



Universidad Zaragoza

Detección de casos perdidos de Colangitis Biliar Primaria

Detection of Missed Cases of Primary Biliary Cholangitis

Autora:
EDURNE CERRADA URIBESALGO

Tutoras:
Vanessa Bernal Monterde
Silvia Espina Cadena

Trabajo Fin de Grado
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza
Curso 2023-2024



Universidad
Zaragoza

Índice

Resumen	2
Abstract	2
Palabras clave	3
Abreviaturas	3
Introducción.....	4
Concepto	4
Epidemiología	4
Fisiopatología	4
Clínica.....	5
Diagnóstico	6
Tratamiento	9
Evolución y pronóstico	12
Hipótesis y objetivos	14
Hipótesis	14
Objetivo principal.....	14
Objetivos secundarios.....	14
Material y métodos	15
Diseño del estudio	15
Protocolo del estudio	16
Aspectos éticos	17
Métodos estadísticos	17
Resultados	18
Criterios diagnósticos	18
Pacientes con Colangitis Biliar Primaria	19
Supervivencia	19
Colangitis biliar primaria perdida	21
Discusión	23
Limitaciones	24
Conclusiones	25
Bibliografía	26
Anexo 1	28
Anexo 2	29

Resumen

La colangitis biliar primaria (CBP) constituye una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos, con una etiología multifactorial. A pesar de que en el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos, cuando los síntomas emergen repercuten negativamente en la calidad de vida de los pacientes afectados.

Para el diagnóstico de esta enfermedad se requiere la elevación de fosfatasa alcalina (FA) además de una de las siguientes opciones: positividad (títulos >1/80) de anticuerpos antimitocondriales (AMA) o antinucleares (ANA) específicos (anti-sp100 y anti-gp210) o la presencia de una biopsia compatible con la enfermedad. Pueden ser útiles ciertas pruebas radiológicas como la ecografía abdominal o la elastografía hepática de transición.

El tratamiento de elección de la CBP es el ácido ursodesoxicólico (AUDC). Este tratamiento ralentiza la progresión de la enfermedad y mejora la supervivencia.

El presente estudio se enfoca en la identificación de casos de CBP que han pasado desapercibidos en el Sistema Sanitario, ya sea por falta de diagnóstico, de tratamiento y/o de seguimiento médico. La falta de una atención sanitaria adecuada puede conllevar una peor progresión de la enfermedad y una menor supervivencia en los pacientes afectados. Por ende, la detección temprana y el manejo adecuado de esta patología son aspectos cruciales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los individuos afectados por CBP.

Se ha realizado el estudio con pacientes que obtuvieron un resultado analítico positivo para AMA en 2014 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España).

Abstract

Primary biliary cholangitis (PBC) constitutes a chronic autoimmune disease characterized by progressive destruction of intrahepatic bile ducts, with a multifactorial etiology. Despite the majority of patients being asymptomatic at the time of diagnosis, the emergence of symptoms negatively impacts the quality of life of affected patients.

Diagnosis of this disease requires elevated alkaline phosphatase (ALP) in addition to one of the following options: positivity (titers >1/80) of anti-mitochondrial antibodies (AMA) or specific antinuclear antibodies (ANA) (anti-sp100 and anti-gp210), or the presence of a biopsy compatible with the disease. Certain radiological tests such as abdominal ultrasound or hepatic transient elastography may be useful.

The treatment of choice for PBC is ursodeoxycholic acid (UDCA). This treatment slows the progression of the disease and improves survival.

The present study focuses on identifying cases of PBC that have gone unnoticed in the Healthcare System, either due to lack of diagnosis, treatment, or medical follow-up. Inadequate healthcare can lead to a worse progression of the disease and lower survival rates in affected patients. Therefore, early detection and appropriate management of this pathology are crucial aspects for improving the prognosis and quality of life of individuals affected by PBC.

The study was conducted with patients who tested positive for AMA in 2014 at Miguel Servet University Hospital in Zaragoza (Spain).

Palabras clave

- Colangitis biliar primaria (Término MeSH: “Primary Biliary Cholangitis”)
- Anticuerpos antimitocondriales (Término MeSH: “Antibodies, Antimitochondrial”)

Abreviaturas

En el desarrollo del trabajo han sido utilizadas diversas abreviaturas, por lo que se expone a continuación la abreviatura utilizada y el significado de la misma:

- CBP: Colangitis Biliar Primaria
- FA: Fosfatasa Alcalina
- AMA: Anticuerpos antimitocondriales
- ANA: Anticuerpos antinucleares
- AUC: Ácido Ursodesoxicólico
- CEB: Células Epiteliales Biliares
- GGT: Gamma Glutamil Transpeptidasa
- AST, GOT: Aspartato Aminotransferasa
- ALT, GPT: Alanina Aminotransferasa
- IgG: Inmunoglobulina G
- IgM: Inmunoglobulina M
- VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad
- LDL: Lipoproteína de baja densidad
- HDL: Lipoproteína de alta densidad
- VSG: Velocidad de Sedimentación Globular
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos Estadounidense
- RAM: Reacciones Adversas Medicamentosas
- AOC: Ácido Obeticoólico
- HCE: Historia Clínica Electrónica
- IMC: Índice de Masa Corporal
- CEICA: Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón
- IQR: Rango intercuartílico
- s: desviación estándar
- HR: Hazard Ratio

Introducción

Concepto

La colangitis biliar primaria (CBP), anteriormente denominada cirrosis biliar primaria, es una enfermedad hepática crónica autoinmune que se caracteriza por la inflamación y destrucción progresiva de conductos biliares intrahepáticos (1–5).

Epidemiología

La tasa de incidencia de CBP en Europa varía entre 0,3 y 5,8 casos por cada 100.000 habitantes por año y la prevalencia oscila entre 1,9 y 40,2 casos por cada 100.000 habitantes (6,7). La tasa de incidencia de CBP en España en 2018 es de 2,2 casos por cada 100.000 habitantes por año y la prevalencia de 20,2 casos por cada 100.000 habitantes (4).

Es una enfermedad que afecta predominantemente al sexo femenino. Los datos en función al sexo, en Europa, determinan que la prevalencia es cinco veces mayor en mujeres (relación 5:1) y la incidencia es cuatro veces mayor en mujeres (relación 4:1). La edad media en el momento del diagnóstico oscila entre 40 y 60 años (4,5,8).

Fisiopatología

La CBP es una enfermedad autoinmune de origen multifactorial. Se cree que tanto causas genéticas como ambientales desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad (2,6).

En algunos estudios epidemiológicos, se han establecido posibles asociaciones de factores tales como las infecciones de las mucosas, el consumo de tabaco, la contaminación ambiental, la cercanía a lugares de eliminación de desechos tóxicos, los tratamientos con anticonceptivos u hormonales o el estrés físico y psicológico como posibles factores de riesgo para el desarrollo de CBP (4,6).

Los pacientes con CBP tienen una predisposición genética que, asociada a una exposición ambiental, induce la activación del sistema inmune de manera que se genera autoinmunidad dirigida contra las células epiteliales biliares (CEB). Esto ocurre mediante moléculas mutadas que:

1. Son fagocitadas por los macrófagos y las presentan a los linfocitos T, activándolos.
2. Son reconocidas por los anticuerpos antimitocondriales (AMA) que formarán un complejo antígeno-anticuerpo.
3. Provocan alteraciones en la regulación del pH intracelular de las CEB.

Todo ello tiene como enlace final la activación masiva del sistema inmune dando lugar a un trastorno de la inmunidad innata y adaptativa dirigida contra las CEB que conduce al inicio, propagación y evolución de la enfermedad (2). Este proceso se encuentra explicado de forma visual en la [Figura 1](#).

En la CBP existe inflamación granulomatosa, aumento de presencia de linfocitos natural killer, diferenciación de linfocitos T CD4 y CD8, presencia de AMA y un aumento en la producción de inmunoglobulina M policlonal (2).

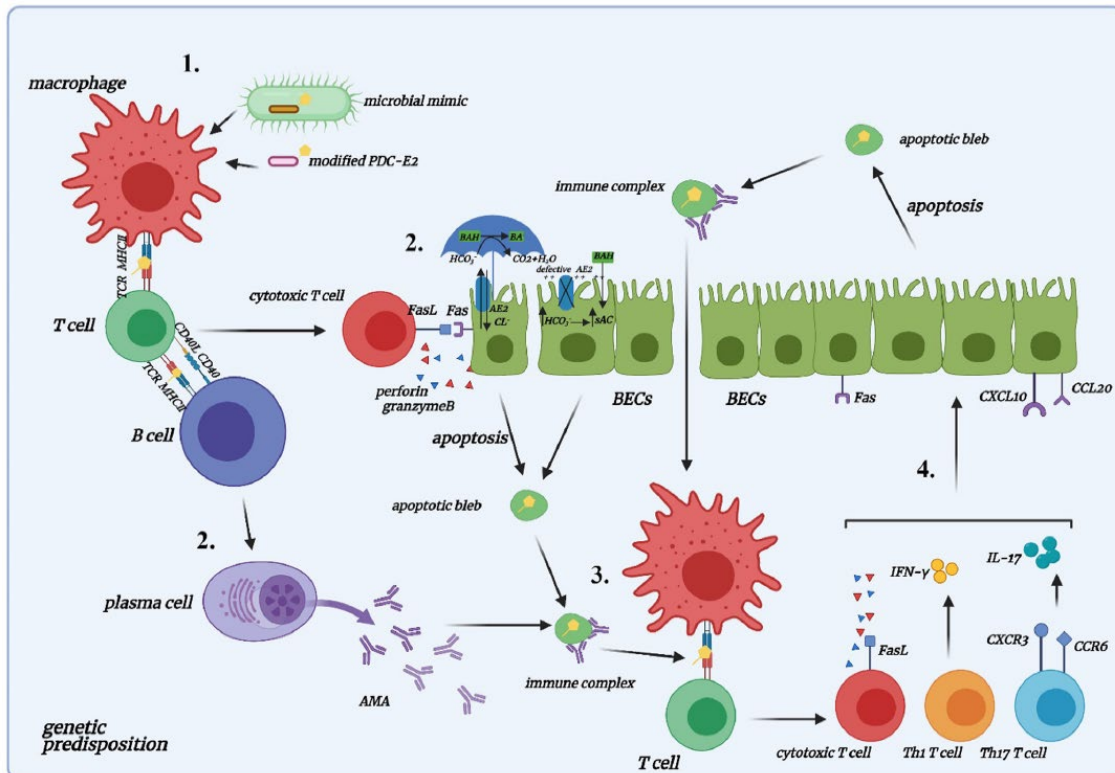


Figura 1. Fisiopatogenia de la colangitis biliar primaria. Li H et al. *The pathogenesis, models and therapeutic advances of primary biliary cholangitis. Biomed Pharmacother.* 2021;140(May):111754

Clínica

La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 60%) en el momento del diagnóstico se encuentran asintomáticos (5,9). Los pacientes que presentan exclusivamente positividad para AMA, pero que carecen de alteración en la bioquímica hepática, generalmente permanecen asintomáticos (fase preclínica). Esta fase puede tener una duración superior a una década (7,9).

Cuando los síntomas aparecen, pueden afectar a la vida de los pacientes de manera significativa. La cantidad y la intensidad de los síntomas no se relacionan con la gravedad de la enfermedad y no suelen remitir con el tratamiento de elección de la misma. Pese a ello, repercuten en la calidad de vida de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fatiga y el prurito (5,6).

Fatiga

Hasta un 80% de los pacientes refieren fatiga en algún momento de la enfermedad. Se considera el síntoma más incapacitante de la CBP (10,11). Se recomienda investigar las posibles causas de fatiga que puedan asociarse a la CBP como son la anemia, el hipotiroidismo y los trastornos del sueño (6).

La fatiga central se asocia con deterioro de las funciones cognitivas como la memoria y la capacidad de concentración. La fatiga también puede aparecer en pacientes tras ser trasplantados de hígado, por lo que una fatiga grave como única sintomatología en un paciente con fracaso terapéutico con tratamiento médico, no se considera indicación de trasplante hepático (6).

Prurito

El prurito es padecido por hasta el 70% de los pacientes con CBP (10,11). El prurito empeora la calidad de vida de los pacientes y se asocia con insomnio, depresión, aislamiento social y empeoramiento de la fatiga. Sigue un ritmo circadiano, empeorando por la noche (11) y tiende a mejorar conforme evoluciona la enfermedad. Se debe excluir que la etiología del prurito sea diferente a la CBP, como podría ser una obstrucción de las vías biliares. En estos pacientes existe un mayor riesgo de complicaciones como cálculos biliares (6).

Otros

De manera esporádica, los pacientes pueden presentar ictericia (marcador de insuficiencia hepática y de mal pronóstico), síndrome de piernas inquietas, deterioro y alteraciones cognitivas, dolor osteoarticular, insomnio y depresión (1,7,12).

Asociaciones y complicaciones

Algunos trastornos asociados a CBP son el síndrome de Sjögren, dislipidemia, enfermedades del metabolismo óseo como osteoporosis, déficit de vitaminas liposolubles (vitaminas A,D,E y K) y otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, enfermedades tiroideas autoinmunes, fenómeno de Raynaud, esclerodermia o el síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) (5,6,10,12).

Ocasionalmente, la CBP progresa a fibrosis y cirrosis hepática (2,3). La cirrosis biliar puede acabar desarrollando hipertensión portal, asociada a mal pronóstico (6). Como consecuencia de las mismas pueden aparecer varices esofágicas, encefalopatía hepática o carcinoma hepatocelular (12). La tasa de incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con diagnóstico de CBP es de 0,36 casos por cada 100 pacientes al año y el riesgo de desarrollarlo es mayor en aquellos pacientes con un mayor estadio histológico en la biopsia. El sexo masculino y la respuesta inadecuada al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) son factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con CBP. Se recomienda realizar un estudio radiológico cada 6 meses en pacientes con CBP que han desarrollado cirrosis para la detección temprana de hepatocarcinoma (6).

Diagnóstico

Criterios diagnósticos

Para poder establecer el diagnóstico de colangitis biliar primaria se requiere uno de los siguientes supuestos:

- Elevación de fosfatasa alcalina (FA) con valores mayores o iguales a 120 UI/L y concentraciones séricas de anticuerpos AMA con títulos mayores o iguales a 1:80 en ensayos de inmunofluorescencia (1,2,5,6,12).
- Elevación de FA con valores mayores o iguales a 120 UI/L y concentraciones séricas de anticuerpos antinucleares (ANA) específicos para CBP (sp-100 y gp-210) con títulos mayores o iguales a 1:80 en ensayos de inmunofluorescencia (11,12).
- Elevación de FA con valores mayores o iguales a 120 UI/L y una biopsia hepática compatible (se considera compatible si presenta colangitis no supurativa y destrucción de conductos biliares interlobulillares) (1,2,5,6,12).

El algoritmo diagnóstico para CBP se encuentra recogido en la [Figura 2](#). Dado que la realización de una biopsia es un método diagnóstico invasivo, se reserva para aquellos pacientes con alta sospecha de CBP que presentan elevación de FA crónica con determinación de anticuerpos AMA y ANA específicos negativos.

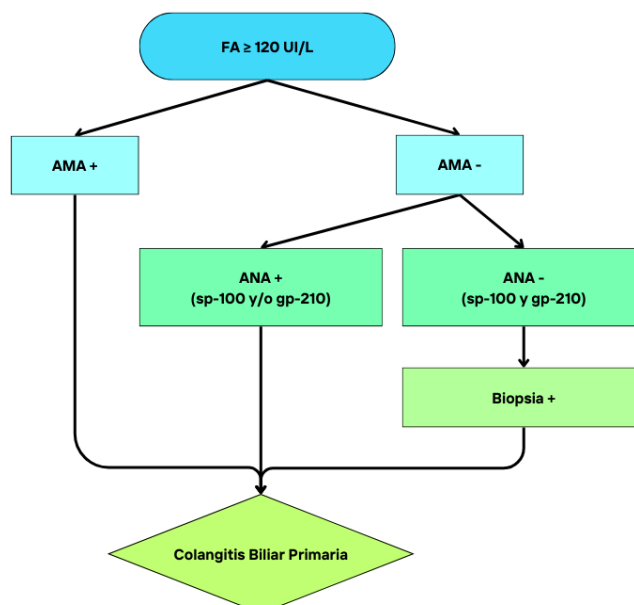


Figura 2. Manejo diagnóstico de la CBP. Biopsia +: Biopsia compatible con CBP. Basado en: *Trivella J et al. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. Hepatol Commun. 2023;7(6):1–18.*

Serología

Tal y como se expone anteriormente, para el diagnóstico de CBP son fundamentales los anticuerpos. Existen dos tipos de anticuerpos específicos de CBP: AMA y ANA anti-sp100 y anti-gp210.

Los AMA séricos son positivos hasta en un 95% de individuos con CBP, incluso siendo el único marcador de probable CBP en fases preclínicas (2,7). Debido a su elevada especificidad, una serología con resultado positivo para AMA en pacientes con colestasis es suficiente para diagnosticar CBP sin requerir biopsia hepática (10). No existe evidencia de que la concentración de anticuerpos AMA se relacione con el pronóstico de la enfermedad (13).

Existen otros anticuerpos como anti-sp100 y anti-gp210 que son anticuerpos antinucleares específicos de la CBP. Estos ANA específicos son positivos en un 30% de pacientes con CBP y cuando están presentes en pacientes con colestasis son diagnósticos de CBP (10). El anticuerpo anti-gp210 se ha asociado a formas de CBP más graves por un progreso más rápido de la enfermedad y una peor respuesta al tratamiento con AUCD, por lo que se cree que podría tener importancia en el pronóstico de la enfermedad (10,13).

El pronóstico de los pacientes que presentan positividad para anticuerpos específicos de CBP con pruebas analíticas y radiológicas hepáticas normales es benigno, por lo que no se recomienda biopsia ni tratamiento con AUCD en estos pacientes (13).

Bioquímica

La CBP debe sospecharse en todos los pacientes que presenten colestasis crónica, ya que en las primeras fases de la enfermedad se elevan parámetros como la FA y la gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Es orientativo para el diagnóstico que los niveles de

transaminasas (como la aspartato aminotransferasa (AST o GOT) y la alanina aminotransferasa (ALT o GPT)) y de inmunoglobulinas se encuentren elevados (6,13).

El valor de la FA tras el tratamiento de la enfermedad puede ser útil como marcador de respuesta al mismo y como pronóstico de la enfermedad (13).

La inflamación y necrosis del parénquima hepático se ve reflejado mediante la elevación de niveles séricos de transaminasas (GOT y GPT), especialmente a asociado a elevación de niveles de inmunoglobulinas del tipo IgG (6). Como marcador pronóstico de estadios avanzados de la enfermedad se puede encontrar elevación de bilirrubina y disminución de la albúmina sérica (13).

En cuanto a las inmunoglobulinas, las concentraciones de inmunoglobulina G (IgG) y de inmunoglobulina M (IgM) se ven modificadas en pacientes con CBP. La elevación policlonal de IgM es característica de CBP, aunque la mayor parte de los pacientes presentan una elevación inespecífica en la concentración de IgM. La IgG también suele estar elevada en pacientes con CBP. Aunque las inmunoglobulinas no formen parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad, la presencia de concentraciones elevadas de IgM e IgG pueden ser útiles para orientar el diagnóstico en presentaciones atípicas de la enfermedad (13).

Otro parámetro interesante son los lípidos. Los lípidos aparecen elevados hasta en un 80% de los pacientes con CBP. En estadios iniciales las concentraciones de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL) están elevadas. Conforme avanza la enfermedad, los valores de LDL continúan aumentando y los valores de HDL disminuyen. Sin embargo, los pacientes no tienen mayor riesgo de muerte por aterosclerosis (6).

Histología

La alteración inmune que se produce en los pacientes con CBP de manera crónica, provoca una enfermedad del epitelio de los conductos biliares que genera colestasis, destrucción de conductos biliares y progresión hacia fibrosis biliar (6).

La enfermedad evoluciona de tal manera que los conductos biliares en la histología de los pacientes con CBP tienen aspecto linfocítico, granulomatoso y no supurativo (6).

Recientemente se ha establecido que el cambio histológico más precoz asociado al desarrollo de CBP es la destrucción de los canales de Hering (12).

Radiología

La radiología forma parte del proceso diagnóstico de la CBP. La primera prueba de imagen recomendada en todos los pacientes con patrón analítico y sospecha clínica de colestasis es la ecografía abdominal ya que puede detectar causas extrahepáticas tales como obstrucciones mecánicas del conducto biliar, lesiones masivas o anomalías de la vesícula biliar. Si el resultado es compatible con la normalidad, lo más probable es que el origen de la colestasis sea intrahepático. Sin embargo, hay que considerar la posibilidad de que una patología detectable con ecografía abdominal, como la litiasis biliar, pueda coexistir con otras patologías como la CBP. Además, la ecografía abdominal y la elastografía hepática de transición, son útiles en el seguimiento de los pacientes con CBP (6,13).

Evaluación de la fibrosis

Se recomienda utilizar elastografía hepática de transición o FibroScan® de manera precoz en los pacientes con CBP con el fin de detectar cirrosis o fibrosis ya que su presencia indica un riesgo mayor de insuficiencia hepática, trasplante hepático o muerte. Se considera que un valor igual o mayor a 10kPa en la elastografía indica fibrosis avanzada en pacientes con CBP. Además, un empeoramiento (aumento mayor o igual a 2,1 kPa/año) de los datos de rigidez hepática medidos por elastografía, indica mayor progresión de la enfermedad. Es por eso por lo que la elastografía es útil para monitorizar la evolución de la CBP (6,10,12,13).

Algunos índices como el cociente entre la aspartato-aminotransferasa y las plaquetas (APRI) o el índice de fibrosis (FIB-4) son puntuaciones que indican fibrosis en base a medidas no invasivas como lo son los indicadores bioquímicos (9).

Dentro de la evaluación de la fibrosis se puede realizar, teniendo en cuenta que es una técnica invasiva, un estudio histológico a partir de biopsias hepáticas de los pacientes para conocer el grado de afectación del parénquima hepático.

Tratamiento

En la actualidad, solamente existen dos medicamentos autorizados por la Administración de Alimentos y Medicamentos Estadounidense (FDA) en el tratamiento de CBP (2,3). Estos dos medicamentos son el ácido ursodesoxicólico y el ácido obeticólico.

Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

El AUDC es un ácido biliar hidrofílico que fue utilizado inicialmente en la medicina tradicional china obtenido a partir de bilis de oso. Fue el primer tratamiento para la CBP aprobado por la FDA en 1997, basándose en un efecto colerético (estimulante de la producción de bilis) y en un desplazamiento de los ácidos biliares hidrofóbicos, produciendo efectos tales como proteger a las CEB, su integridad mitocondrial y reducir las citoquinas proinflamatorias.

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado recomiendan que la dosis adecuada de AUDC para pacientes con CBP es de 13 a 15 miligramos por cada kilogramo de peso al día.

La supervivencia acumulada a 10 años de aquellos pacientes con CBP en tratamiento con AUDC fue del 79,9%. Este dato era significativamente mayor en comparación con aquellos pacientes con CBP que no recibieron AUDC, que obtuvieron una supervivencia acumulada del 60,7% a 10 años.

Otros efectos a considerar es que el AUDC mejora la bioquímica hepática, retrasa la progresión histológica y disminuye la dislipemia. Sin embargo, no parece influir en la fatiga, el prurito o la osteoporosis.

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentes asociadas a AUDC son problemas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos y diarrea y problemas relacionados con alteraciones del sueño.

No obstante, alrededor del 40% de los pacientes con CBP no responden de manera completa al tratamiento con AUDC (2,3).

Ácido obeticólico (AOC)

El AOC es un isómero de ácido biliar primario derivado del ácido quenodesoxicólico, agonista con gran afinidad por el receptor farnesoide X, inhibe la transcripción del gen de la enzima que cataliza la síntesis de ácidos biliares (CYP7A1). Además, es capaz de reducir la fibrosis y la inflamación (2,3).

Fue aprobado por la FDA en 2016 como tratamiento de segunda línea en la CBP (pacientes con respuesta incompleta al AUDC) (2). Tras 12 meses en tratamiento con AUDC, se cambia el tratamiento a una asociación de AUDC y AOC, en los pacientes no respondedores a tratamiento con AUDC. También sería el tratamiento de elección en los pacientes con intolerancia al AUDC (12).

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado recomiendan que la dosis adecuada de AOC para pacientes con CBP es de inicio 5mg al día y a los 3 meses modificar a una dosis de mantenimiento de 10mg al día (2,12) en aquellos pacientes que no han respondido adecuadamente.

La RAM asociada al AOC más frecuente es el prurito. Recientemente se ha informado de que podría causar daño hepático, por lo que no se recomienda en pacientes con cirrosis hepática avanzada (2).

Otros tratamientos

Una opción de tratamiento a considerar es la asociación de fibratos (bezafibrato o fenofibrato) con AUDC exclusivamente o la asociación de fibratos con AUDC y OCA, ya que ha demostrado ser una combinación que mejora la bioquímica hepática y alivia los síntomas como prurito o fatiga. La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, en la actualización de 2021 de la guía de práctica clínica, considera que el uso de fibratos puede ser una alternativa no autorizada para pacientes con CBP que no responden al tratamiento con AUDC (12).

En aquellos pacientes en los que aparecen síntomas, es necesario realizar un tratamiento sintomático acorde a las necesidades de cada paciente.

En los pacientes que padecen de prurito ocasionado por CBP, el tratamiento puede comenzar por medidas higiénico-dietéticas como pueden ser el uso de emolientes, utilizar extracto de harina de avena para la piel, aliviar la sensación con agua fría y evitar el rascado y las sustancias potencialmente alérgicas. Como tratamiento farmacológico de primera línea se puede emplear fármacos del grupo de las resinas secuestradoras de ácidos biliares como la colestiramina o el colesevelam ya que ayudan a aliviar el prurito. Sin embargo, la tolerancia no suele ser adecuada ya que aparecen efectos adversos como hinchazón abdominal y estreñimiento. Otros medicamentos que se pueden utilizar ante el fracaso de las resinas son la rifampicina, los antagonistas de opiáceos o los inhibidores de la recaptación de serotonina (6,12).

Se recomienda que los pacientes que presentan fatiga eviten las conductas que fomenten el aislamiento social, ya que este puede empeorar el estado biopsicosocial del paciente. Se han utilizado terapias como el modafenil limitadas a pacientes con trastornos del sueño (6).

El trasplante hepático se recomienda como opción terapéutica en aquellos pacientes con afectación hepática grave que no responden a tratamiento médico y en aquellos pacientes en los que el prurito es muy intenso y no responde a tratamiento médico. Suele ser un tratamiento favorable con tasas de supervivencia a 5 años superiores al 80%, siendo muy excepcional la pérdida del injerto. El uso de AUDC tras el trasplante hepático es seguro y

puede mejorar la bioquímica hepática. La recurrencia de CBP en pacientes postrasplante se encuentra en torno a un 20% (6).

En cuanto a la prevención y tratamiento de las complicaciones:

- Osteoporosis: se recomienda a los pacientes con CBP que mantengan un estilo de vida saludable que incluya una nutrición adecuada y suprimir factores de riesgo como el tabaco. Se puede valorar administrar suplementos de calcio y vitamina D en pacientes de riesgo, aunque no hay datos que apoyen esta medida preventiva.

- Déficit de vitaminas liposolubles: está aconsejado pautar una suplementación de las vitaminas deficientes en el paciente con un umbral bajo. La suplementación con vitamina K se debe administrar en los pacientes con colestasis grave cuando vayan a ser sometidos a procedimientos invasivos o si presentan hemorragia.

-Otras: en los pacientes con CBP que presenten otras complicaciones como dislipemia o varices, se recomienda seguir las pautas habituales de tratamiento (6).

Existen algunos tratamientos farmacológicos en estudio que se dirigen contra la inmunofisiopatología de la CBP. Principalmente se busca una manera de reducir la inflamación y la respuesta inmune, es por ello por lo que algunos inmunosupresores conocidos como algunos corticoides (como por ejemplo la budesonida o la dexametasona) o el rituximab podrían ser útiles (2).

Manejo terapéutico

El manejo terapéutico de la CBP se encuentra expuesto en la [Figura 3](#) (12,14).

El tratamiento inicial de la CBP es el AUCD a una dosis de 13-15 mg/Kg de peso/día. A los 12 meses de haber instaurado el tratamiento con AUCD, se evalúa la respuesta al mismo con el índice GLOBE. El índice GLOBE es un indicador pronóstico en pacientes con CBP tras 12 meses en tratamiento con AUCD. Este índice identifica a los pacientes con mayor riesgo de trasplante hepático o fallecimiento. Los pacientes con puntuaciones mayores a 0,3 tienen una supervivencia sin trasplante significativamente menor. Para calcular este índice se tienen en cuenta variables como la edad y los valores de bilirrubina, fosfatasa alcalina, albúmina y recuento de plaquetas (12,15).

Aquellos pacientes que a los 12 meses presentan un índice GLOBE menor de 0,3 se consideran respondedores al tratamiento con AUCD y se mantiene este fármaco, realizando seguimiento cada 6 meses. En cambio, los pacientes que presentan a los 12 meses un índice GLOBE mayor de 0,3 se consideran no respondedores al tratamiento con AUCD y se asocia OCA a una dosis de 5mg/día, salvo que presenten cirrosis hepática B o C y se les realiza un seguimiento a los 6 meses. Tras estos 6 meses se valora la respuesta en función a los criterios del POISE. Se considera una respuesta adecuada en aquellos pacientes que presenten: FA menor a 1,6 veces el límite superior de la normalidad (LSN), bilirrubina total normal e incremento de FA menor al 15%. A los pacientes respondedores se les mantiene el tratamiento de combinación de AUCD y OCA y se les realiza un seguimiento médico cada 6 meses y a los pacientes no respondedores se les aumenta la dosis de OCA a 10mg/día. Si pese al aumento de dosis de OCA, el paciente a los 12 meses sigue sin tener una respuesta adecuada al tratamiento, se suspende (12,14).

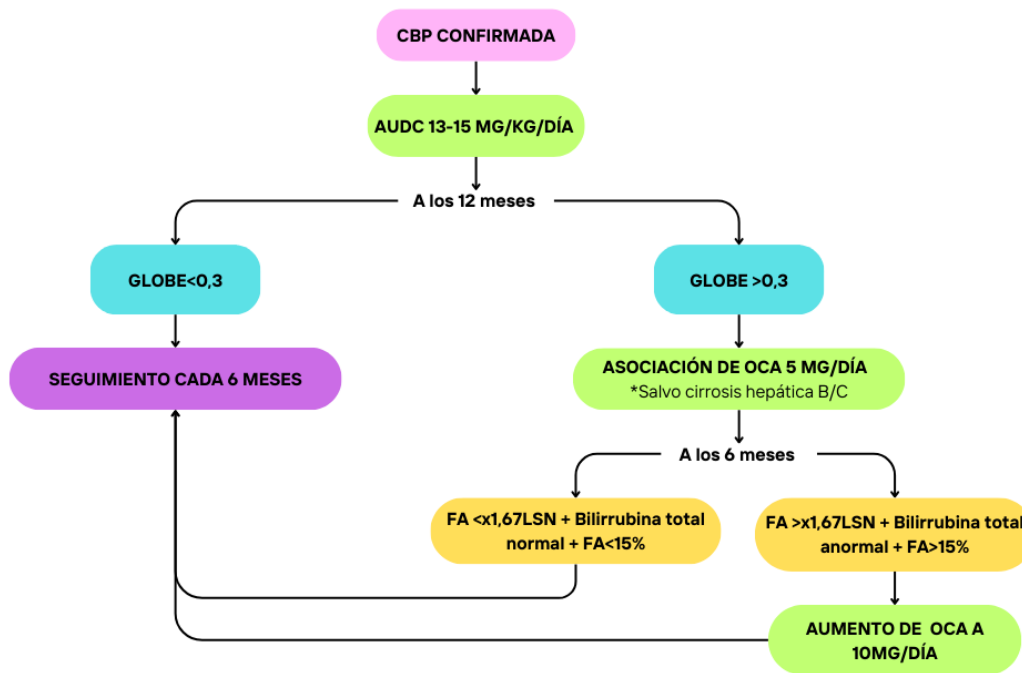


Figura 3. Manejo de colangitis biliar primaria. Basado en: Kowdley K V. et al. *Application of the Latest Advances in Evidence-Based Medicine in Primary Biliary Cholangitis*. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(2):232–42 y Nevens F et al. *A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis*. *N Engl J Med*. 2016 Aug 18;375(7):631–43.

Evolución y pronóstico

La progresión y el pronóstico de la CBP ha mejorado gracias a una mayor precocidad diagnóstica y el uso del AUDC como tratamiento que puede ralentizar la progresión de la enfermedad a fibrosis y cirrosis y retrasar la necesidad de un trasplante hepático (1,7,10).

La tasa de supervivencia de los pacientes no tratados es de 79%, 59% y 32% a los 5, 10 y 15 años respectivamente, que son tasas significativamente menores que las de los pacientes tratados con AUDC que fueron de 90%, 78% y 66% a los 5, 10 y 15 años respectivamente (10).

La necesidad de trasplante hepático se produce entre el 3% y el 8% de los pacientes a los 5 años desde el diagnóstico. Fallecen el 3%-4% de los pacientes con CBP al año, siendo las causas más frecuentes las secundarias a enfermedades hepáticas como descompensaciones o carcinoma hepatocelular. La incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con CBP es de 4,17 por 1000 personas año. A los 10 años desde el diagnóstico, han fallecido entre el 21% y el 50% de los pacientes (5,10).

Se ha representado la evolución de la enfermedad en la [Figura 4](#).

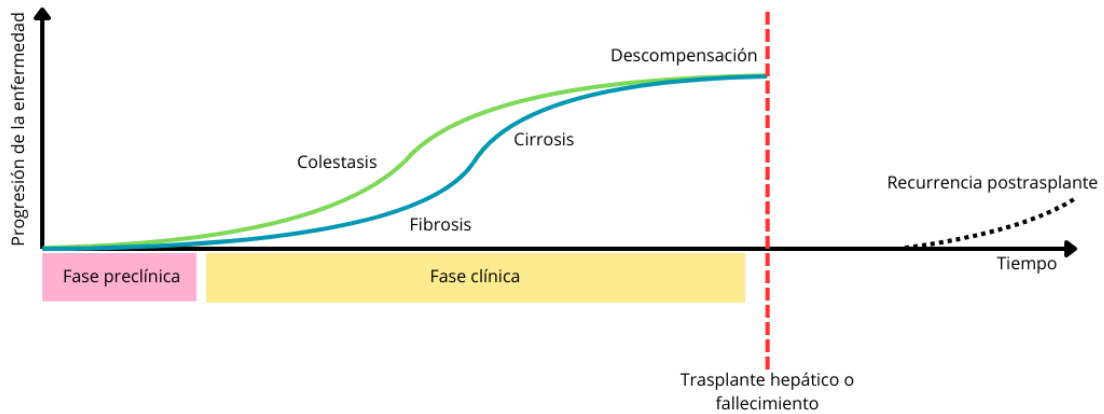


Figura 4. Evolución de la colangitis biliar primaria. Basado en: *Trivella J et al. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. Hepatol Commun. 2023;7(6):1–18.*

Índices pronósticos

Una herramienta muy útil para establecer el pronóstico, para hacer un seguimiento de los pacientes y para conocer la respuesta al tratamiento, son los índices.

Para CBP en fases iniciales, los índices más relevantes son el índice GLOBE, índice de Barcelona, índices de París y UK-PBC que se realizan a los 12 meses tras el inicio del tratamiento con AUDC estableciendo si los pacientes están respondiendo correctamente al AUDC o requieren un cambio en el tratamiento con la asociación de ácido obeticólico.

El índice de Mayo se puede utilizar para estimar el tiempo en el que el paciente con CBP va a requerir trasplante hepático. Además, puede ser útil para predecir la supervivencia.

La determinación de bilirrubina total y la albúmina pueden ser útiles para valorar la progresión de la enfermedad (9).

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

Los pacientes con CBP que se han perdido por falta de diagnóstico, de seguimiento o de tratamiento, tienen una evolución de la enfermedad más agresiva y tienen una supervivencia menor al no haber recibido un tratamiento adecuado cuyo principal objetivo es ralentizar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia. En consecuencia, la detección temprana y la atención médica adecuada son fundamentales en la evolución y el pronóstico de los pacientes con CBP.

Objetivo principal

El objetivo principal del estudio es detectar casos de colangitis biliar primaria que se han perdido en el Sistema Sanitario.

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios planteados en la realización del estudio son:

- Analizar la supervivencia. Comprobar si la supervivencia es mayor en aquellos pacientes con CBP correctamente diagnosticados y tratados y con un seguimiento médico adecuado en comparación con aquellos casos de CBP que se han perdido.
- Realizar un análisis demográfico. Valorar las posibles diferencias demográficas entre los grupos (pacientes sin CBP, pacientes con CBP tratada y pacientes con CBP perdidos)
- En los pacientes con CBP que se hayan perdido en el sistema, valorar si ha habido cambios en los parámetros analíticos y radiológicos comparando el momento en el que cumplen criterios diagnósticos de CBP y los últimos datos disponibles.

Material y métodos

Diseño del estudio

El estudio realizado cuenta con un diseño observacional retrospectivo en el que se han incluido a todos los pacientes adultos con un resultado de anticuerpos AMA positivo (se ha considerado como positivo a aquellas concentraciones séricas a títulos mayores o iguales a 1:80) mediante inmunofluorescencia indirecta en alguna analítica realizada en 2014 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España). En estos pacientes se ha realizado un seguimiento longitudinal hasta la actualidad (marzo 2024).

La analítica inicial fue solicitada por profesionales médicos del Servicio Aragonés de Salud tanto desde Atención Primaria como desde Atención Especializada. El análisis de la muestra inicial ha sido realizado por el Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2014. Se escogió este año para poder realizar el análisis de datos en la actualidad, a los 10 años de dicha analítica.

El principal criterio de inclusión del estudio es haber obtenido un resultado positivo para anticuerpos AMA en una analítica realizada en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante el año 2014. No se ha establecido ningún criterio de exclusión.

Para el estudio, se ha recopilado la información disponible de los pacientes tanto en el momento en el que cumplen criterios diagnósticos como la última información disponible para poder comparar y valorar la evolución de la enfermedad.

Se han recogido una serie de variables que tienen validez para el estudio tanto cualitativas como cuantitativas. Con ellas se ha realizado un análisis descriptivo. Además, se han calculado los índices FIB-4, Mayo y APRI. Las variables utilizadas se exponen a continuación.

- Variables demográficas:
 - Fecha de nacimiento. Variable cuantitativa discreta. Permite calcular la edad de los pacientes en diferentes momentos del seguimiento.
 - Fallecimiento, fecha de fallecimiento y causa de fallecimiento. Variables cualitativa dicotómica, cuantitativa discreta y cualitativa no dicotómica, respectivamente. Permiten conocer el tiempo de seguimiento, la evolución de la enfermedad, si el fallecimiento se debe o no a la CBP, ...
 - Sexo. Variable cualitativa dicotómica. Permite ver la distribución por sexos.
 - Peso y altura. Variables cuantitativas continuas. Permiten calcular el índice de masa corporal (IMC) cuya fórmula es la división entre el peso en kilogramos y la altura en centímetros elevada al cuadrado, con ello se puede ver la influencia de factores como la obesidad.
- Variables clínicas:
 - Fecha de diagnóstico de CBP. Variable cuantitativa discreta. Permite conocer cuando los pacientes cumplieron criterios diagnósticos. Se toma como fecha de inicio de la enfermedad.
 - ANA y biopsia compatible. Variables cualitativas dicotómicas. Ayudan a establecer el diagnóstico de la enfermedad. Además, la presencia de ANA en conjunto con la elevación de inmunoglobulina G sugiere hepatitis autoinmune (siendo sospechoso de síndrome de overlap).

- Variables radiológicas:
 - Cirrosis y fecha de cirrosis. Variables cualitativa dicotómica y cuantitativa discreta, respectivamente. Variables útiles para conocer la evolución de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes.
 - Resultado de prueba radiológica al diagnóstico y última disponible. Variables cualitativas no dicotómicas.
- Variables analíticas:
 - Valores analíticos (FA, proteínas, albúmina, bilirrubina total, GGT, AST, ALT, IgM, IgG, plaquetas, VSG y tiempo de protrombina) al diagnóstico y en la última analítica disponible. Variables cuantitativas continuas. Permiten conocer la evolución de la enfermedad y calcular índices pronósticos.
 - Índices Mayo, FIB-4 y APRI al diagnóstico y en la última analítica disponible. Variables cuantitativas continuas.
 - Índice Mayo = $0,051 \times \text{edad} + 1,209 \times \log_e \text{bilirrubina} + 3,304 \times \log_e \text{albúmina} + 2,754 \times \log_e \text{tiempo de protrombina} + 0,675 \times \text{edema}$ (*0 si no hay edemas; 0,5 si los edemas se resuelven con diurético; 1 si edemas pese a tratamiento con diurético)
 - Índice FIB-4 = $(\text{edad} \times \text{AST}) / (\text{plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}})$
 - Índice APRI = $(\text{AST} / \text{límite superior normalidad AST}) / (\text{plaquetas} / 100)$ (9).

Protocolo del estudio

Inicialmente, se obtuvo un documento tipo Excel aportado por el Laboratorio de Bioquímica del Hospital Miguel Servet de Zaragoza con los datos identificativos y analíticos de los pacientes que tuvieron un resultado positivo para anticuerpos AMA en 2014. La Dra. Bernal, se ha encargado de eliminar los datos identificativos de los pacientes (a excepción del número de Historia Clínica), para poder trabajar con datos pseudonimizados.

Los registros de AMA positivos se han completado con los valores de FA en las analíticas registradas y con la existencia, en caso de haberla, de una biopsia hepática compatible con CBP, en la Historia Clínica Electrónica (HCE). Se ha considerado que los pacientes cumplen criterios diagnósticos si, además de presentar AMA positivos, presentan un valor de FA mayor a 120 UI/L y/o histología compatible con el diagnóstico de CBP. Así, todos los pacientes se han clasificado en dos grandes grupos en función de si cumplen o no criterios diagnósticos de CBP y, a su vez, el grupo de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos se subdivide en dos grupos en función de si son casos perdidos o no el Sistema de Sanitario. Así pues, se clasifican en:

1. Pacientes sin CBP. Se consideran pacientes sin CBP a aquellos pacientes que no cumplen criterios diagnósticos de la enfermedad, ya que a pesar de presentar positividad para anticuerpos AMA, no tienen elevados los valores de FA ni tienen una biopsia histológicamente compatible con CBP. Se considera que estos pacientes tienen elevado riesgo de desarrollar la enfermedad en algún momento y por ello también se les denomina pacientes con CBP latente.
2. Pacientes con CBP. Se consideran pacientes con CBP a aquellos pacientes que cumplen criterios diagnósticos para la enfermedad. Dentro de ellos diferenciamos:
 - a. CBP tratada. Dentro de este subgrupo se encuentran los casos de CBP que han sido diagnosticados, tratados y tienen un seguimiento médico adecuado.

- b. CBP perdida. Se consideran casos de CBP perdida aquellos pacientes que a pesar de haber cumplido criterios diagnósticos de CBP, no han sido diagnosticados, tratados y/o seguidos adecuadamente.

De todos ellos, ampliamos la información del grupo de pacientes objeto a estudio, los pacientes con CBP perdidos en el Sistema Sanitario, con datos relevantes obtenidos de la HCE.

Se han obtenido los últimos datos disponibles de los pacientes para realizar un análisis de datos longitudinal.

Aspectos éticos

El estudio realizado ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España) considerando que el estudio cumplía los principios bioéticos. Se solicitó la aprobación para desarrollar el presente Trabajo de Fin de Grado del Grado de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Se tuvieron en cuenta las leyes de protección de datos vigentes en España y en la Unión Europea.

En el [Anexo 1](#) se encuentra el dictamen favorable por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) para la realización del estudio.

Métodos estadísticos

Se ha utilizado un análisis descriptivo para estudiar las diversas características de la muestra a estudio. Las variables cuantitativas continuas se han expresado mediante medianas y rangos intercuartílicos (IQR) y las variables cualitativas se han expresado mediante número de casos y porcentajes (%).

Para comparar diferencias entre grupos, se ha aplicado la prueba de Mann-Whitney para las variables cuantitativas continuas y la prueba de Chi-Cuadrado con corrección de Yates para las variables cualitativas.

Se ha utilizado el análisis longitudinal de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia de los pacientes, junto con la prueba de logrank para comparar las curvas de supervivencia entre los grupos. También se ha utilizado el modelo de riesgos proporcionales de Cox para examinar los efectos de las variables como la edad o la pérdida de seguimiento en la supervivencia.

Estableciendo un intervalo de confianza del 95%, los valores de P menores de 0.05 se han considerado estadísticamente significativos.

Resultados

Criterios diagnósticos

Inicialmente, se recopilaron datos de 82 pacientes con un resultado positivo de AMA. De ellos, 32 pacientes son pacientes sin CBP o CBP latente. El resto de los pacientes (50 pacientes) cumplían o han cumplido en algún momento hasta la actualidad criterios diagnósticos de CBP. Teniendo en cuenta la falta de diagnóstico, tratamiento y/o seguimiento, obtuvimos un resultado de 19 pacientes con CBP perdidos en el Sistema Sanitario, lo que supone un 23.2% del total y un 38% de los que cumplían criterios diagnósticos. Estos datos se reflejan en la [Figura 5](#).

De los 31 casos que padecen CBP y ha sido adecuadamente diagnosticada y tratada, 21 pacientes se encuentran en tratamiento con AUDC, 2 pacientes se encuentran en tratamiento con AUDC asociado a fibratos, 2 pacientes se encuentran en tratamiento combinado de AUDC, OCA y fibratos, un paciente se encuentra en tratamiento inmunosupresor postrasplante hepático y un paciente no se encuentra en tratamiento con ningún fármaco por intolerancia a los mismos, pero se considera adecuadamente tratado.

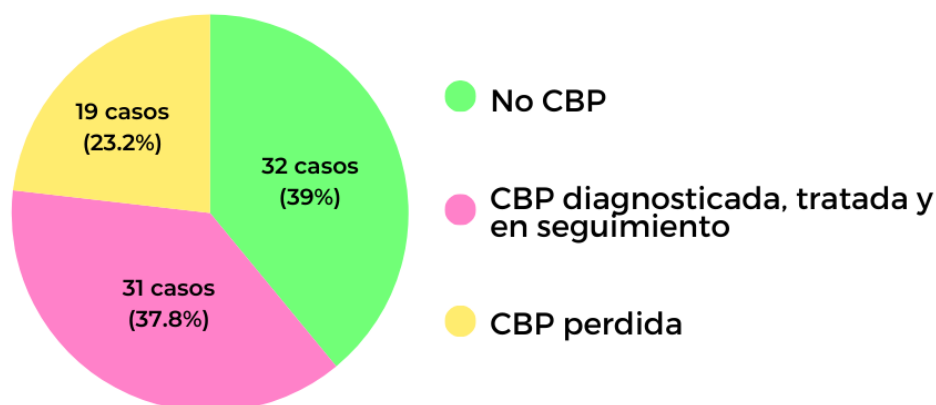


Figura 5. Gráfico circular que representa la distribución de casos en función de los criterios diagnósticos y la asistencia médica recibida.

Considerando las causas de pérdida de los 19 casos de CBP perdida, 7 casos han sido diagnosticados y tratados pero no tienen seguimiento médico, 6 casos no han sido ni diagnosticados ni tratados ni tienen seguimiento, 5 casos no han sido diagnosticados ni tratados pero están en seguimiento médico, y un caso ha sido diagnosticado pero ni se ha tratado ni se ha seguido.

En cuanto al sexo, la mayoría de los pacientes fueron mujeres representando el 92,7% de todos los pacientes ya que 76 fueron mujeres y 6 fueron hombres. La edad media fue significativamente ($p=0,001$) mayor en los pacientes con criterios diagnósticos de CBP (67,4 años; IQR [52,8; 72,6]) comparado con los pacientes que no los cumplían (54,4 años; IQR [50,2; 63,9]).

La tasa de mortalidad es significativamente ($p=0,004$) mayor en los pacientes que cumplían criterios diagnósticos (32%) en comparación con el grupo que no cumplía criterios diagnósticos (3,1%), evidenciando la evolución sombría de la enfermedad. Los resultados se muestran en la [Tabla 1](#). De los casos con CBP, dos de ellos fallecieron debido a hepatocarcinoma y uno de ellos lo hizo por cirrosis hepática avanzada con hipertensión portal.

		Total	No cumplen criterios diagnósticos	Cumplen criterios diagnósticos	p.overall
Total		82	32	50	
Casos	No perdidos	63 (76,8%)	32 (100%)	31 (62%)	<0,001
	Perdidos	19 (23,2%)	0 (0%)	19 (38%)	
Causa pérdida	Diagnóstico	38 (46,3%)	0 (0%)	38 (76%)	<0,001
	Tratamiento	36 (43,9%)	0 (0%)	36 (72%)	<0,001
	Seguimiento	52 (63,4%)	16 (50%)	36 (72%)	0,075
Sexo	Hombre	6 (7,32%)	3 (9,4%)	3 (6%)	0,674
	Mujer	76 (92,7%)	29 (90,6%)	47 (94%)	
Edad		61,6 [52,8; 72,6]	54,4 [50,2; 63,9]	67,4 [55,5; 74,8]	0,001
Fallecimiento		17 (20,7%)	1 (3,12%)	16 (32%)	0,004

Tabla 1. Datos comparativos entre los pacientes que han cumplido criterios diagnósticos y los que no los han cumplido.

Pacientes con Colangitis Biliar Primaria

De los 50 pacientes con CBP (incluyendo los tratados y los perdidos), 47 fueron mujeres (94%) y 3 fueron hombres (6%). No se identificaron diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexo comparando los pacientes con CBP tratada adecuadamente con los pacientes con CBP perdida. Los individuos con CBP perdidos presentaron una edad media superior (72 años [53,7; 74,7]) en comparación con los casos de CBP adecuadamente tratada (62,4 años [65,2; 78,4]), aunque esta disparidad no alcanzó significancia estadística ($p=0,095$).

Asimismo, se observó una tasa de mortalidad más elevada en el grupo de pacientes con CBP perdidos (42,1%) en contraste con los pacientes con CBP tratada (25,8%), aunque esta diferencia tampoco alcanzó la significación estadística ($p=0,375$).

Supervivencia

Kaplan-Meier

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier ([Figura 6](#)) indica que hay diferencias en la supervivencia entre los pacientes con CBP adecuadamente tratados y los que tienen CBP perdidos, aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística ($p=0,16$). La supervivencia de los pacientes con CBP adecuadamente tratados disminuye gradualmente a lo largo del tiempo, llegando al 74,2% a los 10 años. En contraste, la caída en la supervivencia es más pronunciada en los pacientes con CBP perdidos, con una disminución hasta el 57,9% en solo 6,75 años. Aunque la diferencia en las tasas de supervivencia no es estadísticamente significativa, esta tendencia sugiere que los pacientes perdidos podrían tener una peor supervivencia en comparación con los pacientes no perdidos a lo largo del tiempo.

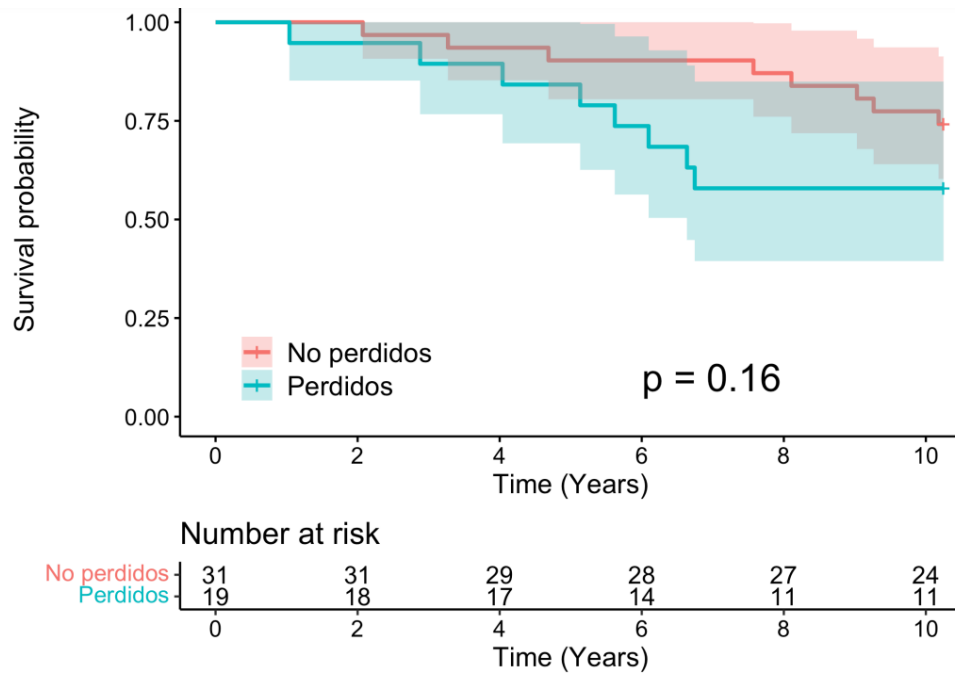


Figura 6. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier reflejando los datos de supervivencia respecto al tiempo comparando los casos de CBP perdidos con los casos de CBP tratada.

Regresión de Cox. Hazard Ratio (HR)

Estos resultados del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox en pacientes con CBP (incluyendo a todos los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de CBP) ofrecen una valiosa comprensión sobre los factores que influyen en la supervivencia de estos individuos.

La edad emerge como un factor crucial, con un Hazard Ratio (HR) de 1,14, lo que significa que cada año adicional de edad aumenta el riesgo relativo de progresión de enfermedad en un 14%. Este hallazgo es altamente significativo desde el punto de vista estadístico, con un valor de $p < 0,001$, y un intervalo de confianza estrecho que oscila entre 1,07 y 1,21. Esta estrecha amplitud del intervalo de confianza refuerza la fiabilidad del impacto de la edad en los resultados de los pacientes.

Por otro lado, se observa que ser un caso de CBP perdida tiene un HR de 1,49 en comparación con los casos de CBP adecuadamente tratados, lo que sugiere un aumento del 49% en el riesgo de eventos adversos. Sin embargo, este resultado no alcanza significación estadística ($p=0,44$), y el intervalo de confianza es amplio, extendiéndose de 0,54 a 4,09. Esta considerable incertidumbre en la estimación indica que los resultados pueden ser menos confiables. Los datos se muestran en la [Tabla 2](#).

	HR	p.value	conf.low	conf.high
Edad	1.14	0.00	1.07	1.21
CasoPerdido	1.49	0.44	0.54	4.09

Tabla 2. Valores de Hazard Ratio e intervalos de confianza para las variables edad y caso perdido. HR= Hazard Ratio; conf.low = límite inferior del intervalo de confianza; conf.high = límite superior del intervalo de confianza

Colangitis biliar primaria perdida

Los datos de los pacientes con CBP que se han perdido en el Sistema Sanitario revelan una serie de cambios en parámetros bioquímicos que se asocian con la evolución de la enfermedad. Se han comparado los hallazgos analíticos y radiológicos iniciales (en 2014) con los últimos disponibles en la HCE.

En primer lugar, los niveles normales de FA se han considerado entre 46UI/L y 120 UI/L y los niveles normales de IgG entre 650mg/dL y 1600 mg/dL. En ellas, se observa una disminución estadísticamente significativa ($p=0,021$) en los niveles de FA de 146UI/L (IQR=38 y $s=131$ UI/L) a 117UI/L (IQR=76 y $s=103,29$ UI/L). Este hallazgo es respaldado por la reducción significativa ($p=0,044$) en el nivel de IgG de 1375mg/dL (IQR=758,25 y $s=457,41$ mg/dL) a 523mg/dL ($s=387,14$ mg/dL).

Sin embargo, se identifican cambios desfavorables en otros parámetros. Los valores que se han considerado normales para el tiempo de protrombina son los que se encuentran entre 11 y 13,5 segundos. El tiempo de protrombina (TiempoProt) aumentó significativamente ($p=0,013$) de 10,35 segundos (IQR=2,35 y $s=2,64$ s) a 14,1 segundos (IQR=2,95 y $s=2,25$ s). Además, el índice de Mayo, un indicador pronóstico utilizado en la CBP, aumentó significativamente ($p=0,001$) de 13,7 (IQR=1,04 y $s=0,79$) a 15,2 (IQR=1,56 y $s=1,1$).

Aunque algunos parámetros como proteínas, albúmina, bilirrubina, GGT, AST, ALT, IgM, plaquetas y velocidad de sedimentación globular (VSG) también mostraron cambios en sus niveles, estos no alcanzaron significación estadística.

De los casos perdidos, 6 de ellos resultaron positivos para ANA, a 3 de ellos no se les ha solicitado analítica con este parámetro y 10 resultaron negativos.

Por otro lado, índices utilizados para evaluar la fibrosis hepática, como FIB-4 y APRI, no mostraron cambios significativos durante el período estudiado. Los resultados obtenidos se muestran en la [Tabla 3](#) y en el [Anexo 2](#).

En cuanto a la evolución radiológica, de los 19 pacientes con CBP perdida: 8 pacientes tenían una ecografía normal inicial y posteriormente se les realizó otra ecografía con resultado normal; 4 de ellos inicialmente tenían una ecografía con resultado de hepatopatía crónica y evolucionaron a cirrosis; 3 tenían una ecografía inicial normal y no han tenido seguimiento radiológico; 2 inicialmente tuvieron una ecografía normal y evolucionaron a dilatación de vías intra y extrahepáticas; 1 se mantuvo con resultado ecográfico de esteatosis y 1 tuvo una ecografía inicial de hepatopatía crónica y no ha tenido seguimiento ecográfico.

De los casos perdidos de CBP, dos fallecieron por causas relacionadas con los conductos biliares (colangiocarcinoma y colecistitis aguda).

	Total	2014	Última analítica	p.overall
FA	38	146 [134;170]	117 [87.0;149]	0.021
Proteínas	36	7.20 [6.70;7.45]	6.40 [5.80;7.40]	0.054
Albúmina	38	4.00 [3.55;4.20]	3.95 [2.95;4.20]	0.404
Bilirrubina	37	0.50 [0.42;0.64]	0.58 [0.50;0.72]	0.207
GGT	38	112 [45.5;220]	62.0 [43.5;94.5]	0.148
AST	38	37.0 [25.5;54.5]	29.0 [21.0;38.0]	0.255
ALT	38	34.0 [19.0;53.5]	18.0 [14.5;38.5]	0.144
IgM	17	286 [132;386]	256 [228;1352]	0.614
IgG	17	1375 [1032;1690]	523 [483;837]	0.044
Plaquetas	37	212 [154;278]	213 [165;254]	0.750
VSG	24	57.5 [35.0;82.5]	36.5 [19.8;45.0]	0.151
Tiempo de protrombina	27	10.3 [10.0;11.6]	14.1 [12.1;14.4]	0.013
Índice Mayo	26	13.7 [13.4;14.2]	15.2 [14.8;16.1]	0.001
Índice FIB.4	37	2.31 [1.38;4.30]	2.21 [1.36;4.17]	0.855
Índice APRI	37	0.19 [0.10;0.43]	0.16 [0.08;0.28]	0.605

Tabla 3. Tabla comparativa entre los datos obtenidos en analíticas de 2014 y los datos obtenidos de la última analítica disponible de los pacientes perdidos con CBP.

Discusión

En la actualidad, el interés médico y científico por los pacientes que padecen CBP está en aumento. Este estudio ha utilizado una muestra de pacientes que, al presentar AMA positivo, eran probables CBP y el objetivo a estudio era averiguar cuántos casos se habían perdido en el Sistema Sanitario y qué repercusiones podían padecer.

Algunos estudios como el de [Olveira A. et al](#) (16) y el de [Garrido I. et al](#) (7) reflejan que el 50.8% y el 69.2% de los pacientes con AMA positivo cumplían criterios diagnósticos, respectivamente. Estos datos son similares al resultado obtenido en este estudio, que fue un 60,4%.

Nuestros datos han reflejado que aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con CBP se ha perdido en el Sistema Sanitario y no ha recibido una atención médica apropiada, incluyendo el tratamiento. Estas cifras son algo mayores que en otros estudios como el de [Olveira A. et al](#) (16) en el que se ha obtenido un resultado de 1 de cada 7 o el de [Garrido I. et al](#) (7) en el que el resultado es de 1 de cada 6. Sin embargo son cifras similares a las obtenidas en estudios como el de [Berry A. et al](#) (17) en el que se observa un 29% de casos perdidos.

Respecto al sexo, en el estudio hemos objetivado que el 92,7% de los pacientes con AMA positivo eran mujeres. En cuanto a la edad, la edad media de los pacientes observados en este estudio es de 61,6 años. Estas cifras son similares a otros estudios en los que obtuvieron un 93% de mujeres y una edad media de 63 años ([Olveira A. et al](#) (16) y [Berry A. et al](#) (17), respectivamente).

La diferencia significativa en la edad de los pacientes que no cumplen criterios diagnósticos (54,4 años) respecto a los que sí los cumplen (67,4 años) puede deberse a que los pacientes más jóvenes, pese a tener anticuerpos AMA positivos, no han desarrollado la enfermedad, manteniéndose como pacientes con CBP latente o probable. Esto es un dato que evidenciaría la necesidad de seguimiento de estos pacientes ya que es probable que acaben desarrollando la enfermedad. Sin embargo, en el grupo de pacientes sin CBP el seguimiento solamente está presente en el 50% de los pacientes. El otro 50% de los pacientes sin CBP ha podido desarrollar la enfermedad sin que se haya constatado. Un dato que apoya esta hipótesis es que la edad actúa significativamente como factor que aumenta el riesgo relativo de progresión de la enfermedad con un Hazard Ratio de 1,14 (IC95% [1,07-1,21]).

Los pacientes con CBP perdidos tienden a tener una edad más elevada, lo que podría contribuir indirectamente a su peor pronóstico. Esto sugiere que la edad podría actuar como un factor de confusión en el análisis de la relación entre la pérdida en el seguimiento y los resultados de salud. Esto implica que las diferencias en la supervivencia no se deben únicamente a la pérdida en el seguimiento, sino también a la mayor vulnerabilidad asociada con la edad avanzada de estos pacientes.

La mortalidad de la CBP se evidencia con los resultados de tasa de mortalidad, que en nuestro estudio es significativamente mayor en los pacientes con CBP (32%) en comparación con el grupo de pacientes sin CBP (3,1%). Es relevante considerar que los pacientes con CBP que fueron perdidos obtuvieron unas tasas de mortalidad del 42.1% y supervivencia de 57.9% a 6.75 años en comparación con aquellos casos de CBP adecuadamente tratados que obtuvieron unas tasas de mortalidad del 25.8% y supervivencia de 74.2% a 10 años, aunque las diferencias obtenidas no hayan sido estadísticamente significativas.

Los datos obtenidos de los pacientes perdidos con CBP que comparan analíticas e índices de 2014 con las últimas disponibles, aportan resultados confusos. La evolución de la FA, al igual que la evolución de la IgG, en pacientes con CBP perdida debería ser en aumento justificado por la progresión de la enfermedad, y sin embargo se obtienen resultados significativos que orientan a una disminución de ambas variables. Otros datos como el alargamiento significativo del tiempo de protrombina y el aumento significativo del índice de Mayo sí que serían congruentes ya que apoyarían la evolución de la enfermedad, agravamiento de la misma y un peor pronóstico vital en los pacientes con CBP perdida. El alargamiento del tiempo de protrombina sugiere una disminución en la capacidad de coagulación de la sangre y posiblemente una progresión de la enfermedad hepática. El aumento del índice de Mayo refleja un aumento en la gravedad de la enfermedad y un peor pronóstico para los pacientes. Los índices como FIB-4 y APRI, utilizados para valorar la fibrosis hepática, no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas durante el periodo estudiado y esto indica que, a pesar de los cambios observados en otros parámetros, la fibrosis hepática puede no haberse alterado significativamente en este grupo de pacientes durante el tiempo estudiado.

Limitaciones

El estudio realizado con un diseño observacional longitudinal retrospectivo puede aportar información valiosa sobre el curso de la CBP. Sin embargo, este tipo de estudios tienen ciertas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar los resultados:

1. Pérdida de seguimiento y falta de datos: es posible que haya datos de los pacientes que se han perdido o que han fallecido que no se han podido obtener. En el caso de los pacientes perdidos puede ser complicado obtener información debido a la falta de seguimiento médico de los mismos. Esto dificulta la capacidad de obtener resultados y puede afectar a la validez del estudio.
2. Sesgo de selección: dado que los pacientes ya han sido seleccionados y tratados de manera previa a la realización del estudio, existe la posibilidad de que no representen adecuadamente a la población afectada por CBP.
3. Sesgo de información: la calidad y la cantidad de los datos disponibles dependen de la información recogida en la HCE. La falta de registros, la falta de detalles en los mismos o la pérdida de seguimiento de algunos pacientes pueden inducir a errores en los análisis de los datos.
4. Variables de confusión: pueden existir factores desconocidos que influyan en los resultados del estudio distorsionando la relación entre la exposición y el resultado obtenido. Estos factores externos no identificados pueden generar problemas de validez interna en el estudio.
5. Limitaciones en la inferencia causal: como es un estudio observacional descriptivo, se pueden describir asociaciones entre variables, pero no se puede asumir la relación causal entre las mismas.
6. Tamaño muestral reducido: debido a ello, la mayoría de los parámetros analizados no han alcanzado significación estadística.

Dado que los objetivos para la realización del estudio se han cumplido de manera parcial debido a las limitaciones anteriormente expuestas, se propone la realización de más estudios similares para poder investigar cómo puede llegar a afectar la ausencia de atención médica adecuada en la vida de los pacientes con CBP.

Se plantea la posibilidad de contactar con los pacientes con CBP perdidos para retomar el contacto con el Sistema Sanitario y poder ofrecer una atención médica adecuada. En el caso de los casos sin CBP o CBP latente, se propone realizar un seguimiento analítico evitando que en un futuro pudieran llegar a desarrollar la enfermedad y que se pierda en el Sistema Sanitario.

Una opción que se propone es implementar un sistema automático de detección de CBP cuando los pacientes cumplan criterios diagnósticos analíticos (mediante FA, AMA y ANA) y que éstos sean automáticamente citados con un profesional médico. De esta forma, no se perderían en el Sistema Sanitario tantos pacientes con CBP.

Conclusiones

- Más de una tercera parte de los pacientes con colangitis biliar primaria estudiados, se perdieron en el Sistema Sanitario.
- Mayoritariamente la colangitis biliar primaria afecta al sexo femenino y a pacientes mayores de 55 años.
- La supervivencia es mayor, pero no significativamente, en los pacientes con colangitis biliar primaria correctamente atendidos que en aquellos pacientes con colangitis biliar primaria perdida.
- La evolución de la colangitis biliar primaria comparando los grupos adecuadamente atendidos de los perdidos no refleja resultados claros.

Bibliografía

1. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* [Internet]. 2011 May;377(9777):1600–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610619654>
2. Li H, Guan Y, Han C, Zhang Y, Liu Q, Wei W, et al. The pathogenesis, models and therapeutic advances of primary biliary cholangitis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;140(May):111754. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111754>
3. Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, Darlay R, Aiba Y, Hitomi Y, et al. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs. *J Hepatol*. 2021;75(3):572–81.
4. Gazda J, Drazilova S, Janicko M, Jarcuska P. The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021.
5. Saffioti F, Ks G, Lh E, Tsochatzis E, Br D, Thorburn D. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2017;(3).
6. 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* [Internet]. 2017;67(1):145–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
7. Garrido I, Liberal R, Cardoso MJ, Macedo G. The impact of undiagnosed primary biliary cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1):E1027–31.
8. Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 May 19;6(1):25906. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep25906>
9. Feng J, Xu JM, Fu HY, Xie N, Bao WM, Tang YM. Prognostic scores in primary biliary cholangitis patients with advanced disease. *World J Gastrointest Surg*. 2023;15(8):1774–83.
10. Trivella J, John B V., Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun*. 2023;7(6):1–18.
11. Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2076–87.
12. Kowdley K V., Bowlus CL, Levy C, Mayo MJ, Pratt DS, Vuppalanchi R, et al. Application of the Latest Advances in Evidence-Based Medicine in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(2):232–42.
13. 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. *Gut* [Internet]. 2018 Sep;67(9):1568–94. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2017-315259>
14. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Aug 18;375(7):631–43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509840>
15. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Dec;149(7):1804-1812.e4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650851501094X>

16. Oliveira A, Yebra J, Amaral C, Tejedor M, Eirás P, Hernández-Pérez M, et al. Retrieval and treatment of patients with primary biliary cholangitis who are lost in the health system. *Rev Española Enfermedades Dig* [Internet]. 2021; Available from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=688766746230-417274198168>
17. Berry A, Arms-Williams B, Haboubi H, Srivastava B. P172 Identification of patients with undiagnosed primary biliary cholangitis within Cardiff and Vale University Health Board. In: *Posters* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 2021. p. A132.1-A132. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-bsg-campus.247>

Anexo 1



Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI24/002

24 de enero de 2024

Dña. María González Hinojosa, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 24/01/2024, Acta Nº 02/2024 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Detección de casos perdidos de colangitis biliar primaria.

Alumna: Edurne Cerrada Uribesalgo

Tutoras: Vanesa Bernal Monterde, Silvia Espina Cadena

Versión protocolo: 1ª Versión – 09/12/2023

Se acepta la exención de consentimiento para la recogida de datos retrospectivos, siempre que a la alumna se le cedan seudonimizados

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 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 adecuados 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.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

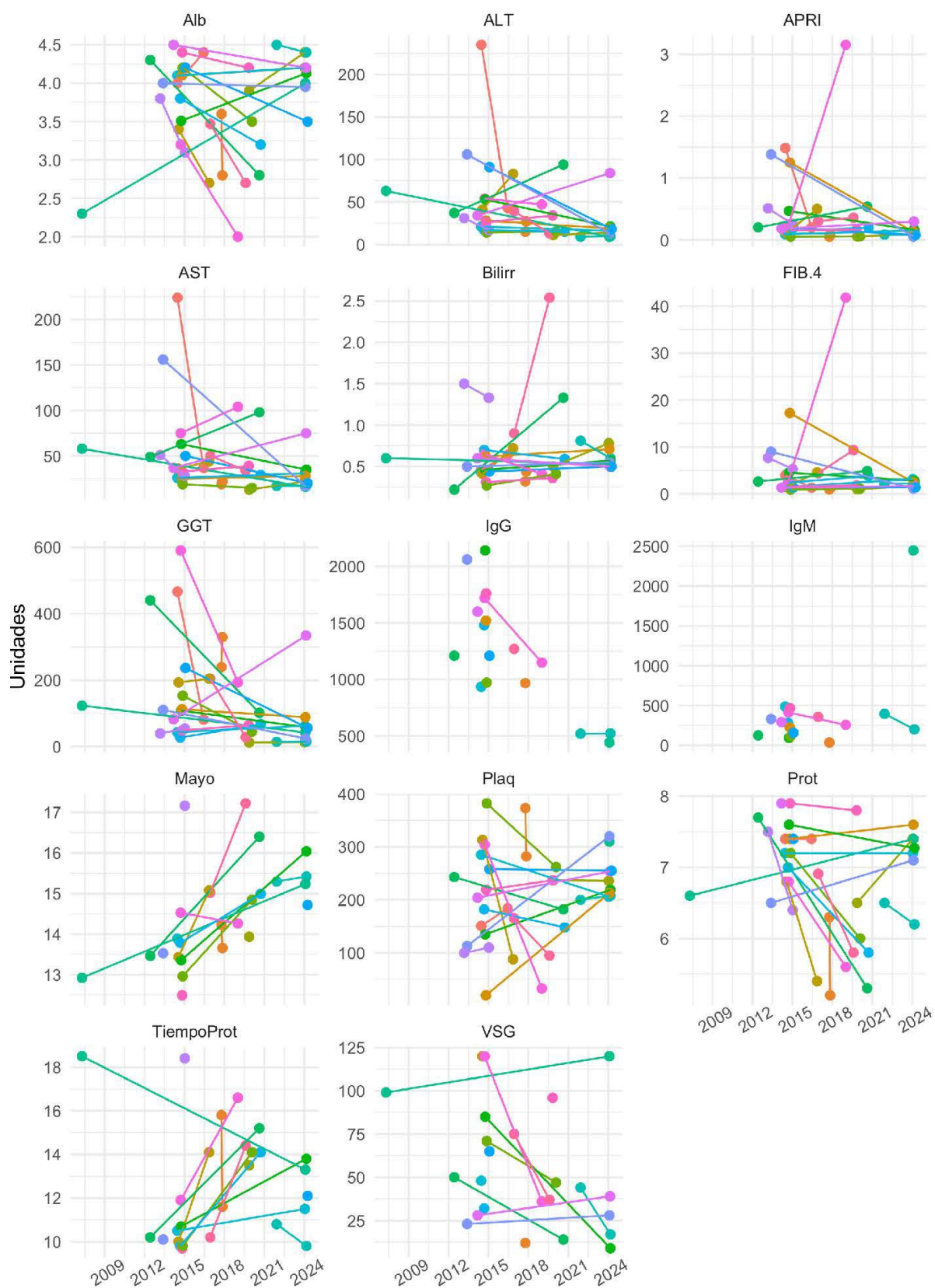
Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2024.01.26
16:24:58 +01'00'

María González Hinojosa
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo 2



Cada color representa a un paciente.