

Trabajo Fin de Grado

I incidencia y evolución de las manifestaciones extrahepáticas en pacientes con trasplante hepático por enfermedad hepática autoinmune

Incidence and evolution of extrahepatic manifestations in patients with liver transplantation due to autoimmune liver disease

Autor/es

María Ortiz de Solórzano Reig

Director/es

Sara Lorente Pérez
Luis Cortés García

Facultad de Medicina
2020

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| ABREVIATURAS | 2 |
| RESUMEN | 2 |
| ABSTRACT..... | 3 |
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| OBJETIVO..... | 5 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 5 |
| RESULTADOS | 6 |
| HEPATITIS AUTOINMUNE | 6 |
| Manifestaciones clínicas extrahepáticas..... | 7 |
| Tratamiento médico de la HAI | 8 |
| Trasplante hepático en la HAI | 9 |
| Evolución de las manifestaciones extrahepáticas tras el TH..... | 10 |
| COLANGITIS BILIAR PRIMARIA..... | 10 |
| Manifestaciones clínicas extrahepáticas..... | 11 |
| Tratamiento médico de la CBP | 14 |
| Trasplante hepático en CBP | 14 |
| Evolución de las manifestaciones extrahepáticas tras el TH..... | 16 |
| COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA | 17 |
| Manifestaciones clínicas extrahepáticas..... | 17 |
| Tratamiento médico de la CEP | 20 |
| Trasplante hepático en la CEP | 20 |
| Evolución de las manifestaciones extrahepáticas tras el TH..... | 21 |
| CONCLUSIONES | 22 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 23 |

ABREVIATURAS

TH: trasplante hepático; VHB: Virus de la hepatitis B; VHC: Virus de la hepatitis C; HAI: Hepatitis autoinmune; CEP: Colangitis esclerosante primaria; CBP: Colangitis biliar primaria; ANA: Anticuerpos antinucleares; ASMA: Anticuerpos antimúsculo liso; AMA: Anticuerpos antimitocondriales; Anti-LKM1: Anticuerpos de tipo 1 microsómicos de hígado y riñón; CU: Colitis ulcerosa; LES: Lupus eritematoso sistémico; UDCA: Ácido ursodesoxicólico; OCA: Ácido obeticólico; ACA: Anticuerpos anticentrómero; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; HLA: Sistema del antígeno leucocitario humano; CPRM: Colangiopancreatografía por resonancia magnética; CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; CCR: Cáncer colorrectal; CMV: Citomegalovirus. IgG: Inmunoglobulina G.

RESUMEN

Las enfermedades hepáticas autoinmunes más prevalentes son la hepatitis autoinmune (HAI), la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). En su manejo, el trasplante hepático es una opción cada vez más importante debido a la falta de tratamientos médicos óptimos para controlar su evolución. Se ha realizado una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer cuáles son las manifestaciones extrahepáticas más importantes de estas enfermedades y la influencia del trasplante hepático sobre ellas. Estas manifestaciones son distintas en cada una de las enfermedades; en la HAI las manifestaciones extrahepáticas más prevalentes son las relacionadas con patología tiroidea, en la CBP es el síndrome de Sjögren y en la CEP la colitis ulcerosa. Todas ellas ejercen un efecto sobre el paciente que debe ser tratado a la vez que la enfermedad hepática. Aunque el trasplante hepático es un tratamiento curativo en la mayoría de las enfermedades hepáticas autoinmunes, tras el mismo, las manifestaciones extrahepáticas no siempre modifican su evolución, pudiendo aparecer, además, recurrencia de la enfermedad hepática. Algunas de las manifestaciones extrahepáticas mejoran su sintomatología, otras, sin embargo, no varían con este tratamiento. Se necesitan más trabajos para conocer más en profundidad la evolución de las manifestaciones extrahepáticas tras el trasplante hepático y de esta manera proporcionar un manejo óptimo de la patología y todas sus manifestaciones.

Palabras Clave: trasplante hepático, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, manifestaciones extrahepáticas.

ABSTRACT

The most prevalent autoimmune liver diseases are autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), and primary sclerosing cholangitis (PSC). In their management, liver transplantation is an increasingly important option due to the lack of optimal medical treatments to control their progression. A literature review has been carried out with the aim of finding out which are the most important extrahepatic manifestations of these diseases and the influence of liver transplantation on them. These manifestations are different in each of the diseases; in AIH the most prevalent extrahepatic manifestations are those related to thyroid pathology, in PBC it is Sjögren's syndrome and in PSC it is ulcerative colitis. All of them have an effect on the patient that must be treated at the same time as the liver disease. Although liver transplantation is a curative treatment in most autoimmune liver diseases, after liver transplantation, the extrahepatic manifestations do not always modify their evolution, and recurrence of the liver disease can occur. Some of the extrahepatic manifestations improve their symptomatology, others, however, do not change with this treatment. More studies are required in order to deepen the knowledge of the evolution of extrahepatic manifestations after liver transplantation and thus provide optimal management of the pathology and all its manifestations.

Key words: Liver transplantation, Autoimmune hepatitis, Primary biliary cholangitis, Primary sclerosing cholangitis, Extrahepatic manifestation.

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección para los pacientes con hepatopatía crónica avanzada en los que se hayan agotado otras alternativas terapéuticas y cuando la esperanza de vida estimada al año sea inferior a la que se prevea por el trasplante, siempre que no presenten comorbilidades extrahepáticas significativas que puedan comprometer la supervivencia postrasplante. Asimismo, es el único tratamiento que cambia la historia natural hacia el fallecimiento en aquellos pacientes con insuficiencia hepática aguda grave (1).

España es el país con mayor tasa de donaciones a nivel mundial. En el año 2017, se realizaron un total de 1.203 trasplantes hepáticos, siendo la cirrosis hepática no biliar (alcohol, VHB, VHC, hepatitis autoinmune -HAI-) la principal causa de TH con 50,2% de indicaciones, seguida de los tumores 25,7%; retrasplante crónico 5%; colestasis crónica 4,4%, entidad que engloba la colangitis esclerosante primaria (CEP), la colangitis biliar primaria (CBP) y el síndrome de solapamiento entre las diferentes entidades, la insuficiencia hepática aguda grave 4 %, el retrasplante agudo 3,2 %, las enfermedades metabólicas 2,4% y un 4 % por otras causas (2).

Comparándolo con los datos del año 2008 (cirrosis no biliar 58%; tumores 21,5%, retrasplante crónico 5,3% y colestasis crónica 4,9%), se observa una disminución del número de trasplantes por cirrosis no biliar, probablemente secundario a la aparición de las terapias antivirales. Por el contrario, se aprecia un aumento del número de trasplantes por otras etiologías. En cuanto a la colestasis crónica, entidad relativamente infrecuente, se mantiene estable a lo largo de los años (3).

Dentro del concepto de enfermedades hepáticas autoinmunes se engloban tres enfermedades principalmente: Hepatitis autoinmune, Colangitis biliar primaria y Colangitis esclerosante primaria. También hay ‘síndromes overlap’ (o síndromes de solapamiento) que presentan características de dos de las anteriores, siendo la más frecuente la combinación entre HAI y CBP.

La HAI es una enfermedad autoinmune que afecta al parénquima hepático y produce la inflamación crónica de éste, mientras que la CBP y la CEP son enfermedades colestásicas puesto que el daño se produce en las vías biliares provocando un síndrome de colestasis (4).

En estas patologías, al igual que en el resto de enfermedades hepáticas, el trasplante está indicado cuando evolucionan a una cirrosis descompensada con síntomas refractarios al tratamiento. Los tratamientos médicos establecidos para la HAI y la CBP han reducido considerablemente la necesidad de TH, sin embargo, sigue siendo el único tratamiento curativo disponible para la CEP (1).

Por otro lado, cabe recordar que las enfermedades autoinmunes son enfermedades multisistémicas, con afectación de varios órganos. Alrededor de un 25% de los pacientes con hepatopatía autoinmune pueden presentar manifestaciones autoinmunes sistémicas, siendo las más frecuentes la

enfermedad inflamatoria intestinal (principalmente la colitis ulcerosa), tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 y el síndrome de Sjögren entre otros.

La evolución de las manifestaciones extrahepáticas no tiene que transcurrir de manera paralela a la enfermedad hepática, de tal forma que en muchas ocasiones son independientes de la evolución de la afectación hepática, siendo también muy variable la evolución tras el TH. Puede existir una mejoría de las mismas, un empeoramiento y hasta aparecer *de novo* tras el TH (4).

Existen multitud de trabajos acerca de la evolución del injerto y la supervivencia del paciente. Sin embargo, no hay muchos estudios que analicen la aparición, evolución y manejo de las manifestaciones extrahepáticas de las enfermedades hepáticas autoinmunes en pacientes en los que se ha realizado trasplante hepático. En este trabajo se presenta una revisión de la bibliografía disponible acerca de las manifestaciones extrahepáticas de estas enfermedades y su evolución tras el trasplante, que en muchas ocasiones es desconocida y su conocimiento podría ser de utilidad a la hora de realizar un buen manejo de las mismas.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es conocer la importancia de las manifestaciones extrahepáticas en las enfermedades hepáticas autoinmunes, así como su incidencia y evolución tras el trasplante hepático.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión de estudios analíticos y revisiones sistemáticas sobre las enfermedades extrahepáticas y el trasplante en las tres enfermedades hepáticas autoinmunes principales.

Se llevaron a cabo búsquedas en la base de datos de MedLine con los siguientes términos ‘autoimmune hepatitis AND transplant’, ‘primary biliary cholangitis AND transplant’ y ‘primary sclerosing colangitis AND transplant’. También se incluyó en la búsqueda ‘primary biliary cirrhosis AND transplant’ puesto que debido al reciente cambio de denominación de esta enfermedad podía no mostrar todos los artículos relativos a la misma. Para lograr una mayor especificidad en la búsqueda se estableció que los nombres de las enfermedades debían encontrarse dentro del campo del título o el resumen.

Con estos artículos se realizó una primera selección en la que faltaba información para conocer en profundidad las manifestaciones extrahepáticas y, sobre todo, su evolución tras el trasplante. Por esto, se realizó una búsqueda con los términos ‘extrahepatic* AND autoimmune liver diseases’, incluyendo de esta búsqueda solo los artículos referidos a las manifestaciones extrahepáticas de estas tres enfermedades.

Además, se incluyeron estudios concretos respecto a ciertas manifestaciones extraídos de las bibliografías utilizadas por los artículos más recientes porque se consideraba que aportaban información relevante.

De todos los artículos encontrados se han incluido sólo los que cumplían los siguientes criterios de inclusión: estar escritos en inglés o español, haber sido publicados en los últimos 10 años. Exceptuando este último criterio en los artículos sobre epidemiología en España debido a que los últimos artículos encontrados a este respecto no han sido publicados en estos últimos años, pero se considera que son la información más actualizada.

La información encontrada se ha estructurado dividida en las tres enfermedades hepáticas autoinmunes más importantes, las manifestaciones extrahepáticas más prevalentes de cada una de ellas y el papel del trasplante en cada una de estas enfermedades. Al final de cada entidad se ha incluido la información relativa a la evolución de estas manifestaciones tras la realización del TH.

RESULTADOS

HEPATITIS AUTOINMUNE

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que afecta al parénquima hepático. Tiene una prevalencia en Europa de aproximadamente 16 a 18 casos por cada 100.000 habitantes, afectando más frecuentemente a mujeres (5). Su etiopatogenia no está clara, aunque la hipótesis más extendida es que aparece en individuos genéticamente predisuestos después de la exposición a ciertos factores que desencadenan la enfermedad como virus o fármacos. Tras el desencadenante inicial se produce un ataque autoinmune continuado contra el parénquima hepático (6).

La HAI presenta gran variabilidad clínica, pudiendo presentarse como un fallo hepático agudo o, más frecuentemente, como una enfermedad de carácter crónico en el contexto de una inflamación persistente de los hepatocitos. Además, no cuenta con marcadores analíticos específicos por lo que su diagnóstico puede ser difícil y debería ser incluida en el diagnóstico diferencial de todas las enfermedades hepáticas, especialmente si presentan hipergammaglobulinemia. Debido a la dificultad que puede suponer el diagnóstico se han establecido una serie de criterios (tabla 1) que concluyen que es necesaria una biopsia con histología compatible, además de elevación de las transaminasas, elevación de IgG en el suero y/o autoanticuerpos característicos positivos. Debido a que ninguno de estos criterios es exclusivo de esta patología tienen que excluirse otras enfermedades hepáticas para llegar a un diagnóstico de certeza (7,8).

Se han descrito dos tipos de HAI que se diferencian, fundamentalmente, en los autoanticuerpos que presentan. La hepatitis autoinmune tipo 1, que representa aproximadamente el 80% de los casos (6), se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos antimúsculo liso

(ASMA), sin embargo la HAI tipo 2 se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-LKM1 sin presentar ANA o ASMA (7).

| Característica | Definitorio de HAI | Probable HAI |
|---------------------------------|--|--|
| <i>Histología hepática</i> | Hepatitis de interfase moderada/severa. Ausencia de lesiones biliares, granulomas o lesiones que sugieran otra patología. | Hepatitis de interfase moderada/severa. Ausencia de lesiones biliares, granulomas o lesiones que sugieran otra patología. |
| <i>Alteraciones bioquímicas</i> | Alteración predominante de transaminasas. | Alteración predominante de transaminasas |
| <i>Inmunoglobulinas</i> | Gammaglobulinas o IgG mayor de 1.5 el límite superior de la normalidad. | Cualquier aumento de gammaglobulinas o IgG. |
| <i>Autoanticuerpos</i> | ANA, ASMA o anti-LKM-1 con títulos > 1:80 AMA (anticuerpos antimitocondriales) negativos | ANA, ASMA o anti-LKM-1 con títulos > 1:40 Otros anticuerpos. |
| <i>Marcadores virales</i> | Ausencia de marcadores de infección activa por virus de hepatitis A, B o C. | Ausencia de marcadores de infección activa por virus de hepatitis A, B o C. |
| <i>Otros marcadores</i> | Consumo de alcohol menor de 25g/día. Ausencia de consumo de sustancias hepatotóxicas recientes. | Consumo de alcohol menor de 50g/día. Ausencia de consumo de sustancias hepatotóxicas recientes. |

Tabla 1. Criterios diagnósticos de HAI simplificados. (5)

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son muy variables y heterogéneas. Hasta en un 25% de los casos puede presentarse como fallo hepático agudo observándose niveles séricos muy elevados de bilirrubina, transaminasas en rango de hepatitis aguda y una disminución de la actividad de protombina (9). No obstante, en la mayoría de los casos la HAI se presenta como una enfermedad insidiosa caracterizada por síntomas inespecíficos como astenia, malestar general, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, prurito o ictericia fluctuante. Como consecuencia de esta inespecificidad puede retrasarse el diagnóstico si no hay un elevado índice de sospecha clínica, habiéndose descrito la presencia de cirrosis hepática al diagnóstico hasta en un tercio de los pacientes, situación que empeora su pronóstico (5).

Manifestaciones clínicas extrahepáticas

La **astenia** es, desde el punto de vista del paciente, el síntoma más molesto en un 85 % de los casos, también puede aparecer al diagnóstico ictericia, aunque su presencia no es constante. El **prurito** y la **hiperpigmentación** aparecen con poca frecuencia, pero también pueden ser síntomas de la enfermedad (7).

Al diagnóstico de la HAI los pacientes con manifestaciones extrahepáticas autoinmunes presentan una fibrosis menos avanzada, y por tanto, existe un menor porcentaje de pacientes con ascitis o coagulopatía, lo que nos lleva a pensar que cuando esta enfermedad se asocia con otras manifestaciones autoinmunes su curso es menos agresivo, o bien, que la presencia de estos síntomas permite un diagnóstico más precoz en formas no tan avanzadas (10).

También se ha objetivado que la asociación de esta enfermedad con otras manifestaciones autoinmunes no altera el curso de la misma (11).

Las manifestaciones extrahepáticas en la HAI se presentan en aproximadamente un 40% de los pacientes, siendo lo más frecuente la aparición de **patología tiroidea** (12). La asociación entre HAI y patología tiroidea es de un 10-15% (13). Dentro de la patología tiroidea se encuentra una asociación con la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y con la tiroiditis autoinmune. El hallazgo más frecuente es el hipotiroidismo encontrándolo principalmente en la HAI con autoanticuerpos negativos. La HAI tipo 2 se relaciona más frecuentemente con el hipertiroidismo, siendo la HAI tipo 1 la que menos relación presenta con patología tiroidea (1,8).

Otra enfermedad con la que se ha encontrado relación es la **enfermedad celiaca** mostrando una prevalencia en estos enfermos de hasta un 4%. La enfermedad celiaca se caracteriza por diarrea, flatulencia y pérdida de peso debido a malabsorción con histología intestinal característica (4).

También se ha encontrado una asociación de la HAI con la **enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**, generalmente con colitis ulcerosa (CU) aunque debido a la mayor incidencia de esta patología en la CEP ha sido mucho más estudiada en su interacción con ésta (4).

Las enfermedades autoinmunes dermatológicas también presentan más incidencia en los pacientes con HAI llegando a tener una prevalencia de un 8% aproximadamente, siendo las más frecuentes la **psoriasis**, el **vitílico** y la **alopecia areata**. Estas patologías dermatológicas han sido más frecuentemente asociadas al HAI tipo 2 que al tipo 1 (10).

En cuanto a las manifestaciones reumatólogicas que se presentan en la HAI son más frecuentes en los pacientes de mayor edad y la más frecuente de ellas es el **lupus eritematoso sistémico (LES)** y, aunque la afectación hepática en el LES es frecuente, la asociación con HAI no es en sí misma muy habitual. También se ha encontrado asociación con la artritis reumatoide o con el síndrome de Sjögren, pero con porcentajes no muy relevantes (14).

La **osteoporosis** es una manifestación frecuente en esta enfermedad debido al tratamiento con inmunosupresores. No es, por tanto, consecuencia de la fisiopatología de la enfermedad sino de la afectación de la densidad ósea por el tratamiento prolongado con corticoides que constituyen la primera línea de tratamiento de inducción para controlar la actividad inflamatoria. Los pacientes sometidos al tratamiento deberán ser vigilados debido a la posible reducción de la densidad ósea desde el momento del diagnóstico. De manera profiláctica se recomienda la toma de suplementos de calcio y vitamina D desde el momento de instauración del tratamiento con corticoides. En el momento de la aparición de la osteoporosis el tratamiento se establece con bifosfonatos (5,7).

Tratamiento médico de la HAI

El tratamiento médico de primera línea de la HAI se basa en la inmunosupresión. El objetivo del mismo es la mejora de los síntomas, el control

de la inflamación hepática, la normalización de los valores analíticos y la prevención de la progresión de la enfermedad. La respuesta ideal al mismo es la normalización de las transaminasas y de la IgG (7). Para conseguir esto se necesita un primer tratamiento de inducción seguido de tratamiento de mantenimiento.

Debido a la agresividad del tratamiento existe controversia en relación a la administración del mismo a pacientes asintomáticos, puesto que no se ha observado diferencia significativa entre los pacientes tratados y los no sometidos a tratamiento. La variabilidad de esta enfermedad implica que pueda hacerse sintomática y progresar rápidamente. En consecuencia, estos pacientes deberán ser sometidos a vigilancia estrecha. Por lo tanto, se administra tratamiento a todos los pacientes con enfermedad activa (5).

El tratamiento para inducir la remisión de la enfermedad se basa en el uso de corticoides en monoterapia o combinada mediante asociación con azatioprina. Presentando ambas estrategias unos resultados parecidos, pero con un menor número de efectos adversos en la terapia combinada. Se recomienda, por lo tanto la inducción con prednisona añadiendo a las dos semanas de tratamiento la azatioprina (5).

Cuando se alcanza la remisión de la enfermedad se debe comenzar con la reducción de la inmunosupresión hasta la mínima dosis eficaz como terapia de mantenimiento. Tras la remisión, los pacientes deben ser sometidos a control exhaustivo para detectar marcadores de actividad y, en caso de que aumenten, someterse nuevamente a tratamiento de inducción (7).

La remisión de la enfermedad está definida como la vuelta a la normalidad de los valores de la IgG y de las transaminasas durante dos años. En caso de pacientes con cirrosis la normalización de la IgG no es necesaria. La mejoría histopatológica que acompaña la normalización de la analítica, aunque es útil para comprobar la remisión de la enfermedad, no es necesaria para comenzar con la reducción del tratamiento con corticoides.(7)

En aquellos pacientes difíciles de tratar o resistentes al tratamiento de primera línea, el tratamiento de segunda línea se basa en el uso de micofenolato de mofetilo (15).

El tratamiento de mantenimiento, por lo tanto, será con azatioprina o micofenolato de mofetilo. La monitorización de los valores analíticos durante el tratamiento es de vital importancia para el control de la enfermedad (5).

Trasplante hepático en la HAI

La indicación más frecuente de TH en la HAI es la cirrosis hepática descompensada con un MELD score > 14 o en aquellos que desarrollan hepatocarcinoma, menos frecuente es la indicación como debút en forma de una insuficiencia hepática aguda grave. En general es una indicación relativamente rara en esta enfermedad con una incidencia de un 3-6%. El resultado del TH en la HAI es satisfactorio con una supervivencia a los 5 años de un 80-90% siendo sometidos a inmunosupresión con corticoides y tacrolimus/ciclosporina A (16).

Dada la escasa incidencia de la enfermedad y dentro de ésta, la poca frecuencia de la indicación de TH no hay muchos estudios que propongan recomendaciones importantes sobre el tratamiento específico tras TH. La administración de corticoides durante largos períodos de tiempo para prevenir el rechazo, la pérdida del injerto o la recurrencia de la enfermedad son indicaciones del tratamiento post trasplante. A su vez, la retirada de los mismos debe ser considerada si la evolución es favorable (7).

Tras el TH puede aparecer la **HAI recurrente**. La recurrencia de esta enfermedad aparece en un 8-12% en el primer año tras el TH y en un 36-68% tras 5 años del mismo.

Los criterios diagnósticos para establecer la recurrencia son los mismos que para establecer el diagnóstico de HAI, pero pueden ser más difíciles de reconocer porque el tratamiento con inmunosupresión puede enmascararla o bien, porque puede confundirse con un rechazo del injerto. La presencia de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia, elevación de transaminasas e histología compatible son los criterios más importantes en el diagnóstico de HAI recurrente (7).

El tratamiento de la HAI recurrente debe seguir las mismas guías que en la enfermedad pre-trasplante, potenciando tratamiento inmunosupresor de base para alcanzar la remisión de la HAI recurrente (5,7).

Evolución de las manifestaciones extrahepáticas tras el TH

Debido a la escasa prevalencia de la enfermedad y del TH como tratamiento de la misma así como la presentación diferente en todos los pacientes, no se han encontrado estudios que analicen la evolución de las principales manifestaciones extrahepáticas tras el TH.

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune que, mediante la inflamación crónica de las vías biliares intrahepáticas, produce una colestasis crónica, inflamación portal y fibrosis que puede dar lugar al desarrollo de una cirrosis y, en último lugar, de fracaso hepático.

La prevalencia de esta enfermedad es de 20,2/100.000 en España afectando mayoritariamente a mujeres en edad media (17).

La etiopatogenia de la CBP no se conoce con certeza, se cree que es el resultado de una combinación de individuos genéticamente predispuestos y factores desencadenantes como infecciones o toma de fármacos. La progresión de la enfermedad lleva a una destrucción autoinmune del epitelio biliar de los conductos biliares, que termina en una colestasis persistente, ductopenia y fibrosis biliar progresiva (18).

Para establecer el diagnóstico de PBC es necesaria la presencia de dos de los tres siguientes criterios: a) títulos aumentados de anticuerpos

antimitocondriales (AMA), b) un aumento de fosfatasa alcalina al menos de 1.5 veces la normalidad durante más de 24 semanas sin una explicación razonable del mismo y c) una biopsia hepática con histología compatible, es decir, colangitis crónica, no supurativa que afecta principalmente a los conductos biliares septales e interlobulares. En general, la biopsia hepática se considera un criterio importante para el diagnóstico pero en caso de que tanto los títulos de AMA como el patrón colestásico sean claros no sería necesaria la presencia de una confirmación histológica para establecer el diagnóstico (19,20).

Manifestaciones clínicas extrahepáticas

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante un largo periodo de tiempo y estas manifestaciones pueden ser un primer indicio de la existencia de esta enfermedad.

La **astenia** es el síntoma más común en CBP apareciendo de media en un 47% de los pacientes (17). Aunque es un síntoma inespecífico, causa un importante deterioro en la calidad de vida de los pacientes llegando incluso a reducir la vida social de los mismos por la falta de energía que presentan. Por esto, aunque en la práctica clínica no constituya un síntoma importante para establecer el diagnóstico, para los pacientes es el más importante de esta enfermedad (21). Este síntoma tiene un componente central (falta de concentración o mala memoria) y otro periférico (cansancio físico). La astenia no se correlaciona con la severidad de la CBP y no responde al tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico (UDCA) o ácido obeticólico (OCA) (22).

El abordaje de este complejo síntoma debe ser multidisciplinario, descartando en primer lugar la existencia de otras enfermedades que puedan contribuir a la presencia de astenia (como hipotiroidismo o anemia). En segundo lugar, deberían tenerse en cuenta los síntomas asociados y su tratamiento, como la depresión o el insomnio; ya que tratando estos podría mejorar la astenia y, por lo tanto, la calidad de vida. Por último, la empatía del facultativo es crucial a la hora de entender y tratar a los pacientes y ayudarles a sobrellevar la enfermedad de la mejor manera posible (21).

El **prurito** aparece de media en un 27% de los pacientes con CBP (17), normalmente es una sensación que empeora por la tarde y tiene periodos de exacerbación intercalados con periodos de mejora relativa. El origen del prurito en la CBP no se sabe con certeza, pero el acúmulo de componentes de los ácidos biliares en la sangre parece ser una posible explicación de su etiopatogenia (20).

Este síntoma también supone un impacto en la calidad de vida de los pacientes, por lo que su manejo es importante. Dado que no responde al tratamiento con UDCA, el tratamiento sintomático del mismo mediante colestiramina es necesario en los pacientes que lo presentan. La colestiramina es una resina de intercambio aniónico que secuestra ácidos biliares produciendo una disminución del efecto de los mismos y, por lo tanto, una mejoría en la

sintomatología del prurito. El tratamiento de segunda línea del prurito en la CBP es la rifampicina (22).

Hay múltiples enfermedades autoinmunes que afectan a diferentes órganos pero que comparten una fisiopatología que provoca que, en ciertas ocasiones, coincidan en los mismos individuos. Las enfermedades autoinmunes tienden a ser menos graves y no reducen la supervivencia ni empeoran el pronóstico de la enfermedad cuando ocurren a la vez que la CBP (14,23).

En la CBP hay una incidencia de otras enfermedades autoinmunes de un 61.2% (23). A continuación, se explican las más importantes.

Manifestaciones reumatólogicas

El **síndrome de Sjögren** es la enfermedad más habitualmente asociada a CBP, se presenta en un 63% de los pacientes con CBP (17). Esta enfermedad se considera una “epitelitis autoinmune” afectando al epitelio de las glándulas exocrinas corporales (24). Los síntomas más comúnmente encontrados en estos pacientes y que deben hacer sospechar la afectación por este síndrome son: a) sequedad de ojos y boca durante más de 3 meses, b) el uso de lágrimas artificiales más de tres veces al día y c) la necesidad de beber para poder tragar (23,25).

La confirmación diagnóstica de este síndrome se establece con los anticuerpos específicos de esta enfermedad positivos: anti-Ro o anti-La. Además, la histología de las glándulas salivales (considerado el *gold standard* en el diagnóstico) o el test de Schirmer pueden servir para confirmar el diagnóstico (26).

El tratamiento del síndrome de Sjögren es sintomático. Si los síntomas son refractarios a este tratamiento, se utilizan agonistas de receptores muscarínicos (22,26).

La **esclerosis sistémica** es otra manifestación extrahepática con una prevalencia de 9% (17). Esta enfermedad se caracteriza por la sobreproducción de fibras de colágeno y la fibrosis de distintos órganos. El tipo que más frecuentemente se relaciona con la CBP es la esclerosis limitada a la piel, por lo que el síntoma más común es el fenómeno de Raynaud. Los pacientes con CBP asociada a esclerosis han demostrado tener una evolución de la enfermedad más leve que los que no presentan esclerosis (25).

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en una serie de criterios, de los cuales, el más importante es la presencia de anticuerpos anticitrómicos (ACA) positivos que se observa en un 90% de los pacientes con esclerosis limitada a la piel. Los pacientes con CBP y ACA positivos deben ser vigilados periódicamente por la posible aparición de síntomas (24,26,27).

El tratamiento también es sintomático de inicio llegando al uso de inmunosupresores o fármacos biológicos cuando la enfermedad se extiende y no responde al tratamiento sintomático (26).

La **osteoporosis** es una complicación que se observa frecuentemente en la CBP con una prevalencia de la misma de un 10% (17). La osteoporosis se caracteriza por un descenso en la densidad ósea y una mayor facilidad para las fracturas (28). Hay ciertos factores de riesgo que contribuyen al descenso de la densidad ósea como la menopausia, edad avanzada o talla y peso bajo. Además, la severidad y duración de la enfermedad hepática también contribuye a la aparición de osteoporosis (29).

La evitación de factores de riesgo, una buena nutrición y la administración de calcio y vitamina D a los pacientes con CBP constituyen una buena profilaxis ante la aparición de osteoporosis. La evaluación de la masa ósea debe realizarse regularmente en estos pacientes para valorar la necesidad de tratamiento (22).

Dado que el tratamiento con UDCA no modifica la evolución de la osteoporosis, el tratamiento indicado para pacientes con CBP y riesgo elevado de fractura son los bifosfonatos (28,29).

Otras enfermedades reumáticas tales como la artritis reumatoide o el LES son menos frecuentes aunque también pueden tener una mayor incidencia en pacientes con CBP que en la población general (26).

Manifestaciones endocrinas

Las enfermedades tiroideas están presentes de un 15% de los pacientes con CBP (17). Es más frecuente encontrar hipotiroidismo que hipertiroidismo y, teniendo en cuenta que tanto el hipotiroidismo como la CBP comparten síntomas (astenia, anorexia...), los pacientes con CBP deben ser sometidos a controles analíticos para detectar disfunción tiroidea lo más precozmente posible (30).

La enfermedad tiroidea que más comúnmente se encuentra en la CBP es la **Tiroiditis de Hashimoto** (26). Se piensa que estas dos enfermedades comparten un mecanismo patogénico común afectando a órganos diferentes, además comparten la sintomatología más frecuente (30). Por esto, el diagnóstico se basa en la detección de autoanticuerpos antitiroperoxidasa, niveles aumentados de TSH en la sangre y disminución de la ecogenicidad en la ecografía tiroidea. El tratamiento principal es sustitutivo con levotiroxina (24,26).

La **enfermedad de Graves** es el hipertiroidismo más frecuentemente encontrado en la CBP. Se caracteriza por niveles elevados de T3 y T4 y niveles indetectables de TSH. Clínicamente se expresa como palpitaciones, pérdida de peso, taquicardia, astenia. El tratamiento se basa en fármacos antitiroideos para normalizar los niveles de hormonas tiroideas junto con tratamiento sintomático, llegando a técnicas como iodo radiactivo o resección quirúrgica en caso de refractariedad (24,26).

Sin embargo, ni en la diabetes autoinmune ni en la enfermedad celiaca se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la población con CBP y la población sana (24).

Tratamiento médico de la CBP

El tratamiento actual para la CBP es el ácido ursodesoxicólico (UDCA). Está recomendado para todos los pacientes con esta enfermedad, aunque no todos responden de la misma manera a este tratamiento. El mecanismo fisiopatológico por el que resulta eficaz no se conoce del todo, pero se piensa que es fruto del intercambio de los ácidos biliares tóxicos que al acumularse contribuyen al daño hepático en la colestasis crónica, por ácidos biliares no tóxicos (UDCA) (31). El UDCA ha demostrado ser eficaz en la reducción de los valores analíticos de bilirrubina y de fosfatasa alcalina, así como una deceleración en la evolución histológica de la enfermedad, sin evidenciar ningún efecto sobre la fibrosis ya establecida. Sin embargo, no ha conseguido demostrar diferencias en cuanto a la morbilidad, mortalidad o necesidad de trasplante hepático (32).

Una de las teorías más comentadas refiere que la respuesta al UDCA es dependiente de cada paciente y cada enfermedad en concreto. En el estudio realizado por *Carbone et al.* se prueba que el estado de base de la enfermedad es un marcador importante en la respuesta que va a tener el paciente al tratamiento con UDCA. Con esto, establecen una serie de factores predictores tales como los niveles analíticos de fosfatasa alcalina, bilirrubina o la edad del paciente que pueden servir para proponer diferentes líneas de tratamiento de acuerdo a la respuesta que se prevé que cada paciente tenga al mismo (33).

El ácido obeticólico (OCA) es un tratamiento que regula directamente la expresión de los genes relacionados con la síntesis, secreción, absorción y transporte de ácidos biliares. Hay mucha menos experiencia respecto a este fármaco, pero se considera indicado junto con UDCA cuando los pacientes no reaccionan de manera favorable a éste durante un año o en monoterapia si hay intolerancia a UDCA (22).

Se han propuesto diversos criterios de no respuesta al tratamiento con UDCA, la mayoría de ellos requieren evaluación 1 año tras el comienzo del tratamiento y todos ellos se basan en la respuesta bioquímica tanto de la fosfatasa alcalina (1.5 mayor que el límite superior de normalidad) como de la bilirrubina total (mayor de 1mg/dl) (22).

Otros tratamientos han sido probados para el tratamiento de la CBP resistente a UDCA como diferentes inmunosupresores, pero ninguno de ellos ha mostrado una mejoría clínica significativa en comparación con el uso de UDCA en monoterapia. Por lo tanto, los pacientes resistentes a estas líneas de tratamiento evolucionan a una cirrosis hepática y sus posibilidades terapéuticas son limitadas teniendo que recurrir en este caso al TH (19).

Trasplante hepático en CBP

El TH es la última opción curativa de la CBP, alrededor de un 2% de los pacientes con CBP requieren TH en España (17). Sus indicaciones son las mismas que en el resto de enfermedades hepáticas: cirrosis descompensada con ascitis refractaria al tratamiento y peritonitis bacteriana espontánea, así

como varices esofágicas graves, encefalopatía o hepatocarcinoma con un MELD score mayor de 14 (19). Además de estas características comunes a todas las enfermedades hepáticas, el prurito que no responde a tratamiento es una indicación especial para TH en esta enfermedad. Sin embargo, otros síntomas como la astenia crónica no son considerados indicación para el TH a pesar de su severidad puesto que no está demostrado que mejoren tras el mismo (20).

El resultado del TH en CBP es, en general, excelente tanto en el injerto como en el paciente (1), con una supervivencia a los 5 años de un 80-85% (22). Aunque en un número no despreciable de casos presenta recurrencia tras el mismo.

La **CBP recurrente** se presenta en aproximadamente un 20% de los pacientes, aunque este dato presenta una variación importante en dependencia de los criterios que se utilicen en cada centro para establecer el diagnóstico de recurrencia. Teniendo en cuenta que dicha recurrencia puede permanecer asintomática durante un largo periodo de tiempo sin presentar anomalías analíticas detectables, aquellos centros en los que hay establecido un protocolo de biopsia hepática tras el TH presentan una mayor incidencia de recurrencia (34).

Para diagnosticar la recurrencia de a CBP (tabla 2) se necesita una elevación en los valores séricos de AMA. Dicha elevación no tiene por qué estar relacionada con la recurrencia, sino que puede ser consecuencia de la propia enfermedad, por ello se necesita también una histopatología compatible (1,35).

Sin embargo, la aparición de CBP recurrente no afecta a la supervivencia del injerto ni del paciente, por lo que las biopsias protocolizadas tras el TH no están recomendadas. Se realizarán únicamente dentro del protocolo para establecer el diagnóstico cuando la enfermedad se expresase mediante síntomas o alteraciones analíticas relacionadas con la CBP (19).

| Criterios diagnósticos de CBP recurrente | Diagnósticos diferenciales a considerar |
|---|---|
| TH por CBP confirmada | Obstrucción biliar |
| AMA positivos en suero | Rechazo agudo |
| Histopatología compatible: <ul style="list-style-type: none"> - Granulomas epiteloides - Colangitis linfocítica - Infiltrado inflamatorio linfocítico - Inflamación portal | Rechazo crónico Infección por VHC Disfunción hepática por fármacos Reacción injerto contra huésped |
| Exclusión de diagnósticos diferenciales | |
| Interpretación: 2 de 4 criterios: Probable CBP recurrente. 3 de 4 criterios: CBP recurrente. | |

Tabla 2: Criterios diagnósticos de CBP recurrente(1,19).

Hay ciertos factores de riesgo asociados a la aparición de CBP recurrente tras el TH, como la edad del donante y del receptor o el tiempo de isquemia del injerto. Incluso la terapia de inmunosupresión puede suponer un factor de riesgo asociado a la recurrencia de esta enfermedad, considerando en algunos estudios que el uso de tacrolimus puede acelerar la aparición y la gravedad de la recurrencia frente al uso de ciclosporina. (36).

En cuanto al tratamiento de la CBP recurrente, la modificación de la terapia de inmunosupresión no ha demostrado un cambio en la evolución de la enfermedad. El UDCA es el único tratamiento aceptado (20). En el estudio realizado por *Bosch et al.* se demostró que el uso profiláctico de UDCA tras el TH disminuye la incidencia de CBP recurrente, recomendando por lo tanto el uso de UDCA como profilaxis para prevenir o retrasar la aparición de CBP recurrente. En un número muy reducido de casos esta recurrencia puede llevar a la necesidad de retrasplante (35).

Evolución de las manifestaciones extrahepáticas tras el TH

Los pacientes con TH siguen experimentando **astenia** tras el mismo por lo que, pese a la importancia de este síntoma para los pacientes, no se considera una indicación para TH (22). Mientras que en los primeros meses tras el TH sí que se produce una mejoría en la clínica de astenia de los pacientes, dos años después del mismo un 50% de los pacientes dicen tener una disminución de la calidad de vida considerable debido este síntoma. Además, el TH es una intervención con gran impacto emocional en los pacientes y junto con la inmunosupresión a la que se someten tras el mismo, supone un deterioro emocional en el paciente que dificulta el tratamiento de su astenia (37).

Al contrario de lo que ocurre con la astenia, el TH sí que supone una medida terapéutica eficaz contra el **prurito**, disminuyendo la intensidad de este síntoma en las primeras 24 horas. Por esta razón, cuando el prurito se presenta como un síntoma intratable a pesar del uso de distintas estrategias terapéuticas, supone una indicación para la realización de TH (22).

En cuanto a la **osteoporosis** tras el TH, la osteopenia puede empeorar durante los primeros 6 meses pero vuelve a la normalidad después de 12 meses y mejora progresivamente. A pesar del progreso en la densidad ósea tras el TH, los pacientes deben continuar el tratamiento activo de la osteoporosis con bifosfonatos (20,22).

En el caso de las enfermedades reumáticas y endocrinas asociadas a la CBP no se han encontrado estudios que evalúen la evolución de los síntomas después del trasplante.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica que afecta a las vías biliares y al hígado y tiene una prevalencia en la población española de 2.24 casos de cada 1.000.000 de habitantes, afectando principalmente a hombres (38).

La etiopatogenia de esta enfermedad, como en las dos anteriores, no está muy definida. La hipótesis más extendida como causa de la enfermedad es la participación de distintos desencadenantes ambientales en individuos genéticamente predisuestos (39). Estos desencadenantes podrían provocar una serie de procesos mediados por complejos inmunes que llevarían en último lugar dañar el epitelio biliar y a fibrosis hepática progresiva (40).

Debido a la variabilidad clínica y analítica que caracteriza a esta enfermedad, ni los patrones analíticos ni los síntomas son un buen criterio diagnóstico. El único marcador analítico que se observa de manera habitual en estos pacientes es la elevación de la fosfatasa alcalina; sin embargo, esta elevación suele variar a lo largo del curso de la enfermedad y podría ser normal, siendo además un marcador muy poco específico (40). En cuanto a los autoanticuerpos, los más comunes son los antimúsculo liso (ASMA) y los antinucleares (ANA), pero no son específicos y pueden presentar otros, por lo que no son un criterio fiable en el diagnóstico (39).

Por esto, la mejor manera de diagnosticar CEP es mediante una prueba de imagen, el *gold standard* es la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). Aunque la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha sido muy útil para el diagnóstico de la CEP en el pasado, en la actualidad se utiliza en caso de que la CPRM no sea diagnóstica o si hiciese falta la realización de una técnica terapéutica a la vez (39). Además, deberán excluirse otras causas de enfermedad colestásica (41).

En cuanto a la histología, no suele ser necesaria en el diagnóstico de esta patología, aunque podría ser útil para valorar la fibrosis y el estadio en el que se encuentra el paciente. Para esto se están desarrollando nuevas técnicas no invasivas que evalúen la fibrosis sin el riesgo que supone la biopsia hepática, como la elastografía (41).

Manifestaciones clínicas extrahepáticas

Un 40-50% de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico. Las manifestaciones que más frecuentemente se encuentran al diagnóstico son astenia, fiebre, ictericia, prurito y dolor en hipocondrio derecho, aunque también pueden presentarse signos de obstrucción de vías biliares con su clínica característica correspondiente (39).

El **prurito** es un síntoma importante por la posible afectación a la calidad de vida de los pacientes, por lo que hay que tratarlo con hidratación y antihistamínicos y, en caso de que con esto no sea suficiente, se utilizará la

colestiramina, llegando incluso a suponer una indicación de TH si es resistente a todas las líneas de tratamiento (42).

La **astenia** es un síntoma común que también empeora la calidad de vida de los pacientes, para su manejo es importante descartar otras manifestaciones que puedan exacerbar la astenia como la depresión. El tratamiento de estas manifestaciones es el único establecido para tratar este síntoma (42).

Estos síntomas son inespecíficos y no nos permiten reconocer la enfermedad fácilmente por lo que las siguientes manifestaciones extrahepáticas son de vital importancia para realizar screening en pacientes de riesgo.

La asociación más frecuente de la CEP es la **enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**, más concretamente la colitis ulcerosa (CU) y principalmente su afectación al colon derecho. Se estima que un 70% de los pacientes con CEP sufren a la vez EII (43,44). Hay muchas teorías propuestas acerca de la patogenia que comparten estas dos enfermedades (Imagen 1), pero todavía no existe una explicación aceptada. Se piensa que es multifactorial y podría deberse a que la afectación del colon haciéndose más permeable supusiese un punto de acceso para que agentes tóxicos o infecciosos desencadenen la CEP en pacientes genéticamente predispuestos. Otras teorías explican la afectación de ambos órganos con la existencia de moléculas similares en el hígado y el colon que permiten la afectación de ambos. La afectación de la microbiota colónica por la excreción de ácidos biliares alterados es otra de las etiopatogenias propuestas (44). Debido a la relación demostrada entre estas dos enfermedades, los pacientes con CEP deberán ser sometidos a un control estricto mediante colonoscopia al diagnóstico y cada 5 años para valorar la presencia de CU (43).

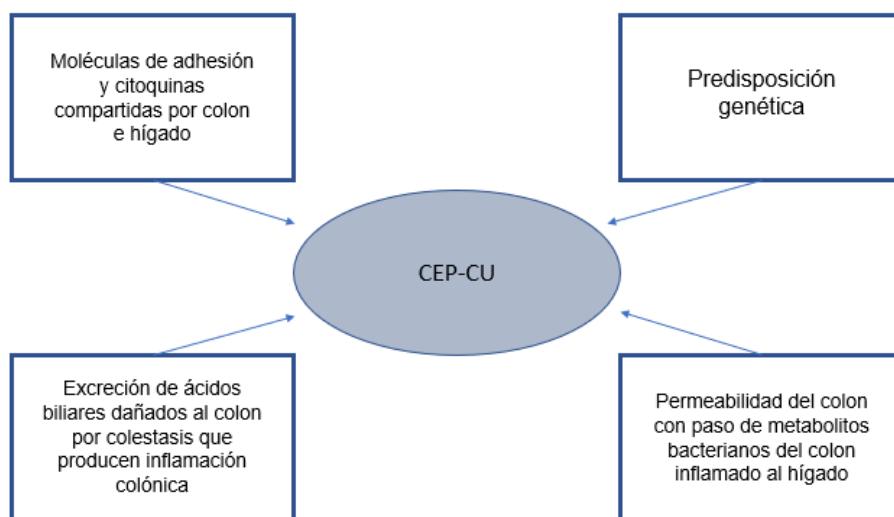


Imagen 1: Posibles teorías de etiopatogenia CEP-CU (44).

Los pacientes con CEP-CU presentan un fenotipo diferente de las enfermedades con una actividad inflamatoria intestinal y unos síntomas más leves que los pacientes sin CEP, pero con una incidencia mayor de pancolitis (44). La CEP tiene un efecto, por lo tanto, ‘protector’ sobre la CU; sin embargo, la CU no ha demostrado tener ningún efecto sobre la CEP en comparación con pacientes que no presentan afectación intestinal (43).

No hay guías de tratamiento específico para los pacientes con CEP-CU, por lo que se utiliza el tratamiento habitual de la CU basado en mesalazina para el control de la enfermedad e inmunosupresores para frenar el avance de la misma. En caso necesario, se puede llevar a cabo un tratamiento quirúrgico (41).

Las enfermedades colestásicas, como ocurre con la CBP, favorecen la pérdida de densidad ósea. La incidencia de **osteoporosis** es de 4-10% en la CEP. Se recomienda en estos pacientes la exploración de la densidad ósea de manera regular para establecer el diagnóstico e instaurar tratamiento lo antes posible. La profilaxis con vitamina D y calcio se recomienda desde el momento del diagnóstico de CEP y el tratamiento con bifosfonatos en caso de osteoporosis confirmada (41,42).

Manifestaciones de malignidad en a CEP

La CEP presenta un mayor riesgo de desarrollar cáncer, no solo en el hígado (hepatocarcinoma o carcinoma de vesícula biliar), sino más frecuentemente en otros órganos. Estas manifestaciones deben tenerse en cuenta para la realización de los *screenings* pertinentes en los pacientes (45).

El **cáncer colorectal (CCR)** es uno de los más prevalentes en estos pacientes debido a la fuerte asociación existente entre CEP y CU. Además, los pacientes con CEP-CU tienen más riesgo de degeneración maligna de su CU que los pacientes que no presentan patología hepática. A su vez, presentan más mortalidad y una edad más temprana de la aparición del CCR. El riesgo de desarrollar CCR es de 5,41% a los 10 años del diagnóstico de CEP y de 7,41% a los 10 años del diagnóstico de CU (45). Esta es la razón por la que los pacientes con CEP-CU deben someterse a *screening* con colonoscopia anualmente desde el momento del diagnóstico (41). La vigilancia por colonoscopia se debe mantener después del TH ya que el riesgo de malignización no cambia (40).

La segunda enfermedad cancerosa que caracteriza a la CEP es el **colangiocarcinoma**, con un riesgo de 5,65% a los 10 años del diagnóstico de CEP (45). El diagnóstico del colangiocarcinoma en estos pacientes es complejo porque sus síntomas y alteraciones radiológicas pueden coincidir con la progresión de la enfermedad de base (prurito, ictericia, astenia, estenosis benignas). Para establecer el diagnóstico se considera de utilidad el marcador tumoral Ca 19.9, pero generalmente deben realizarse técnicas de imagen (CPRM) y estudio histológico mediante técnicas como la CPRE (41). Es una enfermedad letal en la mayoría de las ocasiones y en la que las indicaciones de

trasplante son controvertidas. En algunos programas de TH se valora la realización de trasplante hepático en aquellos pacientes con enfermedad irresecable localizada en sus primeros estadios junto con terapia neoadyuvante (40).

Tratamiento médico de la CEP

El tratamiento médico de la CEP no ha demostrado ser útil para retrasar el avance de la enfermedad. El **UDCA** se ha usado para la mejora de los síntomas más incapacitantes de la enfermedad como el prurito, pudiendo además mejorar los patrones analíticos de los pacientes; sin embargo, no retrasa el avance de la enfermedad e incluso puede aumentar el riesgo de CCR si no se dosifica correctamente (39). Otros tratamientos como los inmunosupresores tampoco han demostrado mejoría en el desarrollo de la enfermedad (40).

Por otro lado, la **CPRE** ha demostrado ser un procedimiento de utilidad en caso de obstrucción aguda como tratamiento paliativo para la colocación de **stents** en estenosis de vías biliares. Por lo tanto, mejora considerablemente los síntomas producidos por la colestasis pero no es un tratamiento curativo ya que las estenosis se vuelven a producir y hay que realizar estas terapias varias veces para ir paliando los síntomas (39,40).

Trasplante hepático en la CEP

El TH sigue siendo a día de hoy la única opción curativa para el manejo de esta enfermedad. Las indicaciones de TH en la CEP son las mismas que para el resto de enfermedades: La enfermedad hepática avanzada con cirrosis descompensada y una MELD score >16 son las más frecuentes. Otras indicaciones especiales derivadas de complicaciones de esta patología son prurito intratable, colangitis bacteriana recurrente o colangiocarcinoma (1).

Los enfermos que reciben TH por CEP tienen mayor probabilidad de presentar un rechazo agudo del injerto que los trasplantes por otras causas. Éste suele responder bien a la inmunosupresión sistémica con corticosteroides y parece no tener impacto en la supervivencia del injerto (40).

El TH en la CEP tiene unos resultados excelentes en comparación con los resultados del mismo en otras enfermedades con una expectativa de supervivencia a los 1 y 5 años de un 90% y 80% respectivamente (40). Para el buen resultado del TH se recomienda que las enfermedades asociadas, como la CU, estén controladas antes de la operación (41).

La CEP es, tras el progreso en el tratamiento de la hepatitis C, la enfermedad con más recurrencia tras el trasplante con una frecuencia aproximada del 20% y, presentándose en general más de 10 años más tarde del trasplante (41). El diagnóstico de **CEP recurrente** se realiza mediante una serie de criterios radiológicos, biológicos e histológicos. Teniendo en cuenta que los síntomas o patrones analíticos clásicos pueden estar ausentes es complicado establecer el diagnóstico de la recurrencia. Normalmente, los pacientes

presentan un patrón analítico colestásico que es la clave para realizar exámenes radiológicos mediante CPRM principalmente y la evaluación histológica para descartar otras causas de colestasis (46).

Se han estudiado muchos factores de riesgo asociados al desarrollo de CEP recurrente como son infección por citomegalovirus (CMV), donante vivo, la edad del donante y el receptor, historia de colangiocarcinoma antes del TH, presencia de CU tras el TH, así como las diferentes terapias de inmunosupresión utilizadas tras el TH (47). Hay muchos estudios que analizan estos factores de riesgo, pero hay mucha discrepancia en cuanto su verdadera asociación con la recurrencia de la CEP. Sin embargo, uno de los factores de riesgo mejor documentados es la relación entre la presencia de CU y la recurrencia de la CEP (46).

No se ha encontrado ningún tratamiento médico que consiga mejorar los síntomas o detener el avance de la CEP recurrente, siendo la única opción en muchas ocasiones el retrasplante, aunque tras éste la enfermedad puede volver a recurrir (40).

Evolución de las manifestaciones extrahepáticas tras el TH

Tras el TH, el **prurito** mejora significativamente, aunque puede volver a recurrir años más tarde, mientras que la **astenia** no mejora con este procedimiento por lo que no supone una indicación (42).

El TH no evita la evolución de la **colitis ulcerosa** (CU) concomitante a la CEP a pesar de la resolución de la enfermedad hepática, pudiendo producirse una reactivación de una CU controlada o aparición *de novo* de la misma. Para evitarlo la mejor estrategia sería realizar una selección óptima del injerto, sin embargo la falta de órganos disponibles imposibilita esta selección, por lo que es necesario tomar otras medidas para evitarlo (48).

La ciclosporina y el tacrolimus siguen siendo los regímenes de inmunodepresión más usados para prevenir el rechazo al injerto, aunque parece que el uso de tacrolimus puede ser un factor de riesgo que aumenta la actividad de la CU o produce el desarrollo *de novo* de la misma (48).

Uno de los factores de riesgo más importantes asociados a la recurrencia de la CEP es la CU activa. Las indicaciones de colectomía en pacientes con CEP-CU son la presencia de neoplasia y la inflamación severa tanto antes como después del TH. Sin embargo, teniendo en cuenta el factor pronóstico que supone la CU en la recurrencia de la enfermedad hepática y, por lo tanto, en el éxito del TH, se ha demostrado el papel protector de la colectomía antes o durante el TH, si bien no se recomienda su realización de rutina (48).

En cuanto al riesgo de desarrollo de **CCR** no cambia tras el trasplante, por lo que la vigilancia colonoscópica debe seguir realizándose tras el mismo (40).

Se ha estudiado sin evidenciar una diferencia estadísticamente significativa que los trasplantes realizados por **colangiocarcinoma** en pacientes con CEP

permanecen más tiempo libres de enfermedad que aquellos que no presentan CEP (40).

CONCLUSIONES

- El trasplante hepático (TH) es una opción terapéutica a considerar en el manejo de los pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes cuando la enfermedad hepática progresiona debido generalmente a un control subóptimo de la misma con los tratamientos médicos disponibles en la actualidad. Por ello, el conocimiento del efecto que tiene el TH tanto en la enfermedad principal como en sus manifestaciones extrahepáticas es importante para proporcionar un cuidado adecuado de los pacientes.

- La mayoría de las manifestaciones extrahepáticas asociadas a estas enfermedades no han sido estudiadas en profundidad debido a su variabilidad de presentación y, por tanto, al escaso número de pacientes disponibles para realizar estudios de los que se pueda extraer información concluyente. A pesar de que la incidencia de cada entidad por separado no sea elevada, globalmente el número de pacientes que presentan manifestaciones extrahepáticas que pueden afectar al transcurso de su enfermedad es muy considerable.

- Las manifestaciones extrahepáticas suelen requerir de un tratamiento específico además del de la enfermedad hepática de base, por lo que se presupone que su evolución no se correlaciona con el curso de la enfermedad hepática.

- Las manifestaciones que mejoran tras el TH o cuya intensidad disminuye, son el prurito y la osteoporosis y pueden considerarse criterios que complementen al estadio de la enfermedad hepática a la hora de decidir la necesidad de TH.

Sin embargo, el resto de manifestaciones extrahepáticas no han demostrado mejoría tras el TH, por lo que se deben seguir tratando tras éste y se debe valorar también el impacto del tratamiento inmunosupresor post trasplante en el desarrollo de las mismas, persiguiendo establecer un tratamiento idóneo para controlar la enfermedad principal y sus manifestaciones.

- La posibilidad de recurrencia de estas enfermedades tras el TH implica que éste no es suficiente para curar de forma definitiva la enfermedad en todos los casos, por lo que la evolución tanto de la enfermedad hepática como de sus manifestaciones extrahepáticas tras el mismo cobra una mayor importancia.

- Se necesitan más estudios para conocer la evolución de las manifestaciones extrahepáticas de las enfermedades hepáticas autoinmunes tras el TH. De esta manera se podrán ajustar los tratamientos específicos y conseguir un manejo óptimo de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ilyas JA, O'Mahony CA, Vierling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2011;25(6):765–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2011.09.008>
2. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados. 2018;90. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA RETH 2018.pdf>
3. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados. 2008;104.
4. Floreani A, De Martin S, Secchi MF, Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. Eur J Intern Med [Internet]. 2019;59(October):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.014>
5. Guidelines CP. The European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Autoimmune hepatitis. J Hepatol [Internet]. 2015;63:971–1004. Available from: file:///C:/Users/erwin/Downloads/Autoimmune-Hepatitis-English-report.pdf
6. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. World J Gastroenterol. 2015;21(1):60–83.
7. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2019;
8. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010;51(6):2193–213.
9. Abraham L, Kreipe H, Raab P, Hussein K. Clinical and pathological characteristics of Autoimmune Hepatitis with Acute Presentation. Pathologe. 2018;39(3):242–8.
10. Wong GW, Yeong T, Lawrence D, Yeoman AD, Verma S, Heneghan MA. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. Liver Int. 2017;37(3):449–57.
11. Efe C, Purnak T, Ozaslan E. Concurrent autoimmune thyroid diseases in patients with autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol. 2010;44(9):660–1.
12. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. J Hepatol [Internet]. 2014;60(1):210–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.09.020>
13. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(10):1175–9.
14. Selmi C, Generali E, Gershwin ME. Rheumatic Manifestations in Autoimmune Liver Disease. Rheum Dis Clin North Am. 2018;44(1):65–87.
15. Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. World J Gastroenterol. 2017;23(33):6030–48.

16. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4(1):33–8.
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. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110(10):641–9.
18. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(25):7683–708.
19. Akamatsu N, Akamatsu N, Sugawara Y. Primary biliary cirrhosis and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res.* 2012;1(2):66–80.
20. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69(1):394–419.
21. Jopson L, Jones DEJ. Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis : Prevalence , Pathogenesis and Management. 2015;33(suppl 2):109–14.
22. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzoni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(1):145–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
23. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè 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. Floreani A, Cazzagon N. PBC and related extrahepatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2018;34–35:49–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.05.013>
25. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary biliary cirrhosis: Overlaps with other autoimmune disorders. *Semin Liver Dis.* 2014;34(3):352–60.
26. Chalifoux SL, Konya PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis. *Gut Liver.* 2017;11(6):771–80.
27. Liberal R, Grant CR, Sakkas L, Bizzaro N, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis [Internet]. Vol. 37, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* Elsevier Masson SAS; 2013. p. 572–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2013.04.005>
28. Danford CJ, Trivedi HD, Papamichael K, Tapper EB, Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(31):3513–20.
29. Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, Pons F, Caballería L, Peris P, et al. Low Bone Mass and Severity of Cholestasis Affect Fracture Risk in Patients With Primary Biliary Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2010;138(7):2348–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.02.016>
30. Floreani A, Mangini C, Reig A, Franceschet I, Cazzagon N, Perini L, et al. Thyroid Dysfunction in Primary Biliary Cholangitis: A Comparative Study at Two European Centers. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):114–9.
31. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. Review New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis : From UDCA to FXR , PXR and beyond. *J Hepatol* [Internet].

- 2015;62(1):S25–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.023>
- 32. Gong Y, Zhi BH, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008.
 - 33. Carbone M, Nardi A, Flack S, Carpino G, Varvaropoulou N, Gavrila C, et al. Europe PMC Funders Group Pre-treatment prediction of response to ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cholangitis : the UDCA Response Score. 2020;3(9):626–34.
 - 34. Satapathy SK, Jones OD, Vanatta JM, Kamal F, Kedia SK, Jiang Y, et al. Outcomes of Liver Transplant Recipients With Autoimmune Liver Disease Using Long-Term Dual Immunosuppression Regimen Without Corticosteroid. Transplant Direct. 2017;3(7):e178.
 - 35. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, Scoazec JY, Wendum D, Conti F, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. J Hepatol [Internet]. 2015;63(6):1449–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.038>
 - 36. Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(4):485–500.
 - 37. Carbone M, Bufton S, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis : A prospective study. J Hepatol [Internet]. 2013;59(3):490–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.017>
 - 38. Schrumpf E, Boberg KM. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001;15(4):553–62.
 - 39. Gidwaney NG, Pawa S, Das KM. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol. 2017;23(14):2459–69.
 - 40. Eaton JE, Tahwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. Gastroenterology. 2013;145(3):521–36.
 - 41. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. J Hepatol [Internet]. 2017;67(6):1298–323. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022>
 - 42. Kumar A, Wheatley D, Puttanna A. Primary sclerosing cholangitis: Therapeutic options and surveillance management. Clin Med Insights Gastroenterol. 2016;9:25–9.
 - 43. Singh A, Bernstein D. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. Pract Gastroenterol. 2019;43(11):18–24.
 - 44. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: A review of the phenotype and associated specific features. Gut Liver. 2018;12(1):17–9.
 - 45. Fevery J, Henckaerts L, van Oirbeek R, vermeire S, Rutgeerts P, Nevens F, et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: A long-term single-centre study. Liver Int. 2012;32(2):214–22.
 - 46. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol. 2012;18(1):1–15.

47. Bajer L, Slavcev A, Macinga P, Sticova E, Brezina J, Roder M, et al. Risk of recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation is associated with de novo inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(43):4939–49.
48. Buchholz BM, Lykoudis PM, Ravikumar R, Pollok JM, Fusai GK. Role of colectomy in preventing recurrent primary sclerosing cholangitis in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2018;24(28):3171–80.