



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA COLANGITIS BILIAR

PRIMARIA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

AUTOR: ANA BELÉN LOZADO ALTAMIRANO

DIRECTOR: DR. EDGAR ADRIANO CRESPO VINTIMILLA

AZOGUES - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA.

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

AUTOR: ANA BELÉN LOZADO ALTAMIRANO

DIRECTOR: DR. EDGAR ADRIANO CRESPO VINTIMILLA

AZOGUES – ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Ana Belén Lozado Altamirano portadora de la cédula de ciudadanía N° **0302046198**. Declaro ser la autora de la obra: “**Factores De Riesgo Asociados A La Colangitis Biliar Primaria**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **5 de enero de 2023**

F: 

Ana Belén Lozado Altamirano

C.I. 0302046198

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR /TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado “**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA**” realizado por **ANA BELÉN LOZADO ALTAMIRANO** con documento de identidad No. **0302046198**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi autoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Azogues, 05 de enero de 2023

Atentamente.



.....
DR. Edgar Adriano Crespo Vintimilla

DOCENTE - LECTOR

AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios por brindarme la oportunidad de culminar con una etapa importante de mi vida, a mi abuela y a mi madre que estuvieron apoyándome en la carrera, durante todos estos años y no se dieron por vencidos convirtiéndose en un pilar fundamental en mi formación como profesional y brindándome la confianza, consejos, oportunidad y recursos para lograrlo.

Agradezco mucho por la ayuda de mis maestros, de mi tutor y a la universidad en general por todos los amplios y generosos conocimientos que me ha otorgado.

A mi pareja que siempre estuvo apoyándome, dándome fuerzas y ánimos todos los días desde el inicio de mis estudios Universitarios.

Y sobre todo a mi gata quien se desveló conmigo todas las noches a lo largo de mi carrera, convirtiéndolo en momentos inolvidables.

RESUMEN

Introducción: La CBP se define como un deterioro selectivo de las BEC ubicadas en los conductos biliares tanto medianos y pequeños. Esta patología tiene predilección principalmente por el género femenino en edades que varían entre los 30 a 60 años de edad, conjuntamente con factores de riesgo como el genético. En la mayoría de personas los síntomas son ausentes, pero en caso de presentar sintomatología podemos evidenciar agotamiento y prurito. Para diagnosticar a una persona de CBP se emplean pruebas de laboratorio como los anticuerpos antimitocondriales y enzimas hepáticas, además se puede completar con una biopsia hepática. El tratamiento se basa en el ácido ursodesoxicólico.

Objetivos: La finalidad de realizar esta investigación es para dar a conocer los factores de riesgo asociados a la colangitis biliar primaria mediante una revisión y búsqueda en varias páginas de artículos científicos.

Metodología: Se revisó artículos entre los años 2015-2022, mediante páginas científicas como Medline, Scielo, entre otras, para lo cual se procedió a realizar una lectura analítica.

Resultados: Se determinó que el factor principal es el genético, sin embargo, solo se conoce una parte ya que se requieren estudios para identificar los nuevos genes implicados. Los factores ambientales que se evidencian a través de estudios son: tabaco, ITUS, microbiota, embarazo, anticonceptivos, tintura de cosméticos y patologías autoinmunitarias, no obstante, van a depender de la ubicación geográfica.

Conclusiones: Los factores de riesgo aún no se conocen completamente debido a la falta de información e investigaciones, pero los más conocidos son: genéticos y ambientales.

Palabras clave: CBP, células biliares, factores de riesgo, genética, PCD-E2

ABSTRACT

Introduction: Primary Biliary Cholangitis (PBC) is a selective deterioration of BECs in both medium and small bile ducts. This pathology is mainly presented in the female gender between 30 to 60 years old, together with risk factors such as genetics. In most people, it is asymptomatic, but if symptoms are presented, exhaustion and pruritus may be evident. Laboratory tests such as antimitochondrial antibodies and liver enzymes are used to diagnose a person with PBC and can be completed with a liver biopsy. Treatment is based on ursodeoxycholic acid.

Objectives: The research aims to determine the risk factors associated with primary biliary cholangitis by reviewing several scientific articles.

Methodology: Articles published between 2015 - 2022 were reviewed through scientific pages such as Medline and Scielo, for which an analytical reading was performed.

Results: It was determined that the main factor is genetic. However, only a part is known since studies are required to identify new genes involved. The environmental factors evidenced through studies are tobacco, ITUS, microbiota, pregnancy, contraceptives, Cosmetic Dyes, and autoimmune pathologies, but they depend on the geographical location.

Conclusions: The risk factors are not yet fully known due to a lack of information and research, but the most remarkable are genetic and environmental.

Keywords: PBC, biliary cells, risk factors, genetics, PCD-E2

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
CAPÍTULO I.....	8
1.1 Introducción	8
1.2 Planteamiento del problema	8
1.3 Datos epidemiológicos	9
1.4 Pregunta De Investigación.	9
1.5 Justificación.....	9
CAPÍTULO II	10
2.Marco teórico	10
2.1 Definición.....	10
2.2 Historia natural.....	10
2.3 Anatomía patológica	10
2.4 Patogénesis.....	10
2.5 Manifestaciones clínicas	11
2.6 Factores involucrados en la CBP.....	12
2.6.1 Factores genéticos.	12
2.6.2 Componentes ambientales.....	13
2.6.3 Infecciones.	13
2.6.4 Microbiota.	15
2.6.5 Otras bacterias	15
2.6.6 Métodos Anticonceptivos.....	16
2.6.7 Embarazo.....	16
2.7 Diagnóstico	17
2.8 CBP y otras enfermedades.	18
2.9 Tratamiento	19
2.10 Pronóstico.....	19
CAPÍTULO III.....	20
3. Objetivos	20
3.1 Objetivo General	20
3.2 Objetivos Específicos	20
CAPÍTULO IV	21
4. Metodología	21
4.1 Diseño	21
4.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	21

4.3 Criterios De Inclusión.	21
4.4 Criterios De Exclusión.	21
4.5 Organización y Análisis de la información.	22
CAPÍTULO V	24
5. Resultados.	24
5.1 Selección de estudios	24
5.2 Factores de riesgo más frecuentes asociados a la colangitis biliar primaria.	24
5.3 Explicar brevemente lo que abarca cada factor de riesgo en un paciente.	26
5.4 Identificar las enfermedades que estén relacionas a un mayor riesgo de desarrollar CBP.	27
CAPÍTULO VI.....	29
6. Discusión.....	29
6.1 Limitaciones	30
6.2 Implicaciones	31
CAPÍTULO VII	32
7.1 Conclusiones	32
7.2 Recomendaciones.....	32
Bibliografías.....	33
Anexos.....	37
Tabla 1: Factores de riesgo asociados a la colangitis biliar primaria	37
Tabla 2: Criterios Bioquímicos de según la reacción al tratamiento con AUDC.....	37
Tabla 3: Criterios de Tokio 2018	38
Tabla 4: Clasificación por Severidad y Tratamiento Sugerido	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma.....	24
---------------------------	----

CAPÍTULO I

1.1 Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP) fue descrita en la ciudad de “Londres por Addison y Gull en el año 1851”, quienes desarrollaron un estudio en pacientes que tenían alteraciones en la piel debido a patologías hepáticas. En épocas antiguas la CBP era conocida como colangiopatía crónica obstructiva no supurativa, sin embargo, dicho nombre no tuvo acogida por lo que fue cambiado a lo largo del tiempo como cirrosis biliar primaria. En 1950 se reportaron los primeros casos por Ahrentz.(1)

Dame Sherlock no estuvo de acuerdo con el término cirrosis biliar primaria, ya que no todos los pacientes tenían cirrosis cuando eran valorados, además noto que en aquellos pacientes que presentaban algún síntoma tenían una probabilidad de vida de 5 años y los pacientes asintomáticos tenían el doble de probabilidad de sobrevivir. La terminología de esta patología al referenciarse a cirrosis fue un tema de preocupación por lo que luego de un ensayo publicado por Schaffner y Popper, hubo varias ideas de parte de S. Sherlock para reemplazar el nombre de cirrosis. (2)(3)

“La Asociación Europea para el estudio de las enfermedades del hígado (EASL)” en el año 2014, mencionó que el término “cirrosis” no es específico, ya que la cirrosis se da en la etapa final de la patología, por lo que se cambió el nombre por colangitis, el cual se expresa mejor lo que es la patología, dando a entender que se trata de una inflamación del tejido biliar, la misma que tuvo gran aceptación en la población. (3) (4)

Con la introducción del tratamiento a base de ácido ursodeoxicólico se evitó que la enfermedad progresara, permitiendo una mejor calidad de vida. (5)

1.2 Planteamiento del problema

La colangitis biliar primaria es una enfermedad silente en etapas iniciales que progresa de forma lenta, motivo por el cual si no es tratada de manera precoz puede ocasionar complicaciones peligrosas para la vida. A pesar de ser poco frecuente se piensa que es un problema peligroso de salud mundial, afectando sobre todo al sexo femenino en edades entre 30-50 años; causando una carga laboral dentro de la práctica general tanto, privada como pública, con una demanda financiera significativa ocasionando un golpe en la sociedad.

En nuestro país hay pocos datos de dicha patología, sin embargo, hay artículos de casos clínicos que muestran la existencia de la misma, de ahí la importancia de las investigaciones que se realicen sobre los factores de riesgo asociados a la colangitis biliar primaria, para poder retrasar y prevenir las complicaciones.

La colangitis biliar es uno de los causantes de trasplante hepático, por lo que me parece relevante investigar sobre la misma, analizando los factores podemos instaurar modelos y programas de cuidado y prevención de esta enfermedad, para así conseguir una mejor condición y calidad de vida y reducir egresos para los sistemas de salud.

1.3 Datos epidemiológicos

A pesar de ser una patología poco mencionada, en Europa y Norteamérica la prevalencia es de treinta casos por cada 100.000 individuos. (4) (5) (6)

El portal Orphanet señala que la prevalencia e incidencia aproximada de CBP a nivel de Europa es de 30 casos por millón de habitantes, siendo más evidente en mujeres menores a 40 años. Sin embargo, estas cifras son inexactas, ya que hay varias personas asintomáticas, por tal motivo hoy en día las técnicas de diagnóstico han sido mejoradas ayudando a detectar esta patología, dando a conocer un incremento de las cifras de personas con CBP. (6)

Como se mencionó la incidencia ha aumentado en los últimos años, según los doctores interrogados esto se debe a un incremento en las cifras de diagnósticos tempranos, así como a la aparición de técnicas de diagnóstico más sensibles y de pacientes con “síndrome de superposición en un 5-15%”. (6)

En China se realizó un estudio con pacientes de un hospital con alta prevalencia de casos de CBP observando que la enfermedad está ligada a las alteraciones a nivel del cromosoma x, sin embargo, notaron que la cantidad de casos en los hombres va aumentando sobre todo en mayores de 58 años. (7)

Los factores que provocan esta patología no se conocen completamente, y se cree que un dominio genético ligado a un componente ambiental posee un papel significativo desde su inicio. (6)

En el último “Congreso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (febrero de 2017, Madrid)”, algunos hepatólogos de relevancia nacional expusieron un estudio Delphi titulado “Epidemiología y manejo de la CBP en España”. Según este estudio, la prevalencia considerada de CBP en España es de 10.789 – 11.258 pacientes, teniendo en consideración que un 20% de los pacientes no están diagnosticados. (6) (8)

1.4 Pregunta De Investigación.

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de colangitis biliar primaria?

1.5 Justificación

Este proyecto procura dar información relevante acerca de los factores de riesgo que engloba la colangitis biliar primaria siendo esta una patología poco frecuente en nuestro medio y asintomática al comienzo, no es tomada en cuenta y podemos dar un diagnóstico erróneo o pasarla por alto. Conocer dichos factores nos ayudará a diferenciar la CBP de otras enfermedades autoinmunes y un punto importante que debemos tener presente es que es una de las causas para desarrollar una cirrosis hepática, por tal motivo escogí este tema para lograr determinar con esta investigación los factores de riesgo que influyen en la actualidad mismos que aumentan el índice de mortalidad. Obtener dichos datos nos permite enriquecer nuestro conocimiento y nos brinda ayuda en un futuro profesional, además de poder disminuir y prevenir la probabilidad de cirrosis o trasplante hepático.

CAPÍTULO II

2. Marco teórico

2.1 Definición

La colangitis biliar primaria (CBP), es una patología de causa autoinmunitaria con predisposición por el sexo femenino. Esta patología está caracterizada por un deterioro lento y progresivo del epitelio de los conductillos biliares de calibre mediano, septales y pequeño ubicados a nivel del hígado, este deterioro permanente genera a lo largo del tiempo cirrosis como última etapa. (4)(6)(9)(10)(11)

2.2 Historia natural

Posee varias etapas: la primera es preclínica en la cual solo se puede detectar a través de los anticuerpos antimitocondriales, la segunda etapa no presenta síntomas sin embargo podemos evidenciar un aumento de la fosfatasa alcalina, posteriormente puede presentar síntomas como prurito y fatiga, llegando a la última fase en la cual se observa complicaciones de cirrosis hepática. (6)(10)

2.3 Anatomía patológica

Las lesiones causadas por el daño autoinmunitario son discontinuas a nivel de los conductos biliares y tienen características diferentes en cada lóbulo del hígado, dichas lesiones se observan como una colangitis no supurativa linfomonocítica o granulomatosa, como consecuencia de esta alteración se provocará una fibrosis a nivel del espacio portal, progresando a formar septos portoportales generando finalmente nódulos de regeneración. (4) (12)

Las alteraciones histológicas se catalogan en: etapa 1: inflamación a nivel portal, etapa 2: conocida como hepatitis interfase, dicha inflamación invade el lóbulo, (nos ayuda a valorar el progreso de la fibrosis); etapa 3: se observa una fibrosis septal y finalmente la etapa: 4 progresa a nódulos de regeneración conocido como cirrosis.(12)

2.4 Patogénesis

La patogénesis de la CBP es aparentemente multifactorial, sin embargo, no está absolutamente clara, hay autores que mencionan que su desarrollo se debe a la aparición de componentes: hereditarios, ambientales, patógenos hasta enfermedades autoinmunitarias no necesariamente hepáticas. (10)

Debido al adelanto tecnológico de la ciencia se puede descubrir específicamente los mecanismos moleculares hereditarios, fisiológicos e inmunológicos, lo cual ayuda a nuevos y mejores enfoques de tratamiento. (2)(10)

Hay artículos donde mencionan que la CBP se debe a la falta de respuesta inmunitaria sobre todo a nivel de las oxodeshidrogenasas mitocondriales, esta reacción inmunitaria es desencadenada por uno o varios epítomos, causando un deterioro de los conductillos biliares, además van a estar presentes infiltrados celulares como los linfocitos TCD4 y CD8 los mismos que inducen a una citotoxicidad y secreción de moléculas de adhesión intracelular MAIC-1 provocando que los linfocitos causen mayor daño a los colangiocitos. (4)

La producción de anticuerpos antimitocondriales son específicos contra el complejo piruvato deshidrogenasa E2, iniciando una reacción inmunitaria humoral mediante la participación de células B y T, los cuales van a estimular a las otras células inmunitarias activando a las interleuquinas y el factor de necrosis tumoral alfa, a través de la vía de señalización Janus cinasa y del factor nuclear Kappa. Estas interleuquinas impulsan a las células T citotóxicas: TH₁ y TH₁₇ fomentando el daño y apoptosis de los colangiocitos, este proceso incita a la activación de células estrelladas hepáticas manteniendo un proceso inflamatorio y fibrosante. Otro factor importante que se observa es una producción excesiva de bilis, la cual restringe el intercambio aniónico y la liberación de bicarbonato provocando desgaste a las células de la vía biliar. (12)(13) (14)

Epítomos AMA

El determinante antigénico del AMA no se reconoció con exactitud hasta que un grupo de investigadores descubrieron la PDC-E2 (subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa como la proteína mitocondrial). Estos anticuerpos antimitocondriales van a reconocer otras enzimas conocidas como complejos 2-oxo-ácido deshidrogenasas situadas en la membrana interna de una mitocondria. Aquellas zonas dominantes que reconocen los AMA están paralelas con las zonas de unión del dominio lipoilo.(15)

Células auxiliares T foliculares en la CBP.

Las células cooperadores foliculares (T_{fh}) son un subgrupo de células T que se caracterizan por intervenir en las reacciones del centro germinal con células B a nivel de los tejidos linfoides y en la periferia, por tal motivo se conocen como facilitadoras de la inmunidad humoral. Tras investigaciones realizadas con muestras tomadas del hígado y de la sangre de pacientes con CBP se confirma que estas células intervienen en la patogénesis. (14)

En Alemania se ejecutó un estudio comparando pacientes sanos y enfermos, para esta investigación se procedió a aislar células mononucleares de sangre periférica a través de centrifugación, consecutivamente bajo procedimientos específicos se procesó para tener mayor pureza, finalmente, se clasificó de las T CD4 a selección magnética, verificando el alto porcentaje de estas células en pacientes con CBP y como dato adicional las TCD4 establecen las variaciones de subconjuntos en los trastornos inmunomediadores. (14)

2.5 Manifestaciones clínicas

Los síntomas que los pacientes presentan se basan en la cronicidad y progresión de la patología, dentro de las manifestaciones podemos observar: prurito, fatiga, diarrea, sequedad ocular y bucal entre otras. (3)(11)(12)(13)(16).

El prurito por lo general aparece como uno de los primeros síntomas, este puede presentarse de forma permanente o intermitente con predominio nocturno y en climas cálidos o húmedos afectado principalmente a nivel de las manos (palmas) y pies (plantas), además se ha visto en muchos estudios que tiene un impacto negativo produciendo insomnio. Factores como el estrés y la menstruación pueden aumentar el prurito. (12)(17)

En algunos estudios se ha justificado otros signos que aparecen cuando hay existencia de cirrosis como: hiperpigmentación y hepatomegalia en un 25%, esplenomegalia en un 15% y en un 10% dolor a nivel de

hipocondrio derecho, xantelasma relacionado a una hiperlipidemia grave e ictericia. En pocas ocasiones puede presentar neuropatía periférica. (3)(18)(19)(20)

En toda mujer de mediana edad se sospecha de CBP cuando presenta prurito sin causa aparente, con ictericia, dolor a nivel del hipocondrio derecho y astenia con resultados de exámenes de laboratorio compatibles con colestasis hepática.(11)(18)

Circunstancias de descubrimiento

Aquellos pacientes que no presenten sintomatología al inicio de la CBP, son los que van a tener una calidad de vida igual a la de un individuo sano, sin embargo, se debe tomar en cuenta que las manifestaciones clínicas pueden aparecer en cualquier etapa de la patología, reduciendo el promedio de vida entre diez a quince años. (16) (20) (21)

2.6 Factores involucrados en la CBP

Los factores pueden ser de predisposición: hereditaria, epigenéticos, medioambientales, patogénicos, de microbiota intestinal y por un antecedente de colestasis gestacional. Tabla 1. (4)(12)

2.6.1 Factores genéticos.

Con respecto a los factores hereditarios, se evidencia que existe una monosomía X en pacientes mujeres con CBP, afectando particularmente en las células T y B, haciendo que el sistema inmune se altere, esta variación se relaciona a un cromosoma parenteral. Se deduce que en un sujeto con historial familiar de primer grado con dicha mutación el riesgo de desarrollar CBP es de 100 veces mayor, lo que explicaría que una respuesta inmunitaria si provoca una alteración de forma progresiva a nivel de los conductillos biliares llegando a casos extremos como la cirrosis biliar. (4) (18) (22) (23)(24)

Los HLA tienen un papel fundamental mediando procesos biológicos tales como: regulación de la respuesta inflamatoria e interacción entre las células NK y las citoquinas, estos HLA clásicos tanto I y II contienen glucoproteínas de superficie celular involucradas en la unión de péptidos a receptores celulares T. Artículos mencionan que los antígenos leucocitarios humanos han estado relacionados con enfermedades inmunomediadoras, con base a estos hallazgos se ha comprobado una relación con DRB1, DR3, DPB1, DQA1, de todos estos el más frecuente para desencadenar cirrosis biliar primaria es el DRB1*08, este alelo lo que hace es causar susceptibilidad a la patología. (24)(25).(26)

Se han identificado en variantes IL21, CD28/CTLA4/ICOS, CD58, ARID3A e IL16 como nuevos loci de riesgo de la CBP. Estos hallazgos amplían nuestra comprensión de la susceptibilidad a esta patología y sugieren la vía de señalización de IL21. La unión de IL21 a su ligando IL21R estimula a las células T y B. (27)

Por otro lado, un GWAS realizado en Japón mostró que los loci IL12A e IL12RB2 no posee una significativa relación significativamente con la CBP, sino que los genes TNFSF15 y POU2AF1 constituyeron nuevos loci de riesgo en pacientes japoneses con CBP junto con otros loci no HLA, incluidos

IL7R, IKZF3, CD80, STAT4 y NFkB1. Esta discrepancia entre las etnias indicó diferencias importantes en la patogenia de la CBP a pesar de varias moléculas y vías claves comunes, como la vía IL-12 para inducir la polarización Th1 de CD4. Se sugiere que puede haber una anomalía hereditaria en la regulación inmunitaria durante el inicio de la CBP y tal vez una incapacidad para suprimir los ataques inflamatorios en los conductos biliares pequeños una vez iniciados. (24)

También se han definido variaciones a nivel de la metilación del ADN, en los genes del cromosoma X, el ARNm (CLIC2) un canal intracelular de Cl que modula la homeostasis del Ca² y PIN4 (familia de peptidilprolil isomerasas cis/trans) promueven la mitosis y regula la proliferación celular, se ha detectado una disminución en las PBMC en gemelos monocigotos con CBP. (26)

Los microARN representan uno de los elementos epigenéticos más estudiados en humanos. Las alteraciones en los perfiles de expresión de miR se han vinculado a una amplia gama de trastornos humanos, incluidas enfermedades hepáticas, colangiopatías, y síndromes autoinmunes, donde se demostró que los miR se expresan diferencialmente. En particular, el análisis de micromatrices de hígado, sueros y PBMC de individuos con CBP revelaron más de 200 miR expresados diferencialmente. Algunos de estos han sido propuestos como no invasivos y biomarcadores de enfermedad, mientras que miR-506 ha surgido como un actor clave en la patogenia en la CBP. (26)

2.6.2 Componentes ambientales.

Las causas ambientales que se relacionan son: residuos tóxicos, tabaquismo, consumo de sustancias químicas, domésticos y agentes infecciosos, pintura de uñas y tinturas de cabello, siendo el más prevalente el consumo de cigarrillo. Todas estas sustancias nocivas a lo largo del tiempo van a generar un déficit de respuesta inmunológica en pacientes genéticamente vulnerables. (4)(28)(25)

Un estudio realizado con más de 2000 pacientes agrupados de acuerdo a su ubicación geográfica, edad, sexo, da a conocer que el uso habitual de esmalte de uñas y el estar ubicado cerca de zonas con desechos tóxicos influyen como factores importantes para el desarrollo de la CBP. Toda esta información provocó que científicos identificaran diversas formas de xenobióticos como son el ácido 2-octinoico y la 2-noniamida presentes en los cosméticos y chicles (goma de mascar), los cuales poseen una estructura similar a la del epítipo modificado por xenobióticos demostrando así, una relación estructura- reactividad con los sueros de pacientes con CBP con AMA positivo, provocando una pérdida de tolerancia en individuos susceptibles genéticamente. También se ha verificado que los anticuerpos humanos monoclonales van a tener una reacción ante el PDC-E2, al ácido 2-octinoico y además al ácido lipoico. (15)

2.6.3 Infecciones.

Se demostró esta correlación por primera vez en el año 1984, tras un experimento el cual incluyó a personas de sexo femenino con colangitis biliar primaria y con otras patologías hepáticas crónicas, logrando observar que el germen implicado con más de la mitad de casos expuestos en los pacientes fue el E.coli. Por lo contrario, otro estudio concluyó que las infecciones del tracto urinario no estaban estrechamente involucradas para que se desarrolle la CBP, ya que la prevalencia de bacteriuria fue significativa en otras

enfermedades hepáticas. No obstante, estos estudios carecían de controles, pero incitaron que la ciencia médica se interesara en investigar a profundidad sobre este factor. Por lo que posteriormente se realizó nuevos estudios de casos y controles logrando verificar y dando a conocer al mundo que la ITU si influye para el desarrollo de la CBP, sin importar la ubicación geográfica. (15)

Principalmente está relacionado con las infecciones del tracto urinario a repetición, ya que se piensa que el mecanismo por el cual actúa es debido a la semejanza de los antígenos de patógenos, entre ellos virus, tóxicos y en especial las bacterias gram positivas como la *Escherichia coli*, esto simultáneamente con las proteínas mitocondriales del sujeto, provocan una respuesta inmunológica que pasa a ser autoinmunitaria y persistente, en el cual van a actuar las células T CD4 Y TCD8 de manera directa sobre el epitelio biliar como consecuencia se produce una colestasis que daña a los hepatocitos, además de formación de cicatrices a nivel peri portal, lo que generara fibrosis y por último, cirrosis. (4) (26)

El PDC es un complejo de 3 enzimas E1, E2, E3, este complejo interviene en la transformación del piruvato en acetil-co-enzima A, el cual es usado en el “ciclo del ácido cítrico” y se vincula con la ruta metabólica de la glucólisis; un proceso importante en la respiración aeróbica de la célula. Por tal razón el PDC-E2 humano comparte similitud con el PDC-E2 de la *E. coli*. (15)

Este mimetismo molecular entre la *Escherichia coli* y PDC-E2 demuestra el déficit de tolerancia a dichos antígenos mitocondriales y al progreso de los AMA, dando como consecuencia una reacción cruzada a diferentes antígenos procarióticos como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella Minnesota*, sin embargo, esto carece de estudios para determinar completamente el componente AMA de estos patógenos y sus reacciones. (15)

Las bacterias que presenten en su estructura proteínas lipoiladas provocaran una reacción inmunológica hacia sus propias proteínas lipoiladas a través de mimetismo molecular, induciendo a una apoptosis en las células somáticas, finalmente, el epítipo expuesto es bloqueado por la unión de un residuo de glutatión. (25)

Por otro lado, Parikh-Patel investigó la relación entre la infección vaginal y el desarrollo de la CBP obteniendo como resultado de este estudio datos significativos, a pesar de ello no está totalmente claro, ya que otros estudios mencionan que puede existir una confusión entre la infección urinaria y la infección vaginal. (15)

Se ha investigado a lo largo de los años la existencia de otras fuentes de infección en pacientes con antecedentes de amigdalectomía, colecistectomía y apendicetomía con resultados poco confiables. (15)

Es importante mencionar que gracias a un mejor hábito higiénico y en parte al uso de antibióticos ha ido reduciendo las infecciones de vías urinarias a lo largo de las décadas, no obstante, varios estudios epidemiológicos dan a conocer un aumento en la incidencia y prevalencia de CBP, por lo que sugieren que la infección bacteriana es una explicación en contra de este crecimiento de casos de CBP. (15)

2.6.4 Microbiota.

Se han detallado aproximadamente 50 bacterias, de las cuales las fundamentales son: Actinobacteria, Proteobacteria Bacteroidetes, y Firmicutes estas dos últimas mencionadas están en gran cantidad desde el estómago hasta el colon descendente. (4)

Una función importante de la flora intestinal es defender y evitar que los patógenos ya sea derivado del propio organismo o del exterior lleguen a colonizar la misma. Cuando existe dicha colonización se observa una respuesta inmunológica liberando macrófagos, linfocitos, neutrófilos posteriormente estimula las IL-1L e IL-2. (4)

Una de las funciones del ácido biliar es ser un escudo protector contra los microorganismos que causan infecciones en la vía biliar, impidiendo la colonización y adhesión de gérmenes, sin embargo, existen patógenos que son resistentes a los ácidos biliares y cambian los componentes de la flora intestinal.(4)

La colestasis generada por la CBP causa alteraciones en la microbiota convirtiéndola en un área vulnerable para las infecciones. Como se conoce más de un 90% de ácidos biliares son absorbidos en el epitelio intestinal, luego por medio de la vena porta llega al hígado donde es excretado por el duodeno y solo un 5% sufre cambios transformándose en ácidos biliares secundario y terciario debido al efecto de los patógenos anaerobios sobre la flora intestinal, es así como la bacteria *Ruminococcus gnavus* forma UDCA, es decir un ácido biliar terciario. Las hidrolasas bacterianas desconjugan los ácidos de la bilis primarios alterando varias funciones sistémicas y hepáticas, por otro lado, una disminución de ácidos de la bilis en la flora intestinal provocará un cambio a nivel de la microbiota del colon, causando un aumento bacteriano. También se evidencia la presencia de IgM policlonal la cual estará relacionada sobre todo en pacientes con riesgo de infección urinaria a repetición y con CPB. (4) (19)

2.6.5 Otras bacterias

Novosphingobium aromaticivorans

Es una bacteria gram negativa suele encontrarse en regiones costeras. Este patógeno se ha investigado ya, que posee secuencias de aminoácidos de 2 proteínas de *N aromaticivornos* que muestran una compatibilidad con el dominio lipoilado inmunológico de PDC-E2 humano, demostrando una reacción cruzada de AMA alta, evidenciando que el 100% del suero anti PDC-E2 da un resultado positivo con más de 1000 veces de eficiencia a comparación con la *E.coli*, dando a conocer que este microorganismo tiene una homología más alta que todos los patógenos antes conocidos. Cabe mencionar su capacidad de metabolizar xenobióticos de forma ubicua y su actividad de escisión en 17β -estradiol. Tras experimentar con animales no se pudo llegar a una conclusión concisa en su especificidad de como influya en el desarrollo de la colangitis biliar primaria. (15)

Lactobacillus delbrueckii- Subespecie bulgaricus

Esta bacteria probiótica es utilizada para la fabricación de yogurt, el investigador Bogdanos descubrió que los anticuerpos IgG3 vinculados al L.delbrueckii-galactosidasa se encontraban en el suero de pacientes con CBP con AMA positivo y se comprobó una reactividad cruzada directa con PDC-E2 humana rompiendo la tolerancia contra los antígenos mitocondriales. Concluyendo que este patógeno estaría implicado y sería un factor de riesgo para CBP.(15)

Betaretrovirus.

Se detectó que las partículas de tipo A intracisternales humanas y las proteínas del virus de la inmunodeficiencia humana 1 tuvieron una reactividad ante los sueros de CBP. Se descubrió que algunas partículas retrovirales asociadas con el virus del tumor mamario en ratones y a nivel de ganglios linfáticos de personas con colangitis biliar primaria provocaron antígenos semejantes a PDC-E2, sin embargo, experimentos detallados posteriores no lograron comprobar esta reacción de las proteínas del virus del tumor de mama de rata en sueros con CBP, ni tampoco se pudo demostrar alteraciones inmunohistoquímicas en el hígado, dando como conclusión que el betaretrovirus no posee relación para ser un factor de riesgo. (15)

2.6.6 Métodos Anticonceptivos.

Los estrógenos como el estradiol son metabolizados por receptores en las células del hígado y las células biliares, controlando el desarrollo y proliferación de las células, por lo tanto, una alteración en las mismas intervendría en la formación de la colestasis por lo que las píldoras anticonceptivas orales y los suplementos de estrógeno pueden inducir o empeorar el prurito. (22) (29)

La incidencia de colestasis es de un 2.5 por cada 10.000 personas que usan métodos anticonceptivos orales, incrementando el riesgo hasta de un 50% en mujeres con antecedentes de colestasis en embarazos anteriores. Una investigación en el 2014 realizó estudios en animales (ratas) las cuales recibieron una dosis de anticonceptivos todos los días, sugiriendo que los estrógenos alteran la excreción de los ácidos biliares, esto se reveló mediante los marcadores bioquímicos elevados. Recomendando que el uso de estrógenos es contraindicado en mujeres con antecedentes clínicos de colestasis y es mejor emplear métodos no hormonales. (29)

2.6.7 Embarazo

La gran mayoría de mujeres diagnosticadas con CBP no están en edad fértil, sin embargo solo un pequeño número de jóvenes se plantean la pregunta de si pueden o no ser madres al tener CBP, de acuerdo a las investigaciones una mujer con CBP puede tener un embarazo normal siempre y cuando sea un embarazo planificado, tengan una monitorización adecuada, controles apropiados y tenga los cuidados necesarios durante la etapa de gestación, sobre todo una vigilancia de presión arterial para evitar una hemorragia, en algunas circunstancias el médico puede pedir una endoscopia en el segundo trimestre. También se debe

tomar en cuenta las últimas etapas del embarazo ya que tiene riesgo de aumentar la colestasis, en caso de que esto suceda se debe realizar un seguimiento. (8)

En caso de que una paciente tenga cirrosis y este embarazada se debe examinar si hay la existencia de varices en el segundo trimestre, periodo en el cual el volumen sanguíneo incrementa. Además, se menciona que el prurito durante el embarazo puede ser grave y solo se puede resolver completamente después del parto. (22)

Otros factores de riesgo citados son: síndrome seco, enfermedad autoinmunitaria de la tiroides, síndrome de Raynaud y prurito gravídico. (12)

2.7 Diagnóstico

Para realizar un diagnóstico adecuado debemos basarnos en la clínica, además de realizar una anamnesis completa, preguntar acerca de los antecedentes patológicos personales y familiares, hacer un examen físico para descartar cirrosis. En cuanto a las pruebas de laboratorio podemos pedir: un hepatograma y anticuerpos AMA, también podemos completar con una ecografía en caso de ser necesario y una biopsia hepática si el caso lo amerita. (20) (17)

Estudios realizados en pacientes con CBP demostraron que al pasar el tiempo van desarrollando síntomas y el primero que se observa es el prurito sin causa aparente, además de ictericia y fatiga. (13)

En la actualidad la tecnología científica ha tenido grandes avances a tal punto que no hay necesidad de una biopsia hepática, una vez que tengamos una respuesta positiva ante los anticuerpos antinucleares (gp210 y Sp100) y anticuerpos antimitocondriales, además de concentraciones séricas IgM aumentadas y una evidencia de colestasis (elevación de la GGT y fosfatasa alcalina). En lo que respecta a la bilirrubina al inicio de la patología está dentro del rango normal.(2) (11)(20)(17) (30)

Otros valores que podemos encontrar alterados son: las transaminasas las cuales se van a encontrar ligeramente aumentadas, cuando la enfermedad progresa se suele ver afectado el tiempo de protrombina y las plaquetas disminuidas sugieren fibrosis. Hay un hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia. (5)(12)

Por otro lado la biopsia hepática además de confirmarnos el diagnóstico nos ayuda a identificar en qué fase se encuentran las lesiones: (12)(18)(28)

- **Etapa 1:** inflamación portal y tejido conectivo anormales con infiltración linfocítica y mononuclear. (31)
- **Etapa 2:** Hepatitis de interfase y fibrosis, localizando a nivel de las áreas portales y periportales
- **Etapa 3:** Fibrosis
- **Etapa 4:** cirrosis (31)

En caso de tener todo el cuadro, pero con un resultado de AMA negativo se debe sospechar de una colangitis autoinmunitaria. (12)(18)

En conclusión: tiene que haber al menos 2 de los 3 criterios siguientes:

- Colestasis: la FA esta elevada 1.5 veces más a comparación de los valores normales, y GGT se encuentra elevada más de 3 veces de su valor normal, por lo menos 6 meses (no es absoluta la duración en algunos casos). (12)
- Evidencia de AMA de tipo M2 $\geq 1/40$ o anticuerpos anti-gp 210 y / o anti-sp 100; evidenciados en el suero de los pacientes al comienzo de la enfermedad. (12) (19) (32)
- La histológica habitual de una lesión biliar (colangitis destructiva no supurada o destrucción de los conductos biliares interlobulares). (12) (19) (32)

2.8 CBP y otras enfermedades.

La presencia de mutaciones o alteraciones epigenéticas del cromosoma X están bastante relacionadas con la CBP y otras enfermedades autoinmunes. Es así como la existencia de una patología autoinmunitaria que no este controlada predice un pronóstico malo, por lo contrario, la correlación de CBP con otras patologías autoinmunes no está relacionado con el riesgo de progresión de la enfermedad. (10)

Un artículo elaborado en la ciudad de México dio a conocer que la mayoría de pacientes poseían al menos otra enfermedad autoinmune, en este caso la que se encontraba relacionada comúnmente fue el síndrome de Sjögren, ya que estas dos patologías reportan inflamación crónica del epitelio de forma autoinmunitaria. (10)

Con respecto a la artritis reumatoidea se presenta en menos de un 6 % en pacientes con colangitis biliar primaria, a pesar de ser infrecuente se debe tomar en cuenta el uso de fármacos hepatotóxicos ya que causarán mayores daños en estas patologías concomitantes. (33)

Se ha verificado la coexistencia de la hepatitis autoinmune y CBP, conocido como “síndrome de superposición”, aun no se conoce con exactitud si es una variante de la CBP o HAI. La prevalencia de esta patología es escasa, motivo por el cual no es muy estudiada, por lo que el desencadenante de estas no se conoce exactamente. (16)

En un estudio realizado en Colombia conformado de 239 pacientes demostró que la hepatitis autoinmune fue la patología coexistente más frecuente, seguida de hipotiroidismo y el síndrome de Sjögren, otras patologías relacionadas fueron esclerosis sistémicas, lupus eritematosos sistémicos, artritis reumatoidea en menos de un 10%. (34)

Un metaanálisis publicado por Liang demostró la relación entre un mayor riesgo de sufrir cáncer a nivel de hígado y tumores situados en otros órganos en pacientes con CBP. Es así como se muestra el caso clínico de una adulta de 50 años con antecedentes de cáncer de mama metastásico, la cual años posteriores presenta AMA positivo dando un tratamiento adecuado, sin embargo, debido a su inestabilidad hemodinámica la esperanza de vida fue nula. Este caso fue el primero en el cual se evidencio el desarrollo de la CBP en una paciente con cáncer mamario, por lo que varios autores mencionan que la CBP es un posible factor paraneoplásico relacionado a este cáncer. (35)

La osteoporosis es otra patología que ha estado conjuntamente con la CBP, actualmente su incidencia ha ido creciendo de acuerdo a la progresión de la patología, estimando que más del 80% de pacientes con CBP

tiene una densitometría alterada. En investigaciones ejecutadas se evidencia que los pacientes con colangitis biliar primaria son más propensos a sufrir fracturas vertebrales que en otro conjunto de población en general. Esta patología es una complicación de las enfermedades hepáticas. (36)

2.9 Tratamiento

Se ha demostrado que más del 80% de los pacientes que utilizan el ácido ursodesoxicólico tienen una respuesta óptima tanto bioquímica como histológica al tratamiento luego de 6 a 12 meses, sin embargo, a un número pequeño de personas no les va a causar ningún efecto deseado por lo que se ha empleado el ácido obeticólico y fibrato como el bezafibrato, asimismo, este año se anunció una terapia combinada de AUDC conjuntamente con bezafibrato dando resultados excelentes. (10) (17)(21) (30) (37)

La dosificación de ácido ursodesoxicólico inicialmente es de “13-15 mg/Kg/día”, sus efectos adversos observados no son tan significativos como por ejemplo ganancia de peso, caída de cabello, flatulencia y diarrea. Este medicamento se puede usar durante el embarazo debido a su nulo efecto teratogénico. Una alternativa muy recomendada es el AOC con dosis inicial de 5 mg llegado a una dosis máxima de 10 mg empleado en etapa B o C de la escala de “Child Pugh”, al igual que el AUDC se puede notar su efecto luego de 1 año de tratamiento. (13)

No debemos olvidar que se debe emplear un tratamiento sintomático como en el prurito para el cual se recomienda colestiramina que se puede administrar 4 horas posterior a la ingesta de AUDC. Se debe tomar en cuenta también los fármacos alternativos. En caso de que ninguno de los fármacos tenga efecto es un indicativo de trasplante hepático. Otro síntoma habitual que se presenta en más de la mitad de pacientes es la fatiga, sin embargo, debido a la escasez de información no se ha podido determinar una terapia aprobada. (13)

El trasplante hepático se sugiere en caso de: presentar complicaciones como la cirrosis, bilirrubinas elevadas por encima de 3-5 mg/dL y un prurito incontrolable. La probabilidad de tener una supervivencia luego de un trasplante hepático aumenta hasta más de 80% en un plazo de 5 años. A pesar del trasplante existe una probabilidad de al menos un 20% de que la enfermedad aparezca nuevamente. (13)

2.10 Pronóstico

En aquellos pacientes que no siguen un tratamiento la supervivencia se estima que es de menos de 22 años y en apenas dos años se pueden ya observar cambios histológicos, mientras que un paciente con tratamiento puede tener una vida prolongada. (17)

La aparición de los síntomas no intervendrá en el pronóstico, mientras que cuando la bilirrubina tiene niveles de 3 mg/ dL se estima que la vida media es de 4 años aproximadamente y de dos años cuando se adquiere valores más de 10 mg/dL. (13)(17)

En la actualidad se usan escalas para ayudar a predecir la mortalidad de los pacientes con enfermedades hepáticas, las mismas se basan en la respuesta del tratamiento como por ejemplo los criterios de Toronto, Rotterdam, Barcelona, Paris. Tabla 2. (6)(13)(38)

CAPÍTULO III

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

- Realizar una investigación a profundidad sobre los factores de riesgo asociados a la colangitis biliar primaria para poder ampliar nuestros conocimientos mediante revisiones bibliográficas de artículos médicos redactados en diferentes idiomas dentro de los últimos años.

3.2 Objetivos Específicos.

- Conocer que factores de riesgo son los más frecuentes.
- Explicar brevemente lo que abarca cada factor de riesgo en un paciente.
- Identificar las enfermedades que estén relacionadas a un mayor riesgo de desarrollar CBP.

CAPÍTULO IV

4. Metodología

4.1 Diseño

Es una investigación bibliográfica cualitativa a través de la indagación de artículos actuales acerca de los factores de riesgo asociados a la colangitis biliar primaria

4.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para validar la información del presente trabajo se revisó a través del buscador de Google las páginas web que contengan revistas médicas reconocidas y con un lenguaje científico que debemos estar familiarizados como por ejemplo: Scielo, medigraphic, revista de gastroenterología de México, Medline, Med-Pub, Medscape, Elsevier, Revista Colombiana de Gastroenterología, Enfermedades del aparato digestivo, Enfermedades hepáticas, Manual MSD profesional, Albi España, Clinical Liver Disease, Scientific Reports, Dialnet las cuales tienen alto impacto y sobre todo son actuales, en mi caso yo revise información desde el año 2015, ya que hay contenido que a lo largo del tiempo no ha variado mucho y tienen relevancia para mi trabajo. Debido a la falta de información en artículos científicos acerca de la correlación de la CBP y otras enfermedades, indague en varias tesis de campo, las cuales son de mucho ayuda para este artículo proporcionando datos verídicos de casos investigados.

En la búsqueda se excluyeron aquellas publicaciones que no poseían información completa, estudios que no tengan correlación con el objetivo de este estudio, páginas web poco confiables y revistas de años anteriores por lo que no fueron incluidos en esta investigación.

4.3 Criterios De Inclusión.

- Artículos científicos confiables de sitios web reconocidos
- Artículos asociados a la colangitis biliar primaria.
- Artículos entre los años 2015-2022

4.4 Criterios De Exclusión.

- ❖ Sitios web no confiables.
- ❖ Artículos anteriores al año 2015.
- ❖ Artículos que no contengan información relevante sobre la colangitis biliar primaria.

4.5 Organización y Análisis de la información.

Para el análisis de la información sobre los factores asociados a la colangitis biliar se realizó una tabla que está organizada según el autor, año de publicación y los factores de riesgo asociados a la colangitis biliar primaria, determinando que en la mayoría de artículos publicados el factor genético es fundamental para el desarrollo de esta patología, conjuntamente con los xenobióticos como por ejemplo las bacterias las mismas que agravan y juegan un papel importante, en este caso la que más se ve involucrada es la E. coli.

Autor	Año	Factores
Diego Andrés Rodríguez Lugo ¹ JJCT, Giovana Alejandra Solano Villamarin ¹	2017	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Factores genéticos ❖ Ambientales ❖ Infecciones ❖ Microbiota
Pariente A.	2021	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Familiares de primer grado. ❖ Síndrome seco. ❖ Patología tiroides ❖ Síndrome de Raynaud. ❖ Tabaco ❖ Infecciones urinarias a repetición.
Raquel Bodas, Rocío Chiva	2018	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Embarazo
Lindor KD, et al	2018	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Métodos anticonceptivos ❖ Embarazo
Joshita S, et al.	2017	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Factores genéticos ❖ Gemelos monocigotos ❖ Gemelos dicigotos
Pandit S, Samant H.	2022	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Infecciones de tracto urinario ❖ Terapia de hormonas ❖ Tintura de uña ❖ Cigarro ❖ Xenobióticos ❖ Desechos tóxicos
Rodrigues PM, Perugorria MJ, Santos-Laso A, Bujanda	2018	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Factores genéticos ❖ Metilación de ADN ❖ MicroRNAs
Onofrio FQ, Hirschfield GM, Gulamhusei	2019	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Infección de las vías urinarias ❖ Métodos anticonceptivos

		<ul style="list-style-type: none"> ❖ Tabaco ❖ Esmalte de uñas ❖ Factores genéticos ❖ Tóxicos.
Tanaka A, Leung PSC, Gershwin	2019	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Infección del tracto urinario ❖ Infección vaginal ❖ Novosphingobium aromaticivorans ❖ Lactobacillus delbrueckii ❖ Betaretrovirus

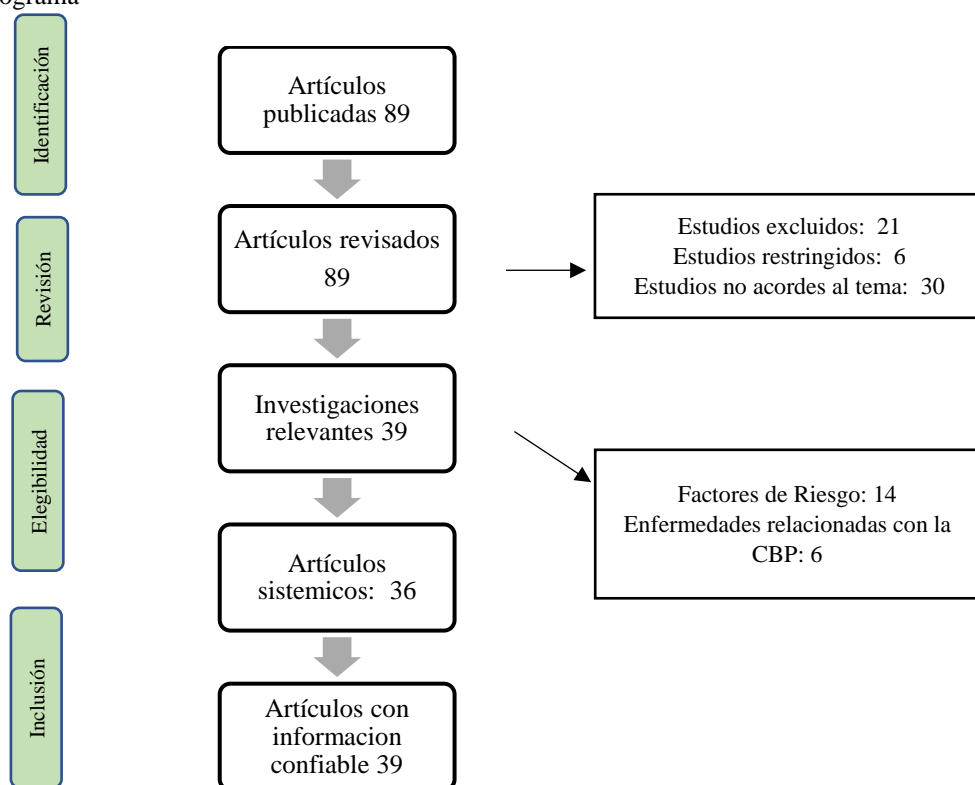
CAPÍTULO V

5. Resultados.

5.1 Selección de estudios

De los 104 artículos encontrados en las diversas plataformas científicas, se excluyeron: 21 artículos porque no cumplieron con los requisitos de inclusión, 6 artículos no proporcionaron información relacionada a la colangitis biliar primaria, 6 son artículos que no se podían abrir o están bloqueados, 30 son artículos con información incompleta, poco relevante y con información repetida, por lo tanto se incluyó a los 39 artículos científicos los cuales contaban con los requisitos necesarios para este estudio.

Figura 1. Flujograma



5.2 Factores de riesgo más frecuentes asociados a la colangitis biliar primaria.

Diego Rodríguez et al. (2017). En su artículo describió que los factores de riesgo asociados a la colangitis biliar primaria son: factores genéticos siendo este el elemento más preciso para que se desencadene esta enfermedad, evidenciando que el alelo involucrado es el DR-08, también nos señala que debe de ir conjuntamente con los factores ambientales tales como la tintura de uñas y cabello, desechos tóxicos, las infecciones de vías urinarias a repetición, el cigarrillo el mismo que ha tenido incidencia significativa conforme a los años y como último factor sugiere que una microbiota alterada por bacterias resistentes provoca que también se modifique la composición de bilis generando colestasis. (4)

Pariente A. (2021). Publica en su artículo que los factores de riesgo son: personas con antecedentes familiares de CBP e individuos que posean enfermedades autoinmunitarias como síndrome Sjögren,

síndrome de Raynaud y patologías de la tiroides, también menciona factores ambientales de relevancia como el cigarrillo e infecciones urinarias a repetición. (12)

Raquel Bodas, et al. (2018) En su artículo menciona la relación de la colangitis biliar primaria y el embarazo, concluyendo que una mujer con CBP si puede quedar embarazada, pero con el riesgo de producir colestasis el cual conlleva a un aumento en el prurito, además nos sugiere que debe tener controles adecuados tanto para el feto como para la madre, por tal razón el embarazo es un factor de riesgo.(8)

Lindor KD, et al. (2019). Publican en su artículo que además de los factores ya conocidos, el embarazo y el uso de métodos anticonceptivos tanto píldoras como suplementos de estrógenos aumentan el prurito debido a que intervienen en la formación de colestasis. Las mujeres embarazadas con cirrosis deben tener más precaución por lo que deben acudir a más controles prenatales para evitar hemorragias debido a un incremento de presión. (39)

Joshita et al. (2017) En su artículo describe los factores de riesgo que desencadenan la CBP: factores genéticos en donde se ven implicados los gemelos monocigotos y dicigotos y la variación en el cromosoma X a nivel de los alelos, esto conjuntamente con factores ambientales dan origen a la CBP. Los alelos más implicados son HLA DR 07 y 08, sin embargo, según estudios y hallazgos sugieren que los alelos van a variar según su distribución de residuos de aminoácidos los cuales influirán en la afinidad de unión de antígenos. Investigaciones realizadas en Norteamérica, Japón, Europa demostraron que los alelos clase II son los más relacionados para el desarrollo de la CBP, a pesar de ello estos HLA no explican en totalidad la predisposición genética para la CBP ya que algunos de los pacientes no poseen esta alteración en los genes, por lo que se decidió investigar otros locus no HLA. Las investigaciones realizadas en Norteamérica descubrieron variantes IL12A, IL12RB2 y 4 proteínas relacionadas a los linfocitos T, posteriormente se identificó un factor involucrado en la señalización de receptor de células B y T. Por lo contrario, el estudio realizado en Japón descubrió diferentes loci no HLA indicando que los HLA varían entre las etnias, sin embargo, se deben hacer estudios específicos para poder determinar con claridad. Concluyendo que, a pesar de la importancia de los genes en la CBP, la vía de señalización IL12 es decir los no HLA juegan un rol sustancial en los inicios de la enfermedad. (24)

Pandit et al. (2022) En su artículo también mencionan los antecedentes familiares de primer grado como el desencadenante de la CBP, el mismo que está asociado a los HLA, esto simultáneamente con los componentes ambientales como los desechos tóxicos, el uso del tabaco, tintura de uñas y cabello y las bacterias activarán una respuesta humoral. (25)

Rodríguez P.M. et al. (2018) Este artículo nos habla acerca de la diferencia de los patrones genéticos realizados con gemelos monocigotos y dicigotos, demostrando que los que mayor incidencia poseen son los monocigotos, también muestran la asociación con HLA clase II y la importancia de la IL12. Una alteración en la metilación del ADN estaría involucrada para que un individuo adquiera la CBP, esto se demuestra tras estudios realizados donde se identificó esta variación en pacientes con CBP, dando a conocer una hipermetilación sobre las proteínas de las sales biliares las mismas que también estarían ligadas al cromosoma X en gemelos afectados. La alteración de perfiles de expresión miR han estado asociados a los trastornos de enfermedades hepáticas, colangiopatías y patologías autoinmunitarias, tras estudios se

manifestó que el miR que más se encontró en las muestras de hígado de pacientes con CBP es la miR 506. (26)

Onofrio FQ et al. (2019) Estos autores también mencionan la predisposición genética tanto la HLA y los no HLA (IL-12) como factores desencadenantes los cuales deben de ser expuesto a un factor ambiental tales como infecciones de las vías urinarias las cuales involucran la e. coli, mycobacterium gordanae y novosphingobium aromaticivorans, los métodos anticonceptivos, pintura de uñas, colorante de cabello y cigarrillo. En este artículo estos factores están respaldados por estudios realizados en ratones, donde explica que los mismos van a causar un déficit de tolerancia inmunológica en la subunidad E2. (28)

Tanaka et al. (2019) Este artículo también nos menciona sobre la herencia genética, los gemelos monocigotos y la alteración de metil del ADN. Poniendo énfasis en las infecciones del tracto urinario donde nos explica que provoca una disminución de tolerancia de las mitocondrias, a pesar de ello hubo algunos estudios de controversia acerca de este factor. También describe la infección vaginal como un factor, sin embargo, hay carencia de investigaciones. Por último, nos comenta acerca de otras bacterias relacionadas al desarrollo de la CBP: Novosphingobium aromaticivorans, Lactobacillus delbrueckii y Betaretrovirus. (15)

5.3 Explicar brevemente lo que abarca cada factor de riesgo en un paciente.

Joshita et al. (2017) En este artículo se describe que el factor genético es super importante para el desarrollo de la CBP ya que tiene que existir dicha alteración simultáneamente con elementos ambientales para que se desencadene esta patología, por lo que se descubrió los alelos asociados a la HLA y a la no HLA , dando a conocer que la clases II de los HLA están más implicados, ya que estas están involucradas en la respuesta inmunológica, es así como una variación de los HLA desencadena la CBP, pese a esto los estudios realizados en distintos países indican que el tipo de alelo involucrado dependerá de la ubicación geográfica. (24)

Rodriguez P.M et al. (2018) Nos menciona en su publicación acerca de como la genética interviene en el CBP evidenciando que el cromosoma X es el involucrado, así como una mayor incidencia de CBP en gemelos monocigotos. Una modificación en los HLA clase II y variaciones en la metilación genética ya sea un aumento o disminución afectara a nivel de los TCD8, mientras que la aquimiocina provocará un desmetilado en TCD4. También se ha encontrado en gran número en el hígado de pacientes con CBP el miR 506, el cual interviene en la unión directa con el sistema secretor del bicarbonato biliar en la CBP, el cual puede ser un punto relevante en la patogenia de la CBP. (26)

Tanaka A. et al. (2019) Realizó un estudio con 2000 personas evaluando la edad, sexo, ubicación geográfica, donde se concluyó que las personas que viven cerca de áreas con mayores desechos tóxicos, el uso cotidiano de esmalte, tintura de cabello y el hábito de fumar tiene mayor riesgo a desarrollar CBP. Esta publicación da a conocer xenobióticos tales como ácido 2-octinoico y 2-noniamida los cuales poseen estructuras semejantes a la del epítipo modificado por xenobióticos demostrando una relación estructura-reactividad generando un déficit de respuesta inmunológica en individuos susceptibles genéticamente. También se enfoca en la relación de la CBP y la infección de vías urinarias, donde se analizó varios estudios demostrando que el patógeno habitualmente implicado es la escherichia coli, esto se explica ya que los

microorganismos actúan sobre la subunidad de piruvato deshidrogenasa provocando un déficit en la respuesta autoinmunitaria donde actúan la inmunidad humoral y celular contra los antígenos mitocondriales los cuales actúan sobre las BEC dañándolos y ocasionando fibrosis a nivel peri portal, esto sumado con la colestasis genera por último una cirrosis. En su investigación nos muestra otras bacterias como: *Novosphingobium aromaticivorans*; en esta bacteria se concluyó que pese a los estudios realizados no se ha encontrado el mecanismo exacto de relación para la patogenia de la CBP, debido a la falta de estudios específicos; la subespecie *bulgaricus*, se demostró una relación tras encontrar AMA positiva en suero de pacientes con CBP y como último patógeno estudiado fue el betaretrovirus, donde se concluyó que la relación es nula tras experimentos en ratones. (15)

Diego Rodríguez et al. (2017) El artículo menciona algunos factores de riesgo para el desencadene de la CBP, sin embargo, nos vamos a enfocar en el factor de la microbiota, donde sugiere que los ácidos biliares y la microbiota van a desempeñar varias funciones importantes como intervenir en el sistema inmunológico liberando las células e interleucinas, además inhiben la acción patógena de los gérmenes, a pesar de ello algunos microorganismos son resistentes a la composición de la flora intestinal y bilis haciendo que se altere su composición, como consecuencia esto hará que la flora intestinal se torne susceptible a infecciones. Por otro lado, la colestasis va a producir cambios en la flora bacteriana haciendo que las enzimas que catalizan la hidrólisis bacteriana desconjuga a los ácidos biliares primarios induciendo una modificación en el funcionamiento hepático, además un aumento o disminución de los ácidos biliares producen un incremento bacteriano. (4)

Sandra Vélez et al (2021) Menciona que una alteración en los estrógenos por parte de los métodos anticonceptivos va a alterar el crecimiento y proliferación celular, aumentando la excreción de ácidos biliares, provocando colestasis lo cual posteriormente esto genera un aumento en el prurito sobre todo en mujeres con antecedentes colestásicos, sin embargo, esto no influye a una mayor mortalidad. (29)

Keith D. Lindor et al. (2019) El autor nos menciona que durante el embarazo el prurito puede aumentar debido a un incremento en la colestasis y que solo se puede solucionar poniéndole fin al embarazo. También se recomienda tratamientos con beta bloqueadores. (39)

5.4 Identificar las enfermedades que estén relacionadas a un mayor riesgo de desarrollar CBP.

Reyes Cabello et al. (2019) En su artículo menciona un estudio elaborado en México con pacientes con antecedentes de CBP y su asociación con otras patologías, encontrando que los pacientes van a poseer por lo menos una patología aparte de la CBP, evidenciando que el síndrome seco es la enfermedad autoinmune más habitual, sin embargo, sugiere que esto depende de la ubicación geográfica. (10)

Fernando R. et al. (2021) Tras un estudio realizado en un hospital de Colombia durante 8 años, las pautas de inclusión para la investigación fueron tanto serológicos y patológicos, se concluyó que la patología relacionada más frecuente es la hepatitis autoinmune, seguida de hipotiroidismos y síndrome seco. (34)

Yaoying Long et al. (2021) En su artículo menciona la relación entre el cáncer y la CBP tras el análisis de un caso clínico presentado en una adulta de 50 años y un metaanálisis donde sugiere que la CBP puede ser un factor paraneoplásico para la formación del cáncer mamario y de otros órganos como el hígado. (35)

Trivedi HD et al. (2020) En su artículo comenta que la osteoporosis esta estrechamente relacionada con la CBP, ya que en los pacientes se les ve alterado la densitometría cuando la enfermedad va progresando induciendo a un aumento en la incidencia de fracturas sobre todo a nivel de las vértebras, sin embargo la osteoporosis se la considera más una complicación de CBP. (36)

CAPÍTULO VI

6. Discusión

La CBP es una patología autoinmunitaria poco frecuente que se identifica como una destrucción lenta y progresiva a nivel de los conductillos biliares. En cuanto a su epidemiología se da más en el sexo femenino debido a una variación en el cromosoma X, sin embargo, existe una controversia relacionada con la prevalencia de colangitis biliar primaria en mujeres, ya que en un estudio realizado en hospitales de China se puede verificar un aumento en los datos de personas de sexo masculino en los últimos años como lo describe los autores Fan X et al (2017).(7). Para determinar los factores que estarían implicados en el sexo masculino se requerirá realizar estudios a futuro.

Como resultados de la investigación para que se desencadene la colangitis biliar primaria la persona debe tener primero una alteración genética o antecedentes familiares de primer grado, también se hace mención que es frecuente en mujeres, ya que esta alteración se da en el cromosoma X, simultáneamente con elementos ambientales tales como exposición a desechos, tintura de uñas, tinturarse el cabello, tabaco y la infección de vías urinarias inician la patogenia. Esta argumentación coincide con lo citado por Diego Rodríguez et al, (2017), el cual concluye que entre los factores importantes destacan los factores genéticos, ambientales, infección y le agrega otro factor que lo denomina la microbiota, donde nos indica que una alteración en los componentes biliares o variación en la composición de la flora intestinal provoca una vulnerabilidad en la misma haciendo que exista una colonización. Cuando existe una colestasis también provoca un cambio en las funciones del hígado. Por otro lado, Pariente A. (2021) también nos confirma los factores de riesgo asociados a la colangitis biliar primaria, pero le añade a su investigación patologías autoinmunitarias como síndrome Sjögren, síndrome de Raynaud y patologías relacionadas a tiroides. (12,31)

Con respecto al factor genético nos menciona que la clase II de los HLA son los que intervienen en el proceso de presentación de los microorganismos a las células T, además contribuye en la reacción de la respuesta inflamatoria Joshita S. et al (2017) y Onofrio et al (2019) (24,28), lo cual concuerda con el estudio de Pedro M. Rodríguez (2018), quien además agrega como factores de desarrollo de CBP a la alteración de la metilación de ADN el cual provoca daño a nivel de las sales biliares, y tras realizados los estudios con muestras de hígado se evidencia una relación con los miR 506 en la patología de esta enfermedad. A pesar de todo lo descrito aún hay vacíos en cuanto a la genética por lo que se requieren estudios posteriores. (26)

Tras un estudio realizado con 2000 personas, clasificadas según su edad, sexo, ubicación geográfica, se determinó una relación estructura-reactividad en xenobióticos de la goma de mascar y de tinturas tales como ácido 2-octinoico y 2-noniamida, generando un déficit de respuesta inmunológica en individuos susceptibles genéticamente. Tanaka A. et al. (2019). (15)

Otro desencadenante mencionado es la infección de vías urinarias, donde se evidencia que la *Escherichia coli* juega un papel importante, esto se explica a través del mimetismo molecular el cual causa una apoptosis celular en individuos genéticamente vulnerables, esto se evidencia en bacterias que tengan proteínas

lipoidales. Otras bacterias investigadas son: la *Mycobacterium gordonae* y el *Novosphingobium aromaticivorans*, estos tres provocan un déficit en la respuesta inmunológica frente a los antígenos antimitocondriales, posteriormente se produce un reconocimiento de parte de los linfocitos T y B autorreactivos Pandit et al (2022), (25). Esta afirmación también la comparte Tanaka A. et al. (2019) pero con una contraindicación en su artículo donde menciona que la *Novosphingobium aromaticivorans* a pesar de presentar una gran semejanza con el dominio lipoidal ante el PCD-E2 y una mayor reactividad a comparación con la *E. coli*, en las pruebas en animales no se puede evidenciar con claridad esta relación con la CBP. Además, realizó estudios con otras dos bacterias donde evidenciaron que la subespecie *bulgaricus* de *Lactobacillus delbrueckii* es un factor viable para desencadenar la CBP, tras evidenciar anticuerpos IgG3 dirigido al *Lactobacillus delbrueckii*-galactosidasa en suero de pacientes con CBP y una reacción contra la PCD-E2, la segunda bacteria estudiada fue el betaretrovirus donde se concluyó que a pesar de estudios en ratones no se pudo determinar dicha correlación con la patogenia de la CBP. (15)

Otros factores mencionados son el embarazo y los métodos anticonceptivos según los autores Lindor et al. (2019) y Sandra Vélez et al (2021) donde mencionan que ambos factores van a incrementar la colestasis produciendo un aumento en el prurito, esto se explica, ya que los estrógenos van a provocar una variación en la secreción de los ácidos biliares, un punto importante es que esto se ve frecuente en mujeres con antecedentes de colestasis en anteriores embarazos. En lo que respecta a los métodos anticonceptivos orales su uso estaría contraindicado.(22,29)

Con relación a las enfermedades que se asocian a la colangitis biliar primaria se corrobora que los pacientes por lo menos van a poseer otra patología, entre las cuales se van a ver implicadas las patologías autoinmunitarias como: el síndrome seco siendo este el más frecuente, artritis reumatoidea, seguidas de síndrome de Raynaud como se explica en el artículo publicado por Reyes Cabello et al. (2019). (10). Sin embargo, en otros estudios realizados se menciona que la patología análoga más habitual es la hepatitis autoinmune como menciona Martínez Casas et al. (2018) y Fernando R. et al. (2021),(16,34) esto sugiere que la prevalencia de las patologías concomitantes con la CBP dependerá de la ubicación geográfica. Otra patología que se presenta en más de la mitad de los pacientes es la osteoporosis tras evidenciar alteraciones en la densitometría de pacientes con colangitis biliar primaria progresiva Trivedi HD et al. (2020), no obstante esta es más conocida como una complicación de esta patología.(36)

Por otro lado, en nuevos estudios sugieren a la colangitis biliar primaria como un factor paraneoplásico desencadenante de diversos cánceres como el de hígado, cáncer de mama, bazo, entre otros como se detalla en el artículo de Yaoying Long et al. (2021).(35)

6.1 Limitaciones

Las limitaciones que tuve en esta investigación fueron en primer lugar la falta de datos actuales e información acerca de la prevalencia y que factores de riesgo son más comunes en nuestro país, ya que al ser una patología poco frecuente en nuestro medio es pasada por alto, otro dato a tomar en cuenta es acerca de la incidencia y prevalencia exacta a nivel mundial, ya que varios artículos mencionan que hay pocos estudios sobre ello y que es inexacta debido al crecimiento y detección temprana de la patología, y por

último cabe mencionar que había carencia de estudios por parte de lo genético ya que en dichos artículos se menciona que no estaba totalmente claro y que se carecía de información y estudios, es decir con estos datos no se resuelve el vacío de los conocimientos por completo sino una parte de ello.

6.2 Implicaciones

Dentro de las implicaciones de esta revisión se pudo determinar que, pese a la carencia de información en nuestro país el factor más relevante es el hereditario, dentro de este factor tenemos: a los gemelos monocigotos ligado al cromosoma X, una alteración de parte de los HLA y los no HLA, una variación en la metilación del ADN y cambios en el miR506, seguido de los componentes ambientales desencadenan la colangitis biliar primaria.

CAPÍTULO VII

7.1 Conclusiones

- ❖ Tras realizadas las investigaciones en diferentes páginas web se dio a conocer que los factores asociados a la colangitis biliar primaria son: genéticos ya que sin este los autores citan que no se podría desarrollar, dando a conocer que es el factor imprescindible en la mayoría de artículos, dentro de este factor tenemos: alteraciones a nivel del cromosoma X sobre todo en las mujeres, pero esto es controversial, ya que en un estudio en China se pudo evidenciar que las cifras por parte del sexo masculino está aumentando, por lo que se necesita un estudio de campo para poder descartar y dar un número aproximado de prevalencia del sexo que más destaca en la actualidad, también se menciona las modificaciones en HLA (DR 07 -08) y no HLA (IL12), variación en la metilación ARN y miR506, esto simultáneamente con los componentes ambientales como: tabaco, tintura de uñas, tinte de cabello, ITUs, bacterias, embarazo, métodos anticonceptivos, ubicación geográfica y la microbiota desencadenan la CBP, no obstante, hay algunos factores que todavía están siendo estudiados.
- ❖ Como se ha mencionado en varias ocasiones el desarrollo de esta patología depende de una variación genética, es decir que los descendientes de pacientes tienen un alto riesgo de contraer la enfermedad, esto conjuntamente con los compuestos tóxicos producen disminución de la tolerancia inmunológica, con respecto a la microbiota nos habla que algunos microorganismos son resistentes a los componentes biliares y de la flora intestinal, en las infecciones urinarias el mecanismo vinculado es el mimetismo bacteriano, los cigarrillos reducen la tolerancia inmunológica, el embarazo y el uso de métodos anticonceptivos orales van a producir colestasis, ya que los estrógenos alteran la composición biliar.
- ❖ La colangitis biliar primaria al ser una enfermedad autoinmune es propensa a desarrollar por lo menos otra patología autoinmune, siendo el más usual el síndrome de Sjögren en el país de México, sin embargo, un estudio realizado en Colombia muestra que el más habitual es la hepatitis autoinmune, concluyendo que la incidencia de las patologías asociadas a la CBP depende de la ubicación geográfica.

7.2 Recomendaciones

- ❖ Se recomienda identificar los factores de riesgo, ya que nos ayudan no solo a diagnosticar la colangitis biliar primaria en un paciente, sino a prevenir y evitar complicaciones, dentro de estos factores mencionados anteriormente se determinó que el más imprescindible es la alteración genética.
- ❖ Debido a la falta de estudios asociados principalmente a la parte genética se recomienda ejecutar nuevas investigaciones, ya que la literatura menciona nuevos genes desconocidos y nuevos factores que se pueden presentar según la ubicación geográfica que estarían implicados en la patogenia de la CBP.
- ❖ Una vez confirmado el diagnóstico de CBP siempre se debe indagar si el paciente posee otra patología autoinmunitaria y no pasarla por alto a pesar de ser poco frecuente.

Bibliografías

1. Christopher L. Bowlus MJTK, Gary Rice Rp and RN. Centro de ciencia | Colangitis Biliar Primaria: Actualización en el Manejo de Farmacias Médicas y de Especialidades. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 22(10-as Supl), S3–S15 | 10.18553/jmcp.2016.22.10-as.s3. Pub Med [Internet]. 2016 Oct [cited 2022 Aug 1];22(10):1–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27700211/>
2. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From “cirrhosis” to “cholangitis.” *Hepatology* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Sep 1];62(5):1620–2. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.28140>
3. Suarez-Quintero CY, Patarroyo Henao O, Muñoz-Velandia O. Concordancia entre el resultado de la biopsia hepática y el índice APRI (Ast to Platelet Ratio Index) en el diagnóstico de cirrosis en pacientes con enfermedad hepática autoinmune. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Aug 31];44(7):465–71. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-concordancia-entre-el-resultado-biopsia-S0210570520303241>
4. Diego Andrés Rodríguez Lugo1a JJCT, Giovana Alejandra Solano Villamarin1 b, WOR. Colangitis biliar primaria. Parte 1. Actualización: generalidades, epidemiología, factores involucrados, fisiopatología y manifestaciones clínicas. *SCIELO* [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 22];37(4):357–64. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292017000400011
5. Olmez S, Sayar S, Avcioglu U, Tenlik I, Ozaslan E, Koseoglu HT, et al. The relationship between liver histology and noninvasive markers in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Sep 14];28(7):773–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27092904/>
6. Parés A, Albillos A, Andrade RJ, Berenguer M, Crespo J, Romero-Gómez M, et al. Colangitis biliar primaria en España. Resultados de un estudio Delphi sobre su epidemiología, diagnóstico, seguimiento y tratamiento. *SCIELO* [Internet]. 2018 May 8 [cited 2021 Aug 22];110(10):641–9. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v110n10/1130-0108-diges-110-10-00641.pdf>
7. Fan X, Wang T, Shen Y, Xi X, Yang L. Underestimated Male Prevalence of Primary Biliary Cholangitis in China: Results of a 16-yr cohort study involving 769 patients. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Sep 14];7(1). Available from: </pmc/articles/PMC5529550/>
8. Raquel Bodas, Rocío Chiva. Colangitis biliar primaria y la mujer [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 3]. Available from: <https://www.pacientesenbuenasmanos.com/wpbb/DrBeltran/wp-content/uploads/2018/09/Dossier-CBP.pdf>
9. Nikolaos T Pysopoulos M. Primary Biliary Cholangitis (Primary Biliary Cirrhosis): Practice Essentials, Background, Pathophysiology. *Medscape* [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 25]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/171117-overview>
10. Reyes-Cabello EA, Montaña-Loza AJ. Colangitis biliar primaria y su asociación con otras enfermedades autoinmunes en una cohorte mexicana. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 31];84(2):127–9. Available from: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org//es-colangitis-biliar-primaria-su-asociacion-articulo-S0375090618301654>
11. Parés A. Colangitis biliar primaria. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Sep 3];12(10):561–7. Available from: <https://www.medicineonline.es/es-colangitis-biliar-primaria->

articulo-S0304541216300440

12. Pariente A. Colangitis (ex-cirrosis) biliar primaria. ELSEVIER [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Sep 9];25(1):1–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(21\)44689-1](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(21)44689-1)
13. Llorente-Ramón A, Hornaldo Moreira-Alcívar J, Barraza-Ortiz DA, Ramos-Aguilar GA, María S, Mejía-Loza I. Colangitis biliar primaria. MEDIGRAPHIC [Internet]. 2019 Sep 30 [cited 2021 Aug 22];86(4):188–95. Available from: www.medigraphic.com/hospitaljuarezwww.medigraphic.org.mx
14. Adam L, Zoldan K, Hofmann M, Schultheiss M, Bettinger D, Neumann-Haefelin C, et al. Follicular T Helper Cell Signatures in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Commun* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 28];2(9):1051–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6128229/pdf/HEP4-2-1051.pdf>
15. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. Pathogen infections and primary biliary cholangitis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Sep 28];195(1):25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6300644/pdf/CEI-195-25.pdf>
16. Martínez Casas OY, Díaz Ramírez GS, Marín Zuluaga JI, Santos Ó, Muñoz Maya O, Donado Gómez JH, et al. Síndrome de superposición: hepatitis autoinmune y colangitis biliar primaria. Resultados a largo plazo de una cohorte retrospectiva en un hospital universitario. ELSEVIER [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Aug 31];41(9):544–52. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-sindrome-superposicion-hepatitis-autoinmune-colangitis-S021057051830150X>
17. Martínez J, Aguilera L. Estratificación del riesgo y tratamiento de la colangitis biliar primaria. DIALNET [Internet]. 2019;111(1):63–70. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7283341>
18. Jesse M. Civan, Thomas Jefferson. Colangitis biliar primaria (CBP) - Trastornos hepáticos y biliares - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 3]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-hepaticos-y-biliares/fibrosis-y-cirrosis/colangitis-biliar-primaria-cbp>
19. José Gómez Aldana A, Tapias M, Lúquez Mindiola A. Colestasis en el adulto: enfoque diagnóstico y terapéutico. Revisión de tema. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2020 Dec 18 [cited 2021 Sep 1];35(1):1–18. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337763173009>
20. Tae Hoon Lee MJP. Colangitis biliar primaria (CBP) - Trastornos hepáticos y biliares - Manual MSD versión para profesionales. Man MSD versión para Prof [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 14]; Available from: <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-hepaticos-y-biliares/fibrosis-y-cirrosis/colangitis-biliar-primaria-cbp>
21. Bezama F. I, González V. S, Zañartu A. N, Soffia P. A, Böhm G. P, Díaz P. LA, et al. Un estudio controlado contra placebo sobre el uso de bezafibrato en colangitis biliar primaria. *Rev Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 31];31(1):56–60. Available from: <https://gastrolat.org/gastrolat202001-10/>
22. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Feb 7];69(1):394–419. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.30145>
23. Louie JS, Grandhe S, Matsukuma K, Bowlus CL. Primary Biliary Cholangitis: A Brief Overview. *Clin Liver Dis*. 2020 Mar 1;15(3):100–4.
24. Joshita S, Umemura T, Tanaka E, Ota M. Genetic Contribution to the Pathogenesis of Primary

- Biliary Cholangitis. Hindawi [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 7];1–7. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/3073504>
25. Pandit S, Samant H. Primary Biliary Cholangitis. StatPearls [Internet]. 2022 May 8 [cited 2022 Sep 14]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459209/>
 26. Rodrigues PM, Perugorria MJ, Santos-Laso A, Bujanda L, Beuers U, Banales JM. Primary biliary cholangitis: A tale of epigenetically-induced secretory failure? *J Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 15];69:1371–83. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)32362-6/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)32362-6/pdf)
 27. Qiu F, Tang R, Zuo X, Shi X, Wei Y, Zheng X, et al. A genome-wide association study identifies six novel risk loci for primary biliary cholangitis. *Nat Commun*. 2017;8(1):1–8.
 28. Onofrio FQ, Hirschfield GM, Gulamhusein AF. A Practical Review of Primary Biliary Cholangitis for the Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 7];15:145. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6495411/pdf/GH_15_145.pdf
 29. Sandra María Vélez-Cuervo 1,2 María de los Ángeles Villegas-Ortiz. Anticoncepción en la paciente con enfermedad hepática, revisión bibliográfica. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Nov 28];89(12):963–70. Available from: <https://doi.org/10.24245/gom.v89i12.6853>
 30. Parés A. Primary biliary cholangitis. *ELSEVIER* [Internet]. 2017 Dec 18 [cited 2021 Sep 3];151(6):242–9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-colangitis-biliar-primaria-S0025775318300836>
 31. Rodríguez Lugo DA, Coronado Tovar JJ, Solano Villamarín GA, Otero Regino W. Colangitis biliar primaria. Parte 2. Actualización: diagnóstico, enfermedades asociadas, tratamiento y pronóstico. *Rev Gastroenterol del Perú* [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 15];38(1):64–71. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 32. Alarcón MV, González L, Schiel A, Ruiz Diaz M, Loudet S, Coisson P, et al. Colangitis Biliar Primaria. A propósito de un caso. Póster. *Repos Digit* [Internet]. 2018 Oct 25 [cited 2021 Sep 3]; Available from: <https://repositorio.hospitalelcruce.org/xmlui/handle/123456789/804>
 33. Xaviar Michael Jones MMBGSLWS. Artritis reumatoidea asociada a colangitis biliar primaria bajo tratamiento con medicamentos biológicos. Reporte de 4 casos y puesta al día. *Rev Argent Reumatol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 25];30(2):20–3. Available from: http://revistasar.org.ar/revistas/2019/n2/4_actualizacion.pdf
 34. Fernando R, Sierra A, Muñoz O, Md M. Cirrosis biliar primaria: “Caracterización de una cohorte retrospectiva” [Internet]. [Colombia]: Universidad de Antioquia; 2021 [cited 2022 Nov 25]. Available from: https://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/29703/3/AyalaEdgar_2022_ColangitisBiliarPrimaria.pdf
 35. Yaoying Long, Lin Liu1 XT. Colangitis biliar primaria en una paciente con cáncer de mama metastásico. *Med Clin (Barc)*. 2021 Feb;156(3):146.
 36. Trivedi HD, Danford CJ, Goyes D, Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis: Prevalence, impact and management challenges. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:17–24.
 37. Bowlus CL, Kenney JT, Rice G, Navarro R. Primary Biliary Cholangitis: Medical and Specialty Pharmacy Management Update. *J Manag care Spec Pharm* [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep 14];22(10-a-s Suppl):S3–15. Available from: <https://sci-hub.se/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27700211/>

38. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. ELSEVIER [Internet]. 2017 Mar 23 [cited 2022 Sep 15];67:145–72. Available from: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/PBC-English-report.pdf>
39. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. 2019 [cited 2022 Feb 7];0(0). Available from: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2019-06/PracticeGuidelines-PBC-November2018.pdf>
40. Darío C, Ortiz Y, Feltes Villalba SC, Duarte DB, Elizabeth N, Oviedo F. Application of Tokyo criteria for the diagnosis of acute cholecystitis in the Adult Emergency Department of the Hospital Nacional, Itauguá. Rev del Nac [Internet]. 2021 Mar 30 [cited 2023 Jan 3];13(1):031–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.18004/rdn2021.jun.01.031.040>

Anexos

Tabla 1: Factores de riesgo asociados a la colangitis biliar primaria

Genéticos	<ul style="list-style-type: none"> •HLA DRB1 08 y no HLA IL-12. •metilacion del ADN. •Gemelos monocigotos. •Alteraciones en miR-506
Ambientales	<ul style="list-style-type: none"> •Tabaco. •Tintura de uñas y de cabello. •Desechos tóxicos. •Xenobióticos.
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> •Infecciones del tracto urinario (E.coli) •Infecciones Vaginales. (Carencia de estudios)
Otras bacterias	<ul style="list-style-type: none"> •Novosphingobium aromaticivoranos. •Delbrueckii- Subespecie Bulgaricus. •Betaretrovirus.
Microbiota	<ul style="list-style-type: none"> •Bacterioidetes. •Firmicutes.. •Actinobacteria. •Proteobacteria.
Otros factores	<ul style="list-style-type: none"> •Métodos anticonceptivos. •Embarazo. •Enfermedades autoinmunes.

Elaborado por: Ana Belen Lozado Altamirano

Tabla 2: Criterios Bioquímicos de según la reacción al tratamiento con AUDC

Criterios	Tiempo de evaluación	Respuesta bioquímica.
Rochester	6 meses	FA < 2 x LAN y Mayo score <4,5
Barcelona	1 año	Descenso de FA >40% o niveles normales de FA
París I	1 año	FA < 3 x LAN, AST <2 x LAN y Br < 1 mg/dL
París II	1 año	FA < 1.5 x LAN, AST < 1,5x LAN y Br < 1 mg/dL
Roterдам	1 año	Albumina y Br: normales
Toronto	2 años	Fosfatasa Alcalina menor de 1,67 x LAN
Mayo	1 año	Fosfatasa alcalina menor de 2 x LAN

LAN: limite alto de la normalidad, Br: bilirrubina

Fuente: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. ELSEVIER. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/PBC-English-report.pdf>

Elaborado por: Ana Lozado

Tabla 3: Criterios de Tokio 2018

Signos de inflamación local	Signo de murphy.
	Masa, dolor a nivel del hipocondrio derecho.
Signos de inflamación sistémica	Fiebre $>38^{\circ}$, escalofrios
	Leucocitos < 4000 o $>10000/mcL$.
	PCR $>1mg/dl$
Hallazgo imagenológico característico de colangitis aguda	Pared vesicular $>4mm$
	Aumento del tamaño de la vesícula biliar (longitud >8 cm, diametro > 4 cm)
	Imagen en doble halo
	Líquido perivesicular

Fuente: Darío C, Ortiz Y, Feltes Villalba SC, Duarte DB, Elizabeth N, Oviedo F. Application of Tokyo criteria for the diagnosis of acute cholecystitis in the Adult Emergency Department of the Hospital Nacional, Itauguá. Rev del Nac [Internet]. 2021 Mar 30 [cited 2023 Jan 3];13(1):031–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.18004/rdn2021.jun.01.031.040>

Tabla 4: Clasificación por Severidad y Tratamiento Sugerido

Grado	Criterios	Tratamiento
Grado I (Leve)	No cumple criterio para Grado II o III	Colecistectomía laparoscópica
Grado II (Moderada)	Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Glóbulos Blancos > 18.000 ✓ Masa palpable dolorosa en HD ✓ Duración de síntomas por $>$ de 72 hs. ✓ Marcada inflamación local (gangrena, enfisema, absceso, pericolecístico o hepático, peritonitis biliar). 	Colecistectomía laparoscópica (en centros con experiencia) o por vía percutánea
Grado III (Severa)	Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Disfunción cardiovascular: hipotensión que requiere vasopresores (dopamina, noradrenalina) ✓ Disfunción neurológica: Alteración del estado mental ✓ Disfunción respiratoria: Razón PA O₂/ FiO₂ menor a 300. ✓ Disfunción renal: Oliguria, Creatinina mayor a 2 mg/dL. ✓ Disfunción hepática: INR mayor a 1.5 ✓ Disfunción hematológica: Plaquetas < 100.000 	Colecistostomía percutánea

Fuente: Darío C, Ortiz Y, Feltes Villalba SC, Duarte DB, Elizabeth N, Oviedo F. Application of Tokyo criteria for the diagnosis of acute cholecystitis in the Adult Emergency Department of the Hospital Nacional, Itauguá. Rev del Nac [Internet]. 2021 Mar 30 [cited 2023 Jan 3];13(1):031–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.18004/rdn2021.jun.01.031.040>



Ana Belén Lozado Altamirano portadora de la cédula de ciudadanía N° **0302046198**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Factores De Riesgo Asociados A La Colangitis Biliar Primaria**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 5 de enero del 2023

F:

Ana Belén Lozado Altamirano

C.I. 0302046198