

Cirrosis biliar primaria

Pejenaute Labari ME, Reyes Torres M, Grasa Lozano R, Álvarez Rubio L

Centro de Salud Paules (Madrid)

Mujer de 71 años de edad con antecedentes personales de hipercolesterolemia y ansiedad. Sigue tratamiento con dieta, colestipol y bromazepam (1,5 mg).

Presenta aumento de la gamma-glutamyl-transferasa (GGT), con valores de 92-101 U/L; el resto de la analítica es normal. Las serologías son negativas. Aporta una ecografía antigua normal.

No refiere hábitos tóxicos ni consumo de productos de herbolario. La anamnesis por órganos y aparatos es negativa.

La paciente está asintomática en el momento actual. La exploración física es normal y no se objetivan estigmas de hepatopatía ni de otra patología.

Ante dicha situación se decide revisar las causas de aumento de la GGT (tabla 1) y retirar los fármacos que la paciente toma durante 6 semanas. Transcurrido este tiempo se solicita un nuevo estudio analítico consistente en sistemático de sangre, estudio de coagulación, bioquímica, hierro, ferritina, vitamina B12, ácido fólico, serología para virus B y C, cobre sérico, ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, creatín-quinasa (CK), tirotrópina (TSH), anticuerpos antigliadina, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), anticuerpos antimitocondriales (AMA) anticuerpos anticélulas parietales, cortisol y una nueva ecografía abdominal. Los resultados de dicha analítica son normales, a excepción de la GGT (78 U/l) y la positividad de los anticuerpos antimitocondriales (a título de 1/160). La ecografía abdominal es normal.

La paciente es derivada al Servicio de Aparato Digestivo con la sospecha diagnóstica de cirrosis biliar primaria. Allí se confirma el diagnóstico y se inicia tratamiento con ácido ursodexosólico.

En el momento actual la paciente continúa asintomática. En la última analítica la GGT se ha normalizado.

COMENTARIO

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad

crónica de etiología desconocida, que se caracteriza por la inflamación y necrosis portal de los colangiocitos en las vías biliares de pequeño y mediano calibre¹. Como consecuencia del daño primario y del efecto tóxico producido por las sales biliares retenidas en el hígado, puede desarrollarse fibrosis y finalmente cirrosis.

Presenta una incidencia de 0,7-4,5 casos por cada 100.000 personas-año², con una prevalencia estimada de 6,7-42 casos por millón de habitantes. Predomina en las mujeres y es más común en la raza blanca³.

Actualmente, debido al diagnóstico precoz, el 50-60 % de los pacientes están asintomáticos en el momento de su descubrimiento^{4,5}. Si aparece clínica los síntomas más frecuentes son:

- Fatiga: suele ser desproporcionada a la enfermedad hepática o a la edad del paciente y se asocia con somnolencia excesiva durante el día⁶.
- Prurito: es intermitente, de predominio nocturno, y cuando se presenta antes de la aparición de ictericia indica enfermedad grave y un pronóstico más desfavorable.
- Osteoporosis y osteomalacia.
- Molestias músculo-esqueléticas debidas a una artropatía inflamatoria como la artritis reumatoide clásica^{7,8}; el síndrome de Sjögren⁹ o la esclerodermia aparecen hasta en 40 % de los pacientes con CBP¹⁰.

Los resultados de la exploración física dependen de la etapa de la enfermedad en la que se encuentre el paciente: desde la normalidad en el paciente asintomático a la hiperpigmentación¹¹ de predominio en el tronco y los miembros superiores, exco-riaciones por el prurito, xantelasmas y xantomias en relación con alteraciones del metabolismo lipídico, hasta la presencia de ictericia, hepatoesplenomegalia, ascitis y edemas como manifestaciones tardías de la enfermedad.

La anomalía bioquímica más frecuente es la

elevación de la fosfatasa alcalina¹². También se elevan la gamma-glutamyl-transferasa y el colesterol. Los niveles de transaminasas pueden ser normales o ligeramente elevados (rara vez más de cinco veces por encima de su valor normal). Las inmunoglobulinas están elevadas, en particular la IgM. La bilirrubina se incrementa según progresa la enfermedad¹³ y lo mismo ocurre con el tiempo de protrombina. La trombopenia, la leucopenia y la anemia se objetivan en pacientes con hipertensión portal e hiperesplenismo. Los AMA están presentes en 95 % de los pacientes con CBP y son marcadores útiles para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

El diagnóstico se basa en la positividad de dos de los tres criterios siguientes:

- La comprobación bioquímica de colestasis basada en la elevación de la fosfatasa alcalina¹⁴. Es necesario haber excluido la existencia de obstrucción biliar mediante la realización de una ecografía abdominal y de otras causas de enfermedad hepática que puedan provocar colestasis.

- Presencia de anticuerpos antimitocondriales a títulos iguales o superiores a 1/80.

- Demostración histológica de colangitis no supurativa destructiva y de destrucción de los conductos biliares interlobulares.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con¹⁵:

- Lesión ductal biliar obstructiva. En esta patología los AMA son negativos y en la ecografía hay obstrucción en la vía biliar.

- Colangitis esclerosante primaria. Es frecuente en varones jóvenes asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. Los AMA son negativos y los anticuerpos anticitoplasma neutrofílico perinuclear son positivos en más de la mitad de los pacientes.

- Colestasis inducida por fármacos (fenotiazinas, cotrimoxazol, diclofenaco, oxacilina y ampicilina según algunos autores).

- Colestasis del embarazo.

- Lesión hepática ocupante de espacio.

La historia natural de la CBP ha mejorado debido al diagnóstico temprano y al uso de ácido ursodesoxicólico (UDC) en el tratamiento. Por ello, muchos menos pacientes necesitan trasplante hepático y en estadios iniciales de la enfermedad los

pacientes parecen tener una esperanza de vida normal.

Tabla 1. Causas de aumento de la gamma-glutamyl-transferasa

- **Hepatopatías**
 - Hepatitis aguda
 - Hepatitis crónica activa
 - Hepatitis alcohólica
 - Cirrosis
 - Cirrosis biliar primaria
 - Esteatosis hepática
 - Ictericia obstructiva
 - Metástasis hepáticas
 - Colestasis
- **Pancreatitis y cáncer de cabeza de páncreas**
- **Infarto agudo de miocardio**
- **Consumo elevado de alcohol**
- **Fármacos (fenitoína, antidepresivos tricíclicos)**
- **Algunos casos de carcinoma de próstata**
- **Hipernefroma**
- **Nefropatías**
- **Estados postoperatorios**

Modificada de Wallach²⁸

Los objetivos del tratamiento son dos:

- Tratar el proceso patológico subyacente. El UDC es el único tratamiento modificador de la enfermedad. A dosis de 13-15 mg/Kg/día retrasa la progresión de la enfermedad. Mejora la supervivencia y es bien tolerado, aunque puede producir náuseas y aumento de peso que se pueden controlar utilizando dosis progresivas. Debe administrarse de forma indefinida, preferiblemente con las comidas. Está contraindicado en la enfermedad crónica intestinal y en las alteraciones hepáticas que impiden la reabsorción de sales biliares. Se recomienda tratar a todos los pacientes con CBP de manera precoz, ya que la mejoría es mayor en las etapas iniciales de la enfermedad. Se han utilizado combinaciones de UDC con colchicina^{16,17}, metotrexato¹⁸, budesonida^{19,20} y micofenolato mofetil^{21,22}. Ninguna de ellas ha demostrado ser eficaz; sin embargo, hay estudios con los dos últimos que aún están en curso. Se están utilizando de manera experimental fármacos como bezafibrato, lamivudina y zidovudina, pero se necesitan más estudios adicionales antes de recomendar su uso.

- Tratar los síntomas y las complicaciones derivadas de la colestasis crónica:

- Síndrome de malabsorción. La esteatorrea sintomática por insuficiencia de ácidos biliares puede ser parcialmente corregida mediante la restricción de grasas en la dieta. Si se sospecha insuficiencia pancreática se deberá realizar el reemplazo con

enzimas pancreáticas. Se recomienda proporcionar de 1000 a 1500 mg de calcio y 1000 unidades de vitamina D diariamente en la dieta y exposición solar diaria para minimizar la malabsorción de calcio.

- Déficit de vitaminas A, E y K. De las tres la más frecuente es la de vitamina A^{23,24}; aunque la mayoría de las veces es asintomática, responde a suplementos de vitamina A de 15000 unidades por día (tres veces la cantidad recomendada).

- Tratamiento y profilaxis de la osteoporosis.

- Tratamiento de la hiperlipemia.

- Xantomas tuberosos. Como aparecen típicamente en superficies de extensión y no causan síntomas no requieren tratamiento.

- Xantomas planos. Pueden aparecer en las palmas de las manos y las plantas de los pies y son a menudo dolorosos, por lo que si disminuyen la calidad de vida se tratan con plasmaféresis²⁵.

- Prurito:

- Resincolesteraquina. Se usa a dosis de 12-32 gramos, una o dos veces al día. Es un fármaco fijador de sales biliares que ha sido de utilidad en algunos pacientes, pero es difícil de tomar, lo que limita su uso.

- Antihistamínicos. Los clásicos, como hidroxicina o clorfeniramina, con efecto sedante, son los más efectivos.

- Antagonistas de los receptores opiáceos como la naltrexona a dosis de 50 mg/día.

- Rifampicina: 150 mg/día que pueden incrementarse hasta un máximo de 600 mg/día.

- En casos intratables se puede recurrir a la plasmaféresis.

- Fatiga. No existe actualmente una recomendación específica para su tratamiento. Se están realizando estudios con modafinilo, pero aún no han sido evaluados con ensayos clínicos controlados^{26,27}; por ello, de momento se recomiendan cambios en el estilo de vida con descansos frecuentes.

- En el estadio terminal puede efectuarse trasplante hepático.

El seguimiento de los pacientes con CBP debe

realizarse con analítica hepática cada tres o seis meses. Se debe vigilar el deterioro de la función hepática, determinado por elevación de la bilirrubina sérica, alargamiento del tiempo de protrombina y disminución de la albúmina sérica. Además se debe efectuar estudio tiroideo anual, determinación de vitaminas A, D y K anualmente si la bilirrubina es superior a 2 mg/dl, densitometría ósea cada 2 años, endoscopia alta cada uno o tres años si hay cirrosis, ecografía abdominal y determinación de alfa-feto-proteína en pacientes con cirrosis conocida o sospechada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bacon B. Cirrosis y sus complicaciones. En: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL (eds). Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª ed. México: McGraw-Hill 2009:1974-5.
2. Kim WR, Lindor KD, Locke GR 3rd, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 2000;119:1631.
- 3.- Peters MG, Di Bisceglie AM, Kowdley KV, et

- al. Differences between Caucasian, African American, and Hispanic patients with primary biliary cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2007;46:769.
- 4.- Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, et al. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study. *Gastroenterology* 1990;98:1567.
 - 5.- Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865.
 - 6.- Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44:91.
 - 7.- Culp KS, Fleming CR, Duffy J, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:365.
 - 8.- Caramella C, Avouac J, Sogni P, et al. Association between rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Joint Bone Spine* 2007;74:279.
 - 9.- Liu B, Zhang FC, Zhang ZL, et al. Interstitial lung disease and Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *Clin Rheumatol* 2008;27:1299.
 - 10.- 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
 - 11.- Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, et al. Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:541.
 - 12.- Christensen E, Crowe J, Doniach D, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology* 1980;78:236.
 - 13.- Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989;10:1.
 - 14.- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291.
 - 15.- Cirrosis Biliar Primaria. Guía clínica Fistera (on line) 2010. Disponible en <http://www.fistera.com/guias-clinicas/cirros-biliar-primaria/?avisologin=>
 - 16.- Shibata J, Fujiyama S, Honda Y, Sato T. Combination therapy with ursodeoxycholic acid and colchicine for primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:277.
 - 17.- Battezzati PM, Zuin M, Crosignani A, et al. Ten-year combination treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: a double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1427
 - 18.- Combes B, Emerson SS, Flye NL, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:1184.
 - 19.- Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918.
 - 20.- Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747.
 - 21.- Jones EA, ten Kate FJ, ter Borg F, et al. Combination therapy with mycophenolate mofetil and ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1165.
 - 22.- Jones EA. Rationale for trials of long-term mycophenolate mofetil therapy for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:258
 - 23.- Phillips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2745.
 - 24.- Kaplan MM, Elta GH, Furie B, et al. Fat-soluble vitamin nutriture in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:787.
 - 25.- Cohen LB, Ambinder EP, Wolke AM, et al. Role of plasmapheresis in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985;26:291.
 - 26.- Kaplan MM, Bonis PA. Modafinil for the treatment of fatigue in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 2005;143:546.
 - 27.- Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:471.
 - 28.- Wallach J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. 4ª edición. Barcelona: Masson 2003.