencia una mayor presencia de síndrome de Overlap con respecto a lo descrito en la distinta bibliografía, sin que esto afecte al pronóstico de los pacientes de nuestra muestra.

3.- En nuestra muestra el consumo de tóxicos no se ha visto influenciado con una mayor prevalencia de dicha enfermedad. A pesar de estos resultados al tener un pequeño tamaño muestral consideramos que podría ser útil la realización de nuevos estudios para valorar dichos objetivos.

4.- Al valorar el número de casos diagnosticados desde el año 2000 se ha evidenciado que hay un aumento en los últimos 10 años, pero al tener un pequeño tamaño muestral no podemos establecer cuál es el motivo real, por lo que consideramos que estos resultados podrían servir de base para nuevos estudios, con el objetivo de determinar cuál es el origen real a dicho aumento del número de casos y si existe relación con la pandemia por Sars-CoV2.



## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Antonio CCP, Manuel QRJ, Romero PR. Colangitis Biliar Primaria y Colangitis Esclerosante Primaria. En: Medicina y cirugía del aparato digestivo. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 293-296.
- 2.- Parés A. Colangitis biliar primaria. Medicina Clínica (Barcelona) [Internet]. 2018; 151(6):242-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.12.021>
- 3.- Agmon-Levin N, Katz B-SP, Shoenfeld Y. Infection and primary biliary cirrhosis. Isr Med Assoc J. 2009;11(2):112–5.
- 4.- Selmi C, De Santis M, Cavaciocchi F, Gershwin ME. Infectious agents and xenobiotics in the etiology of primary biliary cirrhosis. Disease Markers [Internet]. 2010;29(6):287–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/DMA-2010-0746>
- 5.- Bianchi I, Carbone M, Lleo A, Invernizzi P. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis. Seminars in Liver Disease [Internet]. 2014;34(3):255-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1383725>
- 6.- Martín Scapa MA, Cano A. Cirrosis biliar primaria. Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2007;99(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s1130-01082007000600011>
- 7.- Wendum D. Cirrhose biliaire primitive et syndrome de chevauchement cirrhose biliaire primitive/hépatite auto-immune. Annales de Pathologie [Internet]. 2008;28 (1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annpat.2008.09.014>
- 8.- Schattenberg JM, Pares A, Kowdley KV, Heneghan MA, Caldwell S, Pratt D, et al. A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. Journal of Hepatology [Internet]. 2021;74(6):1344-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.013>
- 9.- Kowdley KV, Luketic V, Chapman R, Hirschfield GM, Poupon R, Schramm C, et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. Hepatology [Internet]. 2018;67(5):1890-902. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29569>
- 10.- Soret P-A, Lam L, Carrat F, Smets L, Berg T, Carbone M, et al. Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis. Alimentary Pharmacology

& Therapeutics [Internet]. 2021;53(10):1138-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16336>

11.- Harms MH, de Veer RC, Lammers WJ, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, et al. Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. Gut [Internet]. 2019;69(8):1502-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319057>

12.- Parés A. Historia natural de la cirrosis biliar primaria. Gastroenterología y Hepatología [Internet]. 2008;31(8):500-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1157/13127093>

13.- Goldman L, Ausiello D, Cecil RL. Enfermedades sistémicas que cursan con Artritis. In: Cecil Tratado de Medicina Interna. 23rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2009. p. 1780-1785.

14.- Floreani A, Cazzagon N, Franceschet I, Canesso F, Salmaso L, Baldo V. Metabolic syndrome associated with primary biliary cirrhosis. Journal of Clinical Gastroenterology [Internet]. 2015;49(1):57-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.000000000000029>

15.- Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology [Internet]. 2000;32(4Pt 1):689-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2000.17894>

16.- Parikh-Patel A, Gold E, Mackay IR. The Geoepidemiology of Primary Biliary Cirrhosis: Contrasts and Comparisons with the Spectrum of Autoimmune Diseases. Clinical Immunology. mayo de 1999;91(2):206–18. doi:10.1006/clim.1999.4690

17.- Parés A, Albillos A, Andrade RJ, Berenguer M, Crespo J, Romero-Gómez M, et al. Primary biliary cholangitis in Spain. Results of a Delphi study of epidemiology, diagnosis, follow-up and treatment. Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2018;110(10):641–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2018.5665/2018>

18.- González-Huezo MS, Delgado-Ayala LY, Osorio-Núñez AL, Meléndez-Mercado C. Autoimmune associations in a Mexican cohort with primary biliary cholangitis. Revista de Gastroenterología de México (English Edition) [Internet]. 2019;84(2):130–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmxen.2018.09.003>



- 19.- Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè A, Buja A, Furlan P, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [Internet]. 2015;48(2–3):192–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-014-8427-x>
- 20.- 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. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [Internet]. 2015;48(2–3):301–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-015-8471-1>
- 21.- Abdo-Aguiar LS, Silva de Castro CC. Association between three autoimmune diseases: vitiligo, primary biliary cirrhosis, and Sjögren's syndrome. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2019;94(6):710–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abd.2018.07.002>
- 22.- Liu X, Xu H, Zhan M, Niu J. The potential effects of diabetes mellitus on liver fibrosis in patients with primary biliary cholangitis. *Medical Science Monitor* [Internet]. 2019;25:6174–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.916107>
- 23.- Diamond TH. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 1990;5(1):66–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.1990.tb01768.x>
- 24.- Gaj P, Habior A, Mikula M, Ostrowski J. Lack of evidence for association of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis with risk alleles for Crohn's disease in Polish patients. *BMC Medical Genetic* [Internet]. 2008;9(1):81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-9-81>
- 25.- Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* [Internet]. 1998;42(1):120–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.42.1.120>
- 26.- Ampuero J, Lucena A, Hernández-Guerra M, Moreno-Moraleta I, Arenas J, Conde I, et al. Primary biliary cholangitis and SARS-CoV-2 infection: incidence, susceptibility and outcomes. *Gut* [Internet]. 2021;71(10):2138–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325700>
- 27.- Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*

[Internet]. 2021;74(4):944–51.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.032>

Disponibile

en:

## TABLAS Y FIGURAS

*Tabla 1.- Consumo de Tabaco en función del Género.*

<b>Género</b>	<b>Fumadores</b>	<b>Exfumadores</b>	<b>No fumadores</b>	<b>Desconocidos</b>
<b>Mujeres</b>	16 (21,3%)	12 (16%)	35 (46,6%)	12 (16%)
<b>Hombres</b>	5 (45,45%)	4 (36,36%)	2 (18,18%)	0
<b>Total</b>	21 (24,41%)	16 (18,60%)	37 (43,02%)	12 (13,9%)

*Tabla 2.- Consumo de Alcohol en función del Género.*

<b>Género</b>	<b>Consumidores de alcohol (a diario u ocasional)</b>	<b>Exconsumidores</b>	<b>No consumidores</b>	<b>Desconocidos</b>
<b>Mujeres</b>	4 (5,33%)	2 (2,66%)	57 (76%)	12 (16%)
<b>Hombres</b>	3 (27,27%)	3 (27,27%)	5 (45,45%)	0
<b>Total</b>	7 (8%)	5 (5,8%)	62 (72,09%)	12 (13,9%)

*Tabla 3.- Grado de Fibrosis en función del Género.*

<b>Género</b>	<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>No tiene</b>
<b>Mujeres</b>	15 (20%)	26 (34,66%)	8 (10,66%)	4 (5,33%)	3 (4%)	19 (25,33%)
<b>Hombres</b>	3 (27,27%)	2 (18,18%)	2 (18,18%)	0	1 (9,09%)	3 (27,27%)
<b>Total</b>	18 (20,9%)	28 (32,5%)	10 (11,6%)	4 (4,65%)	4 (4,65%)	22 (25,5%)

Tabla 4.- Enfermedades Autoinmunes asociadas en nuestra muestra en función del Género.

Entidad/Género	Mujeres	Hombres	Total
<b>Anemia perniciosa</b>	1 (1,33%)	1 (9,09%)	2 (2,32%)
<b>AR</b>	5 (6,66%)	0	5 (5,81%)
<b>Celiaquía</b>	5 (6,66%)	0	5 (5,81%)
<b>Condritis</b>	1 (1,33%)	0	1 (1,16%)
<b>Diabetes Mellitus con tipo desconocido</b>	6 (8%)	0	6 (6,97%)
<b>Diabetes Mellitus tipo I</b>	7 (9,33%)	0	7 (8,13%)
<b>Diabetes Mellitus tipo II</b>	7 (9,33%)	3 (27,27%)	10 (11,62%)
<b>Hipotiroidismo</b>	19 (25,33%)	1 (9,09%)	20 (23,25%)
<b>LES</b>	4 (5,33%)	1 (9,09%)	5 (5,81%)
<b>Miopatía</b>	0	1 (9,09%)	1 (1,16%)
<b>Osteoporosis</b>	16 (21,33%)	0	16 (18,6%)
<b>Polimialgia</b>	2 (2,66%)	0	2 (2,32%)
<b>Psoriasis</b>	5 (6,66%)	0	5 (5,81%)
<b>Raynaud</b>	5 (6,66%)	0	5 (5,81%)
<b>Síndrome metabólico</b>	5 (6,66%)	0	5 (5,81%)
<b>Síndrome Sjögren</b>	7 (9,33%)	1 (9,09%)	8 (9,3%)
<b>Vitíligo</b>	1 (1,33%)	0	1 (1,16%)

Tabla 5.- Tratamiento aplicado con respuesta.

	Mejoría	Falta adherencia	Mala tolerancia	Sin respuesta
<b>Ácido Ursodeoxicólico</b>	75	2	1	3
<b>Ácido obeticólico</b>	3	0	0	0
<b>Corticoides</b>	1	1	0	0
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

Gráfico 1.- Reporte del número de casos en función del año.

