



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Enfermedad hepática grasa como factor de riesgo de progresión a fibrosis en la colangitis biliar primaria:
estudio de casos y controles

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease as a risk factor for fibrosis progression in primary biliary cholangitis: a case-control study

Autora

Adela Navarro Pueyo

Directoras

Sandra García Mateo
Sara Lorente Pérez

Índice

| | |
|---|----|
| <u>Abreviaturas</u> | 3 |
| <u>Resumen</u> | 4 |
| <u>Abstract</u> | 5 |
| <u>Introducción</u> | 6 |
| <u>Colangitis biliar primaria fisiopatología y características de la enfermedad</u> | 6 |
| <u>Colangitis biliar primaria, perfil lipídico y riesgo cardiovascular</u> | 7 |
| <u>MASLD, características y fisiopatología</u> | 8 |
| <u>Solapamiento entre CBP y MASLD</u> | 10 |
| <u>Métodos de aproximación diagnóstica a ambas entidades</u> | 10 |
| <u>Justificación</u> | 11 |
| <u>Hipótesis</u> | 12 |
| <u>Objetivos</u> | 12 |
| <u>Material y métodos</u> | 13 |
| <u>Diseño y población del estudio. Criterios de inclusión y exclusión</u> | 13 |
| <u>Definición de las variables de estudio</u> | 13 |
| <u>Recolección de los datos</u> | 16 |
| <u>Ánálisis estadístico</u> | 16 |
| <u>Aspectos éticos</u> | 17 |
| <u>Resultados</u> | 18 |
| <u>Ánálisis descriptivo de la cohorte</u> | 18 |
| <u>Variables relacionadas con la enfermedad</u> | 19 |
| <u>Variables relacionadas con la evolución de la enfermedad</u> | 19 |
| <u>Ánálisis de supervivencia</u> | 20 |
| <u>Discusión</u> | 24 |
| <u>Conclusiones</u> | 27 |
| <u>Bibliografía</u> | 28 |
| <u>Anexos</u> | 31 |

Abreviaturas

<: menor que

≥: mayor o igual que

ACxFA: Arritmia cardiaca por fibrilación auricular

ALT: Alanina aminotransferasa

AMA: Anticuerpos antimitocondriales

AOC: Ácido obeticólico

AST: Aspartato aminotransferasa

AUDC: Ácido ursodesoxicólico

CAP: Parámetro de atenuación controlada

CBP: Colangitis biliar primaria

CV: Cardiovascular

DE: Desviación estándar

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

FA: Fosfatasa alcalina

GGT: Gamma glutamiltransferasa

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: High density lipoprotein

HR: Hazard Ratio

HTA: Hipertensión arterial

INR: Índice Internacional Normalizado

kPa: kilopascales

LDL: Low density lipoprotein

MASLD: Enfermedad hepática grasa

MASH: Esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

RIC: Rango intercuartílico

TOH: Trasplante ortotópico hepático

VHB: Virus hepatitis B

VHC: Virus hepatitis C

Resumen

Introducción: La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica que puede coexistir con la enfermedad hepática grasa (MASLD). La influencia de MASLD sobre la evolución de la CBP no está claramente establecida.

Objetivos: Evaluar el impacto de la asociación de CBP y MASLD sobre la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad.

Material y métodos. Estudio de casos y controles, multicéntrico, que incluyó 293 pacientes con CBP (219 CBP aislada, 74 CBP+MASLD). Se recogieron variables clínicas, analíticas y evolutivas. La presencia de esteatosis hepática se evaluó mediante ecografía al diagnóstico. La fibrosis se evaluó mediante elastografía, considerando riesgo de fibrosis avanzada >10kpa. Se analizó la respuesta al ácido ursodesoxicólico (AUDC) con los criterios París II, necesidad de tratamientos de segunda línea, el pronóstico con UK-PBC a los 5, los 10 y los 15 años, y la progresión a fibrosis significativa, necesidad de trasplante hepático o muerte mediante curvas de Kaplan-Meier y modelos de Cox.

Resultados: La prevalencia de MASLD fue del 25,3%. La respuesta global al AUDC según París II fue similar entre grupos, aunque la normalización de FA a 12 meses fue mayor en CBP+MASLD (50% vs. 36,5%; p=0,041). No hubo diferencias en la indicación de segunda línea ni en la puntuación del score UK-PBC. La fibrosis avanzada fue más frecuente en el grupo CBP+MASLD (22,6% vs. 8,1%; p=0,006). En el análisis de Cox, MASLD se asoció a un riesgo 3,5 veces mayor de fibrosis significativa (aHR 3,448; IC95% 1,402–8,474; p=0,007). Los pacientes CBP+MASLD presentaron más hipertensión arterial (HTA) y peor perfil metabólico, pero no se observaron diferencias en mortalidad, trasplante ni eventos cardiovasculares ni cerebrovasculares.

Conclusión: MASLD es frecuente en pacientes con CBP y se asocia a una mayor y más temprana progresión a fibrosis hepática. La elastografía emerge como herramienta clave para su seguimiento, subrayando la necesidad de un abordaje multidisciplinar y un control intensivo de los factores metabólicos en este subgrupo de pacientes.

Abstract

Introduction: Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic disease that may coexist with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). The influence of MASLD on the progression of PBC remains unclear.

Objectives: To evaluate the impact of the coexistence of PBC and MASLD on treatment response and disease progression.

Material and methods: Multicenter case-control study including 293 patients with PBC (219 isolated PBC, 74 PBC+MASLD). Clinical, laboratory, and follow-up variables were collected. Hepatic steatosis was assessed by ultrasound at diagnosis. Fibrosis was evaluated by transient elastography, considering values >10 kPa as advanced fibrosis. Treatment response was analyzed according to Paris II criteria, while the need for second-line therapy and prognosis -using the UK-PBC score at 5, 10, and 15 years- were also evaluated. Progression to significant fibrosis, liver transplantation, and death were assessed using Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression model.

Results: The prevalence of MASLD was 25.3%. Overall response to UDCA according to Paris II was similar between groups, although ALP normalization at 12 months was higher in PBC+MASLD (50% vs. 36.5%; $p=0.041$). No differences were found in the indication for second-line therapy or in UK-PBC scores. Advanced fibrosis was more frequent in the PBC+MASLD group (22.6% vs. 8.1%; $p=0.006$). In Cox regression, MASLD was associated with a 3.5-fold higher risk of significant fibrosis (aHR 3.448; 95% CI 1.402–8.474; $p=0.007$). Patients with PBC+MASLD had a higher prevalence of hypertension and a worse metabolic profile, but no significant differences were observed in mortality, liver transplantation, or cardiovascular/cerebrovascular events.

Conclusion: MASLD is common in patients with PBC and is associated with an earlier and more pronounced progression to liver fibrosis. Elastography emerges as a key tool for monitoring, highlighting the need for a multidisciplinary approach and intensive management of metabolic risk factors in this subgroup of patients.

Introducción

Colangitis biliar primaria fisiopatología y características de la enfermedad

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática colestásica crónica de carácter autoinmune, que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad. Se caracteriza por una destrucción progresiva de los colangiocitos de los conductos biliares intrahepáticos, lo que puede desembocar en cirrosis hepática debido a la inflamación crónica (1). Aunque se trata de una enfermedad poco frecuente, su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, con cifras que oscilan entre 1.91 y 40.20 casos por cada 100.000 personas-año (2).

La etiología exacta de la CBP sigue siendo desconocida, pero se considera una enfermedad de base autoinmune debido a su asociación con otras enfermedades inmunológicas, la alta prevalencia en mujeres y la presencia de autoanticuerpos específicos, como los anticuerpos antimitocondriales (AMA), especialmente el subtipo M2 (3). Se cree que la pérdida de inmunotolerancia mediada por linfocitos T favorece una agresión sostenida a los conductos biliares, lo que genera un acúmulo de ácidos biliares en los hepatocitos y promueve la inflamación crónica. Así, al microscopio puede observarse la lesión histológica fundamental de la CBP, aparición de células mononucleadas y destrucción de conductos biliares intermedios. Una inflamación sostenida acaba produciendo fibrosis progresiva y, en estadios avanzados, cirrosis (4).

Clínicamente, la enfermedad suele debutar de forma asintomática entre los 40 y 60 años, y en fases iniciales puede cursar únicamente con AMA positivos sin alteraciones bioquímicas. Posteriormente, podrá objetivarse alteraciones bioquímicas como, aumento de transaminasas con patrón típicamente colestásico, elevación de fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamiltransferasa (GGT) e hipercolesterolemia. La astenia y el prurito son los síntomas más frecuentes. En fases avanzadas, puede aparecer ictericia, hiperbilirrubinemia, osteopenia y osteoporosis (5,6).

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

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

La colangitis biliar primaria suele tener una progresión lenta, con una supervivencia de hasta el 80% a los 15–20 años tras el diagnóstico. No obstante, el pronóstico es menos favorable en varones y en pacientes diagnosticados antes de los 50 años (7,8).

El tratamiento de la colangitis biliar primaria busca frenar el daño hepático asociado a la colestasis crónica y aliviar los síntomas derivados de esta (9). El ácido ursodesoxicólico (UDSC), administrado a dosis de 13–15 mg/kg/día, es el tratamiento de elección, ya que ha demostrado mejorar la supervivencia, así como la histología y la bioquímica hepática, reduciendo la

progresión de la enfermedad y el riesgo de hepatocarcinoma. No obstante, su eficacia es menor en pacientes con enfermedad avanzada (9).

Los criterios **PARIS II** son un conjunto de parámetros bioquímicos diseñados para evaluar la respuesta terapéutica AUDC, tras 12 meses de tratamiento. Establecen como respuesta favorable el cumplimiento simultáneo de tres criterios: FA y GGT <1.5 veces el límite superior de la normalidad, y bilirrubina total en rango normal. Estos criterios permiten identificar pacientes con bajo riesgo de progresión, así como aquellos que podrían beneficiarse de terapias de segunda línea (10). Los pacientes que alcanzan respuesta presentan una supervivencia comparable a la población general, mientras que entre un 25–50% muestra una respuesta bioquímica incompleta, lo que se asocia a peor pronóstico (1).

Por su parte, el **UK-PBC risk score** es un modelo pronóstico que estima el riesgo de eventos mayores (como trasplante hepático o muerte de causa hepática) a 5, 10 y 15 años. Se basa en variables clínicas y analíticas tras 12 meses de tratamiento con AUDC: edad, bilirrubina, FA, AST (aspartato aminotransferasa) / ALT (alanina aminotransferasa), albúmina y plaquetas. Este score es especialmente útil en pacientes con factores metabólicos añadidos (11). Anexo 1.

En casos de respuesta parcial o ausente al tratamiento con AUDC, se han empleado terapias adicionales. El ácido obeticólico (AOC), un agonista del receptor farnesoide X, se utilizó en combinación con AUDC, mostrando, en un inicio, reducción de FA, GGT e IgM, especialmente en pacientes sin enfermedad hepática avanzada (12). Actualmente, ha sido desautorizado por la Agencia Española del Medicamento tras evidenciarse su no superioridad frente a placebo.

Como alternativa, se ha empleado la asociación de AUDC con fibratos, como bezafibrato o fenofibrato, a dosis de 40 mg/día, con beneficios sobre la colestasis bioquímica, especialmente en fases no avanzadas. Estos fármacos también pueden mejorar el prurito, lo que los posiciona como opción de primera línea ante este síntoma (13). Otros fármacos recientemente autorizados, como elafibranor y seladelpar —agonistas duales de los receptores PPAR α y β — han demostrado mejorar la respuesta bioquímica en pacientes con CBP. No obstante, solo seladelpar ha mostrado una reducción estadísticamente significativa del prurito (14, 15).

En estadios avanzados, o ante síntomas refractarios como prurito intratable y descompensación hepática, el trasplante hepático constituye la única opción terapéutica efectiva.

Colangitis biliar primaria, perfil lipídico y riesgo cardiovascular

Entre el 75 % y el 90 % de los pacientes con CBP presentan hiperlipemia, aunque su impacto cardiovascular (CV) es incierto. A diferencia de otras poblaciones, el aumento del colesterol suele deberse a la presencia de lipoproteína X, carente de ApoB100 y con propiedades no aterogénicas, lo que explicaría la ausencia de signos de aterosclerosis a pesar del perfil lipídico alterado. Además, los ácidos biliares actúan como moduladores del metabolismo lipídico, lo que podría tener un efecto protector frente a la hiperlipidemia (16,17). En la CBP, la disfunción del intercambiador AE2 en los colangiocitos contribuye al acúmulo de ácidos biliares, inflamación y destrucción autoinmune, interfiriendo también con la regulación del colesterol (1).

No existen recomendaciones firmes sobre el uso de hipolipemiantes en esta población. Se considera que el riesgo CV estaría más relacionado con la inflamación crónica y la disfunción endotelial propias del componente autoinmune que con la hipercolesterolemia en sí. La evidencia disponible sobre este riesgo es contradictoria.

Una revisión sistemática de 2015, basada mayoritariamente en estudios retrospectivos, concluyó que los pacientes con CBP podrían tener entre 1,5 y 7 veces más riesgo de eventos CV que los controles (18). Un estudio japonés sugirió incluso una posible disfunción miocárdica basal asociada a CBP (19). No obstante, otros estudios prospectivos, como los realizados por Doicheva I y Loaeza-Del Castillo, no encontraron diferencias significativas en comparación con la población general (20,21). La revisión sistemática más reciente, de 2018, concluye que no hay evidencia clara de un mayor riesgo CV en CBP, salvo en presencia de comorbilidades metabólicas concomitantes. En consecuencia, la indicación de tratamiento hipolipemiante debe individualizarse según las características de cada paciente (16). Anexo 2.

MASLD, características y fisiopatología

Las enfermedad hepática grasa, por sus siglas en inglés, MASLD (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), se define por la presencia de esteatosis hepática en al menos el 5 % de los hepatocitos, en ausencia de causas secundarias como el consumo significativo de alcohol (<20 g/día en mujeres y <30 g/día en hombres), uso de fármacos, hepatopatías virales o enfermedades genéticas.

Factores dietéticos, ambientales y genéticos juegan un papel esencial en su aparición y progresión. Su prevalencia está aumentando de forma global, en paralelo a la epidemia de obesidad y al aumento de comorbilidades metabólicas como la resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad central e hipertensión.

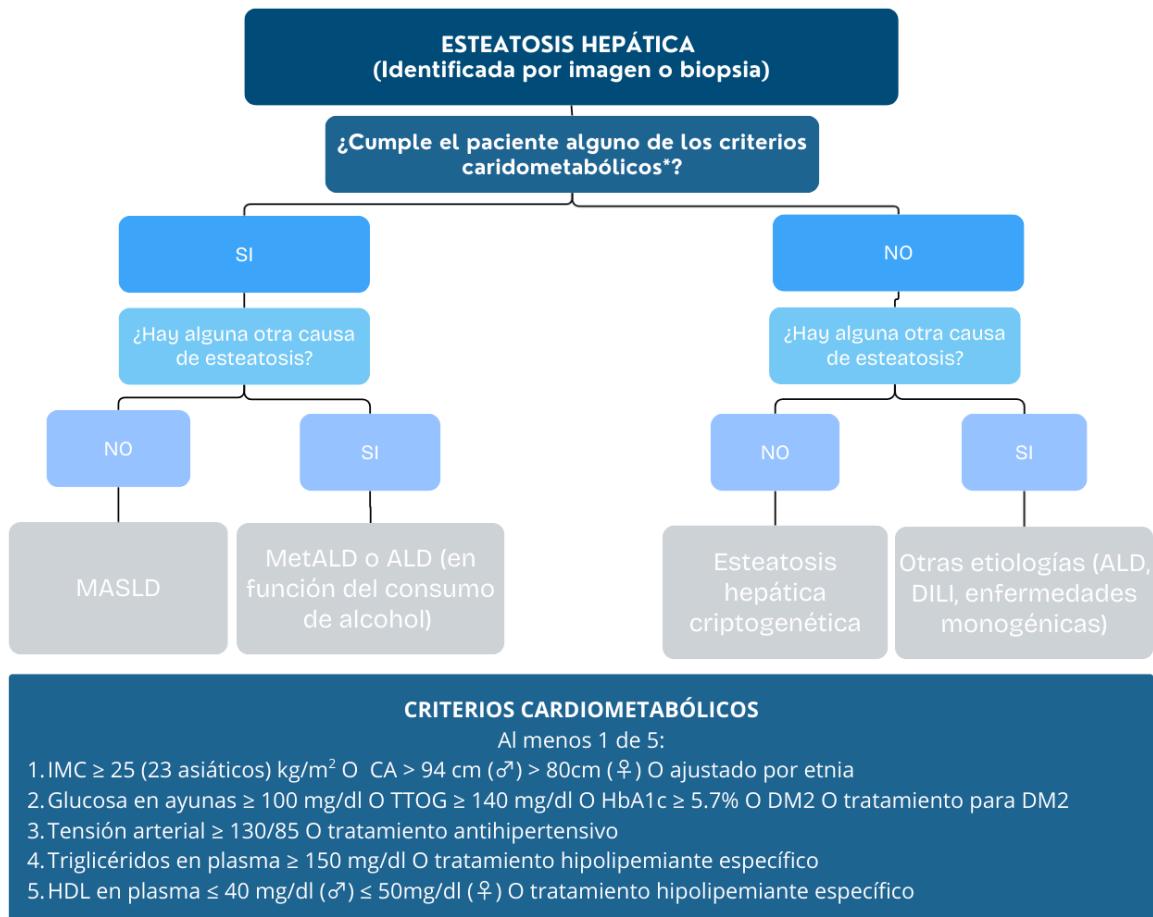
Se estima que MASLD afecta entre el 25 % y el 30 % de la población adulta, aunque esta cifra varía según la región, etnia y entorno clínico. A pesar de su alta prevalencia, suele permanecer infradiagnosticada debido a su curso habitualmente asintomático en fases iniciales. En países occidentales, MASLD es ya una de las principales causas de hepatopatía crónica (22,23).

Recientemente, se ha modificado la nomenclatura y se han propuesto nuevos criterios diagnósticos con el objetivo de unificar definiciones, facilitar el diagnóstico clínico y mejorar el acceso equitativo a la atención médica (24). Se muestra el nuevo algoritmo en la figura 1.

La fisiopatología detrás de MASLD se basa en un complejo desequilibrio metabólico, inmunológico y celular. El evento inicial es la acumulación excesiva de triglicéridos en los hepatocitos, resultado de una alteración entre la captación, síntesis y eliminación de lípidos hepáticos. Esta acumulación se ve favorecida por la resistencia a la insulina, que estimula la lipólisis en el tejido adiposo, incrementa el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y activa la lipogénesis de novo (22,23).

Aunque el almacenamiento de triglicéridos puede tener un efecto protector inicial, la acumulación, secundaria a este proceso, de metabolitos lipotóxicos (como ácidos grasos saturados y colesterol libre) desencadena eventos nocivos, activando mecanismos de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico.

Simultáneamente, se instaura un entorno proinflamatorio crónico, caracterizado por la activación de células inmunes hepáticas (células de Kupffer) y la liberación de citoquinas como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Estas moléculas no sólo amplifican la lesión hepatocelular, sino que también perpetúan la resistencia a la insulina.



Solapamiento entre CBP y MASLD

En pacientes con CBP con niveles persistentemente elevados de transaminasas pese a una correcta adherencia al tratamiento con AUDC, debe considerarse la posibilidad de un síndrome de solapamiento. Aunque el solapamiento con hepatitis autoinmune ocurre en un 6–10 % de los casos, no es infrecuente la coexistencia con MASLD, cuya prevalencia en pacientes con CBP puede alcanzar hasta el 30 % (26).

Hasta la fecha, la literatura publicada sobre el pronóstico de la asociación de CBP y MASLD todavía es escasa e inconcluyente. Un estudio retrospectivo publicado en 2018 en Canadá no encuentra diferencias en cuanto a la respuesta a tratamiento ni el pronóstico en los pacientes con CBP y MASLD. No obstante, resultados de una cohorte española muestran que la presencia MASLD concomitante se asocia de forma significativa a peor pronóstico, en términos de peor respuesta a tratamiento, ambas medidas con scores pronósticos y más eventos adversos como mortalidad y trasplante. Además en este estudio gracias al análisis multivariante se refleja que tanto esteatosis como fibrosis son factores independientes indicativos de probabilidad de fracaso terapéutico (10).

Tabla 1. Características y resultados de estudios que analizan solapamiento CBP/MASLD.

| | Minuk et al. (2018) | Hernández-Pérez et al. (2024) |
|--|----------------------------------|--|
| Diseño | Retrospectivo, unicéntrico | Retrospectivo, multicéntrico |
| Muestra Total (CBP/CBP+MASLD) | 236 (168/68) | 129 (93/36) |
| Esteatosis | Diagnóstico por ecografía | Biopsia + criterios metabólicos |
| CBP | Diagnóstico clínico-bioquímico | Confirmación histológica |
| Seguimiento | 6.5 años (promedio) | 10 años (mediana) |
| Evaluación | FIB-4, APRI | Múltiples escalas (Toronto, Globe, etc.) |
| Hallazgos | MASLD no empeora CBP | MASLD empeora pronóstico |
| AUDC | Respuesta similar | Menor respuesta en CBP/MASLD |
| Eventos adversos (mortalidad/trasplante) | Sin diferencias | Más eventos en CBP/MASLD (22% vs. 7.5%) |
| Pronóstico | Sin factores claros | Esteatosis y fibrosis = mal pronóstico |
| Fortalezas | Cohorte amplia, buen seguimiento | Diagnóstico histológico, escalas validadas |
| Limitaciones | Diagnóstico por imagen | Muestra pequeña, sin datos antropométricos |

CBP:colangitis biliar primaria, MASLD: Metabolic associated liver dysfunction, AUDC: ácido ursodesoxicólico

Métodos de aproximación diagnóstica a ambas entidades

La ecografía abdominal es una herramienta accesible, económica y no invasiva. Cabe destacar que, tiene baja sensibilidad para detectar esteatosis leve y su rendimiento depende en gran

medida del operador. No obstante, es útil para identificar signos de cirrosis o estigmas de hipertensión portal como ascitis, esplenomegalia o circulación colateral.

La elastografía hepática mide la rigidez hepática mediante una onda de ultrasonido generada por un pulso mecánico. Es una herramienta útil para evaluar el grado de fibrosis de forma no invasiva ya que, según recomendaciones de la AASLD valor en la elastografía >10 kpa sería sugestivo de fibrosis significativa (F3) (22).

Por otra parte, es especialmente útil cuando se combina con el parámetro de atenuación controlada (CAP), que permite cuantificar la presencia de esteatosis hepática. Un valor de CAP superior a 248 dB/m se considera indicativo de esteatosis hepática (22,23).

Además, otros índices como el FIB-4, se utilizan para estimar el grado de fibrosis en pacientes con hepatopatía crónica. Se calcula a partir de parámetros clínicos y bioquímicos y se interpreta según puntos de corte validados. En general, valores <1.45 indican baja probabilidad de fibrosis significativa, mientras que valores >3.25 sugieren fibrosis avanzada. Los resultados intermedios se consideran una zona de incertidumbre diagnóstica (24). Este índice no solo permite reducir la necesidad de elastografía y, en última instancia, biopsias hepáticas —gracias a su alto valor predictivo negativo para fibrosis avanzada—, sino que también aportan valor pronóstico, al haberse correlacionado con la mortalidad global, cardiovascular y de causa hepática (27).

Estas pruebas e índices permitirán analizar con mayor precisión la posible influencia de la disfunción metabólica en la evolución clínica de la CBP. Su aplicación combinada proporciona información relevante para identificar factores asociados a peor pronóstico, estratificar el riesgo de forma individualizada y explorar las posibles causas de una respuesta subóptima al tratamiento.

Justificación

La CBP es una patología que requiere tratamiento específico y dado su potencial de progresión y el impacto que puede tener en la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. La coexistencia con MASLD plantea un reto clínico por la posible interacción de mecanismos patogénicos que condicione la progresión de la enfermedad hepática y modifiquen la respuesta terapéutica.

Si bien estudios previos han aportado resultados contradictorios, la evidencia actual es limitada y heterogénea.

En este contexto, disponer de información actualizada y específica para nuestra población es fundamental para mejorar la estratificación del riesgo y optimizar el manejo clínico de estos pacientes. El presente estudio busca cubrir esta laguna de conocimiento, evaluando la prevalencia de MASLD en pacientes con CBP en Aragón y analizando su relación con la respuesta terapéutica, la evolución pronóstica y la presencia de factores de riesgo cardiovascular y, en última instancia, contribuir al adecuado manejo clínico de estos pacientes.

Hipótesis

Los pacientes con colangitis biliar primaria que presentan solapamiento con MASLD tienen un peor pronóstico, caracterizado por una menor respuesta al tratamiento con ácido ursodesoxicólico, una mayor necesidad de tratamiento de segunda línea y un incremento en la aparición de complicaciones hepáticas, tales como peores puntuaciones en scores pronósticos y desarrollo de fibrosis avanzada, necesidad de trasplante o fallecimiento.

Objetivos

Objetivo principal:

Evaluar el impacto de la coexistencia de MASLD en pacientes con CBP en términos de aparición de fibrosis hepática avanzada, necesidad de trasplante o mortalidad.

Objetivos secundarios:

1. Analizar la respuesta al tratamiento con AUDC mediante el score PARIS II en pacientes con CBP, comparando los grupos con y sin MASLD.
2. Determinar la frecuencia de indicación de tratamiento de segunda línea en función de la presencia de MASLD.
3. Comparar las puntuaciones en el pronóstico según UK-PBC entre pacientes con CBP con MASLD y pacientes con CBP sin MASLD.
4. Estudiar las diferencias en los factores de riesgo cardiovascular entre pacientes con CBP con y sin MASLD.

Material y métodos

Diseño y población del estudio. Criterios de inclusión y exclusión

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

Para realizar este estudio se seleccionaron 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 cinco meses (febrero-junio de 2025).

- Los **criterios de inclusión** fueron:
 - Cumplir 2 de los 3 criterios diagnósticos de CBP.
 - En seguimiento por consultas de digestivo.
 - En tratamiento al menos con fármaco de primera línea (AUDC).
 - Tener una ecografía próxima al diagnóstico en la que se indique 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:
 - 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).
 - Solapamiento con hepatitis autoinmune.

Se identificaron un total de 368 pacientes con CBP diagnosticada en Aragón, de ellos, finalmente 293 cumplieron criterios de inclusión en el estudio.

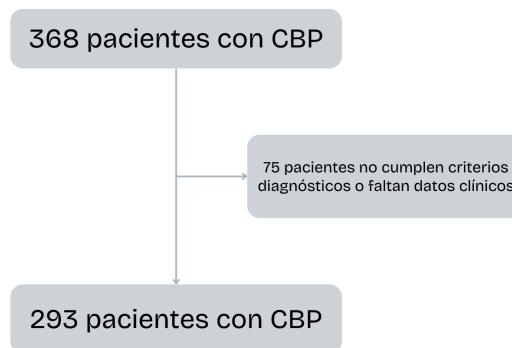


Figura 2. Diagrama de flujo sobre la inclusión de los pacientes en el estudio. CBP: Colangitis biliar primaria

Definición de las variables de estudio

Las variables recogidas son las siguientes, quedan recogidas en tablas.

1. Datos demográficos:

Tabla 2. Variables recogidas sobre datos demográficos de la CBP en el momento de inclusión.

| Variable | Tipo de variable | Respuesta |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Sexo | Cualitativa nominal dicotómica | Hombre Mujer |
| Edad al diagnóstico | Cuantitativa continua | Años |
| Fumadores activos | Cualitativa nominal dicotómica | SI NO |

2. Antecedentes médicos:

Tabla 3. Variables recogidas sobre en relación a antecedentes médicos y comorbilidades en el momento de inclusión.

| Variable | Tipo de variable | Respuesta |
|---|--------------------------------|------------------------------|
| Hipertensión arterial (PAS/PAD \geq 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo) | Cualitativa nominal dicotómica | SI (Fecha diagnóstico) NO |
| Diabetes mellitus tipo 2 (Glucosa en ayunas \geq 100 mg/dL o diagnóstico de DM2 o HbA1c \geq 5,7% o tratamiento antidiabético) | Cualitativa nominal dicotómica | SI (Fecha diagnóstico) NO |
| Presencia de enfermedad renal (Filtrado glomerular $<$ 60 mL/min/1,73 m ² durante \geq 3 meses) | Cualitativa nominal dicotómica | SI NO |
| Enfermedad cardiovascular | Cualitativa nominal dicotómica | SI (Fecha diagnóstico) NO |
| Enfermedad cerebrovascular | Cualitativa nominal dicotómica | SI (Fecha diagnóstico) NO |
| Hipotiroidismo | Cualitativa nominal dicotómica | SI NO |
| Otras enfermedades autoinmunes | Cualitativa nominal dicotómica | SI NO |
| Osteoporosis u osteopenia | Cualitativa nominal dicotómica | SI NO |
| Fármacos hipercolesterolemia | Cualitativa nominal dicotómica | SI NO |
| Fármacos hipertrigliceridemia | Cualitativa nominal dicotómica | SI NO |

PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, \geq : mayor o igual que, DM2: diabetes mellitus tipo 2. HbA1c: hemoglobina glicosilada, $<$: menor que.

3. Parámetros analíticos al diagnóstico de la enfermedad

Tabla 4. Variables sobre parámetros analíticos en el momento del diagnóstico de CBP.

| Variable | Tipo de variable | Unidad |
|------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Glucosa en ayunas | Cuantitativa continua | (mg/dL) |
| Creatinina | Cuantitativa continua | (mg/dL) |
| Albúmina | Cuantitativa continua | (g/dL) |
| Bilirrubina total | Cuantitativa continua | (mg/dL) |
| AST | Cuantitativa continua | (U/L) |
| ALT | Cuantitativa continua | (U/L) |
| GGT | Cuantitativa continua | (U/L) |
| FA | Cuantitativa continua | (U/L) |
| Recuento de plaquetas | Cuantitativa continua | (mil/mm ³) |
| INR | Cuantitativa continua | Sin unidades |
| Inmunoglobulina M | Cuantitativa continua | (mg/dL) |
| Inmunoglobulina G | Cuantitativa continua | (mg/dL) |
| Colesterol total | Cuantitativa continua | (mg/dL) |
| Colesterol LDL | Cuantitativa continua | (mg/dL) |
| Colesterol HDL | Cuantitativa continua | (mg/dL) |
| Triglicéridos | Cuantitativa continua | (mg/dL) |

AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa, GGT: Gamma glutamiltransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, INR: Índice Internacional Normalizado. LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein.

4. Colangitis biliar primaria:

Tabla 5. Variables sobre parámetros específicos para diagnóstico y seguimiento de CBP.

| Variable | Tipo de variable | Respuesta |
|--|--------------------------------|--|
| Tiempo de evolución | Cuantitativa | Años (fecha diagnóstico) |
| Manifestaciones clínicas | Cualitativa nominal politómica | Prurito Astenia No |
| Tratamiento actual de la CBP | Cualitativa nominal dicotómica | AUDC Segunda línea (fibratos o AOC) |
| Respuesta bioquímica a los 12 meses (París II) | Cualitativa nominal dicotómica | SI NO |
| Normalización de FA, GGT o bilirrubina < 0,6 mg/dL | Cualitativa nominal dicotómica | SI NO |
| Cirrosis hepática ecográfica | Cualitativa nominal dicotómica | SI NO |
| FIB-4 al diagnóstico y en la inclusión | Cuantitativa continua | Sin unidades |
| UK-PBC a 5, 10 y 15 años | Cuantitativa continua | % |

CBP: colangitis biliar primaria. ANA: Anticuerpos antinucleares. AMA: anticuerpos antimitocondriales. AUC: Ácido ursodesoxicólico. AOC: Ácido obeticólico. FA: Fosfatasa alcalina UK-PBC: score pronóstico

5. Enfermedad hepática grasa metabólica:

- a. Presencia de MASLD: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Definido por la presencia de esteatosis en ecografía (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) o CAP >248 kpa sumado a alguno de los criterios cardiometabólicos detallados a continuación:
- i. IMC $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ o circunferencia de la cintura $\geq 102 \text{ cm}$ (hombres) / $\geq 88 \text{ cm}$ (mujeres).
 - ii. Glucosa en ayunas $\geq 100 \text{ mg/dl}$ o TTOG $\geq 140 \text{ mg/dl}$ o HbA1c $\geq 5.7\%$ o DM2 O tratamiento para DM2
 - iii. Presión arterial $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ o tratamiento antihipertensivo.
 - iv. Hipertrigliceridemia $\geq 150 \text{ mg/dL}$ o tratamiento hipolipemiante.
 - v. HDL colesterol $\leq 40 \text{ mg/dL}$ (hombres), $\leq 50 \text{ mg/dL}$ (mujeres) o tratamiento hipolipemiante.

6. Diagnóstico de fibrosis

Tabla 6. Variables recogidas para valorar presencia de fibrosis avanzada.

| Variable | Criterios / Definición | Respuesta |
|--|------------------------|--------------|
| FIB-4 en la inclusión y al final del seguimiento (FIB-4 < 1,45: no sugestivo de fibrosis avanzada) | Cuantitativa continua | Sin unidades |
| Elastografía (Fibrosis avanzada ($\geq F3$) si $> 10 \text{ kPa}$.) | Cuantitativa continua | kPa |

kPa: kilopascales.

Recolección de los datos

Una vez definidas las características del estudio, se revisó la historia clínica de los pacientes para obtener los datos de su enfermedad hepática.

Para el análisis de los pacientes se dividieron en dos grupos los pacientes con CBP en función de si tenían MASLD asociada.

No se realizó seguimiento de los pacientes, sino que se revisó de forma exhaustiva las variables y eventos definidos y la fecha de aparición. Las variables clínicas y analíticas recopiladas a partir de la revisión retrospectiva de las historias clínicas se integraron en una base de datos anonimizada, con acceso restringido exclusivamente a los miembros del equipo investigador.

Análisis estadístico

Previamente a la realización del análisis estadístico se llevó a cabo un control de calidad de la base de datos para confirmar la validez de la información recogida. Tras verificar que los datos cumplían los requisitos necesarios para garantizar la consistencia de los resultados, se procedió a su análisis mediante el software estadístico **IBM SPSS Statistics** (versión 26).

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas (n) y relativas (%), mientras que las variables cuantitativas se presentaron como media \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC), según la normalidad de la distribución. Para evaluar esta

última, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, considerando $p \geq 0,05$ como indicativo de distribución normal.

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis univariante para explorar la relación entre las variables de estudio. La asociación entre dos variables cualitativas se evaluó mediante la prueba de Chi-cuadrado, o, en caso de incumplir sus criterios de aplicación, mediante el test exacto de Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos independientes se empleó la prueba *t* de Student cuando se cumplían criterios de normalidad, y la prueba de U de Mann-Whitney en caso contrario.

Para estudiar la relación entre la presencia de MASLD y el tiempo hasta la aparición de eventos clínicos (recaída bioquímica tras respuesta, necesidad de segunda línea de tratamiento, desarrollo de fibrosis significativa, trasplante hepático o fallecimiento), se empleó el método de Kaplan-Meier para el análisis de curvas de supervivencia. El seguimiento de cada paciente se inició en el momento del diagnóstico y finalizó en la ocurrencia del evento de interés o en la fecha de cierre del estudio (junio de 2025).

La comparación entre las curvas de supervivencia de los grupos se realizó mediante el test de Log-Rank, utilizando el test de Breslow en los casos en que las curvas se cruzan, con el fin de evitar sesgos derivados de divergencias no proporcionales.

Asimismo, se llevó a cabo un análisis multivariante de regresión de Cox para evaluar la asociación entre la presencia de MASLD y la ocurrencia de eventos durante el seguimiento. Los resultados se expresaron como hazard ratio (HR) con intervalos de confianza del 95 %. Este modelo fue ajustados por variables potencialmente confusoras: edad, sexo, FIB-4 al diagnóstico, hipertensión arterial, diabetes mellitus, consumo de tabaco y consumo de alcohol.

En todos los análisis se consideró un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Este estudio es de carácter retrospectivo y por lo tanto no ha requerido la participación activa de los pacientes en el momento de su desarrollo. La metodología empleada no implica intervención alguna sobre los pacientes. El acceso a la información clínica se ha limitado al personal investigador directamente implicado, almacenándose los datos en soporte informático protegido mediante doble clave de acceso.

Todos los registros han sido tratados de forma totalmente anonimizada, eliminando cualquier información que pudiera identificar a los pacientes. A cada caso se le asignó un código único disociado de los datos personales, código que únicamente conoce el investigador principal. Los investigadores se han comprometido a revisar únicamente la información directamente relacionada con los objetivos del estudio. El acceso a los datos confidenciales, procedentes de la historia clínica electrónica se ha realizado exclusivamente desde equipos informáticos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, dotados de sistemas de protección y cortafuegos adecuados.

El desarrollo del estudio se ha llevado a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki. Este estudio cuenta con la aprobación del **Comité de Ética de Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA)**, con el código de aprobación **PI25/074** (Anexo 3)

Resultados

Análisis descriptivo de la cohorte

Se identificaron un total de 368 pacientes de CBP con seguimiento en las consultas, de ellos se incluyeron 293 pacientes que cumplían criterios de inclusión y ninguno de exclusión. De estos 293 pacientes, 219 (74,7%) solamente tenían CBP y 74 (25.3%) tenían solapamiento CBP/MASLD detectado por esteatosis en ecografía y alguno de los criterios metabólicos.

Tabla 7. Características basales de los pacientes con CBP y CBP/MASLD.

| Variable | CBP (n=219) | CBP + MASLD (n=74) | p-valor |
|---------------------------------------|-------------|--------------------|---------|
| Mujer, n (%) | 199 (90.9) | 66 (89.2) | 0.671 |
| Edad, mediana (p25–p75) | 65 (56–77) | 66.5 (57–72) | 0.826 |
| Consumo de alcohol, n (%) | 11 (5) | 3 (4.1) | 0.736 |
| Fumador, n (%) | 21 (9.6) | 11 (14.9) | 0.208 |
| Exfumador, n (%) | 28 (12.8) | 10 (13.5) | 0.872 |
| Insuficiencia renal, n (%) | 74 (33.8) | 29 (39.2) | 0.400 |
| Enfermedad cardiovascular, n (%) | 39 (17.8) | 7 (9.5) | 0.088 |
| Tipo de enfermedad CV, n (%) | | | |
| NO ACXFA | | | |
| Cardiopatía isquémica | 179 (81.7) | 67 (90.5) | |
| Valvulopatía | 15 (6.8) | 2 (2.7) | |
| Insuficiencia cardiaca | 15 (6.8) | 2 (2.7) | |
| Enfermedad vascular periférica | 4 (1.8) | 0 (0) | |
| Enfermedad cerebrovascular, n (%) | 2 (1.8) | 1 (1.4) | |
| HTA, n (%) | 4 (1.8) | 2 (2.7) | |
| Buen control HTA, n (%) | 2 (1.8) | 1 (1.4) | |
| DM II, n (%) | 2 (1.8) | 1 (1.4) | |
| Buen control DM II, n (%) | 2 (1.8) | 1 (1.4) | |
| Tratamiento dislipemia, n (%) | 2 (1.8) | 1 (1.4) | |
| HDL bajo, n (%) | 2 (1.8) | 1 (1.4) | |
| Hipertrigliceridemia, n (%) | 2 (1.8) | 1 (1.4) | |
| Hipotiroidismo, n (%) | 2 (1.8) | 1 (1.4) | |
| Otras enfermedades autoinmunes, n (%) | 2 (1.8) | 1 (1.4) | |
| Osteoporosis / osteopenia, n (%) | 2 (1.8) | 1 (1.4) | |

Valores expresados como n (%) o mediana (p25–p75). ACxFA: arritmia cardiaca por fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; DM II: diabetes mellitus tipo II; HDL: high density lipoprotein. MASLD: metabolic dysfunction associated liver disease, CBP: colangitis biliar primaria

En cuanto a las características generales, ambos grupos fueron comparables en relación con la edad, sexo, consumo de alcohol y hábito tabáquico. Siendo mayoritariamente mujeres (90.9% en CBP y 89.2% en CBP/MASLD) de edad media similar (65 años en CBP y 66.5 en CBP/MASLD).

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, se observaron diferencias significativas en la prevalencia de hipertensión arterial (HTA), más frecuente en el grupo CBP/MASLD (55,4% vs. 38,8%; $p = 0,013$), así como en el grado de control de la misma, mejor en los pacientes con CBP/MASLD (40,5% vs. 27,9%; $p = 0,041$). De forma similar, el buen control de la diabetes mellitus tipo II (DM II) fue más frecuente en los casos con CBP/MASLD (13,5% vs. 4,6%; $p = 0,008$). En contraste, la presencia de osteoporosis u osteopenia fue mayor en el grupo CBP en comparación con los pacientes con CBP/MASLD (27,9% vs. 13,5%; $p = 0,013$).

Cabe destacar que en este estudio no se observaron diferencias con respecto a eventos cardiovasculares en ambos grupos.

Variables relacionadas con la enfermedad

Con respecto a la presencia de síntomas mostraron diferencias entre grupos ($p = 0,007$). Mientras que en los pacientes con CBP se observaron casos de astenia (11,4%) y prurito (8,7%), en el grupo CBP/MASLD no se reportaron casos de astenia y únicamente se identificó prurito en el 12,2% de los pacientes.

Tabla 8. Características basales de pacientes CBP y CBP/MASLD con respecto a tratamiento, FIB-4 basal y síntomas.

| Variable | CBP (n=219) | CBP + MASLD (n=74) | p-valor |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|---------|
| Tratamiento, n (%) AUDC Terapia combinada (fibratos/obeticólico) | 171 (78.1) 48 (21.9) | 64 (86.5) 10 (13.5) | 0.117 |
| FIB-4 basal > 1.45, n (%) | 90 (45.2) | 30 (43.5) | 0.801 |
| Síntomas, n (%) No Astenia Prurito | 175 (80) 25 (11.4) 19 (8.7) | 65 (87.8) 0 (0) 9 (12.2) | 0.007 |

Los valores se expresan como n (%). AUDC: ácido ursodesoxicólico; FIB-4:

Variables relacionadas con la evolución de la enfermedad

Por otro lado se observó que la normalización de la fosfatasa alcalina (FA) a los 12 meses fue más frecuente en los pacientes con CBP/MASLD respecto a los CBP (50% vs. 36,5%; $p = 0,041$). Asimismo, la presencia de fibrosis significativa, definida como fibroscan ≥ 10 kPa, fue más elevada en el grupo CBP/MASLD (22,6% vs. 8,1%; $p = 0,006$).

Tabla 9. Evolución clínica y respuesta bioquímica en pacientes con CBP y CBP/MASLD

| Variable | CBP (n=219) | CBP + MASLD (n=74) | p-valor |
|---|---------------|--------------------|--------------|
| Respuesta bioquímica a los 12 meses (París II), n (%) | 72 (32.9) | 16 (21.6) | 0.087 |
| Normalización FA a 12 meses, n (%) | 80 (36.5) | 37 (50) | 0.041 |
| Normalización GGT a 12 meses, n (%) | 86 (39.3) | 35 (47.3) | 0.225 |
| Bilirrubina <0.6 mg/dL a 12 meses, n (%) | 130 (59.4) | 50 (67.6) | 0.210 |
| Recaída bioquímica tras normalización inicial, n (%) | 21 (9.6) | 9 (12.2) | 0.528 |
| UK-PBC 5 años | 0.9 (0.6-2.1) | 0.9 (0.4-1.6) | 0.150 |

| | | | |
|--|----------------|---------------|--------------|
| UK-PBC 10 años | 3.1 (2-6.7) | 3.1 (1.4-5.3) | 0.150 |
| UK-PBC 15 años | 5.7 (3.6-12.1) | 5.6 (2.6-9.7) | 0.150 |
| FIB-4 final >1.45, n (%) | 83 (45.4) | 28 (40.6) | 0.496 |
| Aumento FIB-4, n (%) | 95 (52.5) | 31 (45.6) | 0.332 |
| Fibrosis (Elastografía ≥ 10 kPa), n (%) | 11 (8.1) | 12 (22.6) | 0.006 |
| TOH, n (%) | 8 (3.7) | 2 (2.7) | 0.697 |
| Cirrosis hepática (ecografía), n (%) | 50 (22.8) | 16 (21.6) | 0.830 |
| Muerte, n (%) | 23 (10.5) | 2 (2.7) | 0.051 |

Los valores se expresan como n (%). FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transferasa; kPa: kilopascales, TOH: trasplante ortotópico hepático.

Análisis de supervivencia

Además se compararon las curvas de supervivencia libre de diferentes eventos de CBP en función de asociación con MASLD: tiempo hasta recaída bioquímica, tiempo hasta tratamiento de segunda línea, tiempo hasta desarrollo de fibrosis, tiempo hasta trasplante y tiempo hasta muerte por cualquier causa. Se muestra en las siguientes figuras 3, 4, 5 y 6.

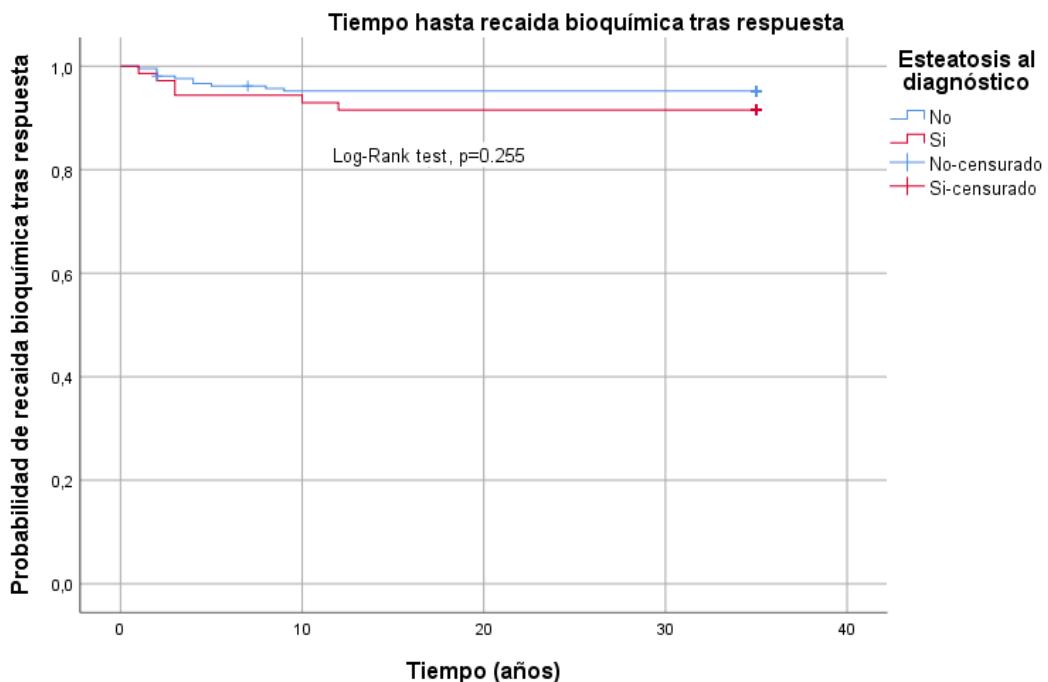


Figura 3. Curva de supervivencia para el tiempo hasta respuesta bioquímica en pacientes con CBP en función de presencia de MASLD asociada.

Se muestra la probabilidad acumulada de alcanzar respuesta bioquímica (criterios París II) en el seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre grupos (log-rank $p=0.255$).

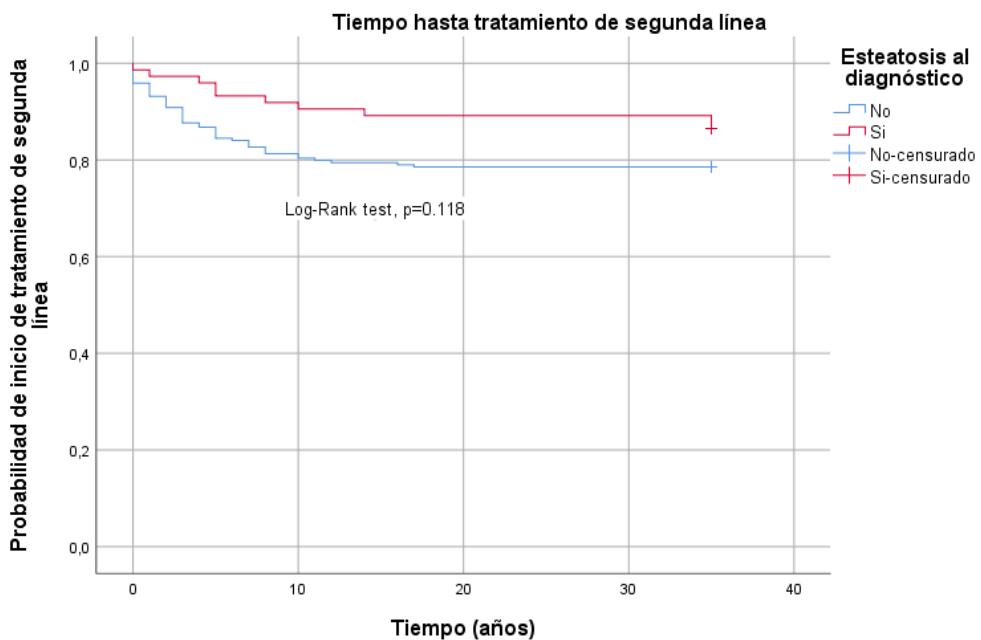


Figura 4. Curva de supervivencia para el tiempo hasta tratamiento de segunda línea en pacientes con CBP en función de presencia de MASLD asociada.

Se muestra la probabilidad acumulada de iniciar tratamiento de segunda línea en el seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre grupos (log-rank $p=0.118$).

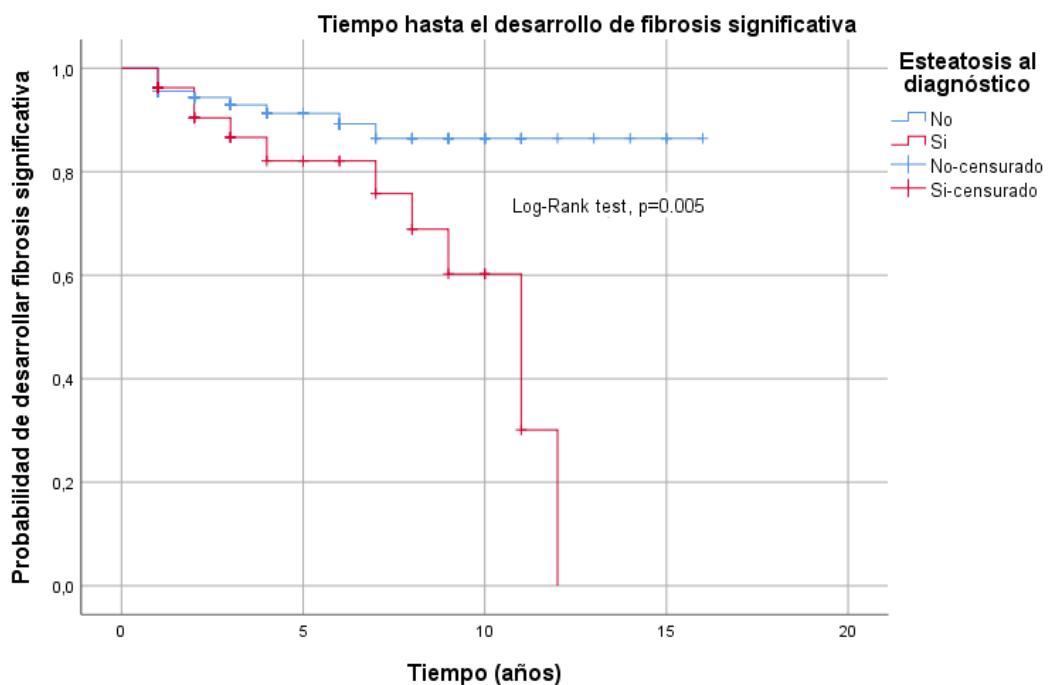


Figura 5. Curva de supervivencia para el tiempo hasta desarrollo de fibrosis significativa según elastografía en pacientes con CBP en función de presencia de MASLD asociada.

Se muestra la probabilidad acumulada de desarrollar fibrosis. Se observaron diferencias significativas entre grupos (log-rank $p=0.005$).

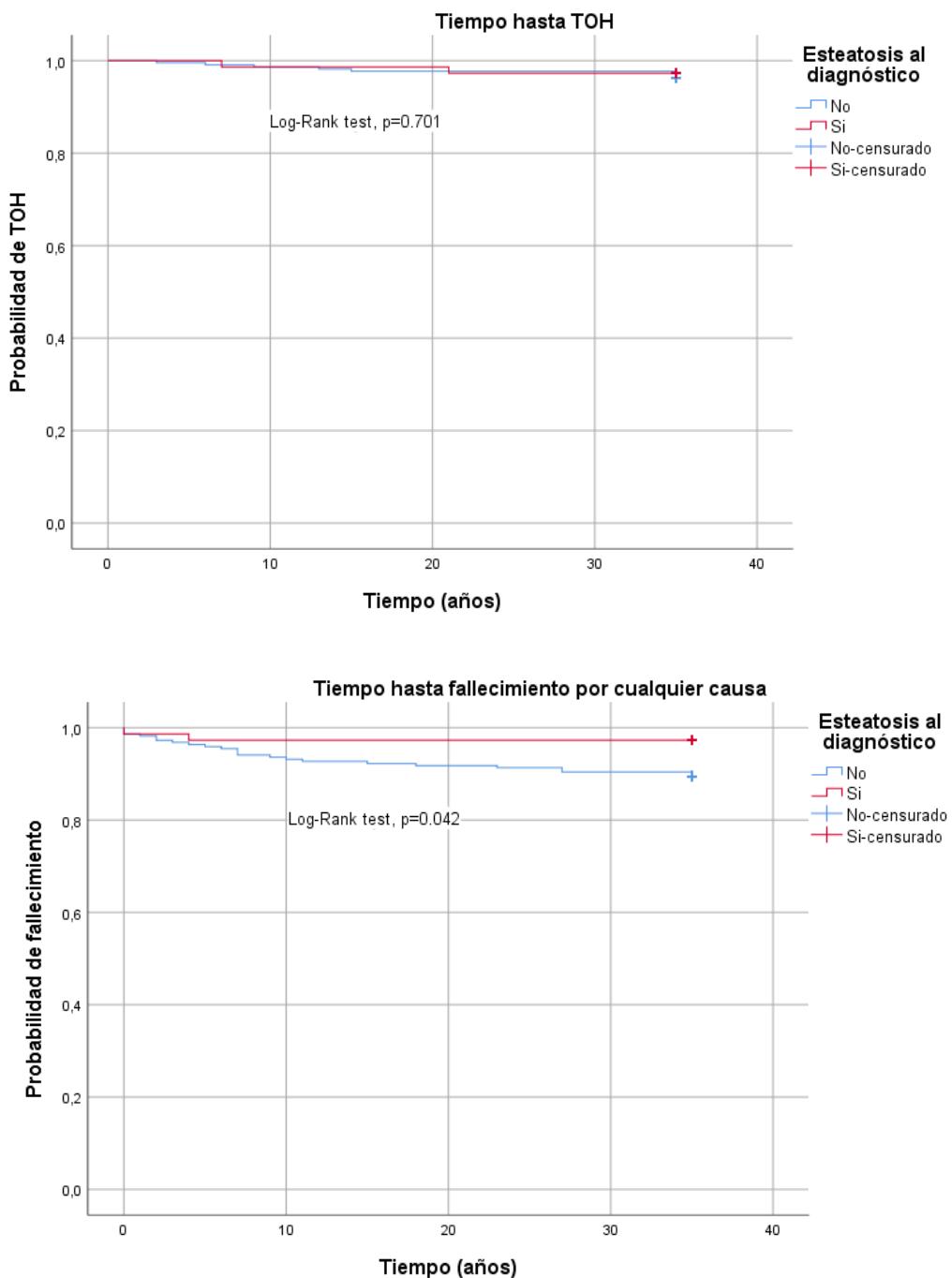


Figura 6. Curvas de supervivencia para tiempo hasta TOH y fallecimiento por cualquier causa en pacientes con CBP en función de presencia de MASLD asociada.

Se muestra la probabilidad acumulada de precisar TOH (trasplante ortotópico hepático) y causar muerte. No se observaron diferencias significativas entre grupos con respecto al TOH (log-rank $p=0.701$) pero sí hubo diferencias en la probabilidad acumulada de fallecimiento ($p=0.042$).

Los pacientes con CBP y MASLD mostraron una evolución más desfavorable en términos de progresión de la fibrosis, con una separación temprana y sostenida de las curvas de supervivencia frente al grupo con CBP aislada, diferencia que alcanzó significación estadística ($p=0.005$). Sin embargo, en el análisis de mortalidad por cualquier causa, los pacientes con CBP

sin MASLD presentaron una mayor probabilidad de fallecimiento, también con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,042$).

Tabla 10. Análisis multivariante de regresión de Cox en pacientes con CBP y CBP+MASLD.

| Evento | aHR (95% CI) | p-valor |
|-------------------------------|----------------------------|--------------|
| Recaída bioquímica | 0.595 (0.202–1.751) | 0.346 |
| Segundo tratamiento | 2.054 (0.987–4.275) | 0.054 |
| Fibrosis significativa | 3.448 (1.402–8.474) | 0.007 |
| TOH | 2.037 (0.389–10.663) | 0.400 |
| Muerte | 1.083 (0.845–1.387) | 0.530 |

*Modelos independientes cada uno ajustado por edad, sexo, fib4 al diagnóstico, HTA, DM, consumo de tabaco, consumo de alcohol. aHR: hazard ratio ajustada; CI: intervalo de confianza; TOH: trasplante ortotópico hepático.

El análisis de regresión de Cox, ajustado por edad, sexo, FIB-4 basal, hipertensión arterial, diabetes mellitus y hábitos tóxicos, confirmó esta asociación con respecto a la fibrosis. Los pacientes con CBP y MASLD asociada presentaron un incremento significativo en el riesgo de desarrollar fibrosis significativa (aHR 3,448; IC 95% 1,402–8,474; $p = 0,007$).

Sin embargo, al ajustar por las mismas variables, se pierde la significación estadística con respecto al fallecimiento $p = 0.530$. Tampoco se hallaron diferencias en cuanto a recaída bioquímica, necesidad de un segundo tratamiento ni trasplante hepático.

Discusión

Investigaciones previas sobre la influencia de MASLD en la CBP han mostrado resultados contradictorios y con enfoques metodológicos heterogéneos. En este contexto, el presente trabajo se plantea con el propósito de aportar nueva evidencia que ayude a clarificar este debate y facilite una comprensión más precisa del papel de MASLD en la evolución de la CBP.

Se pone de manifiesto la asociación entre CBP y MASLD, identificando una prevalencia de solapamiento del 25%. Este resultado se aproxima con lo descrito en investigaciones previamente publicadas, un 31% en Hernandez-Perez y un 29% en Minuk et al. Además, la prevalencia del 25 % observada en nuestra cohorte se aproxima a la estimada para MASLD en la población general, que alcanza el 38 % según la revisión más reciente de Targher et al., publicada en *The New England Journal of Medicine* en 2025. A diferencia de lo descrito en otras enfermedades autoinmunes, en la CBP no se ha evidenciado una mayor asociación con MASLD respecto a la población general.

Dado que la HTA forma parte de los criterios cardiometabólicos para el diagnóstico de MASLD, resulta esperable una mayor prevalencia de esta comorbilidad en el grupo CBP/MASLD. En esta misma línea, es razonable pensar que en este subgrupo exista una mayor sensibilidad clínica hacia la detección y control de los factores de riesgo cardiovascular, lo que podría explicar el mejor control observado tanto de la HTA como de la diabetes mellitus tipo II en comparación con los pacientes con CBP aislada. Algo similar ocurre con la dislipemia, donde se aprecia una tendencia hacia un mayor control en el grupo CBP/MASLD, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,051$). Paralelamente, se observa una tendencia, también sin significación estadística ($p = 0,118$), a iniciar de forma más precoz una segunda línea de tratamiento en el grupo de CBP aislada, lo que probablemente se deba a que, en los pacientes con CBP/MASLD, la peor evolución clínica y analítica tienda a atribuirse al mal control de los factores de riesgo cardiovascular, retrasando así la decisión de intensificar el tratamiento.

Por el contrario, la mayor prevalencia de osteoporosis y osteopenia en el grupo con CBP aislada podría explicarse por la propia fisiopatología de la enfermedad. La colestasis crónica característica de la CBP se asocia a malabsorción de vitaminas liposolubles, entre ellas la vitamina D, lo que condiciona una mayor fragilidad ósea. Aunque tanto MASLD como CBP se acompañan de inflamación sistémica, con potencial impacto sobre el metabolismo óseo, la interacción entre ambas entidades parece potenciar sobre todo la progresión de la enfermedad hepática, más que la alteración en la absorción de vitamina D. Esto justificaría que la afectación ósea sea más marcada en los pacientes con CBP aislada, en quienes el mecanismo colestásico actúa de manera predominante.

La mayor prevalencia de sintomatología observada en el grupo de pacientes con CBP podría deberse a que, al tratarse de una única patología, la atención médica se centre específicamente en sus manifestaciones clínicas. En cambio, en los pacientes con solapamiento CBP/MASLD, el seguimiento podría estar más orientado al control de los factores de riesgo cardiovascular, lo que restaría énfasis al registro de síntomas propios de la CBP. Asimismo, no puede descartarse la existencia de un sesgo de información, ya que, al ser un estudio retrospectivo, la ausencia de registros en la historia clínica se interpreta como ausencia de sintomatología, lo que podría infraestimar su verdadera prevalencia.

En cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, en nuestro estudio no se evidenciaron diferencias entre los dos grupos. Sin embargo, debe destacarse que no existen publicaciones previas que comparen específicamente a pacientes con CBP frente a CBP/MASLD; la literatura disponible hasta el momento se centra en comparaciones entre pacientes con CBP con y sin factores de riesgo cardiovascular, como es el caso del estudio de Ungprasert et al., lo que realza la originalidad y la relevancia de nuestros hallazgos.

En comparación con otros estudios publicados, nuestro trabajo no solo se ha limitado al uso de scores no invasivos como FIB-4 para la valoración de la fibrosis, los criterios de París II para evaluar la respuesta al tratamiento, o UK-PBC para valorar el pronóstico, sino que además ha incorporado la elastografía hepática como herramienta central de análisis. El FIB-4 presenta un elevado valor predictivo negativo para descartar fibrosis avanzada cuando es $<1,45$ y valores $>3,25$ sugieren su presencia, pero el amplio rango intermedio limita su capacidad discriminativa. Por el contrario, la elastografía hepática ofrece un punto de corte bien definido (≥ 10 kPa) para la sospecha de fibrosis avanzada, aportando mayor precisión y objetividad, gracias a su sensibilidad y especificidad elevados.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, la aplicación de los criterios París II no mostró diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, al analizar parámetros específicos se observó una mayor tasa de normalización de la fosfatasa alcalina (FA) en los pacientes con CBP/MASLD en comparación con CBP aislada (50% vs. 36,5%; $p = 0,041$). Este hallazgo concuerda con lo descrito por Minuk et al. (2018), quienes también reportaron valores más bajos de FA y GGT en pacientes con CBP y MASLD concomitante. Además, no se observaron cambios relevantes del score FIB-4 comparando el valor al diagnóstico y al momento de inclusión en el estudio de forma similar a Minuk et al. (2018), lo que refuerza la utilidad de la elastografía como herramienta más sensible para detectar progresión.

El resultado más destacado es que, mediante elastografía, se evidenció que los pacientes con CBP/MASLD desarrollan fibrosis con mayor frecuencia y de forma más temprana que los pacientes con CBP aislada. La coexistencia de MASLD se asoció con un incremento de aproximadamente 3,5 veces en el riesgo de presentar fibrosis significativa, lo que representa un hallazgo robusto y de gran impacto. Es importante resaltar que este mayor riesgo se observó incluso en pacientes que habían alcanzado respuesta bioquímica, lo que demuestra que no debemos olvidar el riesgo de progresión a fibrosis, sobre todo de los pacientes con MASLD concomitante a pesar de una respuesta adecuada al tratamiento.

La relevancia clínica de estos hallazgos plantea dos cuestiones. En primer lugar, sitúan a la elastografía como una herramienta esencial no solo para el diagnóstico, sino también para la estratificación pronóstica en la CBP. En segundo lugar, ponen de manifiesto que MASLD puede actuar como un acelerador de la fibrogénesis en CBP, más allá de la respuesta bioquímica, lo que justifica la necesidad de un abordaje más intensivo y multidisciplinar en estos pacientes, en los que quizás, la intervención sobre el estilo de vida sea un factor pronóstico clave.

Nuestros resultados se alinean con estudios previos, como el de Hernández-Pérez et al., que ya señalaban el papel sinérgico de los factores metabólicos en la progresión de hepatopatías crónicas, aunque en su caso de forma indirecta a través de Scores. Sin embargo, el presente trabajo aporta un valor añadido al mostrar, con análisis longitudinal, que en el contexto de CBP/MASLD este riesgo no solo es mayor, sino que además se manifiesta antes.

En las curvas de supervivencia se observó una mayor mortalidad por cualquier causa en el grupo CBP sin embargo, tras ajustar por variables confusoras, la significación estadística se

perdió, probablemente porque el ajuste incluyó comorbilidades de alto impacto en la supervivencia —como tabaquismo, consumo de alcohol, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2—, más frecuentes en los pacientes con MASLD y asociadas a una mayor mortalidad cardiovascular.

Aunque no se detectaron diferencias significativas en mortalidad ni en la necesidad de trasplante hepático, es posible que estas variables requieran un mayor tiempo o una muestra más amplia para poder evidenciarse. No obstante, la diferencia clara en la progresión de la fibrosis anticipa un pronóstico menos favorable en el grupo CBP/MASLD si no se implementan medidas específicas de seguimiento y tratamiento.

En conjunto, nuestros resultados identifican a los pacientes con CBP y MASLD como un subgrupo de alto riesgo para el desarrollo de fibrosis significativa. La incorporación sistemática de la elastografía hepática al seguimiento clínico de estos pacientes puede transformar la forma en que estratificamos el riesgo, permitiendo una monitorización más precisa y la implementación de intervenciones tempranas y dirigidas.

Limitaciones y fortalezas

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo, con el sesgo inherente a este tipo de diseño, lo que puede condicionar la recogida de datos y la interpretación de algunos desenlaces. Además, aunque la muestra es amplia y representativa, puede no ser suficiente para detectar diferencias en eventos poco frecuentes como la mortalidad o la necesidad de trasplante hepático.

Otra limitación relevante es la posibilidad de infradiagnóstico de MASLD en fases iniciales. Algunos pacientes con CBP y fibrosis avanzada en el momento basal podrían haber presentado MASLD concomitante sin ser detectado, puesto que la esteatosis disminuye a medida que avanza la fibrosis. Del mismo modo, la precisión de la ecografía para identificar esteatosis leve es baja y operador dependiente. Asimismo, no se realizó la diferenciación entre esteatosis simple y esteatohepatitis, dado que esta distinción sólo es factible mediante biopsia hepática, una técnica no indicada de forma rutinaria en este contexto.

Pese a estas limitaciones, el trabajo presenta importantes fortalezas. Se trata del primer estudio que sugiere no sólo un mayor riesgo de fibrosis en pacientes con CBP y MASLD, sino también una progresión más temprana y un incremento aproximado de 3,5 veces en dicho riesgo en comparación con CBP aislada. Este hallazgo aporta un valor añadido al conocimiento actual y señala la elastografía como una herramienta de gran utilidad en la estratificación pronóstica.

Otro aspecto destacable es el carácter multicéntrico del estudio, que incluyó pacientes de todos los centros sanitarios de Aragón, lo que otorga representatividad a la muestra. No obstante, para confirmar la validez externa de estos resultados sería necesario reproducir el análisis en otras regiones y con cohortes más amplias.

Finalmente, cabe subrayar la originalidad del estudio, dado que existe escasa evidencia sobre el impacto de la MASLD en la evolución de la CBP. Nuestros resultados no confirmaron de manera definitiva, pero sí sugieren una asociación clínicamente relevante, abriendo la puerta a nuevas líneas de investigación orientadas a optimizar el manejo y el seguimiento de este subgrupo de pacientes.

Conclusiones

- La prevalencia de MASLD en la cohorte de CBP de Aragón es considerable, equiparable a la de la población general, configurando un fenotipo clínico específico.
- La respuesta bioquímica al AUDC según París II no difirió significativamente entre grupos.
- La indicación de terapia de segunda línea y las puntuaciones pronósticas UK-PBC no mostraron variaciones relevantes según la presencia de MASLD.
- La asociación CBP+MASLD se vinculó a una mayor y más temprana aparición de fibrosis avanzada (HR≈3.5), identificada mediante elastografía.
- A pesar de un perfil cardiometabólico más adverso en CBP+MASLD, no se objetivaron diferencias en eventos cardiovasculares ni cerebrovasculares en el momento de la inclusión en el estudio.
- Estos hallazgos sugieren que la coexistencia de MASLD constituye un factor determinante en la progresión hepática de la CBP, lo que justifica un seguimiento estrecho basado en elastografía y control metabólico intensivo.

Bibliografía

1. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzoni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 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.e7.
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. 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.
10. 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.
11. 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.
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, AkarcaUS, 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. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de seladelpar (Lyvdelzi®) en el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC solo o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC. Informe de Posicionamiento Terapéutico IPT-378/V1/07072025. Madrid: AEMPS; 2025 [citado 31 ago 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>
16. 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.
17. 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.
18. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Ahuja W, Spanuchartl, 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.
19. 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* [Internet]. 2010;298:764–73. Disponible en: <http://www.ajpgi.org>
20. 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.
21. 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.
22. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–1835.
23. Tacke F, Dufour JF, Hallsworth K, Polanco-Briceno S, Romero-Gomez M, Anstee QM, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492–542.
24. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(4):861–876.

25. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *N Engl J Med.* 2025;393(7):683-98.
26. 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.
27. Jung J, Loomba RR, Imajo K, Madamba E, Gandhi S, Bettencourt R, et al. MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Gut.* 2021;70:1946–53.

Anexos

Anexo I. Scores diseñados para evaluar la respuesta al tratamiento de la CBP

| Scores cualitativos | Tiempo (meses) | Definición de fallo al tratamiento |
|----------------------------|-----------------------|---|
| Rochester | 6 | FA \geq x2UI o Mayo score \geq 4.5 |
| Barcelona | 12 | Descenso FA \leq 40% y FA \geq 1UI |
| Paris I | 12 | FA \geq x3UI o AST \geq x2UI o bilirrubina $>$ 1mg |
| Rotterdam | 12 | Bilirrubina \geq x1 UI y/o albúmina $<$ x1 UI |
| Toronto | 24 | FA \geq 1.67UI |
| Paris II | 12 | FA \geq 1.5UI o AST \geq 1.5UI o bilirrubina $>$ 1 |
| Scores cualitativos | Tiempo (meses) | Parámetros necesarios |
| UK-PBC | 12 | Bilirrubina, FA, AST, Albúmina y plaquetas basales |
| GLOBE | 12 | Bilirrubina, FA, albúmina, plaquetas basales y edad de inicio |

Anexo 2. Resumen de estudios publicados sobre riesgo CV en pacientes con CBP.

| Estudio | Diseño | Población | Resultados |
|--|--|--|--|
| Jones D, 2010 (19) | Transversal | 30 CBP, 16 controles | Función miocárdica basal alterada en pacientes con CBP |
| Doicheva I, 2011 (20) | Prospectivo | 180 CBP y 151 controles (infección por VHC) | No hay diferencias en las comorbilidades metabólicas. Los pacientes asintomáticos no tenían mayor riesgo CV comparados con controles, pero aquellos con fatiga sí. |
| P. Ungprasert, 2015 (18) | 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 (16). | 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. |
| Loaeza-Del Castillo AM, 2019 (21) | Prospectivo (10 años). | 54 CBP, 106 controles | Peor perfil de lipoproteínas (CBP), sin aumento de riesgo CV. |

CBP: colangitis biliar primaria, CV: cardiovascular.

Anexo 3. Dictamen favorable del Comité de ética de investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA)



CEIC Aragón (CEICA)

Dictamen Favorable

C.I. PI25/074

18 de junio de 2025

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIm Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 18/06/2025, Acta Nº 12/2025 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: Colangitis biliar primaria y riesgo cardiovascular

Investigadora Principal: María Escuín Sanmartín, HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: VERSIÓN 4 23/06/2025

Versión documento de información y consentimiento: VERSIÓN 4 23/06/2025 (pacientes y controles)

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007 de investigación biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

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

4º. El presente dictamen favorable sólo tendrá **validez hasta la fecha declarada de final del estudio (septiembre de 2026)**, la modificación de esta fecha o cualquier otra modificación sustancial de las condiciones y/o metodología respecto de la versión arriba referenciada del protocolo o del documento de información debe presentarse de nuevo a evaluación por el comité.

Lo que firmo en Zaragoza, a fecha de firma electrónica

GONZALEZ
HINJOS MARIA - MARIA - DNI 03857456B
DNI 03857456B
Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
Fecha: 2025.06.26
08:55:51 +02'00'
María González Hinjos