



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Características clínicas, analíticas e radiolóxicas dunha serie de pacientes con Colangite Esclerosante Primaria (CEP) valorados nunha Unidade de Hepatoloxía.

Características clínicas, analíticas y radiológicas de una serie de pacientes con Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) valorados en una Unidad de Hepatología.

Clinical, analytical, and radiological characteristics of a series of patients with Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) evaluated in a Hepatology Unit.

Autor: Pedro Vázquez Bernal

Tutor: Manuel Delgado Blanco

Departamento: Psiquiatría, Radiología,
Salud Pública, Enfermería y Medicina

Curso académico: 2024-2025

Junio 2025

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina

AGRADECIMIENTOS

Quería agradecer en este trabajo pero a modo de broche final respecto a toda mi carrera. Gracias a todas las personas que me han rodeado en estos años y que me han llevado a ser la persona que soy.

A mis hermanos María y Alejandro, por estar ahí en los buenos y en los malos momentos y dejarme aprender de vosotros. No puedo ser más afortunado de poder haber crecido a vuestro lado.

A Ángela, por acompañarme este último año el cual estoy seguro de que es solo el principio. Nunca antes había sido tan plenamente feliz.

A mis padres Rosa y Pedro, porque ninguno de mis logros serían posibles sin ellos. Soy un pedacito suyo y ellos lo son todo para mí. Además de darme la vida me permitís vivirla de la manera que me gusta.

Gracias, os quiero.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
ABSTRACT	6
RESUMEN.....	7
RESUMO	8
ABREVIATURAS.....	9
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	11
1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.....	11
1.2.1. FACTORES GENÉTICOS.....	12
1.2.2. ALTERACIONES INMUNITARIAS	12
1.2.3. MICROBIOTA INTESTINAL.....	13
1.2.4. MECANISMOS DE DAÑO BILIAR	13
1.3. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO	13
1.3.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CLASIFICACIONES.....	13
1.3.2. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD	14
1.3.3. FACTORES PRONÓSTICOS.....	14
1.3.4. VARIABILIDAD EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD.....	14
1.4. DIAGNÓSTICO.....	14
1.4.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y SOSPECHA DIAGNÓSTICA.....	15
1.4.2. PRUEBAS BIOQUÍMICAS	15
1.4.3. PRUEBAS DE IMAGEN	15
1.4.4. BIOPSIA HEPÁTICA.....	17
1.4.5. DIAGNÓSTICODIFERENCIAL	18
1.4.6. LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS Y ALGORITMO DIAGNÓSTICO PROPUESTO	18
1.5. TRATAMIENTO / MANEJO CLÍNICO	19
1.5.1. TERAPIA FARMACOLÓGICA.....	19
1.5.2. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES	19
1.5.3. VIGILANCIA DE COMPLICACIONES	20
1.5.4. TRASPLANTE HEPÁTICO	21
1.5.5. TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS.....	21
2. HIPÓTESIS	22
3. OBJETIVOS	22
4. PACIENTES Y MÉTODOS	22
4.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	22

4.2. PERIODO DEL ESTUDIO	22
4.3. TIPO DE ESTUDIO	22
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
4.5. MEDICIONES	22
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
4.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	24
4.8. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	25
4.9. MEMORIA ECONÓMICA	25
4.10.CRONOGRAMA DE LA ELABORACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)	26
4.11.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	26
5. RESULTADOS	27
5.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS	27
5.2. COMORBILIDADES.....	28
5.3. HÁBITOS TÓXICOS.....	28
5.4. SÍNTOMAS Y SIGNOS.....	28
5.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	29
5.6. VALORACIÓN de la FIBROSIS HEPÁTICA	29
5.7. COMPLICACIONES HEPÁTICAS	29
5.8. TRATAMIENTOS RECIBIDOS	30
6. DISCUSIÓN	31
7. CONCLUSIONES	33
8. BIBLIOGRAFÍA	34

ABSTRACT

The Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a condition of unknown etiology characterized clinicopathologically by fibrosis and stenosis of the intrahepatic and extrahepatic bile ducts, often associated with cholestasis and complications related to bile duct obstruction. Due to its low prevalence and incidence, PSC is considered a rare disease. Its treatment remains a challenge, given the limited scientific evidence available to provide clear practical guidance.

Objectives: to present the clinical, analytical, and evolutionary characteristics of a series of seven patients diagnosed with PSC. The aim is to establish a "prototype patient" to improve clinical management of this disease. In addition, comparisons are made with other patient series published in scientific literature in order to identify common or differential features that may enhance the understanding of this condition.

Patients and methods: retrospective study conducted in a hepatology outpatient clinic of the Digestive Diseases Department at the University Hospital of A Coruña, between July 1, 2005, and March 28, 2025, including seven patients diagnosed with PSC. Their characteristics are described and compared with those reported in the literature. Statistical analysis was carried out by the Research Support Unit of the A Coruña-Cee Health Area.

Results: Seven patients with confirmed diagnosis of primary sclerosing cholangitis were included, 71.4% of whom were male. The mean age was 56.6 years.

A total of 71.4% had associated inflammatory bowel disease, while the presence of hypertension and dyslipidemia was lower. Digestive symptoms (42.9%) and pruritus (28.6%) were the most common complaints. The most frequent complication was cholestasis (85.7%).

Diagnosis was mainly established through liver biopsy and MRCP. FibroScan® evaluation of liver fibrosis showed normal values in the assessed patients.

All patients were treated with ursodeoxycholic acid, and none required liver transplantation during follow-up.

Conclusion: Primary sclerosing cholangitis is a rare disease that predominantly affects men in their fifth decade of life. In our series, a clear association with inflammatory bowel disease was observed, and the most common symptoms were gastrointestinal. Diagnosis was confirmed by MRCP and liver biopsy. Only one patient presented significant bile duct stenosis, and no oncologic complications were observed.

Multicenter studies with a larger number of cases are needed to further investigate the characteristics and evolution of this disease in our population.

Keywords: primary sclerosing cholangitis, liver, fibrosis, inflammatory bowel disease, cholestasis.

RESUMEN

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es un proceso de etiología desconocida con presentación clinicopatológica de fibrosis y estenosis de los conductos biliares intra y extrahepáticos, a menudo con colestasis y complicaciones relacionadas con la obstrucción del conducto biliar. Por su baja prevalencia e incidencia, la CEP se considera una enfermedad rara. Su tratamiento continúa siendo un desafío, dada la limitada evidencia científica disponible para una orientación práctica clara.

Objetivos: presentar las características clínicas, analíticas y evolutivas de una serie de siete pacientes diagnosticados de CEP. Se pretende establecer un “paciente prototipo” que permita mejorar el manejo clínico de esta patología. Asimismo, se establecen comparaciones con otras series de pacientes publicadas en la literatura científica, con la finalidad de encontrar rasgos comunes o diferenciales para enriquecer el conocimiento de esta patología.

Pacientes y métodos: estudio retrospectivo, realizado en una consulta de enfermedades hepáticas del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de A Coruña, entre 1 de julio de 2005 y el 28 de marzo de 2025, en el que se incluyen a siete pacientes diagnosticados de CEP y se describen sus características y se comparan con las de la literatura. El estudio estadístico fue realizado por la Unidad de Apoyo a la Investigación del Área sanitaria A Coruña-Cee.

Resultados: se incluyeron siete pacientes con diagnóstico confirmado de colangitis esclerosante primaria, de los cuales el 71,4% eran varones. La edad media fue de 56,6 años.

Un 71,4% presentaba enfermedad inflamatoria intestinal asociada, mientras que la presencia de HTA y dislipemia fue menor. En cuanto a síntomas, predominaron las alteraciones digestivas (42,9%) y el prurito (28,6%). La complicación más frecuente fue la colestasis (85,7%).

El diagnóstico se realizó principalmente mediante biopsia hepática y colangio-RMN. La evaluación del grado de fibrosis hepática mostró valores normales en los pacientes evaluados por FibroScan®.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con ácido ursodesoxicólico, y ninguno requirió trasplante hepático durante el seguimiento.

Conclusión: la colangitis esclerosante primaria es una enfermedad poco frecuente que afecta predominantemente a varones en la quinta década de la vida. En nuestra serie, se observó una clara relación con la enfermedad inflamatoria intestinal y los síntomas más comunes fueron de tipo gastrointestinal. El diagnóstico se confirmó mediante colangiorresonancia y biopsia hepática. Solo un paciente presentó estenosis biliar significativa y no se observaron complicaciones oncológicas.

Son necesarios estudios multicéntricos con mayor número de casos para profundizar en las características y evolución de esta patología en nuestra población.

Palabras clave: colangitis esclerosante primaria, hígado, fibrosis, enfermedad inflamatoria intestinal, colestasis.

RESUMO

A colangite esclerosante primaria (CEP) é un proceso de etioloxía descoñecida con presentación clinicopatolóxica de fibrose e estenose dos condutos biliares intra e extrahepáticos, a miúdo con colestase e complicacións relacionadas coa obstrución do conduto biliar. Pola súa baixa prevalencia e incidencia, a CEP considérase unha enfermidade rara. O seu tratamento segue a ser un reto, dada a limitada evidencia científica dispoñible para unha orientación práctica clara.

Obxectivos: presentar as características clínicas, analíticas e evolutivas dunha serie de sete pacientes diagnosticados de CEP. Preténdese establecer un “paciente prototipo” que permita mellorar o manexo clínico desta patoloxía. Así mesmo, establécense comparacións con outras series de pacientes publicadas na literatura científica, co fin de atopar trazos comúns ou diferenciais que enriquezan o coñecemento desta enfermidade.

Pacientes e métodos: estudo retrospectivo, realizado nunha consulta de enfermidades hepáticas do Servizo de Aparello Dixestivo do Hospital Universitario da Coruña, entre o 1 de xullo de 2005 e o 28 de marzo de 2025, no que se inclúen sete pacientes diagnosticados de CEP. Descríbense as súas características e compáranse coas da literatura. O estudo estatístico foi realizado pola Unidade de Apoio á Investigación da Área sanitaria A Coruña-Cee.

Resultados: incluíronse sete pacientes con diagnóstico confirmado de colangite esclerosante primaria, dos cales o 71,4 % eran homes. A idade media foi de 56,6 anos.

O 71,4 % presentaba enfermidade inflamatoria intestinal asociada, mentres que a presenza de HTA e dislipemia foi menor. En canto aos síntomas, predominaban as alteracións dixestivas (42,9 %) e o prurito (28,6 %). A complicación máis frecuente foi a colestase (85,7 %).

O diagnóstico realizouse principalmente mediante biopsia hepática e colangiorresonancia magnética. A avaliación do grao de fibrose hepática mediante FibroScan® mostrou valores normais nos pacientes avaliados.

Todos os pacientes recibiron tratamento con ácido ursodesoxicólico, e ningún precisou transplante hepático durante o seguimento.

Conclusión: a colangite esclerosante primaria é unha enfermidade pouco frecuente que afecta maioritariamente a homes na quinta década da vida. Na nosa serie observouse unha clara relación coa enfermidade inflamatoria intestinal e os síntomas máis comúns foron de tipo dixestivo. O diagnóstico confirmouse mediante colangiorresonancia e biopsia hepática. Só un paciente presentou estenose biliar significativa e non se observaron complicacións oncolóxicas.

Son necesarios estudos multicéntricos con maior número de casos para afondar nas características e evolución desta patoloxía na nosa poboación.

Palabras clave: colangite esclerosante primaria, fígado, fibrose, enfermidade inflamatoria intestinal, colestase.

ABREVIATURAS

5-ASA: 5-aminosalicilato

AUDC: ácido ursodesoxicólico

AZA: azatioprina

CCA: colangiocarcinoma

CCR: cáncer colorrectal

CHC: carcinoma hepatocelular

CEP: colangitis esclerosante primaria

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CPTH: colangioplastia transhepática percutánea

CRD: cuaderno de recogida de datos

CRM: colangiografía por resonancia magnética

DE: desviación estandar

DM: diabetes mellitus

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

GGT: gammaglutamiltransferasa

HAI: hepatitis autoinmune

HDA: hemorragia digestiva alta

HLA: human leukocyte antigens

HTA: hipertensión arterial

IgG4: inmunoglobulina G4

kPa: kilopascal

MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography

p-ANCA: anticuerpos anticitoplasma perinucleares de neutrófilos

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

RIQ: rango intercuartílico

RMN: resonancia magnética nuclear

VE: varices esofágicas

1. INTRODUCCIÓN

La Colangitis Esclerosante Primaria (C.E.P.) es una enfermedad hepática crónica, progresiva y poco frecuente que afecta los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Esta condición se caracteriza por inflamación y fibrosis de las vías biliares, lo que conduce a colestasis, cirrosis y, en algunos casos, insuficiencia hepática terminal. Aunque su etiología exacta sigue siendo desconocida, se cree que resulta de una combinación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales. La C.E.P. también se asocia frecuentemente con enfermedades inflamatorias intestinales, en particular la colitis ulcerosa, lo que subraya su naturaleza multisistémica (1).

El reconocimiento de la C.E.P. como una entidad clínica distinta evolucionó a lo largo del siglo XX. Hasta mediados de los años 60, la mayoría de los artículos publicados consistía en informes de casos aislados. La introducción y amplia implementación de la colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) en los años 70 permitió un mayor reconocimiento de la enfermedad. Además, en 1980, tres artículos de referencia provenientes de Estados Unidos, el Reino Unido y Noruega establecieron una definición clínica más precisa, marcando un hito en su comprensión (2-4).

El diagnóstico de la C.E.P. ha evolucionado significativamente gracias a los avances en las técnicas de imagen no invasivas, como la colangiografía por resonancia magnética (CRM), que ha reemplazado a la CPRE como herramienta diagnóstica principal. Estas pruebas permiten identificar patrones característicos de la enfermedad, como estenosis multifocales y dilataciones de los conductos biliares. Sin embargo, la ausencia de un biomarcador específico y la necesidad de excluir otras causas secundarias de colangitis siguen siendo retos importantes en su manejo clínico (5).

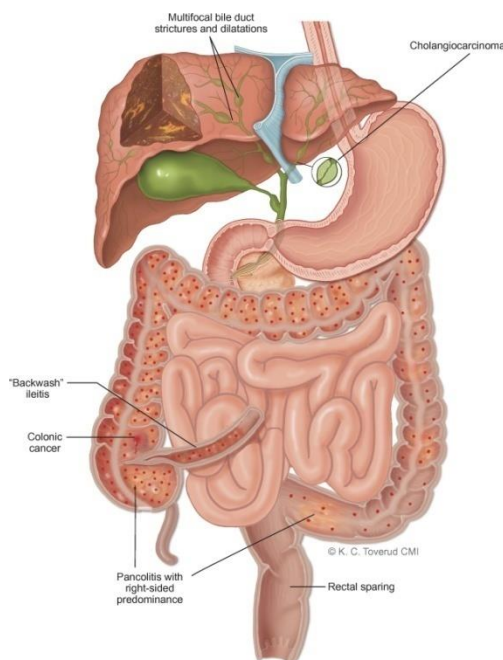


Figura 1.- Patología macroscópica del intestino y de los conductos biliares en la Colangitis Esclerosante Primaria (1).

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La Colangitis Esclerosante Primaria (C.E.P.) es una enfermedad hepática rara. Esta patología afecta principalmente a adultos jóvenes, con un pico entre 30 y 40 años. Es más prevalente en varones, con una proporción de casos hombres-mujeres de aproximadamente 2:1. La incidencia y la prevalencia de la C.E.P. varían considerablemente según la región geográfica, con las tasas más altas registradas en el norte de Europa y los Estados Unidos, donde la incidencia anual oscila entre 0,4 y 2 casos por 100.000 habitantes por año y la prevalencia se sitúa entre 1 y 16 casos por 100.000 habitantes (6).

En Europa del Sur y Asia, la enfermedad es mucho menos frecuente, con prevalencias estimadas hasta 10 veces menores. Por ejemplo, en Japón y España, las tasas de prevalencia reportadas son de aproximadamente 0,095 y 0,022 casos por 10.000 habitantes respectivamente. Esta disparidad geográfica podría deberse a diferencias genéticas, ambientales y en la exposición a factores de riesgo, además de variaciones en los métodos de diagnóstico y registro de casos (7).

Una característica notable de la C.E.P. es su estrecha asociación con las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), particularmente la colitis ulcerosa, que está presente en aproximadamente el 60-80% de los pacientes con esta condición. Sin embargo, esta relación parece variar según la región geográfica; mientras que en Europa del Norte y los Estados Unidos es altamente prevalente, en Asia y Europa del Sur, la proporción de pacientes con C.E.P. que también presentan EII es significativamente menor (1).

Además, la C.E.P. está asociada a un alto riesgo de neoplasias, siendo las más frecuentes el colangiocarcinoma y el cáncer colorrectal. Aproximadamente el 10% de los pacientes con C.E.P. desarrollan colangiocarcinoma, una complicación que puede manifestarse incluso en etapas tempranas de la enfermedad. Asimismo, los pacientes con C.E.P. y EII presentan un riesgo significativamente elevado de desarrollar cáncer colorrectal en comparación con aquellos con EII sin C.E.P., lo que justifica la necesidad de un seguimiento endoscópico regular en estos pacientes (8).

Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre la C.E.P. se han realizado en poblaciones adultas, también se han reportado casos en niños, con tasas de incidencia y prevalencia mucho menores. En estos pacientes pediátricos, la enfermedad suele presentarse con un curso clínico menos agresivo, pero con características similares, incluyendo su asociación con EII y el riesgo de progresión hacia cirrosis y fallo hepático (9).

Durante las últimas décadas, la incidencia de la C.E.P. ha mostrado un aparente aumento, particularmente en países occidentales. Este fenómeno podría explicarse en parte por una mayor concienciación médica y el uso generalizado de técnicas diagnósticas avanzadas como la colangiografía por resonancia magnética (CRM) en vez de la colangiografía retrógrada endoscópica (CRE). Sin embargo, también se han propuesto factores ambientales como posibles contribuyentes a este incremento, incluyendo cambios en la exposición a agentes desencadenantes o protectores (1).

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología y la patogenia de la Colangitis Esclerosante Primaria (C.E.P.) son complejas y aún no están completamente esclarecidas, aunque se reconoce que resultan de una interacción multifactorial entre predisposición genética, factores ambientales y

alteraciones inmunitarias. A pesar de los avances en la investigación, la C.E.P. sigue siendo considerada una enfermedad idiopática debido a la ausencia de una causa única claramente identificada (1).

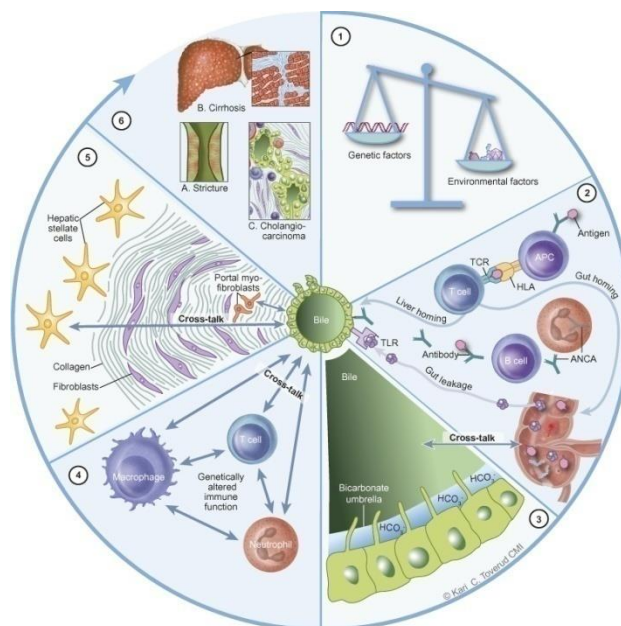


Figura 2.- Visión general integrada de la fisiopatología de la Colangitis Esclerosante Primaria (1).

1.2.1. FACTORES GENÉTICOS

Los estudios genéticos han identificado una serie de loci de susceptibilidad asociados con la C.E.P., muchos de los cuales también se encuentran vinculados a otras enfermedades autoinmunes. Entre los más destacados están los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), particularmente las variantes HLA-B8 y DRB1*03:01, que están significativamente asociadas con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Además, otros loci fuera del complejo HLA, como los genes relacionados con la regulación inmunitaria (por ejemplo, FUT2 y MST1), también han sido implicados en su patogenia. Sin embargo, la contribución combinada de estos factores genéticos explica menos del 10% del riesgo total de desarrollar C.E.P., lo que subraya el papel de otros factores no genéticos en su etiología (1,10).

1.2.2. ALTERACIONES INMUNITARIAS

La C.E.P. se considera una enfermedad inmunomediada debido a su fuerte asociación con otras condiciones autoinmunes, como las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), especialmente la colitis ulcerosa. En aproximadamente el 60-80% de los pacientes con C.E.P., se detecta alguna forma de EII, lo que sugiere una relación patogénica compartida. Aunque los mecanismos específicos no están claros, se ha propuesto que los linfocitos T activados en el intestino podrían migrar al hígado debido a la expresión de moléculas de adhesión comunes en el endotelio intestinal y hepático. Esta "interacción intestino-hígado" podría desencadenar una respuesta inmune aberrante en los conductos biliares, contribuyendo a la inflamación crónica y fibrosis características de la C.E.P. (11).

Otro aspecto importante es la presencia de autoanticuerpos en pacientes con C.E.P., aunque ninguno de ellos es específico o diagnóstico de la enfermedad. Entre los más

comunes están los anticuerpos citoplasmáticos perinucleares de neutrófilos (p-ANCA), que se detectan en hasta el 94% de los casos. Estos autoanticuerpos podrían reflejar una activación inmunitaria generalizada más que una respuesta inmune específica (12).

1.2.3. MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal también ha surgido como un factor relevante en la patogenia de la C.E.P. Estudios recientes han identificado alteraciones en la composición de la microbiota de pacientes con esta enfermedad, incluyendo una menor diversidad bacteriana y un aumento en la proporción de especies proinflamatorias. Estas alteraciones podrían contribuir al desarrollo de la C.E.P. al promover una permeabilidad intestinal aumentada y la translocación de productos microbianos proinflamatorios al hígado a través de la circulación portal. Este fenómeno podría desencadenar una respuesta inflamatoria crónica en los conductos biliares (13).

1.2.4. MECANISMOS DE DAÑO BILIAR

El daño biliar en la C.E.P. está mediado por varios mecanismos que convergen en la inflamación crónica y la fibrosis de los conductos biliares. Entre ellos, la exposición a ácidos biliares tóxicos juega un papel clave. Los colangiocitos, células epiteliales que recubren los conductos biliares, están protegidos contra estos ácidos biliares tóxicos mediante una capa de bicarbonato conocida como la “cúpula de bicarbonato”. En pacientes con C.E.P., se ha observado una disfunción en este mecanismo protector, lo que podría contribuir al daño colangiocelular y al inicio de los procesos inflamatorios y fibróticos (14).

1.3. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

La historia natural de la Colangitis Esclerosante Primaria (C.E.P.) se caracteriza por un curso progresivo que conduce a la destrucción de los conductos biliares, fibrosis hepática y, finalmente, insuficiencia hepática en la mayoría de los pacientes. Aunque la enfermedad es heterogénea en su presentación y progresión, su curso suele estar influenciado por factores como la edad, el sexo, la presencia de enfermedades inflamatorias intestinales (EII) y complicaciones asociadas, como el colangiocarcinoma (15).

1.3.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CLASIFICACIONES

La C.E.P. afecta predominantemente a hombres jóvenes, sin embargo también puede presentarse en niños y adultos mayores. Clínicamente, los pacientes suelen ser asintomáticos en etapas iniciales, detectándose la enfermedad de manera incidental a través de alteraciones en las pruebas de función hepática. Los síntomas comunes incluyen fatiga, prurito e ictericia, mientras que las complicaciones como infecciones recurrentes de las vías biliares y cirrosis suelen aparecer en etapas avanzadas (1).

Desde un punto de vista anatomopatológico y radiológico, la C.E.P. se clasifica en dos formas principales:

- **C.E.P. de grandes conductos:** Representa la mayoría de los casos y afecta los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Se caracteriza por estenosis

multifocales y dilataciones en los conductos biliares, que pueden observarse mediante colangiografía por resonancia magnética (CRM).

- **C.E.P. de conductos pequeños:** Se limita a los conductos biliares intrahepáticos más pequeños y se diagnostica mediante biopsia hepática en ausencia de alteraciones visibles en la CRM. Esta forma suele tener un pronóstico más favorable, aunque también puede progresar hacia cirrosis (1,16).

Además, existen variantes clínicas como el fenómeno de superposición con hepatitis autoinmune (C.E.P.-HAI), que se caracteriza por rasgos de ambas enfermedades, y la C.E.P. asociada a altos niveles de inmunoglobulina G4 (IgG4), que puede confundirse con la colangitis esclerosante asociada a IgG4 (1).

1.3.2. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

La C.E.P. tiene un curso progresivo que varía considerablemente entre los pacientes. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico hasta la necesidad de trasplante hepático o la muerte sin trasplante se estima en aproximadamente 15 años en series históricas. Sin embargo, esta cifra puede variar dependiendo de factores como la edad, el sexo y la presencia de complicaciones (17).

1.3.3. FACTORES PRONÓSTICOS

Los principales factores pronósticos en la C.E.P. incluyen:

- **Alteraciones bioquímicas:** Elevaciones persistentes de fosfatasa alcalina y bilirrubina están asociadas con un peor pronóstico. La bilirrubina, en particular, es un marcador clave de progresión hacia cirrosis (15).
- **Complicaciones:** La aparición de colangiocarcinoma es la complicación más grave y afecta aproximadamente al 10% de los pacientes con C.E.P. durante su vida. La detección temprana es difícil debido a la superposición de los síntomas con la enfermedad subyacente (15).
- **Asociación con EII:** Los pacientes con colitis ulcerosa tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias colorrectales, lo que agrava el pronóstico general. Este riesgo justifica una vigilancia colonoscópica regular en estos pacientes (18).
- **Características radiológicas y anatomopatológicas:** La presencia de estenosis dominantes en los conductos biliares mayores se asocia con un peor pronóstico debido al aumento del riesgo de colangitis recurrente y colangiocarcinoma (15).

1.3.4. VARIABILIDAD EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD

Aunque el curso de la enfermedad es generalmente progresivo, algunos pacientes permanecen asintomáticos durante décadas, mientras que otros presentan una rápida progresión hacia insuficiencia hepática. La heterogeneidad en la progresión subraya la necesidad de enfoques personalizados en el manejo de los pacientes con C.E.P. (1)

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la Colangitis Esclerosante Primaria (C.E.P.) es un desafío clínico debido a la ausencia de pruebas diagnósticas específicas y a la superposición de sus características con otras enfermedades hepatobiliares. La identificación de esta enfermedad requiere un enfoque integral que combine la evaluación clínica, estudios

bioquímicos, pruebas de imagen y, en algunos casos, biopsia hepática. A continuación, se detallan los principales métodos utilizados en el diagnóstico de la C.E.P. (1).

1.4.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y SOSPECHA DIAGNÓSTICA

La sospecha de C.E.P. generalmente surge en pacientes que presentan alteraciones bioquímicas hepáticas, como elevaciones persistentes de fosfatasa alcalina y gammaglutamiltransferasa (GGT), asociadas o no a síntomas como fatiga, prurito e ictericia. En otros casos, el diagnóstico es incidental durante la evaluación de enfermedades inflamatorias intestinales (EII), especialmente colitis ulcerosa, que están presentes en el 60-80% de los pacientes con C.E.P. (1).

Los antecedentes de colangitis recurrente, pérdida de peso no explicada o dolor abdominal en el cuadrante superior derecho también pueden sugerir la presencia de esta enfermedad. Sin embargo, la ausencia de síntomas específicos en etapas iniciales a menudo retrasa su diagnóstico (19).

1.4.2. PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Las pruebas de función hepática son esenciales para la evaluación inicial de la C.E.P. Las principales alteraciones incluyen:

- **Elevación de fosfatasa alcalina:** Este es el marcador más característico y refleja daño en los conductos biliares.
- **Aumento de la bilirrubina:** Más frecuente en etapas avanzadas y asociada a un peor pronóstico.
- **Transaminasas ligeramente elevadas:** Indican inflamación hepática, aunque suelen ser menos significativas que las alteraciones colestáticas.

Además, es común encontrar autoanticuerpos como los anticuerpos citoplasmáticos perinucleares de neutrófilos (p-ANCA), aunque estos no son específicos ni diagnósticos para la C.E.P. Su presencia puede ser útil en el contexto de sospecha clínica (19).

1.4.3. PRUEBAS DE IMAGEN

El diagnóstico definitivo de la C.E.P. depende en gran medida de las pruebas de imagen, que permiten visualizar las características típicas de la enfermedad, como las estenosis multifocales y dilataciones en los conductos biliares.

- **Colangiografía por Resonancia Magnética (CRM):** Es la herramienta de elección para el diagnóstico no invasivo de la C.E.P. La CRM puede identificar estenosis y dilataciones características de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, lo que confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos (Figuras 3 y 4). Esta técnica también es útil para la vigilancia de complicaciones, como el colangiocarcinoma (20).

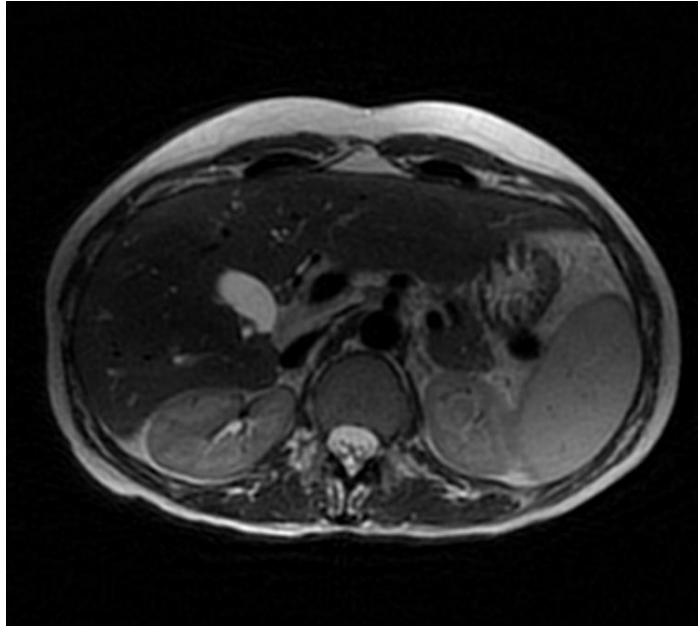


Figura 3.- Colangio-Resonancia. Se observa una clara dilatación de la vía biliar izquierda. (Foto del autor).

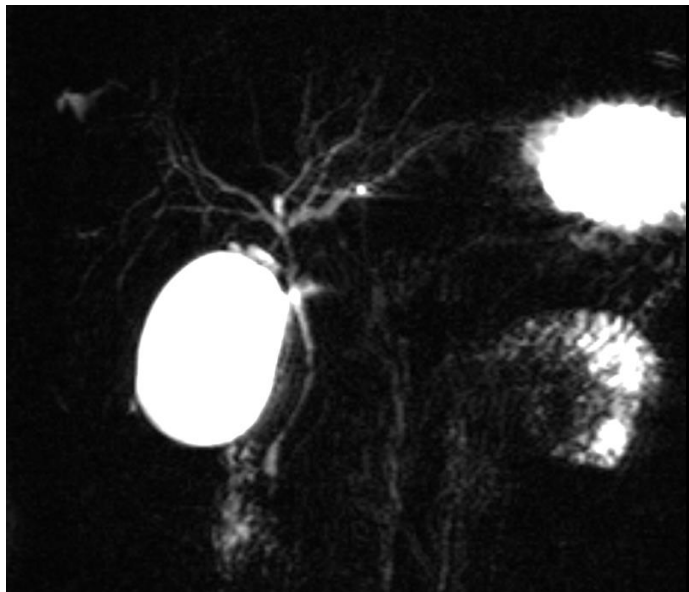


Figura 4.- Colangio-Resonancia centrada en el árbol biliar. Se observa una vía biliar intrahepática con múltiples zonas de alteración del calibre por pequeñas estenosis. (Foto del autor).

- **Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica (CPRE):** Anteriormente considerada el “gold standard”, su uso actual se reserva para casos en los que la CRM no proporciona información suficiente o cuando se requiere intervención terapéutica, como la dilatación de estenosis dominantes. (Figura 5). La CPRE también permite obtener muestras de cepillado para la evaluación citológica de malignidad (20).



Figura 5.- Imagen de colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) de un paciente con colangitis esclerosante primaria. Se pueden observar múltiples estenosis y dilataciones de la vía biliar intrahepática.(Foto del autor).

- **Ecografía Abdominal:** Aunque menos específica, puede detectar hallazgos como dilatación de los conductos biliares o signos de cirrosis hepática. Es particularmente útil para descartar otras causas de obstrucción biliar, como colelitiasis (19).
- **Elastografía por Resonancia Magnética o Ecografía:** Estas técnicas miden la rigidez hepática y son útiles para evaluar la progresión de la fibrosis en pacientes con C.E.P. (19).

1.4.4. BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico de rutina de la C.E.P., excepto en casos específicos, como:

- **Sospecha de C.E.P. de conductos pequeños:** Cuando los hallazgos en la CRM son normales pero la clínica y la bioquímica sugieren la enfermedad.

- **Diagnóstico diferencial:** Cuando es necesario excluir otras causas de colangitis o enfermedades hepáticas superpuestas, como hepatitis autoinmune.

En la biopsia, los hallazgos clásicos incluyen fibrosis periductal concéntrica (“piel de cebolla”) y daño en los conductos biliares. (Figura 6). Sin embargo, estos hallazgos no siempre están presentes, lo que limita la sensibilidad de la biopsia en el diagnóstico de la C.E.P. (1).

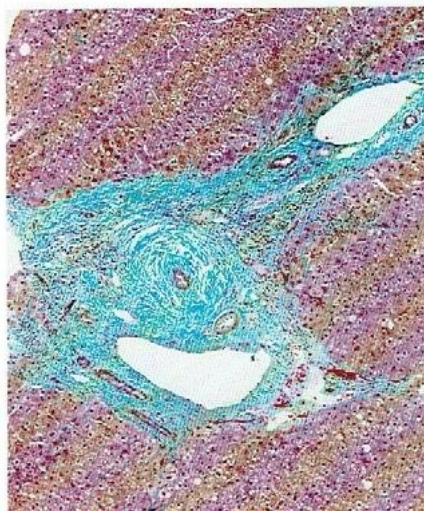


Figura 6.- Muestra de biopsia hepática de una paciente con colangitis esclerosante primaria. Imagen de “piel de cebolla” por la presencia de tejido fibroso en un conducto biliar de mediano tamaño. (Foto del autor).

1.4.5. DIAGNÓSTICODIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la C.E.P. incluye una amplia gama de condiciones que pueden imitar sus características clínicas, bioquímicas o radiológicas. Algunas de las más relevantes son:

- **Colangitis esclerosante secundaria:** Asociada a causas como infecciones crónicas, isquemia biliar o enfermedades infiltrativas.
- **Colangitis asociada a IgG4:** Caracterizada por niveles elevados de IgG4 y una respuesta favorable a los corticosteroides.
- **Enfermedades hepáticas autoinmunes:** Como la hepatitis autoinmune, especialmente en casos de superposición (19).

1.4.6. LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS Y ALGORITMO DIAGNÓSTICO PROPUESTO

A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas, la C.E.P. sigue siendo una enfermedad difícil de identificar, especialmente en sus formas iniciales o atípicas. La falta de un biomarcador específico y la variabilidad en la presentación clínica subrayan la necesidad de un enfoque multidisciplinario para su diagnóstico (1).

Un enfoque sistemático para el diagnóstico de la C.E.P. incluye:

- Evaluación clínica y antecedentes médicos, especialmente la presencia de EII.
- Análisis de pruebas bioquímicas hepáticas.
- CRM para confirmar las características radiológicas típicas.
- Biopsia hepática en casos selectivos.
- Examen de diagnóstico diferencial para excluir otras causas de colangitis (19).

1.5. TRATAMIENTO / MANEJO CLÍNICO

El manejo de la Colangitis Esclerosante Primaria (C.E.P.) presenta desafíos importantes debido a la falta de terapias farmacológicas específicas que modifiquen de manera significativa el curso de la enfermedad. Actualmente, el tratamiento se enfoca en abordar las complicaciones, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de los pacientes. Este enfoque multidisciplinario incluye terapias farmacológicas, intervenciones endoscópicas, vigilancia de complicaciones y, en última instancia, el trasplante hepático para los casos avanzados (19).

1.5.1. TERAPIA FARMACOLÓGICA

Aunque se han estudiado múltiples agentes terapéuticos para la C.E.P., ninguno ha demostrado de manera concluyente modificar la progresión de la enfermedad.

- **Ácido Ursodesoxicólico (AUDC):** Este fármaco ha sido ampliamente utilizado en la C.E.P. debido a su capacidad para mejorar las pruebas bioquímicas hepáticas, como la fosfatasa alcalina y las transaminasas. Sin embargo, los estudios controlados aleatorizados no han demostrado beneficios significativos en la supervivencia sin trasplante ni en la prevención de complicaciones como la cirrosis o el colangiocarcinoma. Además, el uso de AUDC a dosis altas (28-30 mg/kg/día) se asocia con efectos adversos y un posible empeoramiento del pronóstico (21).
- **Ácidos Biliares Modificados:** Fármacos como el ácido obeticólico y el ácido norursodesoxicólico están siendo investigados por sus posibles efectos hepatoprotectores y moduladores de la colestasis. Los resultados preliminares sugieren beneficios potenciales, aunque su eficacia a largo plazo y seguridad aún no están establecidos (22-23).
- **Terapias Inmunomoduladoras:** Dado el componente inmunológico de la C.E.P., se han evaluado fármacos como corticosteroides, azatioprina, ciclosporina y metotrexato. Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes, y estos tratamientos no se consideran estándar en la actualidad (1).
- **Fármacos Antifibróticos:** Las terapias dirigidas a reducir la fibrosis hepática están en investigación, pero hasta la fecha no hay agentes aprobados específicamente para la C.E.P.(1)

1.5.2. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

El tratamiento de las complicaciones asociadas a la C.E.P. es fundamental para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.

- **Manejo de las estenosis dominantes:** Las estenosis en los conductos biliares principales pueden provocar colestasis severa y episodios recurrentes de colangitis. La dilatación endoscópica mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es el tratamiento de

elección en estos casos. En ocasiones, se colocan stents temporales para mejorar el flujo biliar (24).

- **Prurito refractario:** El prurito, un síntoma frecuente y debilitante, se maneja inicialmente con colestiramina, un secuestrador de ácidos biliares. Si el prurito persiste, se pueden emplear rifampicina, naltrexona o incluso sertralina como alternativas (25).
- **Colangitis recurrente:** Las infecciones bacterianas recurrentes de las vías biliares se tratan con antibióticos específicos según el cultivo biliar. En casos severos, puede ser necesario un drenaje endoscópico o percutáneo (26).
- **Neoplasias asociadas:** Los pacientes con C.E.P. tienen un riesgo significativamente elevado de desarrollar colangiocarcinoma y cáncer colorrectal. La detección temprana mediante vigilancia regular es esencial. Para el colangiocarcinoma, el manejo incluye resección quirúrgica en casos seleccionados o trasplante hepático si se detecta en etapas tempranas (19).

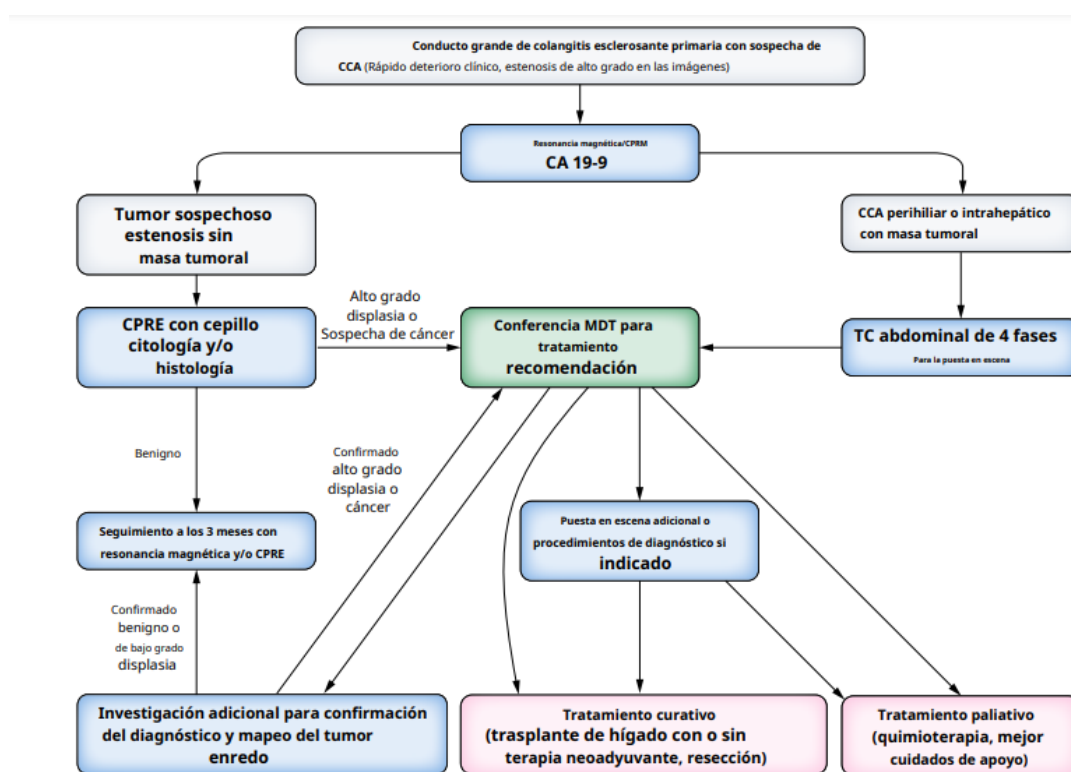


Figura 7.- Algoritmo para el diagnóstico de Colangiocarcinoma en pacientes con Colangitis Esclerosante Primaria con sospecha de Colangiocarcinoma (19).

1.5.3. VIGILANCIA DE COMPLICACIONES

La vigilancia proactiva es un componente clave del manejo clínico de la C.E.P. Incluye:

- **Monitorización bioquímica:** Evaluaciones regulares de las pruebas de función hepática para detectar cambios en el curso de la enfermedad.
- **Colonoscopia periódica:** En pacientes con EII asociada, la colonoscopia anual o bianual se recomienda para la detección temprana de displasia o cáncer colorrectal.

- **Pruebas de imagen:** Estudios periódicos como ultrasonido, CRM o CPRE para monitorear estenosis, complicaciones y la posible aparición de colangiocarcinoma (1).

1.5.4. TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es el único tratamiento curativo para la C.E.P., indicado en casos de cirrosis descompensada, prurito intratable o complicaciones graves como colangiocarcinoma en etapas iniciales. La supervivencia post-trasplante es excelente, con tasas de supervivencia del 85-90% a los cinco años. Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes pueden experimentar recurrencia de la enfermedad en el injerto, lo que representa un desafío significativo (19).

1.5.5. TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El desarrollo de nuevas terapias dirigidas a los mecanismos patogénicos de la C.E.P. es una prioridad en la investigación actual. Entre las estrategias en evaluación se incluyen:

- **Modulación de la microbiota intestinal:** El papel de la microbiota en la patogenia de la C.E.P. ha llevado al estudio de probióticos, antibióticos y trasplante de microbiota fecal como posibles intervenciones terapéuticas.
- **Terapias génicas:** Con el avance en la comprensión de los factores genéticos asociados a la C.E.P., se están desarrollando terapias dirigidas a modificar vías genéticas específicas.
- **Terapias inmunomoduladoras avanzadas:** Nuevos agentes biológicos que modulan la respuesta inmunitaria están siendo investigados, con el objetivo de controlar la inflamación y prevenir la progresión de la fibrosis (1).

2. HIPÓTESIS

El deseo de llevar a cabo la realización de este estudio proviene de la importancia que tiene establecer un correcto diagnóstico de una patología tan infrecuente como es la colangitis esclerosante primaria.

La instauración de medidas terapéuticas específicas puede retrasar la progresión de la enfermedad y evitar complicaciones como el desarrollo de una hepatopatía avanzada o la presencia de un colangiocarcinoma.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es conocer las características clínicas, analíticas y los métodos diagnósticos en un grupo de pacientes con colangitis esclerosante primaria.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Pacientes pertenecientes a una consulta de enfermedades hepáticas del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de A Coruña.

4.2. PERIODO DEL ESTUDIO

Del 1 de julio de 2005 al 28 de marzo de 2025.

4.3. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo.

4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen pacientes mayores de 18 años con un diagnóstico cierto de colangitis esclerosante primaria. El diagnóstico se ha basado en criterios analíticos, técnicas de imagen y en, algunos casos, datos anatomopatológicos.

4.5. MEDICIONES

Las variables estudiadas son las descritas en la Tabla 1.

1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

- 1.1.- Sexo
- 1.2.- Edad actual
- 1.3.- Año de diagnóstico
- 1.4.- Profesión

2.- COMORBILIDADES:

- 2.1.- Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- 2.2.- HTA
- 2.3.- Dislipemia
- 2.4.- DM

3.- HÁBITOS TOXICOS

- 3.1.- Tabaco
- 3.2.- Alcohol
- 3.3.- Drogas

4.- SÍNTOMAS Y SIGNOS:

- 4.1.- Ictericia
- 4.2.- Fatiga
- 4.3.- Prurito
- 4.4.- Alteraciones digestivas
- 4.5.- Síndrome constitucional

5.- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

- 5.1.- Biopsia
- 5.2.- Colangio-RMN
- 5.3.- CPRE

6.- GRADO de FIBROSIS HEPÁTICA

- 6.1.- Grado de fibrosis hepática medida por FibroScan®

7.- DESARROLLO DE COMPLICACIONES HEPÁTICAS

- 7.1.- Colestasis
- 7.2.- Ascitis
- 7.3.- PBE
- 7.4.- Varices esofágicas
- 7.5.- HDA por VE
- 7.6.- Encefalopatía Hepática
- 7.7.- Colangitis bacteriana
- 7.8.- CCA-Colangiocarcinoma
- 7.9.- CHC-Hepatocarcinoma
- 7.10.- CCR
- 7.11.- Cáncer vesicular
- 7.12.- Presencia de estenosis dominante

8.- TRATAMIENTOS RECIBIDOS

- 8.1.- UDCA
- 8.2.- 5-ASA
- 8.3.- AZA
- 8.4.- Biológico
- 8.5.- Otros (flebotomías)
- 8.6.- Profilaxis HDA
- 8.7.- Tratamiento estenosis
 - 8.7.1.- CPRE prótesis plástica
 - 8.7.2.- CPRE prótesis metálica
 - 8.7.3.- CPRE angioplastia
 - 8.7.4.- CPTH
- 8.8.- Colectomía
- 8.9.- Trasplante hepático

Variables Demográficas	Comorbilidades	Hábitos Tóxicos	Síntomas y Signos
Sexo	EII	Tabaco	Ictericia
Profesión	HTA	Alcohol	Fatiga
Edad actual	Dislipemia	Drogas	Prurito
Año de diagnóstico	DM		Alteraciones digestivas Síndrome constitucional
Métodos Diagnósticos	Valoración Fibrosis Hepática	Complicaciones Hepáticas	Tratamientos Recibidos
Biopsia	FibroScan®	Colestasis	AUDC
Colangio-RMN		Ascitis	5-ASA
CPRE		PBE	AZA
		Varices esofágicas	Tratamiento biológico
		HDA por VE	Profilaxis HDA
		Encefalopatía hepática	Tratamiento de estenosis (CPRE con prótesis plástica/mecánica/con angioplastia, CPTH)
		Colangitis bacteriana	
		Colangiocarcinoma	
		Carcinoma Hepatocelular	Colecistectomía
		Cáncer Colorectal	Trasplante hepático
		Cáncer vesicular	Otros (flebotomías)
		Presencia de estenosis dominante	

Tabla 1. – Variables incluidas en el estudio.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio estadístico descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se expresan como media +/- desviación típica y mediana.

Todo el estudio estadístico fue realizado por la Unidad de Apoyo a la Investigación del Área sanitaria A Coruña-Cee.

4.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se minimiza el sesgo de información debido a que los pacientes provienen de una consulta específica de enfermedades hepáticas.

Se minimiza el sesgo de selección al incluirse en el estudio a todos los pacientes que, durante el periodo de duración del mismo, cumplen criterios de inclusión.

4.8. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

El desarrollo de esta investigación se realizó respetando en todo momento los preceptos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964, el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina (Oviedo, 4 de abril de 1997), y la normativa vigente en la materia de salud, investigación y protección de datos de carácter personal, tanto europea como estatal y autonómica, aplicable a nuestro estudio.

Los investigadores están familiarizados con el protocolo y con la recogida de datos. Se mantendrán los documentos esenciales para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recogidos.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato recogido acerca de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal, anonimizados, garantizando la confidencialidad de los participantes en la investigación y respetado el Reglamento Europeo de Protección de Datos y la normativa española en materia de protección de datos, sanidad e investigación vigente y aplicable al caso concreto.

Los datos de los pacientes serán recogidos por el investigador principal en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias que tienen deber de guardar la confidencialidad tendrán acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Sólo se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada (no se enviará el fichero de códigos sino sólo los datos no identificables).

Todos los pacientes firmaron el Consentimiento Informado para participar en este estudio de “investigación clínica asistencial”.

4.9. MEMORIA ECONÓMICA

Para la realización de este trabajo, ninguno de los participantes recibió compensación económica alguna. No participaron entidades de tipo privado.

Toda la realización del mismo ha sido voluntaria, sin ningún fin de lucro. Se han utilizado programas y medios disponibles de manera libre dentro del Servicio Galego de Saúde. No han sido necesarias inversiones económicas.

4.10. CRONOGRAMA DE LA ELABORACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)

	10-2024	11-2024	01-2025	02-2025	03-2025	04-2025
Diseño y viabilidad del TFG						
Recogida de la información						
Creación y depuración de la base de datos						
Análisis estadístico de los datos						
Redacción de los resultados						

4.11. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se ha efectuado una búsqueda de los artículos más relevantes en las bases de datos online disponibles (Mesh, Pubmed, Medline, NHS evidence). Los términos *steatosis*, *fatty liver* y *liver fibrosis* han sido los más empleados, ofreciendo un mayor número de resultados.

5. RESULTADOS

5.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

De los 7 pacientes estudiados, 5 son varones (71,4%) y 2 son mujeres (28,6%).

Sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Hombre	5	71,4
Mujer	2	28,6
Total	7	100

Tabla 2.- Distribución de la muestra según el sexo.

Las diferentes profesiones a las que se dedican estos pacientes son las detalladas en la Tabla 3.

Profesión	Frecuencia	Porcentaje (%)
Administrativo	1	14,3
Comercial	1	14,3
Electricista	1	14,3
Fisioterapeuta	1	14,3
Profesora	1	14,3
Jubilado	2	28,6
Total	7	100

Tabla 3. – Distribución de la muestra según la profesión.

Los años en los que fueron diagnosticados dichos pacientes se recogen en la Tabla 4.

Año de diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
1998	1	14,3
2006	2	28,6
2009	1	14,3
2011	1	14,3
2018	1	14,3
2022	1	14,3
Total	7	100

Tabla 4. – Distribución de la muestra según el año de diagnóstico.

En cuanto a la edad actual de los pacientes, resultó una edad media de 56,6 años y una mediana de 51 años, con un rango de edad de entre 32 y 85 años.

	n	Media (DE)	Mediana (RIQ)	Rango
Edad actual	7	56,6 (20,6)	51 (42-85)	32 – 85

Tabla 5. – Edad actual de los pacientes estudiados.

5.2. COMORBILIDADES

A continuación, se detallan la comorbilidades del grupo de pacientes del estudio. De los 7 pacientes, 2 presentan HTA, 1 tiene dislipemia y ninguno padece diabetes mellitus. Además 5 de ellos fueron diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en los años 1998, 2001, 2006, 2009 y 2020.

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje (%)
HTA	2	28,6
Dislipemia	1	14,3
DM	0	0
EII	5	71,4

Tabla 6. – Resultados descriptivos de las comorbilidades asociadas.

5.3. HÁBITOS TÓXICOS

A todos los pacientes se les pregunto por el consumo de tabaco, alcohol u otras drogas. Los 7 pacientes negaron el consumo de ninguno de estos tóxicos.

5.4. SÍNTOMAS Y SIGNOS

Entre los síntomas y signos recogidos en el estudio se encuentran los detallados en la Tabla 7. De los 7 pacientes incluidos en el estudio, la presencia de ictericia se apreció en 1 de ellos, ninguno de ellos expresó tener fatiga, mientras que 2 refirieron prurito y 3 alteraciones digestivas. Además en ninguno de ellos se apreció la existencia de síndrome constitucional.

Síntomas y signos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Ictericia	1	14,3
Fatiga	0	0
Prurito	2	28,6
Alteraciones digestivas	3	42,9
Síndrome constitucional	0	0

Tabla 7. – Distribución de la muestra según los síntomas y signos asociados.

5.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Entre los métodos diagnósticos que se detallan en la Tabla 8 y empleados en la muestra, encontramos que en 4 de los 7 pacientes se empleó la biopsia, en 4 se realizó colangio-RMN y tan sólo en 1 de ellos se llevó a cabo una CPRE.

Métodos diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Biopsia	4	57,1
Colangio-RMN	4	57,1
CPRE	1	14,3

Tabla 8. - Distribución de la muestra según los métodos diagnósticos empleados.

5.6. VALORACIÓN de la FIBROSIS HEPÁTICA

Se ha utilizado el FibroScan para medir la elasticidad del tejido hepático en los pacientes (y con ello, el grado de fibrosis). Se realizaron las mediciones en 4 de los 7 pacientes, en los cuales todos resultaron tener valores considerados normales o no indicadores de fibrosis. La media es 4,8 kPa y la mediana 4,7 kPa, con un rango de entre 3,9 y 5,8 kPa.

	n	Media (DE)	Mediana (RIQ)	Rango
FIBROSCAN (kPa)	4	4,8 (0,9)	4,7 (4,1-5,5)	3,9 – 5,8

Tabla 9. – Grado de fibrosis hepática de la muestra.

5.7. COMPLICACIONES HEPÁTICAS

Las complicaciones que surgieron en los pacientes de la muestra se recogen en la Tabla 10. Se observó que hasta 6 de los 7 pacientes presentaban colestasis, solo 1 presentó ascitis y 2 de ellos colangitis bacteriana. Ninguno de ellos desarrolló peritonitis bacteriana espontánea, así como varices esofágicas (por tanto, tampoco hemorragia digestiva alta por varices esofágicas) o encefalopatía hepática. En cuanto a las complicaciones malignas, no se evidenció el desarrollo de colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal o cáncer vesicular. Por último, se estudió la presencia de estenosis dominante en los pacientes de la muestra, dato que se verificó en 1 de los 7 pacientes.

Complicaciones hepáticas	Frecuencia	Porcentaje (%)
Colestasis	6	85,7
Ascitis	1	14,3
PBE	0	0
VE	0	0
HDA por VE	0	0
Encefalopatía hepática	0	0
Colangitis bacteriana	2	28,6
Colangiocarcinoma	0	0
Carcinoma Hepatocelular	0	0
Cáncer colorectal	0	0
Cáncer vesicular	0	0
Estenosis dominante	1	14,3

Tabla 10. – Distribución de la muestra según las complicaciones hepáticas desarrolladas.

5.8. TRATAMIENTOS RECIBIDOS

Los pacientes fueron o son actualmente tratados con los fármacos o intervenciones que se recogen en la Tabla 11. De los tratamientos farmacológicos empleados, los 7 pacientes reciben AUDC, 5 de ellos reciben 5-ASA y ninguno AZA o tratamiento biológico. Tampoco recibía ninguno de ellos tratamiento profiláctico para prevenir el desarrollo de hemorragia digestiva alta.

Entre las intervenciones a las que fueron sometidos los pacientes se estudió el tratamiento de las estenosis y se verificó que en 1 de los 7 pacientes se sometieron a CPRE con colocación de prótesis plástica. En ningún caso se procedió a colocación de prótesis metálica o angioplastia mediante CPRE o mediante colangiografía transparieto-hepática percutánea.

Entre las intervenciones quirúrgicas vemos que en 2 de los pacientes fue realizada una colecistectomía y en ninguno se llevó a cabo un trasplante hepático.

Tratamientos recibidos	Frecuencia	Porcentaje (%)	
AUDC	7	100	
5-ASA	5	71,4	
AZA	0	0	
Tratamiento biológico	0	0	
Profilaxis HDA	0	0	
Tratamiento de las estenosis	CPRE prótesis plástica	1	14,3
	CPRE prótesis metálica	0	0
	CPRE angioplastia	0	0
	CPTH	0	0
Colecistectomía	2	28,6	
Trasplante hepático	0	0	

Tabla 11. – Distribución de la muestra según los tratamientos recibidos.

6. DISCUSIÓN

La Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) es una enfermedad hepática rara y progresiva con una fuerte asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y un pronóstico variable. En nuestra serie de siete pacientes, hemos observado ciertas tendencias que coinciden con los datos epidemiológicos generales, aunque también se han hallado algunas diferencias que merecen ser discutidas (1).

En nuestro estudio, el 71,4% de los pacientes eran varones y el 28,6% mujeres, lo que concuerda con la proporción descrita en la literatura, donde la CEP afecta predominantemente a varones con una relación de aproximadamente 2:1. La edad media de nuestros pacientes fue de 56,6 años, con una mediana de 51 años, valores algo superiores a los descritos en estudios previos, donde el pico de incidencia suele situarse entre los 30 y 40 años (6). Esta discrepancia podría estar relacionada con la selección de la muestra y el momento del diagnóstico en nuestro centro.

La EII estuvo presente en el 71,4% de los pacientes, lo que es congruente con la literatura, que establece una prevalencia de EII en pacientes con CEP entre el 60 y el 80% (1,8). Sin embargo, la presencia de hipertensión arterial (28,6%) y dislipemia (14,3%) en nuestra serie parece ligeramente inferior a la descrita en estudios previos, que sugieren una posible asociación entre CEP y enfermedades metabólicas en ciertos subgrupos de pacientes. Ninguno de nuestros pacientes presentó diabetes mellitus, en contraste con algunos estudios que reportan una frecuencia baja pero existente de esta comorbilidad (7).

Ninguno de nuestros pacientes refirió consumo de tabaco, alcohol ni drogas, lo que limita el análisis de su impacto en la enfermedad. Aunque la relación entre el tabaco y la CEP sigue siendo controvertida, algunos estudios han indicado que el tabaquismo podría tener un efecto protector, mientras que el consumo de alcohol no parece estar claramente asociado con la progresión de la enfermedad (1,6).

En nuestra serie, el síntoma más frecuente fue la presencia de alteraciones digestivas (42,9%), seguido del prurito (28,6%) y la ictericia (14,3%). Ningún paciente refirió fatiga ni síndrome constitucional. Estos datos contrastan con la literatura, que describe la fatiga y el prurito como síntomas comunes en pacientes con CEP (1,15). La baja frecuencia de ictericia en nuestra muestra sugiere que la mayoría de los pacientes podrían estar en fases iniciales de la enfermedad.

Los principales métodos diagnósticos empleados fueron la biopsia hepática (57,1%) y la colangio-RMN (57,1%), mientras que la CPRE solo se realizó en un 14,3% de los casos. La colangio-RMN ha reemplazado en gran medida a la CPRE como prueba de elección para el diagnóstico de la CEP, lo que se refleja en nuestros datos. La biopsia hepática sigue siendo un método útil en casos de duda diagnóstica, especialmente en la CEP de pequeños conductos (5,19).

En cuanto al grado de fibrosis hepática evaluado mediante FibroScan, los cuatro pacientes en los que se realizó el estudio presentaban valores dentro del rango normal, con una media de 4,8 kPa. Este hallazgo sugiere que la enfermedad podría estar en estadios iniciales en nuestra serie, ya que estudios previos han indicado que los valores deberían ser bastante superiores para poder asociarlos con cirrosis avanzada (19). La ausencia de fibrosis significativa podría estar relacionada con la selección de pacientes o con un curso más indolente de la enfermedad en nuestra serie.

La colestasis fue el hallazgo más frecuente en nuestra serie (85,7%), lo que concuerda con la fisiopatología de la enfermedad. En contraste, la baja frecuencia de

complicaciones como ascitis (14,3%), colangitis bacteriana (28,6%) y la ausencia de varices esofágicas, hemorragia digestiva alta, encefalopatía hepática y neoplasias sugiere que nuestra muestra presenta una evolución menos agresiva en comparación con lo reportado en la literatura, donde hasta un 10% de los pacientes desarrollan colangiocarcinoma. La baja presencia de estenosis dominante (14,3%) también es llamativa pero concuerda con la evolución quizás menos grave de los pacientes de esta serie, ya que se ha asociado con una peor evolución de la enfermedad (1,8,15).

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) fue administrado a todos los pacientes (100%), lo que refleja su uso generalizado en el manejo de la CEP a pesar de la controversia sobre su impacto en la progresión de la enfermedad. La administración de 5-ASA en el 71,4% de los casos, se relaciona con la alta prevalencia de EII en nuestra muestra. Ningún paciente recibió tratamiento biológico ni inmunosupresores como azatioprina, lo que sugiere un manejo conservador, acorde con las guías actuales que no recomiendan inmunosupresión salvo en casos de superposición con hepatitis autoinmune. El tratamiento de las estenosis mediante CPRE con prótesis plástica se realizó en solo un paciente. Ningún paciente requirió trasplante hepático, lo que se relaciona con la ausencia de hepatopatía evolucionada. El trasplante sería de elección en aquellos casos con evolución a hepatopatía avanzada con complicaciones (1,21,24).

En nuestra serie de siete pacientes con CEP, hemos encontrado una representación epidemiológica y clínica en líneas generales similar a la descrita en la literatura, con algunas diferencias notables, como una menor frecuencia de complicaciones graves y una evolución más indolente de la enfermedad. Estos hallazgos pueden estar relacionados con el tamaño reducido de la muestra o ser fruto de un buen manejo médico de la enfermedad y sus complicaciones. El análisis de estos datos resalta la importancia de estudios adicionales con un mayor número de pacientes para evaluar con mayor precisión las características y la evolución de la enfermedad en nuestra población.

7. CONCLUSIONES

- 1.- La colangitis esclerosante primaria es una patología poco frecuente.
- 2.- Afecta mayoritariamente a varones en la 5ª década de la vida.
- 3.- La coexistencia con enfermedad inflamatoria intestinal está presente en el 71.4%.
- 4.- En nuestra serie los síntomas predominantes fueron los del área gastrointestinal.
- 5.- La biopsia hepática y la colangiografía han permitido establecer un diagnóstico de certeza.
- 6.- Las estenosis biliares significativas solo estaban presentes en un paciente.
- 7.- En nuestra serie, ningún paciente desarrollo complicaciones oncológicas.
- 8.- Se precisan estudios multicéntricos, con un mayor número de pacientes, para evaluar con mayor precisión las características y la evolución de la enfermedad en nuestra población.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1298-1323. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.022. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28802875.
2. Schrupf E, Elgjo K, Fausa O, et al. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1980;15(6):689-97. doi: 10.3109/00365528009181516. PMID: 7209379.
3. Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut.* 1980 Oct;21(10):870-7. doi: 10.1136/gut.21.10.870. PMID: 7439807; PMCID: PMC1419383.
4. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1980 Aug;79(2):200-6. PMID: 7399227.
5. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology.* 2010 Aug;256(2):387-96. doi: 10.1148/radiol.10091953. PMID: 20656832.
6. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2011 May;53(5):1590-9. doi: 10.1002/hep.24247. PMID: 21351115.
7. Tanaka A, Takikawa H. Geoepidemiology of primary sclerosing cholangitis: a critical review. *J Autoimmun.* 2013 Oct;46:35-40. doi: 10.1016/j.jaut.2013.07.005. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23932346.
8. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *GastrointestEndosc.* 2002 Jul;56(1):48-54. doi: 10.1067/mge.2002.125367. PMID: 12085034.
9. Deneau, Mark1; Jensen, Kyle M.1; Holmen, John2; et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in utah children: Epidemiology and natural history. *Hepatology* 58(4):p 1392-1400, October 2013. | DOI: 10.1002/hep.26454
10. Næss S, Lie BA, Melum E, et al. Refinement of the MHC risk map in a scandinavian primary sclerosing cholangitis population. *PLoS One.* 2014 Dec 18;9(12):e114486. doi: 10.1371/journal.pone.0114486. PMID: 25521205; PMCID: PMC4270690.
11. Trivedi PJ, Adams DH. Gut-liver immunity. *J Hepatol.* 2016 May;64(5):1187-1189. doi: 10.1016/j.jhep.2015.12.002. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26686270.
12. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 28;14(24):3781-91. doi: 10.3748/wjg.14.3781. PMID: 18609700; PMCID: PMC2721433.
13. Björnsson E, Cederborg A, Akvist A, et al. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2005 Sep;40(9):1090-4. doi: 10.1080/00365520510023288. PMID: 16211716.
14. Gudnason HO, Björnsson ES. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: current perspectives. *Clin ExpGastroenterol.* 2017 Jun 23;10:105-111. doi: 10.2147/CEG.S115518. PMID: 28694703; PMCID: PMC5491618.

15. Broomé U, Olsson R, Lööf L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996 Apr;38(4):610-5. doi: 10.1136/gut.38.4.610. PMID: 8707097; PMCID: PMC1383124.
16. Björnsson E. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009 Feb;11(1):37-41. doi: 10.1007/s11894-009-0006-6. PMID: 19166657.
17. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al; EpiPSCPBCStudyGroup. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2045-55. doi: 10.1002/hep.26565. Epub 2013 Oct 17. PMID: 23775876.
18. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2002 Mar;36(3):321-7. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00288-4. PMID: 11867174.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022 Sep;77(3):761-806. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011. Epub 2022 Jun 21. Erratum in: *J Hepatol*. 2023 Nov;79(5):1339. doi: 10.1016/j.jhep.2023.09.005. PMID: 35738507.
20. Moff SL, Kamel IR, Eustace J, et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *GastrointestEndosc*. 2006 Aug;64(2):219-23. doi: 10.1016/j.gie.2005.12.034. PMID: 16860072.
21. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):808-14. doi: 10.1002/hep.23082. PMID: 19585548; PMCID: PMC2758780.
22. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, et al; European PSC norUDCA Study Group. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2017 Sep;67(3):549-558. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.009. Epub 2017 May 18. PMID: 28529147.
23. Kowdley KV, Vuppalanchi R, Levy C, et al; AESOP Study Investigators. A randomized, placebo-controlled, phase II study of obeticholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):94-101. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.033. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32165251; PMCID: PMC8157171.
24. Gotthardt DN, Rudolph G, Klöters-Plachky P, et al. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *GastrointestEndosc*. 2010 Mar;71(3):527-34. doi: 10.1016/j.gie.2009.10.041. PMID: 20189511.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19501929.
26. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 May;110(5):646-59; quiz 660. doi: 10.1038/ajg.2015.112. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25869391.