



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA COEXISTENCIA DE COLANGITIS BILIAR PRIMARIA Y ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA

*Prognostic Impact of Coexisting Primary Biliary Cholangitis and
Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease*

Autor/es

Óscar García Macipe

Director/es

Sandra García Mateo

Sara Lorente Pérez

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

ÍNDICE

1.	RESUMEN	3
2.	ABSTRACT	4
3.	INTRODUCCIÓN.....	5
	A. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. FISIOPATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD	5
	B. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. COMPLICACIONES	7
	C. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR	8
	D. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA	9
	E. SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA Y ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA.....	12
	F. APROXIMACIÓN PRONÓSTICA DE LA COLANIGITIS BILIAR PRIMARIA MEDIANTE SCORES NO INVASIVOS.....	13
4.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	15
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	16
6.	ASPECTOS ÉTICOS	20
7.	RESULTADOS	21
8.	DISCUSIÓN.....	29
9.	CONCLUSIONES	32
10.	BIBLIOGRAFÍA	33
11.	ANEXOS	37

1. RESUMEN

Introducción: La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica que puede asociarse a enfermedad hepática grasa metabólica (MASLD). En los últimos años, el solapamiento entre CBP y características metabólicas ha cobrado relevancia clínica por su potencial impacto en la evolución de la enfermedad. Pese a ello, es escasa la evidencia científica que evalúa específicamente las consecuencias que conlleva MASLD sobre el curso de la CBP.

Objetivos: Documentar la respuesta al tratamiento, gravedad y progresión de la CBP en pacientes con MASLD concomitante y comparar los hallazgos con los pacientes con CBP aislada. Así como comparar factores de riesgo cardiovascular entre ambos grupos.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico y retrospectivo de casos (CBP y MASLD) y controles (CBP sin MASLD) que incluyó 119 pacientes con colangitis biliar primaria del área sanitaria de Aragón. El período de inclusión de pacientes fue desde febrero hasta abril de 2025. A todos los pacientes se les había realizado una ecografía abdominal. Se calcularon los marcadores PARIS-II, UK-PBC y FIB-4.

Resultados: No aparecieron diferencias estadísticamente significativas en los scores no invasivos de PARIS II, UK-PBC y FIB-4 entre los dos grupos a estudio. Sí que aparecieron diferencias significativas en el riesgo CV, con peor perfil en los valores de triglicéridos y glucosa en los pacientes con CBP/MASLD.

Conclusiones: La MASLD concomitante no supone un factor de mal pronóstico en la respuesta al tratamiento, aparición de fibrosis y evolución de la CBP, aunque sí parece aumentar el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Palabras clave: Colangitis biliar primaria, enfermedad hepática grasa metabólica, fibrosis hepática, ácido ursodesoxicólico, riesgo cardiovascular.

2. **ABSTRACT**

Background: Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic liver disease that is associated with metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) in approximately 30% of patients. Although both entities have distinct etiologies, they may share common pathogenic mechanisms and progression pathways. In recent years, the overlap between PBC and metabolic features has gained increasing clinical relevance due to its potential impact on disease progression. However, scientific evidence specifically evaluating the effects of MASLD on the natural history of PBC remains limited.

Aim: Document the treatment response, severity, and progression of PBC in patients with concomitant MASLD and compare the findings with those in patients with isolated PBC. Additionally, compare cardiovascular risk factors between both groups.

Material and methods: Observational, analytical, and retrospective case-control study (CBP and MASLD as cases; CBP without MASLD as controls) including 119 patients with primary biliary cholangitis from the healthcare area of Aragón. The patient inclusion period was from February to April 2025. All patients had undergone an abdominal ultrasound. The PARIS-II, UK-PBC, and FIB-4 scores were calculated.

Results: No statistically significant differences were found in the non-invasive scores PARIS II, UK-PBC, and FIB-4 between the two study groups. However, significant differences were observed in cardiovascular risk, with a worse profile in triglyceride and glucose levels in patients with PBC/MASLD.

Conclusion: Concomitant MASLD does not appear to be a poor prognostic factor in terms of treatment response, fibrosis development, or the progression of PBC, although it does seem to increase the cardiovascular risk in these patients.

Key words: Primary biliary colangitis, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, liver fibrosis, ursodeoxycholic acid, cardiovascular risk.

3. INTRODUCCIÓN

A. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. FISIOPATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

La colangitis biliar primaria (CBP) se trata de una enfermedad colestásica crónica que afecta fundamentalmente a mujeres a edades medias. Se caracteriza por la destrucción selectiva y progresiva de las células intraductales hepáticas (colangiocitos) generando un proceso inflamatorio crónico que puede conducir a una situación de cirrosis hepática (1).

La CBP se trata de una enfermedad rara, con una prevalencia estimada que varía entre 1.91 a 40.20 casos por 100.000 personas año, y ha aumentado con el tiempo (2).

Su etiología es desconocida, pero su asociación con otras enfermedades de naturaleza inmune, su claro predominio en mujeres (casi el 90%), así como su asociación con alteraciones en la inmunidad celular y humoral y su relación con los anticuerpos antimitocondriales (AMA) M2, la definen como enfermedad de naturaleza inmune en pacientes con predisposición genética (3).

Se considera que la lesión inicial se produce por mecanismos inmunológicos debido a una pérdida de la inmunotolerancia, de manera que una función deficiente o debilitada de los linfocitos T supresores invite a la persistencia de la agresión del autoantígeno sobre los conductos biliares principalmente, aunque no de forma exclusiva (puede dañar también a las células de las glándulas salivales y lagrimales, así como reaparecer tras el trasplante hepático) (4). Los conductos biliares, incapaces de reparar el daño, conducen al acúmulo progresivo en los hepatocitos de ácidos biliares, tóxicos para el hepatocito, lo que conduce a la lesión histológica fundamental consistente en aparición de células mononucleadas y destrucción de conductos biliares de tamaño intermedio. En algunas ocasiones la necrosis hepatocitaria conduce a la generación de puentes de fibrosis portal y periportal y cirrosis hepática (1).

Atendiendo a esta evolución, clásicamente la enfermedad se ha dividido en 4 estadios. I y II, pacientes con enfermedad inicial, y III y IV con enfermedad avanzada y cirrosis establecida.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, es típico su debut entre los 40-60 años (no se manifiesta en la infancia) con un inicio en más del 60% de los casos asintomático. Inicialmente y en su forma silente, el paciente tendrá AMA positivos sin cambios colestásicos ni síntomas clínicos. Será posteriormente cuando comenzarán a aparecer alteraciones bioquímicas, sobre todo elevación de fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamiltransferasa (GGT), colesterol, hiperbilirrubinemia e ictericia (en las fases más avanzadas de la enfermedad y en su forma ductopénica). Se ha descrito también la astenia como síntoma característico de la enfermedad. La causa de la aparición del prurito, típicamente en extremidades y con potencial realmente incapacitante, es desconocida y se atribuye a una incapacidad de eliminación de la bilis y las sustancias que contiene. El acúmulo

de algunos ácidos biliares podría también contribuir a la aparición de este síntoma (5). La osteopenia y la osteoporosis son también frecuentes en esta enfermedad, y especialmente vinculadas tras la menopausia, en función de su duración y de la intensidad de la colestasis (6).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la presencia de 2 de los siguientes criterios (tras descartar causa extrahepática de colestasis):

- Colestasis bioquímica con aumento de FA (al menos 1.5 veces el límite alto de normalidad).
- Positividad de AMA o anticuerpos antinucleares específicos de la enfermedad (anti-GP210 o anti-Sp100)
- Biopsia hepática compatible.

La enfermedad suele progresar de forma lenta y su supervivencia se estima de hasta el 80% a los 15-20 años tras el diagnóstico, teniendo un peor pronóstico aquellos pacientes diagnosticados antes de los 50 años y varones (7,8).

El tratamiento está orientado a corregir el daño hepático secundario a la lesión biliar, así como a disminuir la sintomatología que aparece como consecuencia de la colestasis crónica. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es el tratamiento específico de esta enfermedad a dosis entre 13 y 15 mg/kg, puesto que ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes gracias a sus efectos favorables sobre la histología, la bioquímica hepática y por tanto de la progresión de la enfermedad y aparición de hepatocarcinoma. Sin embargo, el AUDC tiene peor eficacia en los pacientes con enfermedad avanzada (11).

La respuesta al tratamiento con AUDC debe evaluarse en todos los pacientes con el objetivo de poder estratificar el riesgo de progresión de la enfermedad. Una respuesta excelente al tratamiento estaría definida como la normalización o descenso de un 40% del valor de FA tras un año de tratamiento. Los pacientes con respuesta adecuada al tratamiento tienen una supervivencia similar a la población general. Sin embargo, sabemos que casi la mitad de los pacientes (entre el 25-50% en función de los criterios que se usen) cumplen al menos uno de los criterios que definen una respuesta bioquímica incompleta, lo cual tiene una notable influencia sobre el pronóstico de la enfermedad y la supervivencia (1).

Existen diferentes scores diseñados para este fin como podemos ver reflejados en el **Anexo 1**.

A los pacientes con respuesta parcial o no respuesta a AUDC, anteriormente se les podía asociar un agonista del receptor nuclear farnestoide X, o ácido obeticólico (AOC)(6-etil-quinodeoxicólico). El tratamiento con AOC asociado a AUDC, demostró ser eficaz en reducir los niveles de transaminasas, sobre todo FA y GGT, así como IgM. Las dosis utilizadas para paciente sin enfermedad hepática avanzada son de 5-10 mg/día. Hay que tener en cuenta que

puede inducir la aparición de prurito (12). No hay evidencia de su efecto a largo plazo en monoterapia ni tampoco sobre si el fármaco es capaz frenar la progresión de la enfermedad. De hecho, en la actualidad, el ácido obeticólico ha sido desautorizado como tratamiento para la CBP por la Agencia Española del Medicamento (AEM), tras conocer los datos de no superioridad frente a placebo en el estudio COBALT (44).

Actualmente disponemos como segunda opción terapéutica para estos pacientes, la asociación a AUDC de bezafibrato y fenofibrato, agonistas de los receptores activados por los proliferadores de los peroxisomas, a dosis de 40 mg/día, con mejoría notable de la colestasis bioquímica, sobre todo en pacientes sin enfermedad avanzada. Del mismo modo, los fibratos tienen la capacidad de reducir el prurito, de modo que podrían ser el tratamiento de primera línea cuando aparece este síntoma (13).

Existen en la actualidad otros fármacos con resultados prometedores como elafibranor, un agonista dual α y β del receptor de peroxisoma activado (PPAR) que ha demostrado una disminución del efecto tóxico de los ácidos biliares y la inflamación a través de la regulación de este receptor nuclear (14).

Finalmente, el trasplante hepático es la única opción para CBP refractaria a tratamiento con síntomas como prurito intratable y descompensaciones de la función hepática.

B. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. COMPLICACIONES

La CBP puede presentar una progresión clínica variable, pero en muchos casos, si no se trata o responde inadecuadamente al tratamiento, evoluciona hacia complicaciones severas que comprometen significativamente la calidad de vida y la supervivencia del paciente. Entre estas complicaciones, la fibrosis hepática ocupa un lugar central, ya que representa un punto clave en la transición de una enfermedad controlable a una condición irreversible que puede desembocar en el desarrollo de cirrosis hepática. La fibrosis resulta de la inflamación crónica persistente en los conductos biliares intrahepáticos, lo que lleva a una cicatrización progresiva del parénquima hepático. Esta acumulación de tejido fibroso afecta la arquitectura hepática y altera el flujo sanguíneo intrahepático, favoreciendo la hipertensión portal y una serie de complicaciones asociadas, como la ascitis, la encefalopatía hepática y el desarrollo de várices esofágicas (17).

Cuando la fibrosis progresa hasta convertirse en cirrosis, los pacientes con CBP pueden experimentar insuficiencia hepática manifiesta, caracterizada por ictericia, coagulopatía, hiponatremia, hiperalbuminemia y un deterioro global del estado clínico. A medida que la función hepática declina, la única opción terapéutica potencialmente curativa es el trasplante hepático. Si bien el trasplante puede restaurar la función hepática y mejorar la calidad de vida, también

conlleva riesgos inherentes, como el rechazo del órgano, infecciones oportunistas, y complicaciones relacionadas con la inmunosupresión a largo plazo. Además, en algunos casos, la CBP puede recurrir en el injerto hepático, lo que representa un desafío adicional para el manejo de estos pacientes (18).

Finalmente, en ausencia de un tratamiento eficaz o si el paciente desarrolla una forma agresiva de CBP resistente a terapias convencionales, la enfermedad puede llevar a la muerte. Las causas más frecuentes de fallecimiento en estos pacientes están relacionadas con complicaciones de la cirrosis descompensada, como la hemorragia digestiva alta, la sepsis secundaria a peritonitis bacteriana espontánea, o el carcinoma hepatocelular, cuya incidencia aumenta en estadios avanzados de la enfermedad hepática. Es crucial, por tanto, un seguimiento clínico estricto, el monitoreo continuo de la progresión de la fibrosis mediante elastografía hepática o biomarcadores séricos, y una evaluación oportuna para trasplante en pacientes que muestran signos de hepatopatía avanzada o descompensación de la enfermedad hepática (19).

La posible prematuridad en la aparición de estos procesos por la coexistencia de características metabólicas es la que justifica este estudio, en busca de caracterizar y estratificar los perfiles de pacientes que puedan tener un mayor riesgo de aparición de complicaciones en el curso de su enfermedad.

C. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La hiperlipemia asociada a la colestasis aparece en el 75-90% de los pacientes con CBP, pero parece que este aumento no supone un incremento del riesgo cardiovascular (CV) (2).

Aunque la hipercolesterolemia es un factor de riesgo cardiovascular bien definido en la población general, en pacientes con CBP el papel de la hipercolesterolemia en el riesgo CV no está bien definido.

De hecho, la alteración del perfil lipoproteico de la CBP no parece correlacionarse con modificaciones en el índice íntima medio carotídeo. Estos hallazgos parecen atribuirse a que la elevación de colesterol se produce a expensas de la lipoproteína X (LPX), similar en peso molecular a LDL, rica en colesterol libre y fosfolípidos. LPX contiene Apolipoproteína C, E y A-I pero carece de ApoB (37, 38). Dado que los análisis lipídicos convencionales no permiten discriminar entre LPX y LDL, resulta difícil la evaluación precisa del riesgo CV real en estos pacientes, pues un aumento de LDL en pacientes con CBP, pero a expensas de LPX, no se traduce en aumento de riesgo cardiovascular por las características no-aterogénicas de LPX. Por otro lado,

la lipoproteína(a), que se considera un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, no está elevada o incluso se encuentra reducida en pacientes con CBP (39).

No existen recomendaciones firmes de tratamiento con fármacos hipolipemiantes, ya que parece que el riesgo cardiovascular esta más relacionado con la disfunción endovascular y el estado inflamatorio crónico generado por la autoinmunidad que por la hipercolesterolemia.

Los estudios realizados sobre riesgo CV en los pacientes con CBP arrojan resultados muy dispares. La primera revisión sistemática realizada con este objetivo se publicó en el año 2015 y recogió tan solo 4 estudios, siendo 3 de ellos de naturaleza retrospectiva. En ella se concluyó que los pacientes con CBP tienen 1,57 veces más riesgo de evento CV que los pacientes sin CBP (40). Incluso en un estudio japonés, se evidenció que la presencia de CBP podría asociarse a una función miocárdica basal alterada, lo que podría contribuir a este aumento de riesgo (41). Sin embargo, otros estudios de naturaleza prospectiva como el llevado a cabo por Doicheva I (42) y Loaeza-Del Castillo (43) no vieron diferencias en cuanto al riesgo CV al comparar de forma prospectiva el pronóstico de pacientes con CBP y controles sanos. En el **Anexo 2** se resumen en una tabla los diferentes estudios sobre riesgo CV en pacientes con CBP.

La última revisión sistemática, publicada en 2018, concluye que no hay datos que apoyen un mayor riesgo CV en los pacientes con CBP, salvo si estos tienen además alguna comorbilidad metabólica que condicione en sí misma ese aumento de riesgo (38). Siguiendo esta línea, parece factible que los pacientes con CBP y MASLD concomitante puedan tener un perfil de lipoproteínas más aterogénico. De confirmarse esta relación, podría justificarse el aumento del riesgo CV en pacientes con CBP por la presencia de una esteatosis subyacente, más que por la propia fisiopatología de la enfermedad, lo que resultaría interesante a la hora de desarrollar protocolos específicos sobre el manejo de su riesgo CV.

El síndrome metabólico, además de por el perfil lipídico, viene definido por otras alteraciones que se relacionan con una mayor probabilidad de eventos CV, como lo son la presencia de niveles altos de glucosa, cifras de tensión arterial elevadas o perímetros de cintura aumentados. Por ello, el estudio del riesgo CV en pacientes con CBP no puede limitarse a analizar únicamente los valores de colesterol, sino que debe tener en cuenta toda la comorbilidad del paciente y estimar en función de ella la necesidad o no de tratamientos específicos para su control.

D. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA

La enfermedad hepática grasa metabólica, del inglés: “Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease” (MASLD) representa una de las formas más comunes de hepatopatía crónica en

países occidentales, la cual ha demostrado ser un factor pronóstico adverso que reduce la respuesta al tratamiento en múltiples enfermedades hepáticas (45).

Se caracteriza por el depósito excesivo de grasa en el hígado, definido por la presencia de grasa en >5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo significativo de alcohol. En función de este porcentaje de grasa detectado en el análisis histológico, se diferencian tres grados: grado 1 (depósito graso entre un 5-33% de hepatocitos), grado 2 (entre el 33-67%) y grado 3 (>67%) (45).

Su etiología está fuertemente vinculada con el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la inflamación sistémica de bajo grado. La frecuencia con la que se presenta MASLD está influenciada por las características de cada población, la genética y el estilo de vida, llegando a estimarse una prevalencia del 25% en la población mundial, y del 80 al 90% en personas obesas (25,26). Asimismo, del 30% al 50% de los pacientes con diabetes mellitus presentan MASLD y el 90% en aquellos con hiperlipidemia (27). La grasa visceral parece tener un papel importante en el desarrollo de esteatosis a través de la liberación de ácidos grasos libres directamente a la circulación portal (28). También se ha postulado que todos estos factores ambientales pueden apoyarse sobre una base genética que predispone al desarrollo de MASLD, con polimorfismos en los genes PNPLA3, NCAN, LYPLAL1, GCKR y PPP1R3B, heredables en solo un 20-34% de las familias hispanas (26).

Su fisiopatología se asocia pues, con el exceso de depósito de adipocitos intrahepáticos fruto del desequilibrio entre la acumulación y eliminación de triglicéridos. Esto condiciona una alteración en el metabolismo de las lipoproteínas, y propicia situaciones de lipotoxicidad debido a la formación de radicales libres de oxígeno y citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 y PCR), que generan a su vez daño y disfunción hepatocelular. En un intento de regeneración celular, las células estrelladas del hígado reemplazan a los hepatocitos por un tejido cicatricial, derivando en la aparición de fenómenos de fibrosis, lo que aumenta la probabilidad de cirrosis hepática (30). Así, el curso de MASLD puede progresar hacia esteatohepatitis, fibrosis avanzada y cirrosis, condiciones que se consolidan como un claro factor de mal pronóstico relacionado directamente con la morbimortalidad de esta enfermedad. No puede afirmarse lo mismo del porcentaje de depósito graso, cuyo papel pronóstico no está claramente definido (23, 24).

Debido a la naturaleza de la enfermedad, la MASLD se ha reconocido como un factor independiente de riesgo cardiovascular. En este contexto, se ha propuesto recientemente una nueva terminología con el propósito de mejorar la clasificación de los pacientes, no solo considerando el origen etiológico, sino también con el fin de identificar de manera más precisa a aquellos con un perfil de alto riesgo metabólico. Como resultado de este enfoque más individualizado, surge el concepto de MASLD, cuyos criterios diagnósticos pueden verse en el **Anexo 3** (31, 45).

Cabe destacar que los términos esteatosis hepática y esteatohepatitis engloban conceptos distintos, pues el primero se refiere únicamente a la presencia de tejido graso, mientras que el depósito de grasa en la esteatohepatitis provoca lipotoxicidad y daño inflamatorio a los hepatocitos. La distinción de ambas entidades puede ser complicada sin la biopsia hepática, pues la elevación de las enzimas hepáticas no es un predictor sensible para identificar esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica. Esto deriva en unos escasos datos epidemiológicos a cerca de la prevalencia de desarrollo de esteatohepatitis en los pacientes con esteatosis hepática, puesto que, aunque para el diagnóstico de esteatosis y fibrosis podemos apoyarnos en métodos no invasivos, en el caso de la esteatohepatitis, es necesario el estudio histológico para su diagnóstico (29). Se estima que hasta un 5-10% de los pacientes con MASLD desarrollan esteatohepatitis, de los cuales un 38% progresará a fibrosis, y de estos, un 30% a cirrosis (30).

La mayoría de los pacientes con MASLD permanecen asintomáticos, aunque algunos presentan astenia, malestar general o dolor en hipocondrio derecho, llagándose a identificar hepatomegalia en el 75%. Así, para su diagnóstico es fundamental prestar atención a los perfiles de riesgo por presentar síndrome metabólico, y a aquellos con alteraciones analíticas que sugieran enfermedad hepática.

La biopsia hepática se coloca como la única prueba capaz de diferenciar esteatosis y esteatohepatitis, pero su naturaleza invasiva y su escasa accesibilidad la alejan de ser una herramienta de cribado de primera línea. Esto ha derivado en múltiples métodos no invasivos para su evaluación, como la ecografía, más accesible y barata, aunque observador dependiente y con una pérdida de sensibilidad en pacientes con esteatosis leve (detecta esteatosis cuando hay grasa en >30% de los hepatocitos). Esta se coloca como la técnica de elección por ofrecer un diagnóstico bastante preciso (sensibilidad 82-100%, especificidad 98%) en esteatosis hepática moderada-grave (>30%) (32,33,45). Aparece también en esta línea la elastografía transitoria (*FibroScan*) con el parámetro CAP, que mide el grado de atenuación de los ultrasonidos en el tejido hepático por la presencia de grasa, detectando esteatosis con una sensibilidad y especificidad razonables, y expresándola de forma cuantitativa, lo que supone una ventaja frente a la ecografía (34,45).

El enfoque terapéutico de MASLD se basa principalmente en medidas higiénico-dietéticas, sustentadas en la realización de ejercicio físico habitual y en la implementación de una dieta adecuada. Dentro de los tipos de dieta que podrían ayudar a la pérdida de peso y por tanto, mejorar o revertir los efectos de la MASLD, la dieta mediterránea con una baja carga de carbohidratos (30-50% hidratos de carbono, 30-40% grasa, 20-30% proteína, y con una ingesta calórica total entre 1200 y 1500 kcal, o 500 kcal menos al día de la dieta previa) se coloca por delante de dietas bajas en grasa (35,45).

E. SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA Y ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA

En los casos en los que no hay una buena respuesta a AUDC, por niveles anormalmente elevados de transaminasas a pesar de buena adherencia, debemos pensar, tras comprobar una buena adherencia al fármaco, en un síndrome de solapamiento (Overlap). Aunque un 6-10% de pacientes tendrán solapamiento con hepatitis autoinmune, no es despreciable la presencia de MASLD (15). La coexistencia de CBP y MASLD puede llegar hasta cifras próximas al 30% (10).

Dado que CBP y MASLD afectan zonas diferentes del lobulillo hepático (zonas 1 y 3 respectivamente), se ha planteado la hipótesis de que su coexistencia podría afectar de forma sinérgica al curso clínico del paciente. Factores como la obesidad, la insulinoresistencia y la activación inmune incrementada, presentes en MASLD, podrían potencialmente agravar la progresión de la CBP.

Sin embargo, un estudio retrospectivo publicado por Minuk et al. (2018) en *Liver International* desafía esta suposición. En una cohorte de 236 pacientes con CBP, se comparó a aquellos con y sin diagnóstico concomitante de MASLD. Sorprendentemente, los pacientes con CBP y MASLD presentaban una menor actividad y gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico, en comparación con aquellos con CBP sin MASLD. Propuso como hipótesis la posible modulación del sistema inmune por parte de MASLD: mientras que la CBP se asocia con una escasez de linfocitos T reguladores (Tregs), la MASLD puede inducir una mayor presencia de estos en el hígado, lo cual podría atenuar el componente autoinmune de la CBP (16).

Mientras estudios iniciales como este sugerían una influencia neutra o incluso benigna de MASLD en el curso de la CBP, trabajos más recientes indican un posible efecto perjudicial. Una contribución clave en esta línea es el estudio de Hernández-Pérez y colaboradores, publicado en 2024 en *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Este estudio multicéntrico de 129 pacientes con CBP confirmada por biopsia hepática demostró que los pacientes con superposición CBP/MASLD presentaban una menor respuesta bioquímica al tratamiento con AUDC, además de una evolución más desfavorable según índices pronósticos. Llamó la atención que el efecto deletéreo de la esteatosis se presentó incluso en ausencia de esteatohepatitis, introduciendo la hipótesis de que la grasa hepática podría tener un papel patogénico propio, posiblemente al interferir con la eficacia del tratamiento o exacerbar procesos inflamatorios subclínicos (10).

Se indican las principales diferencias de ambos estudios en la tabla comparativa del **Anexo 4**.

Estos hallazgos refuerzan la importancia de una evaluación sistemática de los factores metabólicos en pacientes con CBP.

F. APROXIMACIÓN PRONÓSTICA DE LA COLANIGITIS BILIAR PRIMARIA MEDIANTE SCORES NO INVASIVOS

La coexistencia de CBP y MASLD plantea un desafío diagnóstico y pronóstico, dada la superposición de mecanismos patogénicos y la posible aceleración en la progresión de la fibrosis hepática.

Ante esta complejidad, el uso de herramientas no invasivas como la elastografía transitoria o el índice FIB-4 permiten estimar el grado de fibrosis hepática de forma accesible y reproducible, sin necesidad de procedimientos invasivos como la biopsia.

La elastografía hepática de transición (*FibroScan*) es un aparato que utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonido mediante el empleo de su sonda M o XL en función de las características antropométricas de los pacientes. Nos permite conocer el grado de fibrosis y por tanto de progresión de la enfermedad. Valores de > 15 Kpa tienen una fuerte asociación con la presencia de fibrosis hepática avanzada y por tanto de enfermedad hepática descompensada y necesidad de trasplante, mientras que valores < 8 Kpa suponen un riesgo menor al 20% de padecer algún evento por descompensación (9). Una de las ventajas del *FibroScan*, es que además, cuando la elastografía de transición va asociado al parámetro de atenuación controlada (CAP) nos permite detectar pacientes con MASLD subyacente. El CAP se trata de un parámetro que mide el grado de atenuación de los ultrasonidos en el tejido hepático debido a la presencia de grasa. Los resultados están expresados en dB/m (con un rango de entre 100- 400 dB/m), asociándose valores > 248 dB/s a aumento de probabilidad de esteatosis hepática (36).

El índice FIB-4 (*Fibrosis-4 Index*) es una herramienta no invasiva desarrollada para estimar el grado de fibrosis hepática en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, inicialmente validada en poblaciones con hepatitis C y posteriormente ampliada a otras etiologías, como hepatitis B, MASLD y CBP. Su utilidad radica en su simplicidad, accesibilidad y capacidad para discriminar entre fibrosis leve y avanzada sin necesidad de procedimientos invasivos como la biopsia hepática. Se calcula a partir de parámetros clínicos y bioquímicos de rutina: edad, AST, ALT y plaquetas, como se indica en la fórmula del **Anexo 5**. El valor resultante se interpreta en función de puntos de corte validados, que varían ligeramente según la población estudiada. En términos generales, un valor de FIB-4 < 1.45 se asocia con baja probabilidad de fibrosis significativa, mientras que un valor > 3.25 sugiere alta probabilidad de fibrosis avanzada. Valores intermedios corresponden a una zona de incertidumbre diagnóstica (20).

Mientras el *FibroScan* y FIB-4 evalúan el grado de fibrosis hepática, escalas específicas como PARIS II ofrecen criterios bioquímicos para evaluar la respuesta terapéutica al AUDC, y modelos como el UK-PBC proporcionan una estimación pronóstica a largo plazo, integrando variables clínicas y analíticas clave.

Los criterios PARIS II, del inglés “Primary biliary colangitis Assessment and Response to Ursodeoxycholic acid therapy-II”, constituyen un conjunto de parámetros bioquímicos diseñados para evaluar la respuesta terapéutica a AUDC en pacientes con CBP tras 12 meses de tratamiento. A diferencia de otros modelos pronósticos más generales, PARIS II fue específicamente desarrollado para identificar a aquellos pacientes con un perfil de bajo riesgo de progresión de la enfermedad, especialmente en cohortes con diagnóstico temprano. Así, establece como respuesta bioquímica favorable el cumplimiento simultáneo de 3 criterios: FA < 1.5 veces el límite superior de la normalidad, GGT < 1.5 veces el límite superior de la normalidad, bilirrubina total dentro del rango normal. El valor predictivo de estos parámetros ha sido validado en múltiples estudios multicéntricos, donde se ha demostrado que los pacientes que cumplen con los criterios PARIS II presentan una menor probabilidad de desarrollar complicaciones como cirrosis hepática, insuficiencia hepática o necesidad de trasplante en el seguimiento a largo plazo. Además, permite identificar a pacientes que podrían beneficiarse de terapias de 2ª línea (21).

El *UK-PBC risk score* es un modelo pronóstico diseñado específicamente para estimar el riesgo a largo plazo de progresión clínica en pacientes con CBP tratados con AUDC. Este modelo proporciona una estimación continua y personalizada del riesgo de presentar eventos mayores relacionados con la enfermedad hepática, tales como el trasplante hepático o la muerte por causa hepática, a 5, 10 y 15 años. Se ha desarrollado a partir de una gran cohorte multicéntrica de Reino Unido y se basa en la combinación de variables clínicas y bioquímicas recogidas tras 12 meses de tratamiento con AUDC, incluyendo edad, niveles de bilirrubina total, FA, AST o ALT, albúmina y recuento de plaquetas. Cada uno de estos parámetros se incorpora a un algoritmo estadístico validado en forma de calculadora en línea, que genera una probabilidad individualizada de progresión de la enfermedad. Este enfoque cuantitativo permite una estratificación más precisa del riesgo que los modelos categóricos, siendo especialmente útil en pacientes que presentan factores de riesgo metabólico concomitante, como en el caso de la coexistencia con MASLD (22).

El análisis conjunto de estos marcadores resulta esencial para comprender cómo la disfunción metabólica puede influir en la evolución de la CBP, aportando información valiosa para la estratificación del riesgo y en el estudio de posibles causas de no respuesta al tratamiento.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Los pacientes con solapamiento de CBP y MASLD presentan un peor pronóstico de la enfermedad hepática definido como peor respuesta a tratamiento, mayor necesidad de tratamiento de segunda línea y complicaciones hepáticas como peor puntuación en los scores pronósticos o desarrollo de cirrosis hepática.

Objetivos

- Estudiar la prevalencia de MASLD en una población de pacientes con CBP en Aragón.
- Estudiar la respuesta a AUDC mediante el score PARIS II en pacientes con CBP con y sin MASLD.
- Determinar la frecuencia de necesidad de tratamiento de 2ª línea en los pacientes con CBP función de la presencia de MASLD.
- Estudiar las diferencias en los scores pronósticos (UK-PBC) entre los pacientes con CBP con y sin MASLD.
- Estudiar la probabilidad de aparición de complicaciones hepáticas como la aparición de fibrosis avanzada (FIB-4), en función de la presencia o no de MASLD al diagnóstico.
- Estudiar las diferencias en los factores de riesgo CV entre los pacientes con CBP con y sin MASLD.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Se trata de un estudio observacional, analítico y retrospectivo de casos (CBP y MASLD) y controles (CBP sin MASLD) del mismo área sanitaria.

Para ello se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de CBP en Aragón, de los que se tienen constancia en los registros. Se incluyeron aquellos que cumplían los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión, durante un período de reclutamiento de tres meses (febrero-abril de 2025).

Los **criterios de inclusión** fueron:

- Cumplir 2 de los 3 criterios diagnósticos de CBP.
- En tratamiento de primera línea (AUDC).
- Tener una ecografía próxima al diagnóstico en la que se indicara la presencia o no de esteatosis hepática.
- Tener un seguimiento mínimo de un año tras el diagnóstico con el fin de poder calcular los scores pronósticos.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- No cumplimiento de criterios de inclusión.
- Consumo significativo de alcohol definido por un consumo ≥ 20 gr de alcohol/día en mujeres y ≥ 30 gr de alcohol/día en hombres.
- Antecedentes de hepatitis viral (VHC o VHB).
- Overlap con hepatitis autoinmune.

Diagnóstico de MASLD y diagnóstico de fibrosis

Para el diagnóstico de MASLD se utilizó:

- Ecografía abdominal: Datos sugestivos de esteatosis hepática (aumento de la ecogenicidad hepática en relación con el parénquima del riñón derecho, disminución en la visualización en los ecos portales y contorno hepático redondeado) y la existencia de al menos 1 factor de riesgo cardiometabólico.

Para el diagnóstico de fibrosis asociada se utilizó:

- FIB 4 en el momento de la inclusión en el estudio y al fin del seguimiento.
 - Se consideró no sugestivo de fibrosis avanzada FIB4 < 1.45
 - Se consideró sugestivo de fibrosis avanzada FIB 4 > 3.25

Variables de estudio

Las variables recogidas son las siguientes:

A. Datos demográficos:

- a. Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica (hombre/mujer).
- b. Edad en el momento de la inclusión en el estudio: variable cuantitativa recogida en años.
- c. Fumadores activos: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).

B. Antecedentes médicos:

- a. Presencia de enfermedad renal: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Definida como filtrado glomerular $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ durante al menos 3 meses.
- b. Antecedente de enfermedad cardiovascular: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- c. Antecedente de hipotiroidismo: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- d. Antecedente de otras enfermedades autoinmunes: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- e. Antecedente de otras osteoporosis: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).

C. Factores de riesgo cardiovascular:

- a. Hipertensión arterial: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Definida como PAS/PAD $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ o tratamiento antihipertensivo.
- b. Colesterol total: variable cuantitativa continua (mg/dL).
- c. Colesterol LDL: variable cuantitativa continua (mg/dl).
- d. Colesterol HDL: variable cuantitativa continua (mg/dL).
- e. Triglicéridos: variable cuantitativa continua (mg/dL).
- f. Glucosa en ayunas: variable cuantitativa continua (mg/dL).
- g. Diabetes mellitus: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Definida como glucosa alterada en ayunas ($\geq 100 \text{ mg/dL}$) o diagnóstico de diabetes tipo 2 o $\text{HbA1c} \geq 5.7\%$ o tratamiento antidiabético.

D. Parámetros de analítica sanguínea:

- a. Creatinina: variable cuantitativa continua (mg/dL).
- b. Albúmina: variable cuantitativa continua (g/dL).
- c. Bilirrubina total: variable cuantitativa continua (mg/dL).
- d. Aspartato aminotransferasa: variable cuantitativa continua (U/L).
- e. Alanina aminotransferasa: variable cuantitativa continua (U/L).
- f. Gamma glutamil transferasa: variable cuantitativa continua (U/L).
- g. Fosfatasa alcalina: variable cuantitativa continua (U/L).
- h. Recuento de plaquetas: variable cuantitativa continua (mil/mm³).
- i. INR: variable cuantitativa continua.
- j. Inmunoglobulina M: variable cuantitativa continua (mg/dL).
- k. Inmunoglobulina G: variable cuantitativa continua (mg/dL).

E. Colangitis biliar primaria:

- a. Tiempo de evolución: variable cuantitativa recogida en años.
- b. Tiempo hasta el diagnóstico: variable cuantitativa recogida en años.
- c. Tiempo de seguimiento: variable cuantitativa recogida en años.
- d. Biopsia hepática diagnóstica: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- e. Anticuerpos típicos de CBP: variable cualitativa nominal dicotómica (AMA+ / sp100+, gp210+).
- f. Manifestaciones clínicas: variable cualitativa nominal policotómica (prurito/astenia/no).
- g. Tratamiento actual de la CBP: variable cualitativa nominal dicotómica (AUDC/segunda línea). Definido como tratamiento de segunda línea el uso de fibratos o AOC.
- h. Respuesta bioquímica a los 12 meses de inicio de tratamiento: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Definida por los criterios de PARIS II.
- i. Normalización de FA, GGT o bilirrubina <0.6 mg/dL: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- j. Biopsia hepática típica por no respuesta: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- k. Cirrosis hepática ecográfica: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).

- l. FIB-4 al diagnóstico y en el momento de inclusión en el estudio: variable cuantitativa continua.
- m. FIB-4 al diagnóstico y en el momento de inclusión en el estudio: variable cualitativa nominal dicotómica ($<1,45/\geq 1,45$). Definido FIB-4 $< 1,45$ como baja probabilidad de fibrosis significativa.
- n. FIB-4 al diagnóstico y en el momento de inclusión en el estudio: variable cualitativa nominal dicotómica ($\leq 3,25/>3,25$). Definido FIB-4 $> 3,25$ como muy probable fibrosis avanzada.
- o. UK-PBC a los 5, 10 y 15 años: variable cuantitativa continua (%).

F. Enfermedad hepática grasa metabólica:

- a. Presencia de MASLD: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Definido por la presencia de esteatosis en ecografía o CAP sumado a alguno de los criterios cardiometabólicos detallados a continuación:
 - i. IMC $< 25 \text{ Kg/m}^2$ o circunferencia de la cintura $\geq 102 \text{ cm}$ (hombres) / $\geq 88 \text{ cm}$ (mujeres).
 - ii. Presión arterial $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ o tratamiento antihipertensivo.
 - iii. Hipertrigliceridemia $\geq 150 \text{ mg/dL}$ o tratamiento hipolipemiente.
 - iv. HDL colesterol $\leq 40 \text{ mg/dL}$ (hombres), $\leq 50 \text{ mg/dL}$ (mujeres) o tratamiento hipolipemiente.

Análisis estadístico de los datos

Previamente a la realización del análisis estadístico se llevó a cabo un control de calidad para confirmar la validez de los datos. Tras asegurar que los datos reunían los atributos necesarios para garantizar la consistencia de los resultados se procedió al análisis estadístico de los mismos.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Para ello, las variables cualitativas muestran en forma de frecuencias absolutas (n) y relativas (%), mientras que las variables cuantitativas se expresan mediante media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según si su distribución sigue o no la normalidad.

Para el estudio de la normalidad de las variables cuantitativas se llevó a cabo la prueba de Komogorov-Smirnov, donde $p \geq 0,05$ indicaba una distribución normal.

Para estudiar la relación entre las variables a estudio, se realizó un análisis univariante. Se aplicó la prueba de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre dos variables cualitativas, y fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los criterios de aplicación. Para

comparar la distribución de las variables cuantitativas entre dos grupos independientes se utilizó el test de T de Student o el test de U Mann-Whitney según criterios de normalidad.

Para todos los test, un valor bilateral de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS 26.0 para Windows (SPSS Ibérica, Madrid, España) con licencia de la Universidad de Zaragoza.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), considerando que “El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, del 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables. El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización”.

Se define como un estudio no asistencial, pues no ha generado interferencia en la práctica clínica, ni ha demandado la utilización de recursos asistenciales del centro.

7. RESULTADOS

POBLACIÓN DE PACIENTES

Se identificaron un total de 180 pacientes en el registro de CBP, de los cuales 119 cumplían todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión, siendo esta la población a estudio. De estos 119 pacientes, 82 (68,9%) tenían únicamente CBP y 37 (31,1%) CBP con MASLD concomitante, como aparece en la **Figura 1**. En la **Tabla 1** se encuentran algunas de las variables analizadas en el total de la muestra.

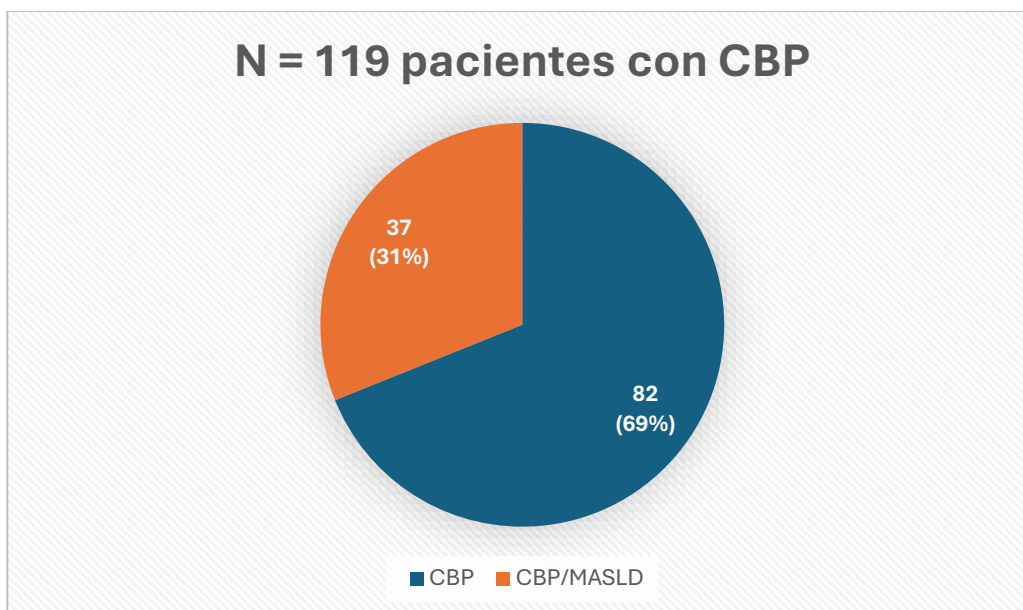


Figura 1. Prevalencia de MASLD en pacientes con CBP. CBP: colangitis biliar primaria. MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica.

Tabla 1. Variables analizadas en el total muestral de pacientes con CBP.

	MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL		MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL
MASLD al diagnóstico, n (%)		Anticuerpos, n (%)	
No	82 (68,9)	AMA +	90 (75,6)
Sí	37 (31,1)	Sp100, gp210 +	29 (24,4)
Edad (años), m (±DE)	63,5 ± 12,3	Biopsia al diagnóstico, n (%)	
		No	93 (78,2)
		Sí	26 (21,8)
Sexo, n (%)		Biopsia por no respuesta, n (%)	
Mujer	114 (95,8)	No	117 (98,3)
Hombre	5 (4,2)	Sí	2 (1,7)

Fumador, n (%)		Respuesta BQ a los 12 meses (PARIS II), n (%)	
No	108 (90,8)	No	48 (40,3)
Sí	11 (9,2)	Sí	71 (59,7)
Tiempo evolución CBP (años), m (±DE)	8.67 ± 3,4	Tratamiento, n (%)	
		AUDC	93 (78,2)
		Segunda línea	26 (21,8)
Síntomas, n (%)		Cirrosis hepática ecografía, n (%)	
No	95 (79,8)	No	91 (76,5)
Astenia	9 (7,6)	Sí	28 (23,5)
Prurito	15 (12,6)		

CBP: colangitis biliar primaria, MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica, n: número de casos, m: media, DE: desviaciones estándar, AMA: anticuerpos antimitocondriales, Sp100: anticuerpo anti-*Sp100*, gp210: anticuerpo anti-*gp210*, BQ: bioquímica, PARIS II: *Primary biliary colangitis Assessment and Response to Ursodeoxycholic acid therapy-II*.

Como se muestra en la **Tabla 1**, la edad media de la muestra fue de 63 +/- 12 años. La mayor parte de los pacientes (95,8%) fueron mujeres, con un porcentaje similar en ambas cohortes (CBP: 97,6% y CBP/MASLD 91,9%), y solo una pequeña parte eran fumadores (9,2%), sin diferencias significativas entre grupos (CBP: 8,5%, CBP/MASLD: 10,8%). Las diferencias en las variables demográficas entre los grupos aparecen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Variables demográficas y antecedentes médicos de pacientes con CBP con y sin MASLD.

	CBP N=82	CBP/MASLD N=37	p valor
Edad (años), m (±DE)	65,3 ± 12	67,1 ± 10,4	0,550
Sexo, n (%)			
Hombre	2 (2,4)	3 (8,1)	0,154
Mujer	80 (97,6)	34 (91,9)	
Fumador, n (%)			
No	75 (91,5)	33 (89,2)	0,692
Sí	7 (8,5)	4 (10,8)	
ERC, n (%)			
No	55 (67,1)	22 (59,5)	0,421
Sí	27 (32,9)	15 (40,5)	
Enfermedad CV, n (%)			
No	74 (90,2)	35 (94,6)	0,428
Sí	8 (9,8)	2 (5,4)	
HTA, n (%)			
No	54 (65,9)	15 (40,5)	0,010
Sí	28 (34,1)	22 (59,5)	

DM II, n (%)			
No	71 (86,6)	27 (73)	0,071
Sí	11 (13,4)	10 (27)	
Otras enfermedades autoinmunes, n (%)			
No	58 (70,7)	24 (64,8)	0,522
Sí	24 (29,3)	13 (35,1)	
Osteoporosis, n (%)			
No	62 (75,6)	28 (75,7)	0,994
Sí	20 (24,4)	9 (24,3)	

CBP: colangitis biliar primaria, MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica, n: número de casos, m: media, DE: desviaciones estándar, ERC: enfermedad renal crónica, CV: cardiovascular, HTA: hipertensión, DM II: diabetes mellitus tipo 2.

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Pueden observarse las variables analíticas relacionadas con la actividad de la CBP en la **Tabla 3**, como los niveles de FA, GGT, AST, ALT, bilirrubina total, albúmina y recuento de plaquetas, utilizados en el cálculo de los diferentes scores. La FA se mantuvo en niveles más elevados en los pacientes con CBP aislada, pero sin diferencias significativas respecto a CBP/MASLD.

Tabla 3. Resultados analíticos de pacientes con CBP con y sin MASLD.

	CBP N=82	CBP/MASLD N=37	p valor
Bilirrubina total (mg/dL), m (±DE)	0,7 ± 1,1	1 ± 0,2	0,473
AST (U/L), m (±DE)	48,3 ± 48	43,7 ± 21	0,539
ALT (U/L), m (±DE)	58,9 ± 77	53,4 ± 39	0,508
GGT (U/L), m (±DE)	163,8 ± 154	217,5 ± 192	0,122
FA (U/L), m (±DE)	190,8 ± 140	175,9 ± 89	0,910
Plaquetas (mil/mm³), m (±DE)	261,5 ± 86	257,6 ± 67	0,782
INR, m (±DE)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,340
IgM (mg/dL), m (±DE)	366,8 ± 287,2	310,8 ± 190,5	0,361
IgG (mg/dL), m (±DE)	1354,7 ± 443,9	1199,8 ± 357,2	0,089

CBP: colangitis biliar primaria, MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica, n: número de casos, m: media, DE: desviaciones estándar, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, GGT: gamma glutamil transferasa, FA: fosfatasa alcalina, INR: *International Normalized Ratio*, IgM: inmunoglobulina M, IgG: inmunoglobulina G.

Como se muestra en la **Tabla 1**, la mayoría de los pacientes no tenían síntomas en el momento de la inclusión en el estudio (79,8%), siendo el síntoma más frecuente el prurito (12,6%), frente a la astenia (7,6%). No hubo diferencias significativas entre los grupos a estudio, aunque

presentaron clínica con más frecuencia los pacientes con CBP aislada (CBP: 23,2%, CBP/MASLD: 13,5%), como se indica en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Variables relacionadas con la enfermedad en pacientes con CBP con y sin MASLD.

	CBP N=82	CBP/MASLD N=37	<i>p</i> valor
Síntomas, n (%)			
No	63 (76,8)	32 (86,5)	0,111
Astenia	9 (11)	0 (0)	
Prurito	10 (12,2)	5 (13,5)	
Anticuerpos, n (%)			
AMA +	62 (75,6)	28 (75,7)	0,994
Sp100, gp210 +	20 (24,4)	9 (24,3)	
Tiempo hasta el diagnóstico (años), m (±DE)	4,4 ± 3,7	5 ± 2,1	0,434
Biopsia al diagnóstico, n (%)			
No	65 (79,3)	28 (75,7)	0,661
Sí	17 (20,7)	9 (24,3)	

CBP: colangitis biliar primaria, MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica, n: número de casos, m: media, DE: desviaciones estándar, AMA: anticuerpos antimitocondriales, Sp100: anticuerpo anti-Sp100, gp210: anticuerpo anti-gp210.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

La respuesta bioquímica al tratamiento con AUDC tras 12 meses, definido por los criterios de PARIS II, se dio en 71 de los 119 pacientes (59,7%), siendo el porcentaje mayor incluso en pacientes con CBP y MASLD concomitante (CBP: 54,9%, CBP/MASLD: 70,3%), aunque sin diferencias significativas entre grupos, véase la **Tabla 5**. De los 119 pacientes, 93 necesitaron solo tratamiento de primera línea con AUDC (78,2%), y 26 necesitaron de tratamiento de segunda línea (21,8%), como se indica en la **Tabla 1**. Comparando pacientes con CBP aislado y con MASLD concomitante, el primer grupo necesitó más la asociación de fibratos o AOC al AUDC (CBP: 26,8%, CBP/MASLD: 10,8%), pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,05$). La normalización de los valores de FA a los 12 meses sí que mostro diferencias significativas entre grupos ($p=0,02$), llegando al 59,5% en pacientes con CBP/MASLD y solo al 36,6% en pacientes con CBP aislada. Se pueden observar estos datos en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Valoración de la respuesta a AUDC y necesidad de tratamientos de segunda línea en pacientes con CBP con y sin MASLD.

	CBP N=82	CBP/MASLD N=37	<i>p</i> valor
--	-------------	-------------------	----------------

Respuesta BQ a los 12 meses (PARIS II), n (%)			
No	37 (45,1)	11 (29,7)	0,113
Sí	45 (54,9)	26 (70,3)	
Normaliza FA a los 12 meses, n (%)			
No	52 (63,4)	15 (40,5)	0,020
Sí	30 (36,6)	22 (59,5)	
Normaliza GGT a los 12 meses, n (%)			
No	51 (62,2)	18 (48,6)	0,166
Sí	31 (37,8)	19 (51,4)	
Bilirrubina < 0.6 mg/dL a los 12 meses, n (%)			
No	39 (47,6)	14 (37,8)	0,323
Sí	43 (52,4)	23 (62,2)	
Tratamiento, n (%)			
AUDC	60 (73,2)	33 (89,2)	0,050
Segunda línea	22 (26,8)	4 (10,8)	

CBP: colangitis biliar primaria, MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica, n: número de casos, BQ: bioquímica, PARIS II: *Primary biliary colangitis Assessment and Response to Ursodeoxycholic acid therapy-II*, FA: fosfatasa alcalina, GGT: gamma glutamil transferasa, AUDC: ácido ursodesoxicólico.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

En la **Tabla 6** puede observarse el considerable tiempo de seguimiento en ambos grupos, con un promedio de 8,8 +/- 3,5 años en los pacientes con solo CBP, y 9,2 +/- 3,1 años en los pacientes con CBP y MASLD concomitante.

Con el índice UK-PBC se estimó el riesgo que tenían los pacientes de sufrir un evento mayor de origen hepático a los 5,10 y 15 años, siendo la probabilidad a los 10 años en pacientes con CBP aislado del 5,6 +/- 8,3%, y en CBP/MASLD del 5,1 +/- 3,9%, sin diferencias significativas entre grupos, como se indica en la **Tabla 6**.

En esta misma tabla también se muestra la frecuencia de aparición de fibrosis. Para su diagnóstico se empleó el marcador FIB-4 tanto al inicio como al final del seguimiento, interpretando valores < 1.45 como baja probabilidad de fibrosis significativa, y > 3.25 como muy probable fibrosis avanzada. Así, se observó una evolución hacia fibrosis en 3 pacientes con CBP aislada (6 pacientes al inicio y 9 al final), y en 2 pacientes con CBP y MASLD concomitante (1 paciente al inicio y 3 al final). Las ecografías de seguimiento mostraron hallazgos compatibles con cirrosis hasta en 28 de los 119 pacientes (23,5%), 20 pacientes con solo CBP (24,4%) y 8 con CBP/MASLD (21,6%), sin diferencias significativas entre ambos.

Tabla 6. Progresión de la enfermedad en pacientes con CBP con y sin MASLD.

	CBP N=82	CBP/MASLD N=37	p valor
Tiempo de seguimiento, m (\pm DE)	8,8 \pm 3,5	9,2 \pm 3,1	0,742
UK-PBC 5 años (%), m (\pm DE)	1,8 \pm 3,3	1,6 \pm 1,2	0,545
UK-PBC 10 años (%), m (\pm DE)	5,6 \pm 8,3	5,1 \pm 3,9	0,547
UK-PBC 15 años (%), m (\pm DE)	9,6 \pm 11,8	9,3 \pm 6,9	0,543
FIB-4 al diagnóstico, n (%)			
< 1.45	50 (67,6)	21 (60)	0,439
\geq 1.45	24 (32,4)	14 (40)	
FIB-4 al diagnóstico, n (%)			
\leq 3.25	68 (91,9)	34 (97,1)	0,426
>3.25	6 (8,1)	1 (2,9)	
FIB-4 al diagnóstico, m (\pm DE)	1,6 \pm 1,5	1,5 \pm 0,7	0,455
FIB-4 fin, n (%)			
< 1.45	45 (54,9)	23 (62,2)	0,457
\geq 1.45	37 (45,1)	14 (37,8)	
FIB-4 fin, n (%)			
\leq 3.25	73 (89)	34 (91,9)	0,752
>3.25	9 (11)	3 (8,1)	
FIB-4 fin, m (\pm DE)	1,9 \pm 1,5	1,6 \pm 1,3	0,533
Cirrosis hepática ecografía, n (%)			
No	62 (75,6)	29 (78,4)	0,742
Sí	20 (24,4)	8 (21,6)	

CBP: colangitis biliar primaria, MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica, n: número de casos, m: media, DE: desviaciones estándar, UK-PBC: *United Kingdom-Primary Biliary Cholangitis*, FIB-4: *Fibrosis-4 Index*.

RIESGO CARDIOVASCULAR

En la **Tabla 2** aparecen los antecedentes médicos que presentaron los pacientes, incluyendo la patología relacionada con el riesgo cardiometabólico, como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica o la patología CV. La HTA mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,01$), siendo más frecuente en los pacientes con CBP/MASLD (59,5%) respecto a los pacientes con CBP aislada (34,1%).

Además, en la **Tabla 7** pueden observarse diferentes variables analíticas en relación con el síndrome metabólico, como la glucosa, el colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos. Cabe destacar las diferencias significativas que aparecieron entre grupos en las variables de glucosa y triglicéridos. En el caso de la glucosa, los valores fueron más elevados en la cohorte de CBP/MASLD con cifras de 98,2 +/- 11,7 mg/dL, frente a 92,4 +/- 15,4 en CBP aislada (p=0,007). Y, del mismo modo, los triglicéridos también fueron llamativamente más altos en los pacientes con CBP y MASLD concomitante, con cifras de 135,1 +/- 57,8 mg/dL, frente a 98 +/- 41 en CBP sola (p<0,001). Se representan estas diferencias en la **Figura 2 y 3**, en forma de diagrama de cajas.

Tabla 7. Resultados analíticos cardio metabólicos de pacientes con CBP con y sin MASLD.

	CBP N=82	CBP/MASLD N=37	p valor
Glucosa en ayunas (mg/dL), m (±DE)	92,4 ± 15,4	98,2 ± 11,7	0,007
Creatinina (mg/dL), m (±DE)	1,5 ± 0,7	0,8 ± 0,2	0,429
Albúmina (g/dL), m (±DE)	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,5	0,964
Triglicéridos (mg/dL), m (±DE)	98 ± 41	135,1 ± 57,8	<0,001
Colesterol total (mg/dL), m (±DE)	204,1 ± 52,3	219 ± 43	0,392
Colesterol LDL (mg/dL), m (±DE)	124,6 ± 31,5	137,6 ± 39,1	0,149
Colesterol HDL (mg/dL), m (±DE)	66,1 ± 20,6	60,8 ± 32,3	0,095

CBP: colangitis biliar primaria, MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica, n: número de casos, m: media, DE: desviaciones estándar, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad.

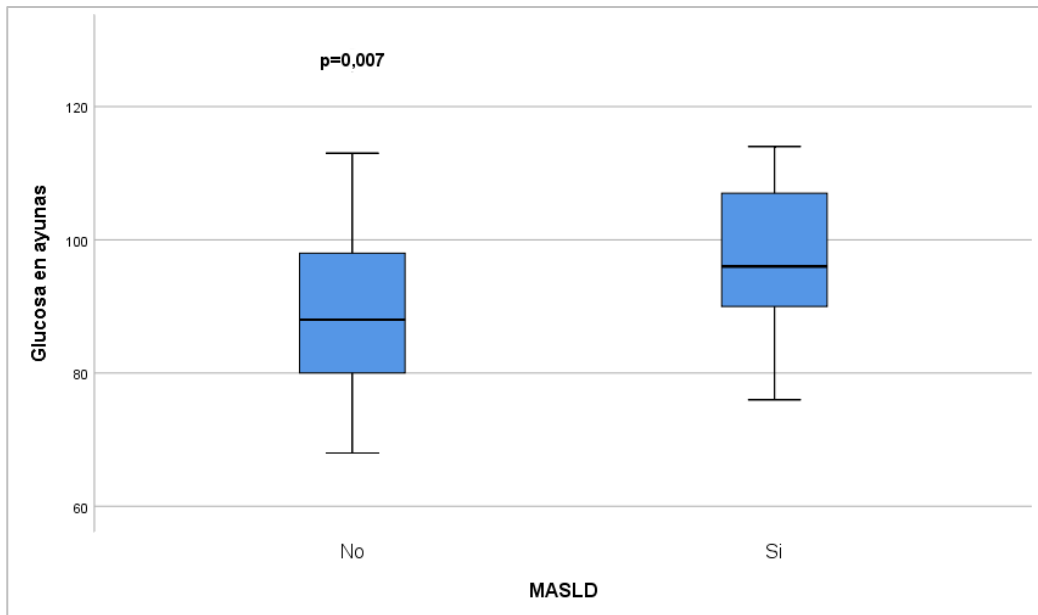


Figura 2. Comparación de niveles de glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) entre pacientes con CBP con y sin MASLD. CBP: colangitis biliar primaria, MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica.

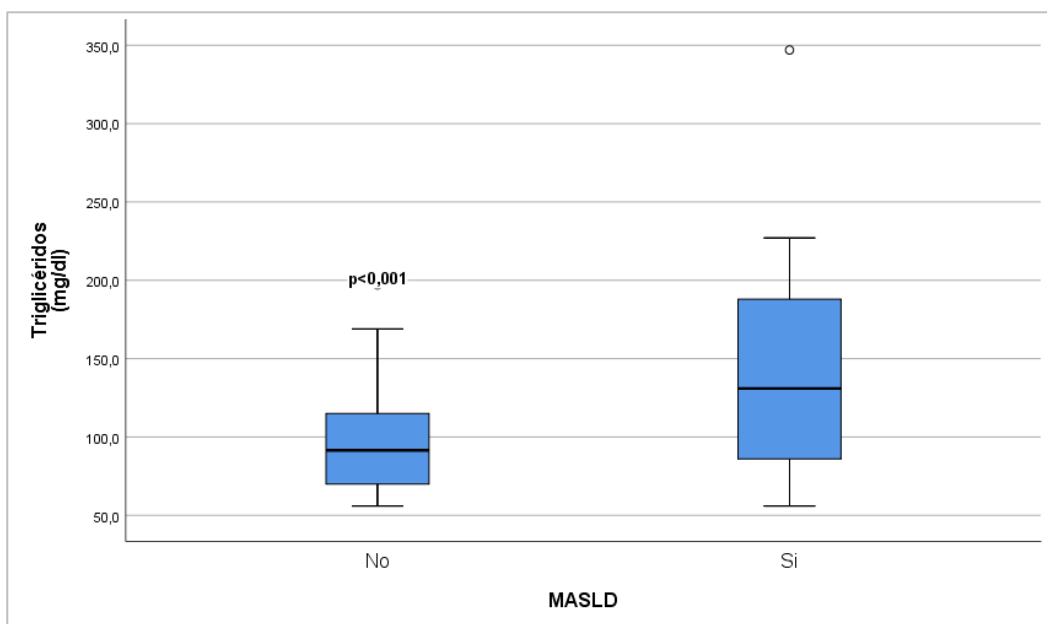


Figura 3. Comparación de niveles de triglicéridos en sangre (mg/dL) entre pacientes con CBP con y sin MASLD. CBP: colangitis biliar primaria, MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica.

8. DISCUSIÓN

Estudios previos que abordan el impacto de MASLD sobre la CBP han arrojado resultados muy contrarios, además de haber seguido una línea metodológica también muy dispar. El presente estudio se ha desarrollado con el objetivo de contribuir al esclarecimiento de este debate, aportando evidencia que permita una mejor comprensión del papel que tiene MASLD en la evolución de CBP.

Queda evidenciada la estrecha relación entre ambas entidades, con una prevalencia de solapamiento de MASLD en pacientes con CBP del 31,1%, ya observada en análisis anteriores como el trabajo de Hernández-Pérez y colaboradores en 2024.

En este estudio se ha optado por una metodología basada en scores no invasivos validados: PARIS II en la valoración de respuesta al tratamiento, y UK-PBC en el estudio pronóstico de la enfermedad.

Al valorar la respuesta al tratamiento según los criterios PARIS II en pacientes con CBP con y sin MASLD no se evidenciaron diferencias significativas entre grupos, aunque cabe destacar la mayor tasa de respuesta bioquímica en los pacientes con solapamiento de CBP y MASLD frente a CBP aislada, con diferencias significativas ($p=0,02$) en la normalización específica de FA (CBP: 36,6%, CBP/MASLD: 59,5%). Estos datos también se apoyan en una mayor necesidad de tratamientos de segunda línea en la cohorte de pacientes con solo CBP (CBP: 26,8%, CBP/MASLD: 10,8%), aunque sin diferencias significativas ($p=0,05$).

Los valores de la FA más altos en la cohorte de pacientes con CBP aislada coinciden con los resultados del estudio de Minuk et al. (2018), donde se observaron niveles significativamente más bajos de FA y GGT en los pacientes con CBP y MASLD concomitante. Sin embargo, el estudio de Hernández-Pérez et al. (2024) demostró que los pacientes con superposición CBP/MASLD presentaban una menor respuesta bioquímica al tratamiento con AUDC, según los criterios de Toronto, París II y el índice APRI a 12 meses.

El UK-PBC, desarrollado y validado a partir de grandes cohortes multicéntricas, ha demostrado una capacidad predictiva robusta para anticipar eventos clínicamente significativos como la progresión a cirrosis, insuficiencia hepática o necesidad de trasplante. Los resultados en el estudio no mostraron diferencias significativas entre grupos a la hora de estimar la probabilidad de eventos hepáticos graves en 5, 10 y 15 años, apareciendo incluso porcentajes algo mayores en los pacientes con solo CBP respecto a los que tenían también MASLD.

Estos datos chocan con los obtenidos en el estudio de Hernández-Pérez et al., en el que los pacientes con CBP/MASLD mostraron puntuaciones significativamente más altas en los índices pronósticos Globe y UK-PBC a 5, 10 y 15 años, lo que indica una evolución más desfavorable.

La necesidad de trasplante hepático o la muerte relacionada con el hígado fue también más frecuente en el grupo con MASLD (22% frente a 7.5%, $p = 0.03$).

No existen métodos estandarizados para documentar la progresión de la CBP más allá de la biopsia hepática. En cambio, en este estudio retrospectivo se ha optado por emplear los cambios en FIB-4, junto a los hallazgos radiológicos de fibrosis en las ecografías de seguimiento, como marcadores de progresión, pues solo un pequeño porcentaje de los pacientes se sometieron a biopsia (21,8%), lo que habría introducido un sesgo de selección.

La puntuación FIB-4 es ampliamente aceptada como un indicador no invasivo de fibrosis hepática validado para varias enfermedades hepáticas, incluyendo CBP y MASLD. Así, al contrastar los resultados de este índice con los hallazgos ecográficos, se observó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de fibrosis entre los grupos a estudio, con mayor tasa de aparición de procesos fibróticos en los pacientes con CBP aislada. Los valores porcentuales del diagnóstico de fibrosis por FIB-4 no coincidieron exactamente con los hallazgos radiológicos, lo que puede explicarse por la mayor sensibilidad de la ecografía, en contraste con el alto valor predictivo positivo y especificidad del score no invasivo.

Coinciden estos resultados con los del trabajo de Minuk et al., que también obtuvo puntuaciones de fibrosis más reducidas en el grupo de CBP/MASLD. En este además, la progresión de la fibrosis, evaluada por cambios longitudinales en FIB-4 y en el índice APRI, no fue mayor en los pacientes con doble diagnóstico. De hecho, un menor porcentaje de ellos desarrolló cirrosis durante el seguimiento.

Con todo esto, la mayor parte de los resultados de nuestro estudio refuerzan los obtenidos en el estudio de Minuk et al. (2018), coincidiendo también en la metodología llevada a cabo, con una naturaleza retrospectiva y uso de scores no invasivos. Así, se observó una tendencia más negativa en cuanto a respuesta al tratamiento, pronóstico y progresión hacia fibrosis en el grupo de pacientes con únicamente CBP al compararlo con los que también padecían MASLD. Aunque sin diferencias significativas entre grupos, por lo que no puede afirmarse que la comorbilidad metabólica suponga un factor protector para el curso evolutivo de la CBP.

En cambio, ambos estudios se diferencian notablemente del trabajo de Hernández-Pérez et al. Una posible explicación de esta discrepancia podría residir en la metodología diagnóstica: mientras nuestro estudio utilizó ecografía abdominal para detectar esteatosis, el trabajo de Hernández-Pérez et al. se basó en biopsias hepáticas, lo que garantiza mayor precisión diagnóstica, especialmente en presencia de fibrosis donde las técnicas de imagen son menos fiables.

Lo más interesante y novedoso del presente estudio recae en el análisis del riesgo CV. Se observó que la mayoría de las patologías dentro del contexto cardio metabólico, como la ERC, la DM II o

HTA aparecieron más frecuentemente en los pacientes con MASLD concomitante. Objetivándose incluso diferencias significativas ($p=0,01$) en la prevalencia de HTA (CBP: 34,1%, CBP/MASLD: 59,5%). Además, las variables analíticas arrojaron resultados orientados hacia esta postura, con peores cifras en prácticamente todos los parámetros de sangre relacionados con el síndrome metabólico. Aunque la LDL no mostró diferencias significativas entre grupos, sí que lo hicieron la glucosa (CBP: $92,4 \pm 15,4$, CBP/MASLD: $98,2 \pm 11,7$, $p=0,007$) y los triglicéridos (CBP: 98 ± 41 , CBP/MASLD: $135,1 \pm 57,8$, $p<0,001$), lo que podría apuntar a un mayor riesgo de padecer eventos CV en los pacientes con solapamiento de CBP y MASLD.

Tradicionalmente se había atribuido a la CBP una alteración del perfil lipídico con resultados contradictorios en el riesgo CV. Hallazgos de nuestro estudio, como el incremento de triglicéridos y glucosa en los pacientes con CBP/MASLD, abren la ventana a una posible hipótesis acerca de que quizá sean las comorbilidades metabólicas como la esteatosis hepática las causantes de las alteraciones del perfil lipídico de los pacientes con CBP. Siguiendo esta hipótesis, el incremento del riesgo CV podría justificarse por una alta prevalencia de solapamiento con MASLD, infradiagnosticada hasta hace muy poco, más que por un perfil lipídico aterogénico.

Por ello, resultaría interesante el desarrollo de futuros estudios con carácter prospectivo que sigan esta misma línea de investigación, con el fin de determinar el verdadero riesgo CV que conlleva o no padecer CBP por sí misma, y no por su frecuente asociación con MASLD.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Entre las limitaciones a destacar de este estudio cabe mencionar la naturaleza retrospectiva de su diseño, que contribuyó a la falta de ciertos datos y a la ausencia de biopsias hepáticas. En segundo lugar, no puede descartarse que algunos pacientes con el diagnóstico inicial de CBP y fibrosis hepática significativa hayan presentado MASLD en fases tempranas a su enfermedad, pues la fibrosis avanzada puede reducir la precisión de la ecografía para detectar esteatosis. Tampoco se hizo distinción entre esteatosis simple y esteatohepatitis en los pacientes con MASLD, pues esta diferenciación solo es factible a partir de la biopsia hepática.

Con un mayor número de pacientes ($N=119$) quizá se podrían haber observado más diferencias entre grupos, aunque no es un tamaño muestral despreciable en comparación con la baja prevalencia con la que se presenta la CBP en la población general.

Pese a estas limitaciones, hay fortalezas metodológicas que merecen ser nombradas. Aunque el tamaño de la muestra no es muy grande, se considera suficiente para poder establecer conclusiones, teniendo en cuenta la prevalencia de esta enfermedad rara. Cabe destacar además el tiempo de seguimiento (con una media de 9 años) y el uso de escalas validadas.

El carácter multicéntrico del estudio también debe señalarse como una fortaleza, pues se recogieron datos de pacientes con CBP de todos los centros sanitarios de Aragón. Para que los resultados fueran generalizados deberíamos reproducir este análisis en otras regiones.

Del mismo modo, se trata de un estudio novedoso, sobre el que hay poca evidencia científica previa, y que permite dar pie al inicio de una nueva línea de investigación en relación con el riesgo CV de estos pacientes, evaluando de forma prospectiva la presencia o no de aterosclerosis subclínica y eventos CV en ambos grupos.

9. CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que la coexistencia de MASLD en los pacientes con CBP no supone un factor de mal pronóstico en la respuesta al tratamiento, aparición de fibrosis y evolución de la CBP, aunque sí parece vincularse a un aumento del riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Quedan recogidas las conclusiones a continuación:

- La presencia de MASLD en los pacientes con CBP no implica una peor respuesta al tratamiento con AUDC en los pacientes con CBP según los criterios de PARIS II.
- La presencia de MASLD en los pacientes con CBP no implica un peor pronóstico de la enfermedad según el score UK-PBC.
- La presencia de MASLD en los pacientes con CBP no implica una mayor aparición de fibrosis según el marcador FIB-4 y los hallazgos ecográficos.
- La presencia de MASLD en los pacientes con CBP parece suponer un aumento del riesgo CV, con un perfil cardio metabólico más ominoso descrito por valores más altos en cifras de glucosa y triglicéridos.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul 1;67(1):145–72.
2. Parés A. Primary biliary cholangitis. Vol. 151, *Medicina Clinica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 242–9.
3. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. Vol. 27, *Clinical and Molecular Hepatology*. Korean Association for the Study of the Liver; 2021. p. 1–21.
4. Nguyen DL, Juran BD, Lazaridis KN. Primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(5):647–54.
5. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RPJO. Pruritus in cholestasis: Facts and fiction. Vol. 60, *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc.; 2014. p. 399–407.
6. Chen JL, Liu Y, Bi YF, Wang XB. Prevalence and risk factors of osteoporosis detected by dual-energy X-ray absorptiometry among Chinese patients with primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2023 Aug 7;29(29):4580–92.
7. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2013;144(3):560-569.
8. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2006;130(3):715–20.
9. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2012 Jul;56(1):198–208.
10. Hernández-Pérez M, Riado D, Pena E, Méndez C, Pinedo F, Ramos P, et al. The overlap with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease negatively affects outcomes of primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024 Sep 1;60(5):613–9.
11. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Vol. 67, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2018. p. 1568–94.
12. Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. Vol. 21, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2023. p. 2076–87.
13. Reig A, Sesé P, Parés A. Effects of bezafibrate on outcome and pruritus in primary biliary cholangitis with suboptimal ursodeoxycholic acid response. *American Journal of Gastroenterology.* 2018;113(1):49–55.

14. Kowdley K V., Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 2024 Feb 29;390(9):795–805.
15. Ampuero J, Lucena A, Berenguer M, Hernández-Guerra M, Molina E, Gómez-Camarero J, et al. Predictive factors for decompensating events in patients with cirrhosis with primary biliary cholangitis under different lines of therapy. *Hepatology*. 2024 Oct;80(4):791–806.
16. Minuk GY, Iliant V, Zhou N, Kaita KD, Wong SG, Peretz D, et al. Concomitant nonalcoholic fatty liver disease does not alter the activity, severity or course of primary biliary cholangitis. *Liver Int*. 2018;38(6):1110–6.
17. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1804–12.
18. Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, Corpechot C, Invernizzi P, Janssen HLA, et al. Major hepatic complications in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis: risk factors and time trends in incidence and outcome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):254–64.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–72.
20. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
21. Kimura N, Takamura M, Takeda N, Watanabe Y, Arao Y, Takatsuna M, et al. Paris II and Rotterdam criteria are the best predictors of outcomes in patients with primary biliary cholangitis in Japan. *Hepatol Int*. 2021;15(2):437–443.
22. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cholangitis: a multicentre international study. *Gut*. 2018;67(10):1864–1872.
23. Nascimbeni F, Bedossa P, Fedchuk L, Pais R, Charlotte F, Lebray P, et al. Clinical validation of the FLIP algorithm and the SAF score in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2020 May 1;72(5):828–38.
24. Loomba R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions. Vol. 68, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2018. p. 296–304.

25. Palmer ND, Musani SK, Yerges-Armstrong LM, Feitosa MF, Bielak LF, Hernaez R, et al. Characterization of European ancestry nonalcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of African and Hispanic descent. *Hepatology*. 2013 Sep;58(3):966–75.
26. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;38(4):1005–12.
27. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73–84.
28. Morales-Romero J, Ortíz-León MC, Hernández-Gutiérrez H, Bahena-Cerón RA, Miranda-Reza A, Marín-Carmona JA, et al. Factores de riesgo para la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en la población hispano-mexicana. *Rev Esp Salud Publica*. 2023 Jun 21;97.
29. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Vol. 65, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2016. p. 1080–6.
30. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug 1;65(8):1038–48.
31. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature Authors. 2023
32. Lee SS, Park H, Ho Park S. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014 Jun 21;20(23):7392-402
33. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011 Dec;43(8):617–49.
34. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédíngthen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017 May 1;66(5):1022–30.
35. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Meir AY, et al. Effect of distinct lifestyle interventions on mobilization of fat storage pools CENTRAL magnetic resonance imaging randomized controlled trial. *Circulation*. 2018;137(11):1143–57.
36. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Vol. 9, *Obesity Facts*. S. Karger AG; 2016. p. 65–90.
37. Lleo A, Leung PSC, Hirschfield GM, Gershwin EM. The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. Vol. 40, *Seminars in Liver Disease*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2020. p. 34–48.

38. Suraweera D, Fanous C, Jimenez M, Tong MJ, Saab S. Risk of cardiovascular events in patients with primary biliary cholangitis-systematic review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(2):119–26.
39. Wah-Suarez MI, Danford CJ, Patwardhan VR, Jiang ZG, Bonder A. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: Treatment, safety and efficacy. *Frontline Gastroenterol*. 2019 Oct 1;10(4):401–8.
40. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Ahuja W, Spanuchart I, Thongprayoon C. Coronary artery disease in primary biliary cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepatology Research*. 2015 Nov 1;45(11):1055–61.
41. Jones DEJ, Hollingsworth K, Fattakhova G, Macgowan G, Taylor R, Blamire A, et al. Impaired cardiovascular function in primary biliary cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298:764–73.
42. Doycheva I, Chen C, Pan JJ, Levy C. Asymptomatic primary biliary cirrhosis is not associated with increased frequency of cardiovascular disease. *World J Hepatol*. 2011;3(4):93–8.
43. Loaeza-del Castillo AM, Gaytán-Santillán A, López-Tello A, Merit MVA, Milke-García M del P, Flores-Rodríguez J, et al. Patterns of serum lipids derangements and cardiovascular risk assessment in patients with primary biliary cholangitis. *Ann Hepatol*. 2019 Nov 1;18(6):879–82.
44. Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, Malecha ES, Bessonova L, Li J, et al. COBALT: A confirmatory trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis with placebo and external controls. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(2):390–400.
45. García Mateo S. Enfermedad inflamatoria intestinal y comorbilidades metabólicas: prevalencia, biomarcadores y estrategias de prevención. Universidad de Zaragoza. 2024. p. 24-31.

11. ANEXOS

Anexo 1.

Scores diseñados para valorar respuesta a tratamiento en pacientes con CBP.

Scores cualitativos	Tiempo (meses)	Definición de fallo al tratamiento
Rochester	6	FA \geq x2 UI o Mayo score \geq 4.5
Barcelona	12	Descenso FA \leq 40% y FA \geq 1UI
PARIS I	12	FA \geq x3 UI o AST \geq x2 UI o bilirrubina > 1 mg
Rotterdam	12	Bilirrubina \geq x1 UI y/o albúmina < x1 UI
Toronto	24	FA \geq 1.67 UI
PARIS II	12	FA \geq 1.5 UI o AST \geq 1.5 UI o bilirrubina >1
Scores cuantitativos		Parámetros que tienen en cuenta
UK-PBC	12	Bilirrubina, FA, AST (mes 12). Albumina y plaquetas basales.
Globe	12	Bilirrubina, FA, albúmina y conteo de plaquetas al mes 12, edad al inicio.

FA: fosfatasa alcalina; AST: aspartato aminotransferasa, PARIS: *Primary biliary colangitis Assessment and Response to Ursodeoxycholic acid therapy*, UK-PBC: *United Kingdom-Primary Billiary Cholangitis*, CBP: colangitis biliar primaria.

Anexo 2.

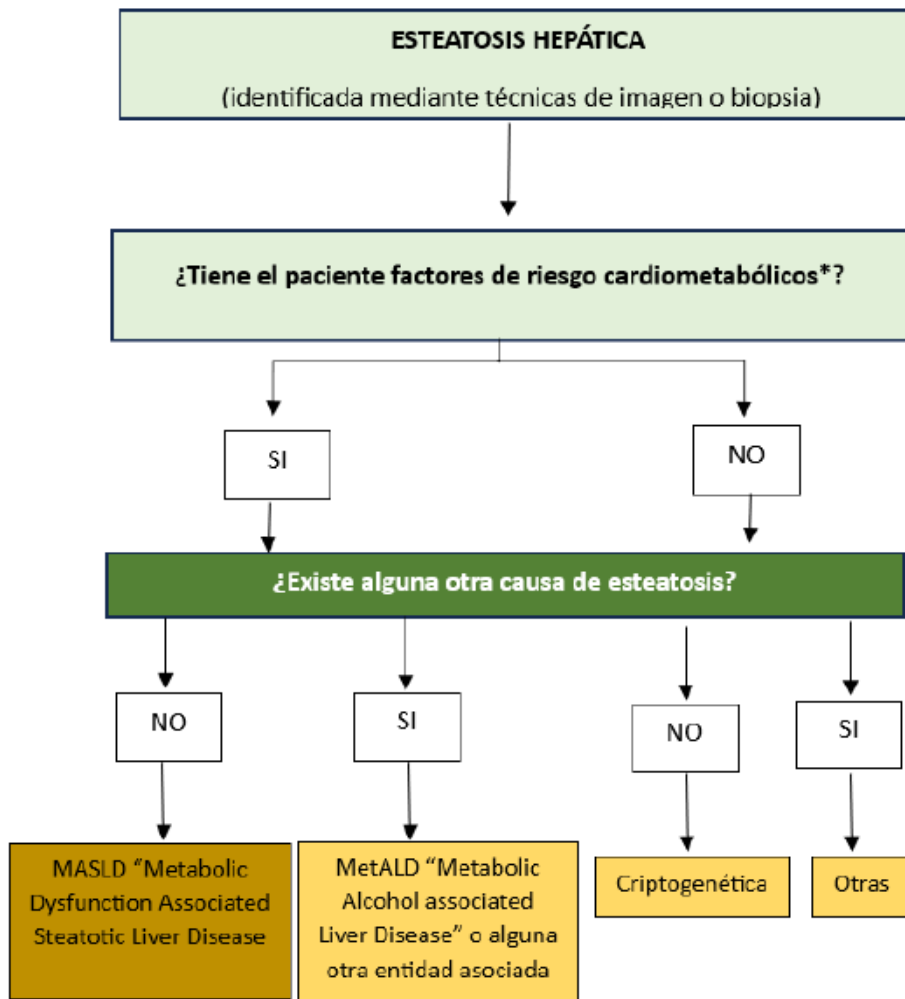
Resumen de estudios publicados sobre riesgo CV en pacientes con CBP.

	Diseño	Población	Resultados
Jones D, 2010 (41)	Transversal	30 CBP, 16 controles	Función miocárdica basal alterada en pacientes con CBP
Doicheva I, 2011 (42)	Estudio prospectivo	180 CBP y 151 controles (infección por VHC)	No diferencias en comorbilidades metabólicas. Pacientes asintomáticos no tenían mayor riesgo CV comparados con controles, pero aquellos con fatiga sí.
P. Ungprasert, 2015 (40)	Revisión sistemática con meta-análisis	4 estudios, 3 de ellos retrospectivos.	Los pacientes con CBP tienen 1,57 veces más riesgo CV que los pacientes sin CBP.
Suraweera D. 2018 (38)	Revisión sistemática con meta-análisis	6 estudios, 2 de ellos prospectivos (6 y 2 años de seguimiento).	No aumento de eventos CV en pacientes con CBP. Aumento de riesgo en pacientes con CBP y alguna comorbilidad metabólica.
Loeza-Del Castillo AM, 2019 (43)	Prospectivo (10 años).	54 CBP, 106 controles	Peor perfil de lipoproteínas (CBP), sin aumento de riesgo CV.

CBP: colangitis biliar primaria, VHC: virus de la hepatitis C, CV: cardiovascular.

Anexo 3.

Esquema y criterios diagnósticos de MASLD.



***CRITERIOS CARDIOMETABÓLICOS (al menos 1 de 5)**

- IMC ≥ 25 kg/m² ○ PC > 94 cm (mujeres) o PC > 80 cm (hombres).
- Glucosa alterada en ayunas (≥ 100 mg/dL) ○ diagnóstico de diabetes tipo 2 ○ HbA1c ($\geq 5.7\%$) ○ tratamiento antidiabético.
- Hipertensión arterial ($\geq 130/85$ mmHg) ○ tratamiento específico.
- Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL ○ tratamiento hipolipemiante.
- Colesterol HDL en plasma disminuido (≤ 40 mg/dL -hombre, ≤ 50 mg/dL -mujer) ○ tratamiento hipolipemiante.

MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica.

Anexo 4.

Tabla comparativa: Minuk et al. (2018) y Hernández-Pérez et al. (2024).

	Minuk et al. (2018)	Hernández-Pérez et al. (2024)
Diseño del estudio	Retrospectivo, unicéntrico	Retrospectivo, multicéntrico (2 hospitales en España)
Tamaño de la muestra	236 pacientes (168 CBP sola / 68 CBP + NAFLD)	129 pacientes (93 CBP sola / 36 CBP + MASLD)
Diagnóstico de esteatosis/MASLD	Basado en ecografía	Confirmado por biopsia hepática (criterios NASH-CRN + factores metabólicos)
Diagnóstico de CBP	Basado en criterios clínicos y bioquímicos	Confirmado por biopsia hepática
Seguimiento promedio	6.5 años	Mediana de seguimiento: 10 años (13.5 años en grupo CBP/MASLD)
Evaluación de progresión	FIB-4 y APRI	Índices Toronto, PARIS II, APRI, Globe y UK-PBC
Resultados principales	CBP + NAFLD no empeora actividad, gravedad ni progresión de la CBP	CBP + MASLD empeora respuesta al tratamiento y pronóstico a largo plazo
Respuesta al tratamiento con UDCA	Similar en ambos grupos	Significativamente menor en el grupo CBP/MASLD según múltiples criterios
Eventos adversos (mortalidad/trasplante)	No hubo diferencias significativas	Mayor incidencia en CBP/MASLD (22% vs. 7.5%, p = 0.03)
Factores pronósticos asociados	No se identificaron diferencias importantes	Esteatosis hepática y fibrosis avanzada = factores

		independientes de mal pronóstico
Fortalezas metodológicas	Gran cohorte; seguimiento prolongado	Diagnóstico histológico; múltiples escalas pronósticas validadas; análisis multivariado
Limitaciones reconocidas	Diagnóstico de esteatosis por imagen; escasa caracterización metabólica	Tamaño muestral limitado; falta de datos antropométricos; estudio observacional
Conclusión general	La presencia de NAFLD no influye negativamente en la CBP	La coexistencia de MASLD agrava el curso clínico de la CBP

CBP: colangitis biliar primaria, MASLD: enfermedad hepática grasa metabólica, NAFLD: término antiguo que equivale a MASLD, FIB-4: *Fibrosis-4 Index*, APRI: *AST to Platelet Ratio Index*, PARIS II: *Primary biliary colangitis Assessment and Response to Ursodeoxycholic acid therapy-II*, UK-PBC: *United Kingdom-Primary Billiary Cholangitis*.

Anexo 5.

Fórmula de cálculo del índice FIB-4 para estimar el grado de fibrosis hepática.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

FIB-4: *Fibrosis-4 Index*, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa.