



## Curso clínico y supervivencia de pacientes cubanos con colangitis biliar primaria. Instituto de Gastroenterología, 2003-2020

Clinical course and response to treatment of Cuban patients with primary biliary cholangitis. Institute of Gastroenterology, 2003-2020

Deyanira La Rosa Hernández<sup>1,2\*</sup> , Freddy José Jiménez Peña<sup>1,2</sup> , Marlén Ivón Castellanos Fernández<sup>1,2</sup> ,  
Mirtha Infante Velázquez<sup>1,2</sup> , Zaily Dorta Guridi<sup>1,2</sup> , Yusimik Román Martínez<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [deyani@infomed.sld.cu](mailto:deyani@infomed.sld.cu)

### Cómo citar este artículo

La Rosa Hernández D, Jiménez Peña FJ, Castellanos Fernández MI, Infante Velázquez M, Dorta Guridi Z, Román Martínez Y. Curso clínico y supervivencia de pacientes cubanos con colangitis biliar primaria. Instituto de Gastroenterología, 2003-2020. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado ]; 21(5):e4685. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4685>

Recibido: 2 de febrero del año 2022

Aprobado: 8 de octubre del año 2022

### RESUMEN

**Introducción:** La colangitis biliar primaria es una enfermedad hepática colestásica. La historia natural y el pronóstico de esta enfermedad ha sido difícil de caracterizar. En el área de Latinoamérica y el Caribe son muy escasos los trabajos que investigan el tema.

**Objetivo:** Describir las características clínicas, evolutivas, y supervivencia en pacientes con colangitis biliar primaria.

**Material y Método:** Estudio descriptivo, longitudinal y ambispectivo de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de CBP, atendidos en el Instituto de Gastroenterología entre septiembre de 2003 y enero de 2020; se evaluaron variables demográficas, clínicas, bioquímicas e histológicas a partir de los registros de historias clínicas. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

**Resultados:** Se incluyeron 45 pacientes, la mayoría del sexo femenino (95 %) y con forma de presentación sintomática (55,6 %). El 71,1 % de los pacientes presentó alguna complicación, siendo la cirrosis la más frecuente, en 28,8 % de los cirróticos hubo complicaciones secundarias a la lesión hepática predominando la ascitis, seguido del sangrado digestivo variceal, la encefalopatía, el carcinoma hepatocelular (CHC) y las infecciones bacterianas asociadas a la cirrosis. La supervivencia acumulativa superó 95 % a los cinco años.

**Conclusiones:** La supervivencia de los pacientes con CBP fue elevada en el tiempo a pesar del elevado índice de complicaciones.

### Palabras Claves:

Colangitis biliar primaria, cirrosis, supervivencia, índice de complicaciones, presentación sintomática.

### ABSTRACT

**Introduction:** Primary biliary cholangitis (PBC) is a cholestatic liver disease. The natural history and prognosis of PBC has been difficult to characterize. In Latin America and the Caribbean, there are very few research works on the subject.

**Objective:** To describe the clinical and developmental characteristics and survival of patients with PBC.

**Material and Methods:** Descriptive, longitudinal and ambispective study of patients older than 18 years with a diagnosis of PBC, treated at the Institute of Gastroenterology between September 2003 and January 2020. Demographic, clinical, biochemical and histological variables were evaluated from the data of medical records. For data processing, the statistical package SPSS version 21,0 was used.

**Results:** A total of 45 patients were included, most of them female (95 %) and with symptomatic presentation (55,6 %). In addition, 71,1 % of the patients presented some complications, cirrhosis being the most frequent; in 28,8 % of the cirrhotic patients, there were complications secondary to liver injury, predominantly ascites, followed by variceal digestive bleeding, encephalopathy, hepatocellular carcinoma (HCC), and bacterial infections associated with cirrhosis. Cumulative survival exceeded 95 % at five years.

**Conclusions:** The survival of patients with PBC was high over time despite the high rate of complications.

### Keywords:

primary biliary cholangitis, cirrhosis, survival, rate of complications, symptomatic presentation.



## INTRODUCCIÓN

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática colestásica, progresiva, crónica, de etiología autoinmune, conocida antiguamente como cirrosis biliar primaria. Caracterizada por la inflamación y destrucción progresiva de los pequeños ductos biliares intrahepáticos, que puede progresar hasta la cirrosis hepática.<sup>(1)</sup>

La CBP tiene una incidencia global anual de 0,7 a 49 casos por millón de habitantes, con una incidencia en aumento, probablemente debido al diagnóstico temprano y al aumento de la supervivencia. La prevalencia es de 6,7 a 402 casos por millón, presentándose en los Estados Unidos y el norte de Europa las mayores tasas. Es más frecuente en mujeres con un promedio de 10 mujeres diagnosticadas por cada hombre. Extremadamente rara en la juventud, con una edad promedio al diagnóstico de 52 años.<sup>(2,3,4)</sup> Las formas clínicas se presentan de modo similar para ambos sexos, pero exhibe diferencias en cuanto a la edad diagnosticada, ya que entre menor edad de diagnóstico, hay menos respuesta al tratamiento. Afecta a personas de todas las razas; sin embargo, existen diferencias, los caucásicos son con mayor frecuencia afectados, pero en los no caucásicos la presentación de la enfermedad es más dinámica, con signos y síntomas de mayor severidad.<sup>(1,4,5)</sup> En el área de Latinoamérica y el Caribe son muy escasos los trabajos que investigan el tema.<sup>(6,7,8)</sup>

La historia natural y el pronóstico de la CBP ha sido difícil de caracterizar. Se han reconocido cuatro fases clínicas de evolución natural de la CBP, con progresión variable entre ellas y con posibilidad de escapar a una de las etapas: la fase preclínica o silente, asintomática, sintomática y falla hepática.<sup>(4,9,10)</sup>

Además se conoce que esta enfermedad puede acompañarse con las características clínicas de una hepatitis autoinmune (HAI). A este espectro de la enfermedad se la llama Síndrome de Superposición HAI-CBP.<sup>(1)</sup>

Existe un vacío de conocimiento acerca de las características clínicas, evolutivas y de supervivencia de la CBP en el contexto nacional. La presente investigación puede considerarse una experiencia cubana que intenta caracterizar a los pacientes con CBP desde un centro de atención terciaria especializado en el estudio de las enfermedades hepáticas.

El **objetivo** del presente estudio es describir las características clínicas, evolutivas y la supervivencia en pacientes con colangitis biliar primaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, longitudinal y ambispectivo, para describir el curso clínico de la enfermedad en pacientes con CBP atendidos en el período comprendido entre septiembre de 2003 y enero de 2020, en la consulta de enfermedad hepática autoinmune del Instituto de Gastroenterología.

El universo de estudio correspondió a todos los pacientes adultos con diagnóstico de CBP. Los criterios diagnósticos utilizados en la investigación se basaron en las recomendaciones de las Guías prácticas para diagnóstico y tratamiento de pacientes con CBP de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado 2017.<sup>(1)</sup> Se consideró un paciente con diagnóstico de la enfermedad, si presentó al menos uno de los siguientes criterios:

- Paciente con colestasis crónica, sin presencia de una enfermedad sistémica, que posea elevación persistente de fosfatasa alcalina (FAL) y los títulos de anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos.
- Pacientes con biopsia hepática positiva de los hallazgos histológicos clásicos de la enfermedad.

Además, se utilizaron los criterios de Chazouilleres o de París<sup>(11)</sup> para el diagnóstico de superposición de colangitis biliar primaria-Hepatitis autoinmune (HAI-CBP) que se establece al menos con 2 de 3:

Para CBP:

1. FAL  $\geq$  2 veces el límite superior normal o gammaglutamiltransferasa (GGT)  $\geq$  5 veces el límite superior normal.
2. AMA  $\geq$  1:40.
3. Biopsia hepática con lesión florida del conducto biliar (degeneración del epitelio ductal biliar con obliteración ductal focal y formación de granulomas).

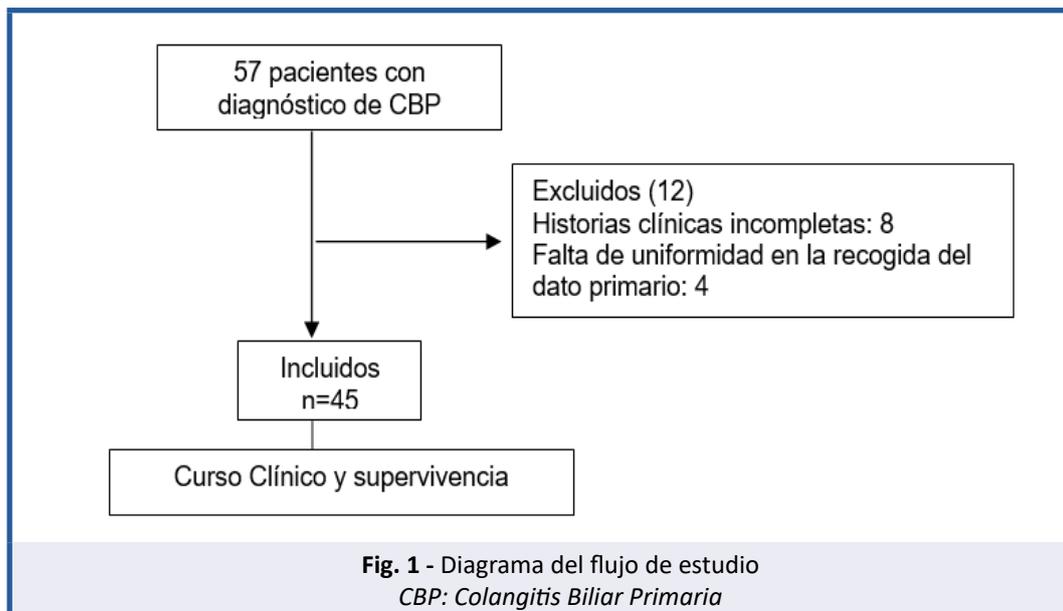
Para HAI:

1. Alaninaminotransferasa (ALT)  $\geq$  5 veces el límite superior normal.
2. Inmunoglobulina G (IgG)  $\geq$  2 veces el límite normal o anticuerpos anti músculo liso (ASMA) positivos.
3. Biopsia hepática con necrosis linfocítica periseptal o periportal.

En total 57 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CBP fueron elegibles, de ellos 12 fueron excluidos por registros clínicos, bioquímicos e histológicos incompletos y falta de uniformidad en la recogida del dato primario, la población objeto de estudio quedó conformada por 45 pacientes. (Figura 1).

Los datos primarios recogidos en las historias clínicas se llevaron a un cuestionario o ficha de recolección de datos, que evaluó datos anónimos sobre características demográficas, presentación clínica, hallazgos bioquímicos e histológicos. La evaluación del seguimiento se exploró hasta enero 2021. El mínimo de extensión del seguimiento fue de 12 meses.

Las variables del estudio fueron: edad, sexo, hábitos personales, antecedentes patológicos personales, historia familiar de enfermedad autoinmune, enfermedades autoinmunes asociadas, historia reproductiva, modo de presentación de la enfermedad, autoanticuerpos, estadio histológico, complicaciones y supervivencia.



En el caso de las complicaciones se tuvieron en cuenta los eventos clínicos que sobrevinieron en el curso de la enfermedad agrupándose de acuerdo con su causa: hepática y extrahepática y la supervivencia se estimó de acuerdo con la condición final del sujeto, evaluado en meses desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de la última consulta realizada en el período a evaluar, fueron incluidas todas las causas de muerte secundarias a complicaciones o alteraciones derivadas de la enfermedad hepática autoinmune.

Para el procesamiento de las diferentes variables, se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21,0. El análisis descriptivo de los datos para las variables cuantitativas se realizó mediante el cálculo de la media y la desviación estándar (DE), para las cualitativas se utilizaron números absolutos y porcentajes. El inicio del seguimiento comenzó con el momento de entrada o captación del paciente en el estudio, la escala de tiempo fue definida en meses y el evento o suceso como la aparición de la primera complicación o fallecimiento del paciente por cualquier causa (hepática o extrahepática). Los pacientes perdidos por el seguimiento fueron censurados en la última fecha en que se sabía que estaban vivos. La probabilidad acumulada de supervivencia se analizó mediante el método estándar Kaplan-Meier (incluyendo intervalos de confianza de 95 %). Los resultados obtenidos se agruparon y se presentaron en tablas y figuras donde se resumió la información.

Antes de ser incluidos en el estudio se le solicitó a cada persona su consentimiento informado verbalmente y por escrito. Se explicaron los objetivos del estudio y la importancia de su participación. Todos los datos de los pacientes fueron anónimos. Se respetaron los principios de la Declaración de Helsinki para seres humanos. El Comité de Ética de las Investigaciones del Instituto de Gastroenterología aprobó la ejecución de la investigación. Todos los datos se mantuvieron en estricta confiabilidad y guardados en un sitio seguro sin acceso a personal ajeno a la investigación. El manuscrito final se adhirió a las recomendaciones STROBE para el reporte de estudios observacionales.

## RESULTADOS

La Tabla 1 refleja las características generales de los 45 pacientes de este estudio. El sexo predominante fue el femenino 95 %, con una edad mediana de 54 años, aunque se presentaron casos en edades extremas, entre 18 años y 76 años, 15,6 % fueron mayores de 65 años. Cerca de 50 % de los pacientes se siguieron por más 5 años.

No existieron antecedentes de consumo de alcohol, aunque sí de tabaquismo; no obstante, en el momento del diagnóstico ya 100 % de las pacientes eran exfumadoras. El antecedente de consumo de medicamentos hepatotóxicos fue bajo, donde se destaca el uso de la amoxicilina, clordiazepóxido, dipirona, levotiroxina y paracetamol. Todas las pacientes que presentaron antecedentes de uso de productos cosméticos, hicieron referencia al esmalte de uñas, con una frecuencia de uso aproximado de una vez a la semana, así también se destacó el uso de tintes de cabello y otros productos de belleza.

En el historial reproductivo, 64,4 % fueron nulíparas al momento del diagnóstico, la terapia sustitutiva hormonal más usada fue el etinilestradiol y el progestágeno.

El antecedente quirúrgico más frecuente fue la colecistectomía en nueve pacientes (20 %), mientras que la amigdalectomía solo se presentó en dos casos (4,4 %). Dentro de los antecedentes de infecciones, la más referida fue de las vías urinarias en nueve pacientes (20 %), seguidas por dos casos (4,4 %) de infección vaginal y dos casos (4,4 %) de Herpes Zóster.

Con respecto a la historia familiar de enfermedad autoinmune, la artritis reumatoidea fue la más frecuente, reportada por cuatro pacientes (8,9 %), seguida de las enfermedades tiroideas y *Diabetes Mellitus* tipo I, referida por tres pacientes cada una (6,7 %) y, por último, el lupus eritematoso sistémico en un caso (2,2 %).

Las enfermedades autoinmunes asociadas más frecuentes fueron el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoidea y el hipertiroidismo, referidas por dos pacientes (4,4 %), cada una de ellas, mientras que la polimiositis, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica autoinmune, Síndrome de Sjogren y esclerosis múltiple fueron observadas, cada una de ellas, en un paciente (2,2 %).

<b>Tabla 1 - Características generales de los pacientes con CBP</b>		
Variables	No.	%
<b>Sexo</b>		
Femenino	43	95,6
Masculino	2	4,4
<b>Edad (Media/DS)= (53,2/12,1)</b>		
≤65 años	38	84,4
>65 años	7	15,6
<b>Hábitos personales</b>		
Fumadores	6	13,3
Medicamentos hepatotóxicos	5	11,1
Uso de productos cosméticos	15	33,3
<b>Historia reproductiva</b>		
Gestaciones anteriores	10	22,2
Uso ACO	3	6,7
<b>Antecedentes personales</b>		
Intervenciones quirúrgicas	11	24,4
Infecciones	13	28,9
Historia familiar de enfermedad autoinmune	11	24,4
Enfermedades autoinmunes asociadas	12	26,7

ACO: anticonceptivos orales

En la Tabla 2, se muestran las características clínicas, inmunológicas e histológicas de los pacientes en estudio.

El modo de presentación sintomática fue la forma más frecuente para 55,6 %, la fatiga y el prurito se presentaron en todos los pacientes sintomáticos, mientras que la ictericia se presentó en seis casos (24 %). Diez pacientes (22,2 %), fueron diagnosticados asintomáticos solo con una alteración de las pruebas hepáticas.

Las manifestaciones extrahepáticas se presentaron en más de 50 % de los pacientes, predominó la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en 56,4 %, a expensa de la HDL (del inglés *High Density Lipoprotein*). No se identificaron antecedentes de osteoporosis, osteomalacia, fracturas óseas o enfermedad maligna al momento del diagnóstico.

Se realizaron estudios serológicos de autoanticuerpos a 39 pacientes que representa 86,6 % de la población estudiada, la falta de disponibilidad de los reactivos impidió analizar 100 % de los casos. Se registró positividad para anticuerpos antimitocondriales en 74,3 % y para anticuerpos antinucleares en 30,7 % de los pacientes, 17,9 % de los pacientes tuvo coexpresión de ambos autoanticuerpos. El 12,8 % de los pacientes fueron negativos para ambos autoanticuerpos.

No fueron reportados estudios histológicos en 9 pacientes: cuatro de ellos (8,8 %) debutaron con cirrosis y presentaron alteraciones no corregibles de la coagulación, otros cuatro casos (8,8 %) se negaron a su realización y un paciente (2,2 %) debutó como una insuficiencia hepática aguda. Se le practicó biopsia hepática a 80 % de los pacientes donde se evidenció predominio de estadios precoces del sistema de Ludwig y Scheuer para 64,4 %. El 15,6 % de los pacientes tenían un diagnóstico histológico avanzado. La biopsia confirmó 12 pacientes (26,6 %) con Síndrome de Superposición con elementos predominantemente de CBP, con datos típicos adicionales de HAI como la inflamación periportal.

<b>Tabla 2 - Características clínicas, inmunológicas e histológicas</b>		
Indicadores	No.	%
<b>Modo de presentación</b>		
Asintomático	10	22,2
Sintomática	25	55,6
Cirrosis hepática	10	22,2
Manifestaciones extrahepáticas	26	57,8
Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia	22	56,4
Xantelasmas y Xantomias	4	15,4
Autoanticuerpos	39	86,6
AMA-M2 +/-ANA-	22	56,4
AMA-M2 +/- ANA+	7	17,9
ANA +/-AMA-	5	12,8
Estadio histológico	36	80,0
Estadio precoz	29	64,4
Estadio avanzado	7	15,6
Superposición HAI-CBP	12	26,6

AMA: anticuerpos antimitocondriales, ANA: anticuerpos antinucleares

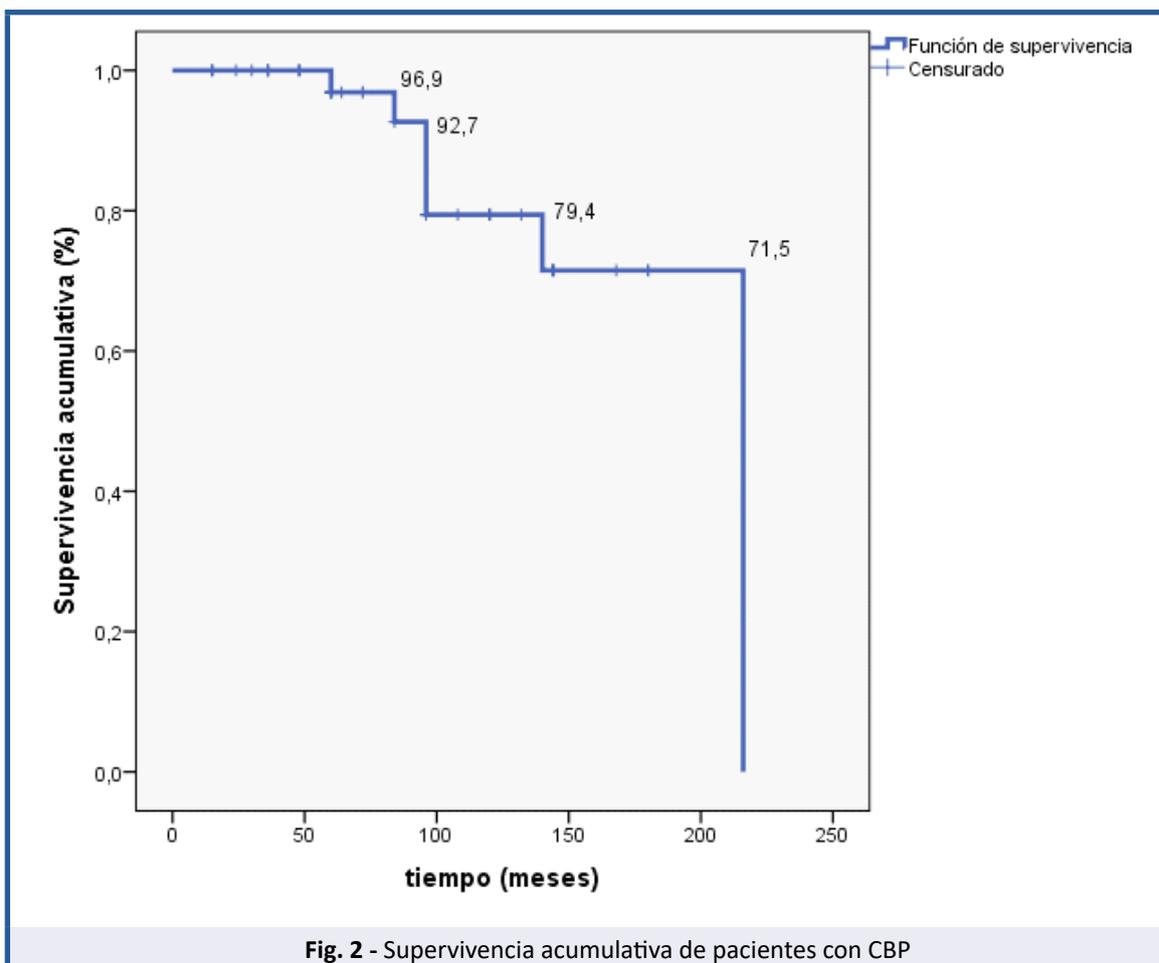
La Tabla 3 resume las características evolutivas en cuanto a complicaciones y mortalidad de los pacientes del estudio.

Durante el período de seguimiento, 22 pacientes (56,4 %) evolucionaron a la cirrosis hepática en una mediana de 12 (0-180) meses. De los 10 pacientes que tenían cirrosis al momento del diagnóstico, tres de ellos ya estaban complicados con alguna descompensación de la enfermedad.

En el desarrollo de complicaciones de la cirrosis predominó la ascitis, seguido del sangrado digestivo variceal. La mortalidad global del estudio fue de 15,6 %. Las infecciones bacterianas respiratorias fueron la causa del fallecimiento en cuatro pacientes, el sangrado digestivo variceal lo fue en dos pacientes y un caso falleció por dengue grave.

<b>Tabla 3 - Distribución de pacientes con CBP según complicaciones y mortalidad</b>		
Variables	No.	%
<b>Complicaciones hepáticas</b>		
Cirrosis	32	71,1
Cirrosis compensada	17	37,7
Cirrosis descompensada	15	31,1
Ascitis	5	11,1
Sangrado digestivo variceal	4	8,9
Encefalopatía hepática	2	4,4
Carcinoma Hepatocelular	2	4,4
Infecciones asociadas	2	4,4
<b>Complicaciones No hepáticas</b>		
Enfermedad ósea metabólica	2	4,4
Fallecidos	7	15,6

En la Figura 2, se muestra la supervivencia en el período de seguimiento de los pacientes, se evidenció una disminución de la misma a medida que transcurría el tiempo; no obstante, supera 95 % a los cinco años, pero desciende a menos de 80 % a los 96 meses.



Meses	60	84	96	140	216
Número de eventos acumulados	1	2	5	6	7
Proporción acumulada de sobrevivientes %	96,9	92,7	79,4	71,5	71,5

### DISCUSIÓN

La población objeto de estudio de esta investigación se caracterizó por pertenecer al sexo femenino, con un amplio rango de edad, siendo la quinta década de la vida la mediana de su distribución. El predominio de las formas de presentación sintomáticas y los estadios histológicos precoces constituyeron las características más notables al diagnóstico. Un periodo de seguimiento extenso acompañó a la mayoría de los pacientes, destacándose la cirrosis hepática como la complicación más común. La supervivencia disminuyó en la medida que transcurrió el tiempo de seguimiento.

Tal como lo reportado por otros autores, la CBP fue más común en el sexo femenino, estudios similares realizados en Holanda y Reino Unido, plantean mayor frecuencia de este padecimiento en las mujeres con un promedio de 10 por cada hombre.<sup>(12)</sup> De igual manera, sucedió con el grupo de edad más frecuente, el quinto decenio de la vida. Similar comportamiento fue encontrado por Beatrice y colaboradores en un gran estudio de la vida real en Alemania, con un total de 480 pacientes donde 89 % fueron mujeres con una edad media de 57 años.<sup>(13)</sup> Un estudio extenso en Norteamérica y Europa con 4 355 pacientes reportó que la edad media era 54,7 ± 11,7 años donde 90 % eran mujeres y se identificó que de 199 casos menores de 35 años solamente 7,5 % fueron hombres.<sup>(14)</sup> El predominio del sexo femenino en esta y otras patologías autoinmunes parece estar asociado al aumento de alteraciones en los cromosomas sexuales, incluidas mutaciones y alteraciones epigenéticas del cromosoma X.<sup>(7)</sup> Otro aspecto a considerar es el vínculo entre las hormonas femeninas y la respuesta inmune, comparativamente con los hombres, las mujeres tienen mayores concentraciones de linfocitos T CD4 y niveles incrementados de citoquinas Th1, en respuesta a estímulos inducidos por los estrógenos, estas subpoblaciones linfoides ejercen notable influencia en la patogenia de la CBP.<sup>(15,16)</sup>

Diversos factores de riesgo se han relacionado con la aparición de la CBP, en el estudio realizado por Prince, la presencia de antecedente familiar de la enfermedad fue el principal factor, seguido de la asociación de otras patologías autoinmunes, el tabaquismo y las infecciones urinarias a repetición.<sup>(17)</sup> En la presente investigación destacan las infecciones urinarias, la literatura enfatiza que los antígenos expresados por microorganismos como: *la Escherichia coli*, *Mycobacterium gordonae* y *Novosphingobium aromaticivorans* tienen reactividad cruzada con el complejo

piruvato deshidrogenasa E2, a pesar de que este complejo se encuentra en la membrana mitocondrial interna de todas las células nucleadas, el daño específico a las células epiteliales de los pequeños ductos biliares, es uno de los retos para definir la etiopatogenia de esta enfermedad.<sup>(12,16)</sup> Esta relación ha sido demostrada previamente en un estudio epidemiológico que identificó la presencia de infección urinaria en 48 % de las pacientes con CBP en comparación con 31 % en los controles.<sup>(5)</sup>

Según Llorente y colaboradores, el Síndrome de Sjögren es la patología más frecuente, hasta en 70 %, seguido de la enfermedad tiroidea, la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica.<sup>(18)</sup> Aunque no se identificó al Síndrome de Sjögren como la enfermedad autoinmune más frecuente, el resto de las patologías fueron concordantes.

Tal como lo reportado por otros autores, las formas de presentación sintomática son las más frecuentes y así se manifiestan en la presente investigación, con predominio de la fatiga y el prurito. Kaps y colaboradores<sup>(19)</sup> realizaron un estudio en 140 pacientes, 60 % de los diagnósticos histológicos se correspondieron con estadios tempranos de la enfermedad. Hay que destacar que el diagnóstico en etapa asintomática va en aumento, esto se explica, por la mayor realización de pruebas rutinarias, a la utilización y disponibilidad de pruebas serológicas específicas.<sup>(7,18,19)</sup>

Según lo referenciado por Crosignani y colaboradores<sup>(20)</sup> en su revisión, las complicaciones extrahepáticas son frecuentes, la hiperlipidemia se presenta en 85 % de los casos, con marcada elevación de las lipoproteínas de alta densidad y en casos severos pueden presentarse los xantomas y xantelasmas, los hallazgos de esta investigación coinciden con estos resultados.<sup>(20)</sup>

Estudios previos documentan que la presencia de AMA se constata en al menos 90 % de los pacientes, asociándose en 50 % de los casos con ANA positivo.<sup>(21)</sup> La positividad reportada en este estudio fue más baja, estas diferencias pueden estar centradas en los métodos de detección empleados, los AMA son una familia de enzimas localizadas en la membrana interna de las mitocondrias con múltiples subtipos, cuatro de ellos se han asociado a esta patología 2,4,8 y 9.<sup>(5,18,21)</sup> El subtipo M2 es el más específico. Los estuches comerciales tipo ELISA para la detección de estos anticuerpos gozan de una elevada especificidad, la mayoría se centran solo en el subtipo M2 tal es el caso de los utilizados en la presente investigación y queda excluido el resto de los subtipos; pudiera ser esto una razón explicativa a los resultados encontrados. El uso de inmunosupresores en altas concentraciones previo a la toma de muestra o la presencia de inmunodeficiencias humorales de anticuerpos pueden ser causas que impidan la detección de AMA, condiciones estas no exploradas en la población evaluada. Por lo que serían argumentos apropiados a tener en cuenta en investigaciones futuras. Por otra parte, la literatura reciente ha reportado un incremento de pacientes con CBP AMA negativo.<sup>(12,22)</sup> Estudios previos sustentan que la positividad exclusiva para antinucleares es cercana a 5 %, <sup>(7,22)</sup> en la serie de casos evaluada tuvo un comportamiento discretamente superior a 10 %, para una adecuada evaluación de esta diferencia, tenemos que tener en cuenta la técnica diagnóstica utilizada ya que está documentado que en el caso de estudios de inmunofluorescencia se pueden registrar antinucleares positivos entre 5 y 15 %.<sup>(23)</sup> En esta investigación la mayoría de los casos fueron realizados mediante métodos inmunoenzimáticos de alta sensibilidad y especificidad, lo que pudiera explicar el incremento porcentual.

La ausencia de AMA en pacientes con sospecha clínicas de CBP obliga al estudio histológico para diferenciar otras patologías colestásicas, además que permite determinar el estadio de la enfermedad, y más recientemente se está validando para estratificar el riesgo y respuesta al AUDC, mediante la reacción ductal y la relación canal/portal con la utilización de inmunohistoquímica.<sup>(24)</sup> En la serie analizada, los estudios histológicos fueron coincidentes con los criterios diagnósticos de CBP.<sup>(1)</sup> Además permitió la confirmación de los casos de superposición, que se reportó algo más elevado que la literatura más antigua, ya que con el paso de los años se han incrementado los casos reportados.<sup>(6,25)</sup> Se considera que como ambas enfermedades comparten factores genéticos, va a existir una predisposición a la convergencia de ambas patologías, con un comportamiento más agresivo y de peor pronóstico.<sup>(5,25)</sup>

De acuerdo con el sistema histológico diseñado por Ludwig y Scheuer, la mayoría de los pacientes se encontraban en estadio precoz. En China, se realizó un estudio con 135 pacientes, donde en 76,9 % de los biopsiados se reportó como estadio precoz.<sup>(26)</sup> Queda pendiente evaluar, tal como lo realizado por otros autores, la asociación entre la progresión histológica con el comportamiento clínico y bioquímico de la enfermedad.

Son frecuentes las complicaciones asociadas con la CBP, al ser una enfermedad crónica y progresiva. Estudios recientes consideran las complicaciones hepáticas de gran impacto en la morbimortalidad de la enfermedad.<sup>(12,14,27,28)</sup>

La supervivencia acumulada de los pacientes que participaron en la investigación tuvo un comportamiento similar a reportes internacionales, que consideran que en los últimos tiempos ha existido un incremento tras el uso del AUDC.<sup>(3,12,14,22,27,28)</sup>

Como limitaciones del estudio queremos declarar que el índice de reclutamiento de individuos aptos para la investigación pudo no ser suficiente para la generalización de los resultados a la población cubana con CBP, ya que una proporción de los pacientes fueron excluidos a consecuencia de historias clínicas incompletas y falta de uniformidad en la recogida del dato primario, pero debe tenerse en cuenta que constituye la mayor serie de casos estudiados desde un centro de atención terciaria que incluye a pacientes de todo el país.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de la colangitis biliar primaria se realizó en su gran mayoría en mujeres, en la quinta década de la vida con estadio precoz de la enfermedad y forma sintomática de presentación. Se evidenció una elevada frecuencia de complicaciones predominantemente hepáticas; sin embargo, la supervivencia acumulativa de los pacientes fue elevada en el tiempo.

## RECOMENDACIONES

Promover la realización de estudios multicéntricos con una metodología estándar que evalúen la incidencia de complicaciones y supervivencia de pacientes con CBP en nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* [Internet]. 2017 [Citado 17/12/2021];67(1):145-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427765>
2. Gazda J, Drazilova S, Janicko M, Grgurevic I, Filipec Kanizaj T, Koller T, et al. Prognostic Factors in Primary Biliary Cholangitis: A Retrospective Study of Joint Slovak and Croatian Cohort of 249 Patients. *J Pers Med* [Internet]. 2021 [Citado 17/12/2021];11(6):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34205918>
3. Floreani A, Mangini C. Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018 [Citado 17/12/2021];47:1-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28669591>
4. Cheung KS, Seto WK, Fung J, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology and Natural History of Primary Biliary Cholangitis in the Chinese: A Territory-Based Study in Hong Kong between 2000 and 2015. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2017 [Citado 17/12/2021];8(8):e116. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28858291>
5. Onofrio FQ, Hirschfield GM, Gulamhusein AF. A Practical Review of Primary Biliary Cholangitis for the Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 [Citado 17/12/2021];15(3):145-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31061656>
6. Fernández MIC, Hernández DR, Cabrera Eugenio DE, Palanca W, Guridi ZD, González Fabián L. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Liver Diseases in a Tertiary Referral Center in Cuba. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internet]. 2017 [Citado 17/01/21];85:8-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158853>
7. González Huevo MS, Delgado Ayala LY, Osorio Núñez AL, Meléndez Mercado C. Autoimmune associations in a Mexican cohort with primary biliary cholangitis. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2019 [Citado 17/12/2021]; 84(2):130-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017344>
8. Levy C, Naik J, Giordano C, Mandalia A, O'Brien C, Bhamidimarri KR, et al. Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxycholic acid than non-Hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 [Citado 17/01/2021]; 12(8):1398-405. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361417>
9. Carbone M, Nardi A, Flack S, Carpino G, Varvaropoulou N, Gavrila C, et al. Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Sep [Citado 17/12/2021];3(9):626-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017646>
10. Chapman RW. Cost effectiveness of using ursodeoxycholic acid to treat primary biliary cholangitis. *Br J Hosp Med* [Internet]. 2018 Aug [Citado 17/12/2021];79(8):460-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30070957>
11. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* [Internet]. 2011 Dec [Citado 17/12/2021]; 55(6):1361-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703194>
12. Gatselis NK, Goet JC, Zachou K, Lammers WJ, Janssen HLA, Hirschfield G, et al. Factors Associated With Progression and Outcomes of Early Stage Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Mar [Citado 17/12/2021];18(3):684-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31419573>
13. Wilde AB, Lieb C, Leicht E, Greverath LM, Steinhagen LM, Wald de Chamorro N, et al. Real-World Clinical Management of Patients with Primary Biliary Cholangitis-A Retrospective Multicenter Study from Germany. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [Citado 17/01/2021];10(5):[Aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33806503>
14. Cheung AC, Lammers WJ, Murillo Perez CF, Van Buuren HR, Gulamhusein A, Trivedi PJ, et al. Effects of Age and Sex of Response to Ursodeoxycholic Acid and Transplant-free Survival in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 [Citado 17/12/2021];17(10):2076-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616022>
15. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2009 [Citado 17/12/2021];50(1):291-308. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554543>
16. Cordell HJ, Han Y, Mells GF, Li Y, Hirschfield GM, Greene CS, et al. International genome-wide meta-analysis identifies new primary biliary cirrhosis risk loci and targetable pathogenic pathways. *Nat Commun* [Internet]. 2015 [Citado 17/12/2021];6:8019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394269>
17. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* [Internet]. 2004 [Citado 17/12/2021];53(6):865-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138215>
18. Llorente AM, Barraza Ortiz D, Ramos Aguilar G, Mejía Loza S. Colangitis biliar primaria. *Rev Hosp Juan Mex*. 2019;86(4):188-95.

19. Kaps L, Grambihler A, Yemane B, Nagel M, Labenz C, Ploch P, et al. Symptom Burden and Treatment Response in Patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC). *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 [Citado17/12/2021];65(10):3006-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31853781>
20. Crosignani A, Battezzati PM, Invernizzi P, Selmi C, Prina E, Podda M. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. *World journal of gastroenterology* [Internet]. 2008 Jun [Citado17/12/2021];14(21):3313-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528929>
21. Rodríguez Lugo DA, Coronado Tovar JJ, Solano Villamarin GA, Otero Regino W. Colangitis biliar primaria. Parte 2. Actualización: diagnóstico, enfermedades asociadas, tratamiento y pronóstico. *Revista de Gastroenterología del Perú* [Internet]. 2018 [Citado17/12/2021];38:64-71. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292018000100010&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100010&nrm=iso)
22. Yerragorla P, Shady A, Bergasa NV. Characterization of patients with primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis from a community hospital in East Harlem. *Arch Clin Gastroenterol*. 2020;6(1).
23. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 Feb [Citado17/12/2021];128(2):297-303. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685541>
24. Álvaro D, Carpino G, Craxi A, Floreani A, Moschetta A, Invernizzi P. Primary biliary cholangitis management: controversies, perspectives and daily practice implications from an expert panel. *Liver Int* [Internet]. 2020 [Citado17/12/2021];40(11):2590-601. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32757367>
25. To U, Silveira M. Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018 [Citado17/12/2021];22(3):603-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30259856>
26. Yoo JJ, Cho EJ, Lee B, Kim SG, Kim YS, Lee YB, et al. Prognostic Value of Biochemical Response Models for Primary Biliary Cholangitis and the Additional Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Gut Liver* [Internet]. 2018 [Citado 15/12/21];12(6):714-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30400732>
27. Murillo Pérez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, Floreani A, Mayo MJ, Van der Meer A, et al. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 [Citado17/12/2021];50(10):1127-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31621931>
28. Örnolfsson LS, Olafsson S, Bergmann O, Björnsson E. Biochemical response to ursodeoxycholic acid among PBC patients: a nationwide population-based study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2019;54(5):609-16.

#### **Financiamiento**

El presente estudio no ha recibido financiamiento de instituciones ni de empresas.

#### **Conflictos de intereses**

Los autores refieren no tener conflictos de intereses.

#### **Contribución de autoría**

Deyanira La Rosa Hernández: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, redacción, revisión y edición.

Freddy José Jiménez Peña: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción borrador original, revisión y edición.

Marlén Ivón Castellanos Fernández: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, redacción, revisión y edición.

Mirtha Infante Velázquez: Metodología y revisión.

Zaily Dorta Guridi: Curación de datos y revisión.

Yusimik Román Martínez: Curación de datos y revisión.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.