



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## EDITORIAL

### Colangitis biliar primaria y su asociación con otras enfermedades autoinmunes en una cohorte mexicana



### Primary biliary cholangitis and its association with other autoimmune diseases in a Mexican cohort

La colangitis biliar primaria (CBP), denominada previamente cirrosis biliar primaria, es una enfermedad autoinmune colestásica crónica, secundaria al daño de las células del epitelio biliar, que ocasiona la destrucción de conductos biliares de pequeño y mediano calibre interlobares y septales<sup>1</sup>.

La historia natural de la CBP se caracteriza por diferentes fases, iniciando con la fase preclínica donde solamente hay evidencia de anticuerpos anti-mitocondriales (AMA); siguiendo la fase asintomática en la que se presenta elevación de la fosfatasa alcalina y que puede evolucionar a una fase sintomática, que se caracteriza predominantemente por la presencia de fatiga y prurito; concluyendo con la fase terminal en la que se presentan las complicaciones asociadas con el desarrollo de cirrosis hepática<sup>2</sup>.

La patogénesis de la CBP no está totalmente dilucidada; sin embargo, parece ser multifactorial. Para su desarrollo, parece ser necesario la participación de factores genéticos, epigenéticos, medioambientales y probablemente infecciosos. Por lo tanto, el estudio de factores de riesgo, incluyendo la asociación con otras enfermedades autoinmunes no hepáticas en diferentes áreas geográficas es muy relevante.

En el presente estudio realizado por Gonzalez-Huezo et al.<sup>3</sup> se evaluaron 78 pacientes con diagnóstico de CBP de forma retrospectiva, que fueron manejados en un hospital de tercer nivel en el centro de México. Los autores excluyeron previamente 36 pacientes por no contar con información clínica completa o tener diagnóstico de sobreposición con hepatitis autoinmune.

Similar a lo reportado en otras series, la prevalencia de AMA fue del 95%, los anticuerpos anti-nucleares (ANA) del 71% y los anticuerpos anti-músculo liso (SMA) del 8%<sup>4</sup>. La frecuencia de al menos una enfermedad autoinmune asociada a la CBP en esta cohorte fue del 63%, siendo un poco superior a lo reportado por otros estudios<sup>5-9</sup>. El síndrome de Sjögren fue la enfermedad autoinmune más comúnmente asociada (30%), lo cual parece deberse a la presencia de epitelitis crónica autoinmune en ambas enfermedades<sup>10</sup>. Al contrastar los resultados reportados con la prevalencia de distintas enfermedades autoinmunes extrahepáticas, se pueden observar otras similitudes y diferencias entre la población mexicana y otras series reportadas (tabla 1).

El estudio de Gonzalez-Huezo et al.<sup>3</sup> es importante, ya que constituye la cohorte más grande de pacientes con CBP en México en los que se ha estudiado la asociación con otras enfermedades autoinmunes. Si bien, dentro de sus limitantes hay que mencionar que el estudio es retrospectivo y que los pacientes provienen de un centro de tercer nivel con alta referencia de enfermedades reumatológicas.

El predominio de CBP y otras enfermedades autoinmunes en pacientes de sexo femenino, tanto en esta, como en otras series, parece estar asociado al aumento de alteraciones en los cromosomas sexuales, incluidas mutaciones y alteraciones epigenéticas del cromosoma X<sup>11</sup>. No obstante que la presencia de una enfermedad autoinmune no controlada confiere peor pronóstico para los pacientes con CBP, en general la coexistencia de CBP con otras enfermedades autoinmunes no se asocia con mayor riesgo de progresión a cirrosis hepática o menor sobrevida<sup>5</sup>. Incluso algunos estudios han reportado una severidad menor de ambas enfermedades al encontrarse asociadas.

El pronóstico de pacientes con CBP es variable y, por lo tanto, se han desarrollado diversas escalas para predecir la sobrevida en pacientes con CBP, ya sea sin tratamiento

☆ Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.03.008>, González-Huezo MS, Delgado-Ayala LY, Osorio-Núñez AL, Meléndez-Mercado C. Asociaciones autoinmunes en una cohorte mexicana con colangitis biliar primaria. Rev Gastroenterol Mex. 2019;84:4-9.

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.07.005>

0375-0906/Crown Copyright © 2018 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 1** Principales estudios que evalúan la presencia de enfermedades autoinmune extrahepáticas en pacientes con colangitis biliar primaria

Autor/año/ país	Número de pacientes	Enfermedad autoinmune extrahepática (%)	Enfermedad asociada específica	(%)
Floreani et al. <sup>5</sup> /2015/Italia	221	61	→ Síndrome de Sjögren → Enfermedad de Raynaud → Tiroiditis Hashimoto/enfermedad de Graves	56 29 24
Watt et al. <sup>6</sup> /2004/Reino Unido	160	53	→ Síndrome de Sjögren → Enfermedad tiroidea autoinmune → Artritis reumatoide	25 23 13
Wang et al. <sup>7</sup> /2013/China	322	47	→ Síndrome de Sjögren → Lupus eritematoso sistémico → Polimiositis	36 4 3
Gershwin et al. <sup>8</sup> /2005/EE. UU.	1.032	32	→ Enfermedad de Raynaud → Síndrome de Sjögren → Artritis reumatoide	12 10 10
Mantaka et al. <sup>9</sup> /2012/Grecia	111	37	→ Tiroiditis Hashimoto → Enfermedad de Raynaud → Síndrome de Sjögren	18 6 5
Gonzalez-Huezo et al. <sup>3</sup> /2018/México	78	63	→ Síndrome de Sjögren → Hipotiroidismo → Enfermedad de Raynaud → Síndrome de CREST → Artritis reumatoide → Vitiligo → Escleroderma	30271411865

C: calcinosis; E: disfunción esofágica; R: fenómeno de Raynaud; S: esclerodactilia; T: telangiectasia.

(Mayo score), o después se iniciar tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC), ya sea en etapas tempranas (I y II) (Paris II) o avanzadas (III y IV) (Paris I). De forma más reciente se desarrollaron otras escalas a partir de cohortes internacionales que incluyeron miles de pacientes con CBP y que parecen ser más precisas (GLOBE y UK-PBC)<sup>12</sup>.

El tratamiento de primera línea para la CBP es el AUDC y con este tratamiento entre el 70 al 80% de los pacientes son considerados como respondedores después de 6 a 12 meses de tratamiento<sup>1</sup>. Durante décadas solo se contó con el AUDC como único tratamiento para la CBP; sin embargo, recientemente se autorizó el uso de ácido obetecólico en pacientes no respondedores<sup>13</sup>. Además, este año se publicó que la terapia combinada de AUDC más bezafibrato resultó en una tasa de respuesta bioquímica completa mayor al compararla con el uso de AUDC más placebo<sup>14</sup>.

La respuesta al tratamiento en pacientes mexicanos con diagnóstico de CBP no fue parte de los objetivos del estudio realizado por Gonzalez-Huezo et al.<sup>3</sup>. Sin embargo, consideramos que es esencial realizar futuros estudios para evaluar si la respuesta al AUDC en nuestra población es similar a la de otras cohortes. Esta brecha del conocimiento es trascendental, ya que los pacientes no respondedores al AUDC tienen mayor riesgo de desarrollar cirrosis, presentar complicaciones secundarias a hipertensión portal, requerir trasplante hepático y fallecer por falla hepática. En un futuro, también será necesario conocer los factores de riesgo asociados a falta de repuesta al AUDC en pacientes mexicanos y la repuesta a los tratamientos de segunda línea, como el ácido obetecólico y bezafibrato.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** En el presente artículo no ha publicado ningún dato personal que permita identificar a los pacientes.

## Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, et al. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of

- the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67:145-172.
2. Al-Harthy N, Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepat Med.* 2012;4:61-71.
  3. Gonzalez-Huezo MS, Delgado-Ayala LY, Osorio-Núñez AL, et al. Autoimmune associations in a Mexican cohort with primary biliary cholangitis [Article in English, Spanish]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018. pii: S0375-0906(18)30126-5. doi: 10.1016/j.rgmex.2018.03.008.
  4. Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, et al. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. *Front Immunol.* 2018;9:609.
  5. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;48:192-7.
  6. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: A population-based cohort study. *QJM.* 2004;97:397-406.
  7. Wang L, Zhang FC, Chen H, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: A population-based cohort study. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5131-7.
  8. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: A controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology.* 2005;42:1194-202.
  9. Mantaka A, Koulentaki M, Chlouverakis G, et al. Primary biliary cirrhosis in a genetically homogeneous population: Disease associations and familial occurrence rates. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:110.
  10. Chalifoux SL, Konyon PG, Choi G, et al. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut Liver.* 2017;11:771-80.
  11. Selmi C, Gershwin ME. Chronic Autoimmune Epithelitis in Sjogren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Rheumatol Ther.* 2017;4:263-79.
  12. Chen S, Duan W, You H, et al. A brief review on prognostic models of primary biliary cholangitis. *Hepatol Int.* 2017;11:412-8.
  13. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375:631-43.
  14. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2018;378:2171-81.
- E.A. Reyes-Cabello<sup>a</sup> y A.J. Montaña-Loza<sup>b,\*</sup>  
<sup>a</sup> *Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México*  
<sup>b</sup> *Division of Gastroenterology & Liver Unit, University of Alberta Hospital, Edmonton, Alberta, Canadá*
- \* Autor para correspondencia. Division of Gastroenterology and Liver Unit, 8540 112 Street NW, Zeidler Ledcor Centre, University of Alberta, Edmonton, AB, T6G 2X8, Canadá. Teléfono: +(780) 248-1892; Fax: +(780) 248-1895. Correo electrónico: [montanol@ualberta.ca](mailto:montanol@ualberta.ca) (A.J. Montaña-Loza).