



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA Y MEDICINA FAMILIAR No 1  
“Dr. ALFONSO MEJÍA SCHROEDER”**

**TESIS**

**“COMPARACIÓN DE DOS ESCALAS DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON  
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA DEL HGZ Y MF No 1, PACHUCA, HGO”**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO  
JOSÉ ANTONIO AQUINO VARGAS**

**BAJO LA DIRECCIÓN DE:  
DRA. ROSA ELVIA GUERRERO HERNÁNDEZ  
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD  
DE MEDICINA FAMILIAR**

**DR. RAÚL CONTRERAS OMAÑA  
MÉDICO ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA  
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO**

**PERÍODO DE LA ESPECIALIDAD  
2012 – 2015  
PACHUCA DE SOTO, HIDALGO**

**R-2014-1201-15**

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada:

**“Comparación de Dos Escalas de Severidad en Pacientes con Cirrosis Biliar Primaria Del HGZ Y MF No 1, Pachuca, Hgo.”**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE **ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**, QUE SUSTENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

JOSÉ ANTONIO AQUINO VARGAS

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, ENERO 2015

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

**M. C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL**

DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UAEH

**M. C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA**  
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

**M. C. ESP. NORMA PATRICIA REYES BRITO**  
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS.

**M. C. ESP. LOURDES CRISTINA CARRILLO ALARCÓN**  
PROFESOR INVESTIGADOR  
ASESOR UNIVERSITARIO.

**M. C. ESP. RAÚL CONTRERAS OMAÑA**  
PROFESOR INVESTIGADOR  
ASESOR UNIVERSITARIO

POR EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DRA. GRESS MARISSELL GOMEZ ARTEAGA**  
COORDINADORA DE PLANEACION Y ENLACE INSTITUCIONAL  
DELEGACIÓN IMSS, HIDALGO.

**DRA. ELBA TORRES FLORES**  
COORDINADORA AUXILIAR MÉDICO DE EDUCACIÓN  
EN SALUD DELEGACIÓN IMSS HIDALGO

**DRA. MARIA GEORGINA ARTEAGA ALCARAZ**  
COORDINADORA AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DRA. SILVIA CRISTINA RIVERA NAVA**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA  
Y MEDICINA FAMILIAR No. 1 PACHUCA, IMSS HIDALGO.

**DRA. ESTRELLA ELIZABETH PASTEN LÓPEZ**  
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN  
SALUD H.G.Z. M.F. No. 1 IMSS, PACHUCA, HIDALGO

**DRA. ROSA ELVIA GUERRERO HERNÁNDEZ**  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR

**DR. RAÚL CONTRERAS OMAÑA**  
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA  
ASESOR CLÍNICO METODOLÓGICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



ENSEÑANZA E INVESTIGACION H G Z M F. No 1

Handwritten signatures in blue ink on horizontal lines, corresponding to the names of the evaluators listed on the left. The signatures are: José María Busto Villarreal, Luis Carlos Romero Quezada, Norma Patricia Reyes Brito, Lourdes Cristina Carrillo Alarcón, Raúl Contreras Omaña, Gress Marissell Gomez Arteaga, Elba Torres Flores, Maria Georgina Arteaga Alcaraz, Silvia Cristina Rivera Nava, Estrella Elizabeth Pasten López, Rosa Elvia Guerrero Hernández, and Raúl Contreras Omaña.

## IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

### Presenta:

Dr. José Antonio Aquino Vargas  
Especialidad: Medicina Familiar (Residente de 3er año)  
Lugar de Trabajo: HGZ y UMF No 1 IMSS Pachuca  
Correo electrónico: [aquino\\_enigma@hotmail.com](mailto:aquino_enigma@hotmail.com)  
Teléfono: 771-109-5954

### Asesor Clínico y Metodológico

Dr. Raúl Contreras Omaña (Médico Gastroenterólogo y Hepatólogo)  
Adscripción: HGZ No 1 IMSS Pachuca  
Lugar de trabajo: HGZ y MF No 1 IMSS Pachuca  
Teléfono: 771- 187 - 1535  
Correo electrónico: [rulofo@hotmail.com](mailto:rulofo@hotmail.com)

## **AGRADECIMIENTOS:**

1.- A DIOS por el hecho de estar vivo, por la familia que me ha dado y la oportunidad de formar mi propia familia así como por todas las cosas que me ha dado día con día.

2.-A mis padres que me dieron la oportunidad de tener una mejor oportunidad en mi vida y por su apoyo moral e incondicional.

3.-A mi asesor y catedráticos por sus conocimientos en sus respectivas áreas para así tener una formación de calidad y entrega.

4.-Al IMSS por brindarme un lugar que me ha cobijado como un segundo hogar, ha contribuido en mi formación y me ha brindado un lugar de trabajo y preparación.

## **DEDICATORIA:**

1.- A mi esposa que día a día ha luchado y apoyado para el bienestar de nuestra familia en todas las circunstancias, superando así cada etapa en nuestra preparación.

2.-A mis hijos que me han apoyado privándose de tiempo para estar a su lado y que me motivan e inspiran para ser mejor cada día y brindarles una mejor calidad de vida.

## INDICE

1.-RESUMEN.....	1
2.-MARCO TEORICO.....	2
3.-JUSTIFICACION.....	27
4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
5.-OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	30
6.-HIPOTESIS.....	30
7.-MATERIAL Y METODOS.....	31
a)Diseño.....	31
b)Universo.....	31
c)Período de estudio.....	31
d)Análisis estadístico.....	31
e)Muestra.....	32
f)Criterios de inclusión .....	33
g)Criterios de exclusión.....	33
h)Variables.....	34
8.-LINEAMIENTOS ETICOS.....	40
9.-RECURSOS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD.....	41
10.-ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....	41
11.-RESULTADOS.....	42
12.-DISCUSION.....	57
13.-CONCLUSION.....	60
14.-BIBLIOGRAFIA.....	61
15.-ANEXOS.....	67

## 1.-RESUMEN

**TITULO:** “COMPARACION DE DOS ESCALAS DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA DEL HGZ Y MF No 1, PACHUCA, HGO”

**ANTECEDENTES:** .- La cirrosis biliar primaria es una enfermedad hepática autoinmune, progresiva; afecta predominantemente a mujeres. El desarrollo de la CBP es un proceso multifactorial. Colegas de París y Barcelona intentaron determinar el pronóstico a largo plazo de pacientes españoles con CBP de todas las etapas bajo tratamiento con AUDC en relación con su bioquímica y la respuesta al tratamiento. La sensibilidad y especificidad de los criterios de París para el diagnóstico de CBP son de 92 % y 97 %. Los determinantes más fiables de la gravedad son los niveles de bilirrubina; la elevación de la fosfatasa alcalina sérica es la anormalidad bioquímica más frecuente. Hay un aumento de bilirrubina conjugada, FA, GGT, lípidos totales, colesterol y ácidos biliares.

**OBJETIVO:** Comparar la efectividad de dos escalas de severidad (escala de Barcelona vs escala de Paris) en pacientes con diagnóstico de CBP para determinar cual es mejor en cuanto a la severidad de la patología en estudio.

**MATERIAL Y METODOS:** Todos los pacientes que han llegado a la consulta externa de Gastroenterología con diagnóstico de CBP, en cualquier fase de su enfermedad, en el HGZ y UMF No.1 del 01 enero del 2008 a 31 diciembre del 2013; se realizó la recolección de datos al revisar los expedientes, siendo un estudio retrospectivo, observacional, comparativo y analítico, que utilizará como herramientas estadísticas la  $\chi^2$  y área bajo la curva.

**RESULTADOS:** Se realizó revisión de un total de 20 expedientes; prevalencia de presentación en el sexo femenino del 100%; en un promedio de edad de 58.2 años, con una mayor frecuencia de presentación entre los 51-60 de edad; con mayor prevalencia en mujeres con ocupación de ama de casa (60%, 12 casos), escolaridad primaria (35%, 7 casos), con IMC indicativo de sobrepeso (40%, 8 casos); bilirrubinas con disminución del 8.4%; FA disminución del 35.39%; GGT una disminución del 35.4%; DHL una disminución del 65.5%; colesterol una disminución del 8.2%, en relación a los valores basales. Aplicando la Escala de Barcelona, un 60% (12 casos) de la muestra presenta CBP con severidad leve, mientras que el 40% (8 casos) presenta CBP severa; aplicando la Escala de Paris CBP leve 75% (15 casos), y CBP severa en un 25% (5 casos).

**CONCLUSIONES:** En base a lo anterior podemos concluir, que los criterios de París y Barcelona, al aplicarse a los 3, 6, y 12 meses discriminan significativamente los pacientes en términos de resultado al tratamiento a largo plazo. En nuestro estudio la Escala de Paris determina el grado de severidad con mayor precisión que la de Barcelona ya que el seguimiento a un año determino que pacientes catalogados como severos (escala de Barcelona) en realidad se mostraron como leves (Escala de Paris), en base a su evolución y descenso de los marcadores bioquímicos.

**PALABRAS CLAVE:** Cirrosis, Biliar, Primaria, Escala, Severidad, Paris, Barcelona.



## 2.-MARCO TEORICO

Es una enfermedad hepática crónica más bien rara, de etiología desconocida, fue descrita de forma exhaustiva por primera vez por Ahrens y colaboradores en 1950. Consiste en una hepatitis granulomatosa progresiva que destruye los conductos biliares pequeños, septales e interlobulares, lo que da lugar a la colestasis y a la cirrosis biliar. <sup>(25)</sup>

De acuerdo a otros artículos, la cirrosis biliar primaria es una enfermedad inmunitaria crónica de causa desconocida, descrita por Addison y Gull en 1857 <sup>(9, 10,11)</sup> y luego de forma más pormenorizada por Hanot, que destruye progresivamente las vías biliares intrahepáticas y se asocia a un proceso de colangitis y precolangitis no supurativa, que evoluciona hacia la cirrosis del hígado. <sup>(18, 32)</sup>

Conduce, sin tratamiento médico, a la destrucción de los pequeños conductos biliares interlobulillares, colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis comúnmente que requiere trasplante de hígado. Los hallazgos histológicos confirman el diagnóstico y permiten la estadificación (1: inflamación portal; 2: inflamación periportal, 3: fibrosis, 4: cirrosis) antes de tratamiento final; sin embargo el criterio histológico no se suele requerir para diagnosticar CBP. <sup>(1)</sup>

Otros autores describen a la Cirrosis Biliar Primaria (CBP) como una colestásis crónica, granulomatosa, y lesión destructiva inflamatoria de los conductos biliares interlobulares y septales, lo que es probable pueda ser causado por un mecanismo autoinmune con una potencial tendencia a progresar a cirrosis. <sup>(2)</sup> Sin tratamiento, la CBP generalmente progresa a cirrosis y eventualmente a insuficiencia hepática durante un período de 10-20 años. <sup>(10)</sup>

## EPIDEMIOLOGIA:

La CBP tiene una prevalencia mundial de aproximadamente 5/100, 000 y una incidencia anual de aproximadamente 6/1, 000,000. La prevalencia e incidencia parecen ser similares en diferentes regiones del mundo. Alrededor del 90% de los pacientes con cirrosis biliar primaria son mujeres. Por lo general, la enfermedad se diagnostica en pacientes entre las edades de 40 y 60 años <sup>(22)</sup>, encontrando que más del 90% de los casos se observan en mujeres de unos 50 años de edad. <sup>(25)</sup>.

Afecta hasta a uno en un millar de mujeres de mediana edad (con una distribución por sexos de mujeres: hombres de alrededor de 10:1) en el hemisferio norte. <sup>(1)</sup> Es una enfermedad rara con una prevalencia de menos de 1/2000 <sup>(10)</sup>, aunque otros artículos describen una prevalencia estimada de 50 a 150 casos por millón <sup>(25)</sup>. En relación al sexo afecta predominantemente al sexo femenino en proporción de 9:1. <sup>(29, 37)</sup>

Los posibles mecanismos para el desequilibrio de género pueden incluir un aumento del riesgo de exposición a un factor de promoción de la enfermedad (tal como infección urinaria) o alteración de la respuesta a una desencadenante común en las mujeres. <sup>(4)</sup> Además, existe un modelo de herencia multigénica compleja en la que el cromosoma "Y" ejerce un efecto protector sobre la susceptibilidad a la CBP. <sup>(9,11)</sup>

El primer estudio escocés se realizó en Dundee con 21 casos, con una incidencia calculada de 10.6 por millón y una prevalencia de 40.2 por millón. Una segunda investigación en Glasgow mostró una incidencia parecida pero una prevalencia más alta. En Suecia, trabajos realizados entre 1973 y 1982 revelaron 33 casos con una incidencia de 4 a 24 por millón y una prevalencia de 28 por millón a 92 por millón. Un estudio en Umea entre 1973 y 1982 con más de 100 casos encontró la mayor prevalencia en Suecia. <sup>(29)</sup>

Por el contrario, otros autores consideran que la CBP es más prevalente en Inglaterra y en los países escandinavos. Un estudio realizado en Sheffield en 1980 fue de gran importancia porque fue el primero en sugerir cierta conexión entre CBP y factores ambientales. Los autores identificaron 34 casos con una prevalencia calculada de 54 por millón y una incidencia anual de 5.8 por millón. <sup>(13, 29)</sup>

La información en otros países de Europa es escasa y se han registrado grandes variaciones de un país a otro. La frecuencia de CBP en otras regiones del mundo como Asia y África se desconoce. Un estudio realizado en 1987 en Norteamérica en 225 casos de Ontario, Canadá, reveló una incidencia baja en relación con la registrada en Inglaterra y Suecia. <sup>(29)</sup>

En cambio en nuestro país, en el boletín de Gastroenterología publicado en el mes de septiembre del 2010 se encuentran reportados casos de Cirrosis Biliar Primaria: en el 2003 en el D.F., 3 en un grupo de edad de 45-49 años; en el 2007, 3 casos en un grupo de edad de 25-44 años y dos casos en grupo de edad de 55-59 años; en el Estado de México, en el 2009 se reporta un caso en el grupo de edad de 60-64 años y en el 2010, 3 casos más 2 en el grupo de edad de 45 y 59 años en Morelos y Veracruz y un último más en Puebla en el grupo comprendido de 60-64. <sup>(23)</sup>

Esta difiere considerablemente según las áreas geográficas, en un rango de 40 a 400 por millón de habitantes. <sup>(29)</sup>

En conclusión, los datos procedentes de las encuestas más recientes de los diagnósticos realizados en diferentes zonas geográficas indican que la CBP no es una enfermedad poco frecuente y su prevalencia e incidencia están aparentemente en aumento en los últimos años, principalmente debido a un reconocimiento más fácil de la enfermedad y la mejora de estrategias para la búsqueda de casos. <sup>(13)</sup>

## **PATOGENESIS:**

La CBP es una enfermedad autoinmune <sup>(25)</sup>, debido a la presencia de auto anticuerpos <sup>(22)</sup>, que se caracteriza por la destrucción crónica y progresiva de pequeños conductos biliares intra hepáticos con inflamación portal y fibrosis, en última instancia, conduce a la insuficiencia hepática en ausencia de tratamiento <sup>(9,11,13)</sup>, y finalmente conduce a la cirrosis del hígado. Otras etiologías, tales como agentes infecciosos, no han sido completamente excluidas. <sup>(22)</sup>

Otros autores describen en su artículo, que resulta de una combinación de múltiples factores genéticos y desencadenantes ambientales superpuestos. En cuanto a los factores ambientales, se ha encontrado la asociación con infecciones de la mucosa, infecciones del tracto urinario, y en particular de tabaquismo. <sup>(10)</sup>

El mecanismo patogénico se cree que es causada por un defecto en la tolerancia inmunológica, lo que resulta en la activación y expansión de especificación auto-antígeno T, y clones de linfocitos B, y la producción de auto anticuerpos circulantes, además de una gama de citoquinas y otros mediadores inflamatorios. Esto conduce a ductulopenia y colestasis persistente, por desarrollo de las células en insuficiencia hepática fase terminal. <sup>(2)</sup>

Además, se cree que existen factores genéticos y ambientales que inducen a células del sistema inmunitario (linfocitos T) a atacar y destruir a los conductos biliares intrahepáticos, lo cual hace que la sustancia tóxica se acumule en el hígado, particularmente los ácidos biliares, que por su efecto dañan la célula hepática, seguido de inflamación, fibrosis y eventualmente de cirrosis e insuficiencia hepática. <sup>(32)</sup>

Se propone para la patogénesis de la CBP una disfunción primaria de células endoteliales superproductoras ET-2. Las células endoteliales se expresan en el receptor de tipo B e ingresan antígenos extraños. En las etapas 3 y 4, las células de Kupffer y miofibroblastos se incrementan en áreas peri portal y periseptal, y conducen a la fibrosis, formando así el elemento de unión para el desarrollo de la cirrosis. <sup>(18)</sup>

Otros autores describen que la CBP se desarrollaría cuando el sistema inmunológico se encuentra con un microorganismo con proteínas similares a las del complejo piruvato deshidrogenasa E2 (PDC-E2), o un neo antígeno resultante de un auto antígeno modificado o xenobióticos. El anión AE2 intercambiador, que es deficiente en pacientes con CBP, puede reducir el número y la actividad de las células T reguladoras. Su activación aumentaría la producción de Ig M y anticuerpos Ig G e Ig A anti-mitocondriales contra PDC-E2. La respuesta inmune es probablemente inadecuada, suprimida por los pequeños números de células T reguladoras apenas activas, esto último, resulta de la expresión genética baja y la actividad del transportador AE2. <sup>(19)</sup>

Las lesiones de base inmunológica pueden afectar a toda la vía biliar o limitarse a distintos segmentos del árbol biliar intra y extra hepático. Estas enfermedades, caracterizadas por la destrucción de los conductos biliares por un mecanismo patogénico inflamatorio se denominan «colangiopatías destructivas» y su expresión clínica se traduce en colangitis y ductopenia. La colangitis granulomatosa y la colangitis con fibrosis obliterativa constituyen la expresión morfológica de la cirrosis biliar primaria (CBP) y de la colangitis esclerosante primaria (CEP), respectivamente, y ambas representan las principales entidades colangíticas de naturaleza autoinmune. <sup>(25)</sup>

Son hallazgos característicos de la enfermedad niveles séricos aumentados de inmunoglobulinas Ig M, múltiples tipos de anticuerpos circulantes, la presencia concomitante de alguna otra enfermedad autoinmune como tiroiditis autoinmune, fenómeno de Raynaud, esclerodermia, queratoconjuntivitis seca o síndrome CREST. <sup>(25)</sup>

La teoría predominante es que las sustancias ambientales o microorganismos desencadenan una inadecuada respuesta inmune contra el epitelio de los conductos biliares en personas genéticamente predispuestas. Muchos factores desencadenantes potenciales se han descrito, incluyendo uno de los componentes químicos de los tintes para el cabello o las uñas, el humo del cigarrillo, los estrógenos y la infección con E. coli, la clamidia, gordonae mycobacterium o retrovirus. Sin embargo, ninguno de estos factores se ha demostrado ser causante. <sup>(20)</sup>

La denominación de CBP puede inducir a error porque se aplica indistintamente a todas las fases de la lesión cuando, en realidad, sólo existe una cirrosis establecida en el estadio 4. El nombre más ajustado para los estadios iniciales es el de colangitis crónica destructiva no supurativa. <sup>(25)</sup>

La enfermedad asintomática precoz parece ser más común en hombres. Se ha sugerido que las hormonas sexuales influyen en el inicio y en la gravedad de las patologías autoinmunes. <sup>(29)</sup>

## HISTOPATOLOGIA:

La CBP progresa a través de tres estados irreversibles: (a) cirrosis; (b) una fase terminal definida cuando la bilirrubina sérica alcanza 100  $\mu\text{mol} / \text{L}$  (6 mg / dl) con o sin sangrado GI, ascitis o encefalopatía; y (c) la muerte a menos que se realice trasplante hepático. <sup>(4)</sup>

La lesión histológica diagnóstica es la colangitis granulomatosa destructiva. En la biopsia se pueden caracterizar 4 estadios evolutivos esenciales para evaluar el pronóstico de la enfermedad. <sup>(25)</sup> La histología se caracteriza por la destrucción progresiva del epitelio biliar; las células epiteliales están aumentadas de volumen, y son irregulares y más eosinófilas. De acuerdo con los hallazgos, la histología permite clasificar la enfermedad en cuatro estadios denominados de Ludwig. <sup>(40)</sup>

En el estadio I se caracteriza por la localización de la inflamación de tríadas portales <sup>(13,17)</sup>; hay una destrucción inflamatoria de los conductos biliares intrahepáticos de un tamaño de hasta 100 $\mu\text{m}$ . El parénquima hepático no suele estar afectado (estadio portal de Ludwig). <sup>(40)</sup>

Durante el estadio II, implica la extensión de inflamación más allá de las tríadas portales en el parénquima lobulillar y la reducción en el número de conductos biliares normales <sup>(13,17)</sup>; la inflamación se extiende desde el tracto portal hasta el parénquima hepático. Puede verse la destrucción de conductos biliares con proliferación de conductillos biliares (estadio periportal de Ludwig). <sup>(40)</sup>

En el estadio III implica septos fibrosos que unen espacios porta adyacentes <sup>(13,17)</sup>; la característica más importante es la fibrosis y cicatrización con compromiso linfocítico de las áreas portales y periportales (estadio septal de Ludwig). <sup>(40)</sup>

El estadio IV es la etapa histológica más avanzada en la que se ha producido la cirrosis hepática <sup>(13)</sup>; es una cirrosis con tabiques fibrosos y nódulos regenerativos. <sup>(17,40)</sup>

## CUADRO CLINICO

La cirrosis biliar primaria ahora se diagnostica más temprano en su curso clínico de lo que era en el pasado, y del 50 al 60% de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico. La fatiga y prurito son los síntomas de presentación más frecuentes, ocurren en 21% y 19% de los pacientes <sup>(3)</sup>. La fatiga no se asocia con la etapa histológica de la enfermedad, grado de disfunción hepatocelular, o los niveles de auto anticuerpos. <sup>(15)</sup>

El prurito puede ser local o difuso; es peor en la noche y es a menudo exacerbado por el contacto con la lana, otras telas, o el calor. El malestar inexplicable en el cuadrante superior derecho se produce en aproximadamente el 10%. <sup>(3)</sup>

Otros hallazgos comunes en la cirrosis biliar primaria incluyen hiperlipidemia, hipotiroidismo, osteopenia, y la coexistencia de enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren y la esclerodermia. La hipertensión portal no suele ocurrir hasta más tarde en el curso de la enfermedad. La mala absorción, deficiencia de vitaminas solubles en grasa, y esteatorrea son poco frecuentes, excepto en la enfermedad avanzada. En raras ocasiones, los pacientes presentan ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia por varices esofágicas. <sup>(3)</sup>

Otros síntomas menos frecuentes son la artritis o artralgia, dolor en el cuadrante superior abdominal y sequedad en los ojos y boca (síndrome de Sjögren). La gravedad de los síntomas no se relaciona con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, en etapas avanzadas adicionales síntomas como ictericia, xantelasma, ascitis, edema, hemorragia por várices, encefalopatía, deficiencias vitamínicas, las fracturas osteoporóticas vertebrales y la desnutrición puede ocurrir. La hipercolesterolemia está relacionada con un aumento de la lipoproteína X, una partícula de LDL, mientras que los niveles de colesterol HDL son normales o elevados. <sup>(20)</sup>

El promedio de edad de los sintomáticos fue de 51 años y 54 el grupo restante. Al examen físico había hiperpigmentación en 31%, hepatomegalia en 24%, ictericia en 18% y xantomas-xantelasmas en 6%. Se encontraron signos de hipertensión portal con várices esofágicas en 28%, esplenomegalia en 11% y ascitis en 9%. <sup>(37)</sup>

Algunos autores describen que la mayoría de los pacientes con CBP presentan después del prurito, ictericia (color amarillo de la piel causada por la retención de bilirrubina), como síntoma de presentación más frecuente. Varios pacientes también presentan síntomas relacionados con la hipertensión portal crónica (aumento de la presión arterial en las venas que van al hígado que puede conducir a síntomas tales como sangrado en el esófago o la retención de líquidos en el abdomen).<sup>(22)</sup>

La incidencia de carcinoma hepatocelular es elevada en los pacientes con una enfermedad larga y avanzada histológicamente. Otras enfermedades asociadas con cirrosis biliar primaria incluyen neumonitis intersticial, enfermedad celíaca, la sarcoidosis, la acidosis tubular renal, anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmune.<sup>(3)</sup>

El examen físico suele ser normal en el paciente asintomático, pero la pigmentación de la melanina en la piel, arañas vasculares, y excoriaciones, debido a la picazón y el rascado puede ocurrir a medida que progresa la enfermedad. Los xantelasma están presentes en aproximadamente 5-10% de los pacientes, pero los xantomas son poco comunes. La esplenomegalia es infrecuente en la presentación. La ictericia es una manifestación tardía, pérdida temporal y proximal de masa muscular de las extremidades, ascitis y edema pueden ocurrir tarde en el curso de la enfermedad e indican que se ha producido una insuficiencia hepática.<sup>(3)</sup>

El síndrome “*overlap*” hepatitis autoinmune (HAI)-cirrosis biliar primaria (CBP) se caracteriza por un solapamiento de hallazgos clínicos, analíticos, inmunológicos e histológicos tanto de HAI como de CBP, cuya patogenia y tratamiento más adecuado se desconoce en la actualidad. La HAI es una enfermedad crónica que se caracteriza por inflamación y necrosis hepatocelular en presencia de anomalías serológicas, y que en ocasiones se acompaña de manifestaciones extrahepáticas de autoinmunidad. Aproximadamente del 7-10% de las hepatitis autoinmunes presentan características de cirrosis biliar primaria.<sup>(31)</sup>

El síndrome “*overlap*” CBP-HAI no tiene unos criterios plenamente validados para su diagnóstico, aunque suelen utilizarse los descritos por Chazouillères y cols.<sup>(2)</sup>, que requieren al menos dos criterios diagnósticos para cada una de las enfermedades, que comprenden para la CBP: a) FA al menos dos veces el límite superior del valor normal o



GGT al menos cinco veces mayor al límite superior de la normalidad; b) presencia de AMA; y c) lesiones en los conductos biliares floridas; y para la HAI: a) niveles de GGT al menos cinco veces sobre el límite superior de la normalidad; b) valores de Ig G al menos dos veces superiores al valor normal o positividad para los ASMA; y c) necrosis linfocitaria periseptal o periportal severa. Lógicamente, debe excluirse la presencia de obstrucción biliar, así como confirmar la negatividad de las serologías virales y consumo de alcohol o fármacos hepatotóxicos. <sup>(31)</sup>

### **MANIFESTACIONES DE CBP- TRASTORNOS ASOCIADOS: <sup>(6)</sup>**

La prevalencia de los trastornos autoinmunes se han encontrado en asociación con CBP, se informó en varias series grandes: <sup>(6)</sup>

1.- La disfunción tiroidea es un trastorno autoinmune común asociado con CBP y su presentación a menudo precede al diagnóstico de CBP. <sup>(6)</sup>

2.- Los síntomas sicca están presentes en hasta el 70% de pacientes con CBP; los síntomas relacionados al Sx sicca incluyen xeroftalmía, xerostomía, caries dentales, disfagia, traqueobronquitis y dispareunia. Esto es más común en los pacientes con el síndrome de CREST. <sup>(6)</sup>

3.- CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad del esófago, y telangiectasia) en su forma completa es pocas veces visto en pacientes con CBP. <sup>(6)</sup>

4.- El Síndrome de Raynaud solo es más común y es particularmente problemático para los pacientes que viven en climas fríos. <sup>(6)</sup>

5.- El factor reumatoide está presente en el suero en 25% de los pacientes con cirrosis biliar primaria, pero la artritis sintomática es menos común. <sup>(6)</sup>

6.- La enfermedad celíaca, a menudo asintomática, está presente en el 6% de pacientes con CBP. <sup>(6)</sup>

7.- La enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa es decir, puede ser poco común en asociación con CBP. <sup>(6)</sup>

8.- Alrededor del 30% de los pacientes infectados por el VIH están coinfectados por el VHC en Europa occidental y Estados Unidos, llegando al 70-90% en algunos grupos especiales como los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). <sup>(27)</sup>

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la CBP tiene como finalidad central la importancia de hacerlo en etapas tempranas que permitan el desarrollo y aplicación de intervenciones terapéuticas que resulten en una mayor sobrevivencia de estos pacientes. <sup>(30)</sup> La CBP se debe considerar en mujeres de mediana edad (el 90% son mujeres entre los 40 y 60 años de edad <sup>(25)</sup>), que presentan fatiga, prurito, artralgia y / o colestasis. <sup>(20)</sup>

Los pacientes pueden ser diagnosticados en la fase asintomática de la enfermedad, con lo que hará un pronóstico relativamente favorable (Beswick 1985; Balasubramaniam 1990), o la enfermedad puede ser diagnosticada por sus síntomas (los más frecuentes son: prurito, fatiga, ictericia, aumento del volumen del hígado, signos de hipertensión portal, síndrome de sequedad generalizada de las mucosas (*sicca complex*), y lesiones de tipo esclerodérmico. <sup>(25)</sup>

En prácticamente todos los pacientes, la fosfatasa alcalina del suero y la actividad de GGT están marcadamente elevadas (estas son enzimas presentes en los conductos biliares). Los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) son por lo general moderadamente elevados (son enzimas procesadas por los hepatocitos del hígado, el tipo celular predominante). La concentración de bilirrubina sérica es normal al comienzo de la enfermedad y aumenta a medida que progresa la enfermedad (lo que causa ictericia). La mayoría de los pacientes tienen una concentración elevada de colesterol en el suero, que está en gran medida relacionada en un aumento anormal de las lipoproteínas, denominadas X lipoproteínas, que se producen en pacientes con obstrucción del conducto biliar. Casi todos los pacientes con CBP tienen una elevada concentración de Ig M en suero (un tipo de anticuerpo). El tiempo de

protrombina (una medida de la coagulación de la sangre) y la concentración de albúmina de suero (la principal proteína en la sangre que se produce en el hígado) son normales hasta que la cirrosis se desarrolla más tarde en el curso de la enfermedad. <sup>(22)</sup>

El sello serológico de la CBP es la presencia de auto anticuerpos en las mitocondrias, especialmente para el componente E2 del complejo piruvato – deshidrogenasa. <sup>(9)</sup>

El diagnóstico se basa en los siguientes tres criterios: (a) pruebas bioquímicas anormales con elevación preferencial de suero de fosfatasa alcalina y niveles de gammaglutamiltranspeptidasa; (b) la presencia de anticuerpos anti mitocondriales con especificidad M2 confirmados por ELISA o inmunotransferencia; y (c) la prueba de NSDC (colangitis destructiva no supurativa) en histología. Los criterios A y B o C son suficientes para el diagnóstico teniendo en cuenta la alta especificidad del anticuerpo anti-M2 y NSDC. <sup>(4,10)</sup>

La cirrosis biliar primaria se define clásicamente sobre la base de la tríada: anticuerpos anti mitocondriales; pruebas anormales de la función hepática que son típicamente colestásica (la actividad elevada de la fosfatasa alcalina es la anomalía más frecuentemente vista); y cambios histológicos característicos de hígado en ausencia de obstrucción biliar extra hepática. <sup>(8)</sup>

Más de la mitad de los pacientes diagnosticados hoy con CBP son asintomáticos al momento de presentación. Por lo general, llama la atención por los resultados de estar elevada la fosfatasa alcalina del suero y / o el colesterol total sérico, especialmente en pacientes asintomáticos con frecuencia durante el chequeo de rutina. <sup>(26)</sup> Un diagnóstico de CBP se hace cuando los marcadores bioquímicos de colestasis, fosfatasa alcalina, en particular, se elevan persistentemente durante más de 6 meses en presencia de AMA en suero <sup>(13, 26)</sup> y en la ausencia de una explicación alternativa. En pacientes con CBP, AMA está generalmente presente en alta concentración. Hallazgos histológicos compatibles, confirman el diagnóstico. <sup>(26)</sup>

Las pruebas bioquímicas en suero de FA y GGT son normalmente elevadas y definen, junto con AMA, el diagnóstico de PBC. Las aminotransferasas séricas (ALT, AST) se observan generalmente ligeramente elevadas en la CBP pero no son

diagnósticas. El aumento de los niveles séricos de bilirrubina (conjugada), así como alteraciones en el tiempo de protrombina y albúmina de suero son fenómenos tardíos en CBP como en otros estados cirróticos, e inusuales en el diagnóstico. Sin embargo, la bilirrubina sérica es un predictor fuerte e independiente de la supervivencia con un alto impacto en todos los modelos establecidos; para el pronóstico, el colesterol sérico está comúnmente elevado en pacientes con CBP, al igual que en otras condiciones colestásicas. <sup>(26)</sup>

El aumento del colesterol sérico en pacientes con CBP no está asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En contraste, en CBP de larga duración, se asocia con la aparición de xantomas y xantelasma. La hipercolesterolemia en pacientes con CBP es sensible al tratamiento con estatinas. El tratamiento a largo plazo con AUCD también reduce el colesterol en suero. <sup>(26)</sup>

Marcadores de pronóstico en CBP se han evaluado en grandes cohortes de pacientes con CBP ya en los años 1970, 1980 y década de 1990. Se demostró que la bilirrubina sérica era el único marcador de pronóstico más potente en CBP, pero también la albúmina de suero, edad, tiempo de protrombina, y la cirrosis se han desentrañado y validación, considerándolos como valiosos marcadores para predecir el pronóstico principalmente de la enfermedad en etapa tardía. La puntuación de CBP Mayo de riesgos es un compuesto de marcadores pronósticos y una herramienta poderosa para predecir pronóstico a corto plazo de CBP en etapa avanzada. El propósito de los ensayos futuros, sin embargo, es reconocer que los pacientes en fase inicial están en necesidad de terapia de combinación para impedir la progresión a cirrosis y la muerte. <sup>(1)</sup>

En la serología, los auto anticuerpos AMA llevan al diagnóstico con una alta especificidad y sensibilidad. AMA-positivos, incluso si no hay signos de colestasis y / o inflamación del hígado, son muy propensos a desarrollar CBP. La sensibilidad de AMA, sin embargo, aunque elevada, es limitada. <sup>(26)</sup>

En general, AMA parece ser negativa en el 5% de los pacientes, que de otro modo tienen todas las características típicas de CBP y un idéntico CD4 de células T autorreactivas en respuesta al auto antígeno crítico, PDC-E2. Estos pacientes secretan cantidades reducidas de fosfolípidos en la bilis, que es perjudicial para los hepatocitos y el patrón colangitis. Las fracciones de inmunoglobulina del suero en CBP se caracterizan por

una elevación de Ig M en suero, sin embargo, la especificidad de este hallazgo es limitada y los niveles de Ig M no se usa comúnmente como un criterio diagnóstico. En contraste, ANA específico dirigido contra las proteínas nucleares del cuerpo o envoltura tales como anti-Sp100, presentando como múltiples puntos nucleares en la tinción de inmunofluorescencia indirecta y anti-gp210 han mostrado una especificidad de > 95% para los CBP, aunque su sensibilidad es baja. Estos ANA específicos se pueden utilizar como marcadores de diagnóstico de CBP en la ausencia de títulos de AMA. <sup>(26)</sup>

Sin embargo, un estudio de sueros almacenados de pacientes de CBP bien caracterizados seguido de 7-28 años indican que los niveles de AMA no son asociados con la gravedad de la enfermedad y la progresión. AMA contienen subclases de Ig A, Ig G e Ig M. Los datos de pacientes de CBP demuestran que la presencia AMA de IgA en el suero o saliva podrían estar asociados con progresión de la enfermedad y algunos estudios sugieren que mayores concentraciones de AMA de Ig A en la mucosa y secreción biliar, transcitosis constante, harían que las células expuestas más susceptibles a la apoptosis que resulta en subsecuente daño hepático, mientras que otros la hipótesis propuesta de que AMA Ig A puede ser transportada al lado vascular de la célula del conducto biliar donde se puede inducir la apoptosis mediante la reacción con moléculas de PDC-E2, como los situados en la superficie luminal de la membrana de la célula. Muchos estudios han demostrado que las diferentes subclases de AMA Ig G tienen diferente significado clínico. Pacientes con CBP positivos para Ig G3 AMA tenían la enfermedad más avanzada histológicamente y fueron más frecuentes con cirrosis que los que estaban negativos, esta subclase se asocia con un mal pronóstico. <sup>(7)</sup>

Las inmunoglobulinas: El patrón de las fracciones de inmunoglobulina en CBP está caracterizada por una elevación de Ig M; los niveles de Ig A en particular, generalmente son normales, pero la CBP se ha descrito en personas con deficiencia de Ig A. En CBP AMA-negativos, la fracción de Ig G es elevada mientras que la fracción Ig M es menos probable que aumente. <sup>(6)</sup>

Por otro lado, el anticuerpo no es patognomónico de la enfermedad, y lo podemos encontrar en el suero hasta en un 30% de pacientes con hepatitis crónica activa (Ag HBs negativo), así como en otras entidades de carácter autoinmune. <sup>(36)</sup>

Otra fuente de mimetismo antigénico son los xenobióticos. Se trata de compuestos extraños que puedan alterar complejos de proteínas propias o no propias definidas, induciendo un cambio en la estructura molecular de las proteínas nativas suficiente para inducir una respuesta inmune. Tales respuestas inmunes pueden entonces dar lugar al reconocimiento cruzado de la molécula de uno mismo, lo que podría a su vez perpetuar la respuesta inmune, lo que conduce a autoinmunidad crónica. La mayoría de los xenobióticos se metabolizan en el hígado, aumentando así el potencial de alteración hepática específica de las proteínas. Datos recientes demuestran que cierto producto químico de xenobióticos compuesto puede inducir AMA y son de hecho reconocidos por sueros de CBP con mayor afinidad en comparación con la proteína propia análoga y que tales compuestos se encuentran en los productos de uso común como los aromas alimentarios y cosméticos. Esta implicación implícita de cosméticos podría contribuir a la predisposición femenina a la CBP. <sup>(14)</sup>

Recomendaciones sobre el diagnóstico de CBP: <sup>(6)</sup>

1. En los pacientes con elevación inexplicable de fosfatasa alcalina (conductos biliares normales en la ecografía), es apropiado el análisis del suero de AMA (III B). <sup>(6)</sup>
2. El diagnóstico de CBP se puede hacer con confianza en un paciente con alto título AMA (1:40) y bioquímica con patrón de colestasis hepática en ausencia de una explicación alterna. Una biopsia de hígado también puede ser considerada (III B). <sup>(6)</sup>
3. Los pacientes que son positivos AMA (01:40) con una fosfatasa alcalina normal en el suero, debe ser seguido prospectivamente con la revisión anual de las pruebas bioquímicas (III B). <sup>(6)</sup>
4. En los pacientes con elevación inexplicable en fosfatasa alcalina (conductos biliares normales en la ecografía) y un prueba negativa AMA, ANA, SMA, e inmunoglobulinas deben ponerse a prueba y se debe realizar una biopsia hepática (III B). <sup>(6)</sup>

**TABLA I. Criterios diagnósticos de la cirrosis biliar primaria**

Género: predominantemente femenino (90%)
Edad: tercera y cuarta décadas
Síntomas/signos: astenia, prurito, hiperpigmentación, ictericia, xantelasma, xantomas
Colestasis: gammaGT alta y, sobre todo, fosfatasa alcalina, elevada entre 2-20 veces sobre el valor normal
Cistolisis: moderada elevación (1-5 veces) de transaminasas
Bilirrubina y colesterol: elevados, con niveles variables
Velocidad de sedimentación globular: elevada
AMA: positivos en más del 90% de los pacientes
IgM: elevada hasta en el 80% de los pacientes
Biopsia: se pueden diferenciar 4 estadios histológicos
I con lesión ductal florida (conductos interlobulares y septales)
II con proliferación ductal e inflamación periportal
III con fibrosis en puentes y ductopenia
IV con cirrosis establecida

(25)

Como consecuencia de la destrucción de las células epiteliales, son igualmente destruidos los conductos biliares de tamaño pequeño y mediano, estableciéndose una colestasis crónica. Una vez destruidos, no es posible la regeneración de dichos conductos, de ahí la importancia de realizar una comparación del grado de severidad al inicio del diagnóstico y posteriormente después de un año de tratamiento.

## **ESCALAS DE SEVERIDAD**

La evolución natural de ésta enfermedad es lenta y la progresión se manifiesta a lo largo de muchos años. Los determinantes más fiables de la gravedad de los pacientes con cirrosis biliar primaria son los niveles de bilirrubina y en resumen los criterios establecidos en las escalas ya mencionadas (Paris y Barcelona).

Las pruebas bioquímicas: la elevación de la fosfatasa alcalina sérica (ALP) (con confirmación del origen hepático marcando la gamma glutamil transpeptidasa [GGT]) es la anormalidad bioquímica más frecuente en CBP. Aunque el momento del diagnóstico pocos de los pacientes tienen elevación de la bilirrubina sérica; cuando está presente, debe ser la fracción conjugada la que se eleva. La elevación de la bilirrubina sérica es un fenómeno tardío y un excelente predictor de supervivencia. Como en cualquier paciente con colestasis crónica, el colesterol total en suero puede estar elevado. <sup>(6)</sup>

La disminución de los niveles de albúmina en suero y la cirrosis se correlacionan con la supervivencia, acortando el perfil de laboratorio típico de un paciente con CBP se caracteriza por una fosfatasa alcalina elevada, Ig M pico en la electroforesis y positividad de anticuerpos anti mitocondriales (AMA). El diagnóstico de CBP se puede hacer mediante el cumplimiento de 2-3 criterios aceptados internacionalmente. <sup>(12)</sup>

Las alteraciones bioquímicas más comunes de la cirrosis biliar primaria consisten en la elevación sérica de todas las sustancias que normalmente son eliminadas por la bilis. Hay un aumento de bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa, lípidos totales, colesterol y ácidos biliares. Sin embargo, no hay correlación entre los valores de bilirrubina y de fosfatasa alcalina. Existe además hipergammaglobulinemia, una discreta elevación de las transaminasas y una velocidad de sedimentación globular muy acelerada. En el 75% de los casos, la hipergammaglobulinemia es consecuencia de un aumento de la IgM. La IgG suele estar también aumentada, mientras que la Ig A permanece normal. <sup>(29)</sup>

Colegas de París y Barcelona intentaron determinar el pronóstico a largo plazo de 192 pacientes españoles con CBP de todas las etapas bajo tratamiento con AUCD en relación con su bioquímica y la respuesta al tratamiento. Cuando se define una respuesta adecuada a AUCD después de 1 año de tratamiento por una disminución de suero FA por > 40% o normalización FA (Barcelona criterios), encontraron que los pacientes que responden adecuadamente al tratamiento con AUCD tuvieron una supervivencia similar a la de la población normal (Tabla 1). Corpechot y sus colegas de la cruzada de París validaron los criterios de Barcelona en una cohorte independiente de 292 pacientes franceses con CBP (todas las etapas) y encontró que un compuesto de la FA  $\leq 3$  veces el límite de la normalidad (LSN), AST  $\leq 2$  ULN, y la bilirrubina sérica de <1 mg / dl (París criterios I) fueron superiores a los criterios de Barcelona con el fin de predecir la esperanza de vida normal durante el seguimiento a largo plazo de seguimiento. En su cohorte, la información pronóstica a lo dispuesto por los criterios de París I fue superior a la proporcionada por los criterios de Barcelona. Esto puede haber sido en parte debido a la severidad de la enfermedad que estaba más cerca de la cohorte de París más avanzada que la cohorte de Barcelona menos avanzado. <sup>(1)</sup>



Criterios diagnósticos para CBP (Tabla, 2 de 3):

- a)AMA detectable (>1:40)
- b)Incremento de la fosfatasa alcalina (>6 meses)
- c)Compatibilidad histológica <sup>(12,17)</sup>

La sensibilidad y especificidad de los criterios de París para el diagnóstico de CBP son de 92 % y 97 %.<sup>(33)</sup> Los criterios de diagnóstico para CBP son: 1. TGO sérica  $\geq$  2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o los niveles de GGT en suero  $\geq$  5 veces el LSN; 2. Prueba positiva de AMA; 3. Muestra de biopsia de hígado con lesiones de la vía biliar floridos. Estos criterios requieren la presencia de al menos dos de los tres criterios aceptados para ambos HAI y CBP, como se muestra en la Tabla 1 , y síndrome de superposición PBC - HAI se define por la Asociación de PBC y AIH , ya sea simultánea o consecutivamente. Estos criterios han sido aprobados por la Comisión Europea y Asociación para el Estudio del Hígado.<sup>(39)</sup>

<p><b>PBC criteria:</b>                      1) serum ALP levels at least two times the upper limit of normal values or serum GGT levels as least five times the upper limit of normal values                      2) a positive test for AMA                      3) a liver biopsy specimen showing florid bile duct lesions</p>
<p><b>AIH criteria:</b>                      1) serum ALT levels at least five times the upper limit of normal values                      2) serum IgG levels at least two times the upper limit of normal values or a positive test for SMA                      3) a liver biopsy showing moderate or severe periportal or periseptal lymphocytic piecemeal necrosis</p>
<p><b>PBC-AIH overlap syndrome:</b> both 2 out of 3 PBC criteria are met and 2 out of 3 AIH criteria are met either simultaneously or consecutively</p>

(39)

ALP: Alkaline Phosphatase; GGT: Gamma-glutamyl Transpeptidase; AMA: Antimitochondrial Antibodies; ALT: Alanine Transaminase; IgG: Immunoglobulin G; SMA: Smooth Muscle Antibodies

Table 1: Paris criteria [10].

<p><b>CRITERIOS CBP:</b></p> <p>1) Niveles de TGO en suero por lo menos dos veces el límite superior de los valores normal o niveles de GGT en suero como mínimo de cinco veces el límite superior de los valores normales.                      2) Una prueba positiva para AMA.                      3) Una muestra de biopsia de hígado y lesión del conducto biliar floridos.</p>
<p><b>CRITERIOS AIH:</b></p> <p>1) Los niveles de ALT en suero por lo menos cinco veces el límite superior de los valores normales.                      2) Los niveles de Ig G en suero por lo menos dos veces el límite superior de los valores normales o una prueba positiva para SMA.                      3) Una biopsia de hígado muestra una necrosis en sacabocados linfocítica periportal o periseptal moderada o grave.</p>
<p>Síndrome de superposición PBC-AIH: se cumplen ambas 2 de 3 criterios de PBC y 2 de cada 3 criterios AIH se cumplan de forma simultánea o consecutiva.</p>

ALP: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; AMA: anti mitocondriales Anticuerpos; ALT: alanina aminotransferasa; Ig G: Inmunoglobulina G; SMA: Smooth Anticuerpos musculares.

Tabla 1: Criterios de París [10].

Corpechot y sus colegas de París reevaluaron sus criterios de París I en una cohorte de 167 pacientes, todos con estadio temprano (1 o 2) CBP, y probaron diferentes valores de umbral para FA, AST y bilirrubina con el fin de predecir resultado a largo plazo bajo tratamiento con AUDC. La definición revisada de resultados adversos incluyó la muerte relacionada con el hígado, el trasplante hepático, o derivación a una unidad de trasplante, complicaciones de la cirrosis, como la ascitis, hemorragia por vórices, encefalopatía hepática o carcinoma hepatocelular, o evidencia histológica de cirrosis. Los resultados del presente análisis permite la conclusión de que un punto de acceso y AST <1,5 veces LSN y un suero con bilirrubina normal, un año después del inicio del tratamiento con AUDC (París criterios II) predice el resultado libre de eventos adversos y ayudar a identificar aquellos pacientes con estadio histológico temprano que no necesitan ningún tipo de tratamiento, además de UDCA y por lo tanto no son elegibles para futuros ensayos clínicos. <sup>(1)</sup>

**Table 1. Criteria de "adequate response to UDCA" in PBC.**

Criteria	"Adequate response to UDCA"	Cohort (size, stage, follow-up)	Definition of adverse outcome	[Ref.]
Barcelona	Decrease of serum AP by >40% or AP normalization (after 1 year)	n = 192, stages 1-4, mean 6.8 yrs	Death or liver transplantation	[13]
Paris I	AP ≤3 x ULN, AST ≤2 x ULN, and serum bilirubin ≤1 mg/dl (after 1 year)	n = 292, stages 1-4, mean 6.1 yrs	Death or liver transplantation	[14]
Rotterdam	Normalization of abnormal serum bilirubin and/or albumin (after 1 year)	n = 375, stages 1-4, median 9.7 yrs	Death or liver transplantation	[15]
Toronto	AP <1.67 x ULN (after 2 years)	n = 69, stages 1-3, median 9.8 yrs	Progression by ≥1 histological stage	[19]
Paris II	AP and AST <1.5 x ULN, serum bilirubin <1 mg/dl (after 1 year)	n = 167, stages 1-2 median 7.0 yrs	Liver-related death, liver transplantation or referral to a transplant unit; ascites, variceal bleeding, hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma; histological evidence of cirrhosis	[20]

**Tabla 1. Criterios de " respuesta adecuada a AUDC" en PBC.**

CRITERIOS	Una respuesta adecuada a AUDC	cohorte (tamaño, etapa, seguimiento)	Definición de resultado adverso	[Ref.]
Barcelona	Disminución de suero AP por > 40% o normalización AP (después de 1 año)	n = 192, las etapas 1-4, media 6,8 años	La muerte o el trasplante de hígado	[13]
Paris I	AP ≤ 3 x LSN, AST ≤ 2 x LSN y bilirrubina sérica ≤ 1 mg / dl (después de 1 año)	n = 292, las etapas 1-4, media 6,1 años	La muerte o el trasplante de hígado	[14]
Rotterdam	La normalización de la bilirrubina sérica anormal y / o albúmina (después de 1 año)	N = 375, etapas 1-4, la mediana de 9,7 años	La muerte o el trasplante de hígado	[15]
Toronto	AP <1,67 x LSN (después de 2 años)	n = 69, etapas 1-3, mediana de 9,8 años	Progresión de ≥ 1 etapa histológica	[19]
Paris II	AP y AST <1,5 x LSN, bilirrubina sérica <_ mg / dl (después de 1 año)	la N = 167, etapas 1-2, la mediana de 7,0 años	Muerte relacionada con el hígado, el trasplante de hígado o la remisión a una unidad de trasplante; ascitis, hemorragia por varices, la encefalopatía hepática, carcinoma hepatocelular; evidencia histológica de cirrosis.	[20]

El sello distintivo serológico de la enfermedad es la presencia de anticuerpos circulantes anti mitocondriales (AMA).<sup>(14,17)</sup> Estos reflejan la presencia de T autorreactivos y las células B a los antígenos del culpable, las subunidades E2 de mitocondriales 2-oxo-ácido enzimas deshidrogenasa, principalmente la deshidrogenasa piruvato (PDC-E2).<sup>(14)</sup>

Varias características clínicas, bioquímicas e histológicas tienen importancia pronóstica en CBP aunque el nivel de bilirrubina es el mejor predictor de la supervivencia y es el más importante componente en todos los modelos matemáticos de pronóstico en CBP. La mayoría de los pacientes con CBP tienen pruebas hepáticas anormales, incluyendo elevaciones de fosfatasa alcalina, elevaciones leves de las aminotransferasas (ALT o AST), y aumento de los niveles de inmunoglobulinas (principalmente de Ig M). Algunos pacientes con CBP pueden tener actividad alta de ALT o AST asociada con hiperglobulinemia (aumento de Ig G).<sup>(17)</sup>

Los cambios en las pruebas bioquímicas están relacionados en parte con la etapa de la enfermedad y a la severidad de lesiones histológicas. En los pacientes sin cirrosis, el grado de elevación de la fosfatasa alcalina está fuertemente relacionado con la gravedad de la ductopenia y la inflamación; el aumento de los niveles de la aminotransferasa e Ig G refleja principalmente el grado de necrosis e inflamación peri portal y lobular; hiperbilirrubinemia refleja la gravedad de ductopenia y necrosis en sacabocados biliar.<sup>(17)</sup>

Definición Barcelona: una disminución en el nivel de FA > 40% de los niveles de referencia o un nivel normal.<sup>(42)</sup>

Definición de París: nivel de FA 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), junto con el nivel de AST 2 veces valor superior de la normalidad y nivel de bilirrubinas normales.<sup>(42)</sup>

Cabe mencionar, que las escalas de interés, son 2 escalas nominales, en donde sí se reúnen todos los criterios se establece un valor de 2 que cataloga a la cirrosis biliar como severa, de lo contrario se otorga un valor de 1, que se traduce como una cirrosis biliar leve.

VARIABLE	VARIABLE
EDAD > 55 años	FA >3x LSN
Sexo: Femenino	GGT >5x LSN
ALT > 2x LSN	Albumina <35 g/L
AST > 2x LSN	Bilirrubinas > 1x LSN
Ig M >1x LSN	

LSN: límite superior de la normalidad / HEPATOLOGÍA, vol. 58, No. 1, 2013 ZHANG, SHI, ET AL.<sup>(42)</sup>

Se cree que los criterios de París deben ser considerados como los criterios diagnósticos de elección. Además, se muestra que el pronóstico de los pacientes con la superposición de CBP y AIH es excelente. Los criterios diagnósticos de París detectan síndrome de superposición (CBP y AIH) con altos niveles de sensibilidad y especificidad.<sup>(33)</sup> Los criterios de París fueron reconocidos como los mejor validados y más fácil de usar.<sup>(42,43)</sup> Las tasas de supervivencia sin resultado adverso a los 5 años y 10 años fueron 86% y 63%. En comparación con las respuestas bioquímicas evaluadas después de 1 año de tratamiento con UDCA, respuestas bioquímicas en el tercer mes demostraron mayor valor predictivo positivo (VPP), pero menor valor predictivo negativo (VPN); respuestas bioquímicas en el sexto mes mostraron mayor o igual VPP y VPN en todas las definiciones. Por lo cual, se puede decir que, para los criterios publicados previamente, respuestas bioquímicas en el sexto mes se pueden utilizar en lugar de los evaluados después de 1 año de tratamiento con AUCD.<sup>(42)</sup>

Cabe destacar que en un reciente resumen, los criterios de respuesta a AUCD más validados, son París-I (PA); se mostró mantener una excelente capacidad de pronóstico, independientemente de la terapia con AUCD, cuestionando su capacidad para reflejar el efecto de drogas. Actualmente, la mayor parte de pacientes de CBP se diagnostican temprano durante su curso de la enfermedad, cuando la bilirrubina es normal (y por lo tanto imposible de ser evaluado pronóstico), mientras que la fosfatasa alcalina (FA) y la aspartato transaminasa (AST) pueden ser mínimamente elevadas. Los criterios de respuesta bioquímicas más validados [de Barcelona (BA) y PA-I] no predicen los resultados con AUCD a principios de CBP.<sup>(43)</sup>

Dependiendo de la escala,  $FA \leq 3 \times ULN$  al inicio del estudio,  $AST \leq 2 \times ULN$  y el estadio histológico temprano, fueron los predictores más fuertes para la valoración de los criterios. El tratamiento con AUCD se asoció con la consecución de Barcelona y París. Los criterios de París fueron significativamente predictivos de los resultados a largo plazo en los pacientes no tratados. Por lo anterior, al inicio de la CBP, los criterios bioquímicos a 1 año reflejan la gravedad de la enfermedad en lugar de la respuesta terapéutica a AUCD.<sup>(43)</sup>

Las respuestas bioquímicas a 1 año dan una buena medida de la gravedad de la enfermedad, y por lo tanto puede representar un predictor fiable del pronóstico a largo plazo, pero proporcionan poca o ninguna información sobre la respuesta a AUCD.<sup>(43)</sup>

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE CBP /HAI			
PARAMETROS	PUNTUACION	PARAMETROS	PUNTUACION
<b>Sexo femenino</b>	+2	ANA, SMA, o LKM-1	
<b>FA/AST (ó ALT)</b>		> 1:80	+3
<1.5	+2	1:80	+2
1.5 - 3	0	1:40	+1
> 3	-2	< 1:40	0
<b>Globulinas séricas o Ig</b>		AMA positivos	-4
> 2	+3	Interpretación de	
1.5 - 2	+2	Pretratamiento	
1 – 1.5	+1	Definitivo HAI	> 15
< 1	0	Probable HAI	10 - 15
<b>Marcadores de hepatitis</b>			
<b>Positivos</b>	-3		
<b>Negativos</b>	+3		

Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune The Korean Journal of Medicine: Vol. 84, No. 2, 2013

TABLA III			
INDICACIONES PARA TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA HAI, SEGÚN CZAJA (68,70,72,74)			
	<i>Indicación absoluta</i>	<i>Indicación relativa</i>	<i>No indicado</i>
Sintomatología	Incapacitante	Moderada o carente	Carente
Progresión clínica	Imparable	Moderada o carente	Carente
AST (GOT). Veces superior al límite superior de referencia	>10	3-9	<3
AST (GOT). Veces superior al límite superior de referencia	>5 y	>5 y	<3 y
IgG. Veces superior al límite superior de referencia	>2	<2	<2
Histología	Puentes de necrosis, necrosis multilobular	Hepatitis periportal	Cirrosis inactiva o hepatitis periportal moderada Cirrosis descompensada con varices esofágicas (está indicado el trasplante)
Citopenia	-	-	+++

AN. MED. INTERNA (Madrid) Vol. 21, No. 7, pp. 340-354, 2004 Hepatitis autoinmune / J. A. ORTS COSTA, A. ZÚÑIGA CABRERA<sup>1</sup>, I. ALARCÓN TORRES<sup>2</sup> <sup>(44)</sup>

## **PRONOSTICO:**

Depende de los síntomas, la edad, y las tasas de bilirrubinas y albúmina.<sup>(35)</sup>

## **TRATAMIENTO:**

El tratamiento pretende disminuir los ácidos biliares tóxicos y evitar la síntesis de colesterol, así como aplicar medidas generales.<sup>(35)</sup>

Esto se puede hacer externamente con la administración de ácidos biliares en el lumen intestinal. El uso del ácido ursodesoxicólico (UDCA) es un tratamiento que promueve la estabilización del proceso de la enfermedad.<sup>(2)</sup>

Los datos de la meta-análisis de los pacientes individuales de los ensayos más grandes, que utilizaron dosis adecuadas AUDC, demostró mejorar la supervivencia libre de trasplante para los pacientes tratados con AUDC. Desafortunadamente, el AUDC no es muy eficaz en el alivio de los síntomas de la enfermedad. Para el prurito colestásico hay opciones de tratamiento disponibles, incluyendo varios aniones resinas de intercambio (colestiramina, colesevelam), la rifampicina, la naltrexona y la sertralina; los antihistamínicos no son eficaces.<sup>(20)</sup>

Algunos pacientes informan mayor picazón en el primer mes de administración de un agente y cuando la temperatura desciende drásticamente en la transición del período otoño-invierno. La intensificación de la picazón de la piel al comienzo de la administración de un fármaco parece estar asociado con la incorporación de UDCA en la circulación enterohepática de los ácidos biliares y con sus concentraciones en sangre.<sup>(2)</sup>

El objetivo de la terapia de AUDC es proporcionar la normalización de los niveles de bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina, ALT y AST durante el primer año de terapia. Los pacientes con normalización completa de la bilirrubina sérica, ALT o AST, fosfatasa alcalina tienen un riesgo nulo a progresar a cirrosis. Hemos definido una respuesta óptima al tratamiento con AUDC cuando la bilirrubina sérica es menor que 1 mg/dl, AST menos de dos veces el límite superior de lo normal, y fosfatasa alcalina menos de tres veces el límite superior normal al final del primer año de terapia.<sup>(4)</sup>

El mecanismo de acción AUDC en la CBP aún no se entiende completamente, pero la hipótesis se basa en la estimulación de la secreción alterada de ácidos biliares, la reducción de citoquinas pro inflamatoria, los efectos sobre apoptosis y mediadores vasoactivos.<sup>(5)</sup> Tiene efectos inmunomoduladores y antiapoptóticos y es levemente inmunosupresor, mejora la bioquímica hepática, reduce los títulos de AMA y los niveles de inmunoglobulina. El ácido ursodesoxicólico es la única terapia aprobada para la CBP, mejora la histología y retarda la progresión de la enfermedad.<sup>(12)</sup>

La colchicina se usa para los pacientes con cirrosis biliar primaria, ya que puede retardar la progresión y mejorar en el hígado pruebas bioquímicas y los niveles de inmunoglobulina. Sin embargo, la colchicina no pareció afectar a los síntomas clínicos o la histología hepática.<sup>(8)</sup>

La S-adenosil-L-metionina es un producto del metabolismo esencial que contiene aminoácidos con azufre de metionina. Es un fármaco recomendado para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica. Además, la metionina ya se ha integrado en nuevas proteínas sintetizadas o metabolizado para formar una forma activa de S-adenosil-L-metionina. El uso de S-adenosil-L-metionina muestra resultados en mejorar la picazón en la piel y estabilización de los signos clínicos y bioquímicos de la enfermedad. El efecto benéfico del fármaco en la intensidad de prurito en la piel es más pronunciado cuando se administra parenteralmente.<sup>(2)</sup>

Es aconsejable la administración conjunta de UDCA y-S-adenosil L-metionina. Esto debería dar lugar a la potenciación de un efecto terapéutico de cada uno de los fármacos individuales.<sup>(2)</sup>

La resina de amonio no absorbible colestiramina, a una dosis de 8 a 24 g al día, se utiliza para aliviar el prurito en la mayoría de los pacientes. La rifampicina, a una dosis de 150 mg dos veces al día, es eficaz en pacientes que no responden a la colestiramina. Los antihistamínicos pueden ser útiles al acostarse, cuando el picor no es grave. El opioide naloxona y naltrexona antagonistas pueden ayudar en pacientes que no responden a las resinas de amonio o la rifampicina. La plasmaféresis generalmente tendrá éxito cuando otros tratamientos fallan.<sup>(3)</sup>

En comparación con el efecto de UDCA solo, "fenofibrato llevó a una mayor mejora de los niveles de fosfatasa alcalina en suero especialmente en aquellos con la enfermedad en etapa temprana ".<sup>(16)</sup>

La osteoporosis se produce en hasta un tercio de los pacientes. Sin embargo, la enfermedad ósea severa que solía ser vista, que se complicó con frecuencia por fracturas múltiples, es ahora poco común. Hay un tratamiento probado para la enfermedad ósea asociada con cirrosis biliar primaria excepto trasplante de hígado. La osteopenia puede empeorar en los primeros 6 meses después del trasplante, pero la densidad mineral ósea vuelve a la línea base después de 12 meses y mejora a partir de entonces. El alendronato puede aumentar la densidad mineral del hueso, pero no hay estudios a largo plazo para confirmar su eficacia. El reemplazo de estrógenos puede mejorar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.<sup>(3)</sup>

Para bajar el colesterol, los agentes generalmente no se necesitan, sin embargo, en nuestra experiencia, las estatinas y ezetimiba parecen ser seguros cuando se usa con un seguimiento adecuado.<sup>(3)</sup>

En contraste con los pacientes con otras enfermedades hepáticas, en quien hay sangrado de las várices esofágicas; los pacientes con cirrosis biliar primaria pueden tener sangrado temprano en el curso de la enfermedad, antes de la aparición de ictericia o cirrosis verdadera. La derivación esplenorrenal distal ha sido sustituida como el tratamiento preferido para la cirrosis biliar primaria endoscópica por la ligadura con banda elástica y, en pacientes que siguen teniendo sangrado después de la ligadura, por un stent-shunt porto sistémico intrahepático transyugular. La supervivencia no se ve afectada por el tratamiento, y los pacientes pueden sobrevivir durante muchos años después de la hemorragia por varices sin trasplante hepático. <sup>(3)</sup>

El trasplante de hígado en la actualidad sigue siendo el tratamiento más radical para CBP. <sup>(2)</sup> La CBP es la segunda indicación para trasplante hepático. <sup>(35)</sup> El trasplante es el tratamiento definitivo de la CBP y la sobrevida en estos casos se describe como una de las más exitosas de las indicaciones de éste. <sup>(37)</sup>

### **COMPLICACIONES DE LA CBP:**

La encefalopatía hepática (EH) clínicamente evidente es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática. Los factores precipitantes fueron: falta de adherencia al tratamiento con lactulosa (39%), estreñimiento (22%), ingestión de opioides y benzodiacepinas (17%), deshidratación (16%), infecciones (15%), insuficiencia renal aguda (8.5%), hipopotasemia (7%), hemorragia gastrointestinal (6%), hiponatremia (4%), paracentesis de gran volumen (2%), TIPS (2%), ingestión alta de proteínas (1%), factores desconocidos (9%). En 57% se identificó más de un factor precipitante. <sup>(34)</sup>

La peritonitis bacteriana espontánea (PBS) es una complicación común de la cirrosis, probablemente secundaria a translocación de bacterias intestinales. En contraste, el deterioro de la enfermedad hepática con elevación de la bilirrubina e INR y disminución de la albúmina y la concentración de proteína en el líquido de ascitis se relacionó con un riesgo aumentado de PBS. <sup>(34)</sup>

La enfermedad cardiovascular es una causa significativa de morbilidad y mortalidad, y los fármacos que disminuyen los lípidos como las estatinas se usan con frecuencia para reducir el riesgo. En conclusión, en los sujetos con cirrosis las estatinas disminuyen el riesgo de descompensación, retardan el tiempo en que ocurre la descompensación y reducen la mortalidad. <sup>(34)</sup>



## **OTROS ASPECTOS RELACIONADOS CON CBP**

El embarazo en pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) podría tener implicancias no solamente sobre la enfermedad sino también sobre el feto y el recién nacido. La información sobre esta relación es escasa debido probablemente a que la CBP afecta a mujeres predominantemente entre la cuarta y quinta década de la vida. El embarazo en la CBP es infrecuente y cuando ocurre en los estadios precoces de la enfermedad, no parecería tener consecuencias sobre la función hepática ni en la evolución clínico-humoral de la enfermedad. El AUCD fue bien tolerado y el mantenimiento de esta terapéutica no parecería tener efectos adversos en el feto y en el recién nacido. <sup>(28)</sup>

### 3.-JUSTIFICACION

#### ★J. METODOLOGICA:

**MAGNITUD:** La evolución natural de ésta enfermedad es lenta y la progresión se manifiesta a lo largo de muchos años. Los determinantes más fiables de la gravedad de los pacientes con cirrosis biliar primaria son los niveles de bilirrubina. <sup>(33)</sup> Los criterios de respuesta bioquímicas más validados son los de Barcelona y Paris I. <sup>(43)</sup> La sensibilidad y especificidad de los criterios de París para el diagnóstico de CBP son de 92 % y 97 %.<sup>(33)</sup>

Definición Barcelona: una disminución en el nivel de FA > 40% de los niveles de referencia o un nivel normal. Definición de París: nivel de FA 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), junto con el nivel de AST 2 veces valor superior de la normalidad y nivel de bilirrubinas normales. <sup>(42)</sup>

Por lo anterior y debido a que se ha descrito poco de dicho padecimiento en nuestro país es muy importante conocer mediante la comparación de dichas escalas qué pacientes evolucionarán a formas más graves de la enfermedad, tomando en cuenta que hay poca información no solo en nuestro estado sino en nuestro país e inclusive en América Latina, dado que no hay escalas establecidas ni validadas en el Continente Americano para valorar dichos parámetros, de ahí la importancia de este estudio novedoso y generador de información.

#### ★ J. CLINICA:

**REELEVANCIA:** En nuestro país no se cuenta aún con un centro hospitalario de concentración de pacientes con esta enfermedad, por lo cual se pretende convertir al HGZ y UMF No. 1 IMSS Pachuca en el primer centro de concentración y atención a estos pacientes para brindarles un pronóstico y tratamiento oportuno que aumente su sobrevida, y así mismo convertir a Hidalgo en el primer estado del país en el que se lleve a cabo la creación de una Clínica para pacientes con CBP que brinde atención integral a éstos, ya que se cuenta con los pacientes y la infraestructura necesaria para el desarrollo de este proyecto, además de establecer un centro de investigación referente a la problemática ya mencionada.

## ★ J. INSTITUCIONAL:

**TRASCENDENCIA:** En definitiva la finalidad es establecer el HGZ y MF No1 Pachuca como hospital de concentración para la atención a pacientes con esta patología y hacer un centro de investigación de severidad en cirrosis biliar primaria a nivel estatal y que pudiera servir como referente posterior para un estudio a nivel nacional. Además de lo anterior a nivel institucional se lograría incremento en el ahorro de costos, mejora en la atención y mayor conocimiento de los pacientes.

**FACTIBILIDAD:** La realización de este estudio es factible al contar con una población de pacientes con CBP en esta unidad HGZ UMF No.1, con servicio de gastroenterología y experto en el área (asesor), así como el estudio será retrospectivo, observacional, comparativo, analítico.

**VIABILIDAD:** es viable ya que se realizara un estudio retrospectivo y observacional, el instrumento (escala de Paris y de Barcelona) de estudio se aplicara en base a los datos del expediente clínico, de esta unidad a cada expediente (paciente) y se obtendrán los puntajes de cada una para su comparación.

#### **4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad hepática crónica, que afecta sobre todo a las mujeres en la 5ª década de su vida. Se caracteriza por una destrucción crónica de las células epiteliales de los conductos biliares intrahepáticos y un elevado título de anticuerpos anti mitocondriales. En sus estadios finales, se desarrolla fibrosis, cirrosis e hipertensión portal.

La CBP se considera que es más prevelente en Inglaterra, Escandinavia y en las zonas del norte de los Estados Unidos de América.

Las alteraciones bioquímicas más comunes de la cirrosis biliar primaria consisten en la elevación sérica de todas las sustancias que normalmente son eliminadas por la bilis. Hay un aumento de bilirrubina conjugada, FA, GGT, lípidos totales, colesterol y ácidos biliares. Sin embargo, no hay correlación entre los valores de bilirrubina y de fosfatasa alcalina. Existe además hipergammaglobulinemia, una discreta elevación de las transaminasas y una velocidad de sedimentación globular muy acelerada.

Colegas de París y Barcelona intentaron determinar el pronóstico a largo plazo de pacientes españoles con CBP de todas las etapas bajo tratamiento con AUCD en relación con su bioquímica y la respuesta al tratamiento. Corpechot y sus colegas de París reevaluaron sus criterios de París I en pacientes con estadio temprano (1 o 2) CBP, y probaron diferentes valores de umbral para FA, AST y bilirrubina con el fin de predecir resultado a largo plazo bajo tratamiento con AUCD.

En el presente estudio se analizarán los resultados de la aplicación de los criterios de dos escalas de severidad [Barcelona (bilirrubinas, albumina, tiempo de protrombina) y Paris (bilirrubinas, AST)] en todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria con la finalidad de valorar cuál nos da mayor valor pronóstico en relación a la severidad de la enfermedad.

#### **Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la escala de severidad con mayor efectividad en la práctica clínica para determinar la severidad según las condiciones clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria?

## **5.-OBJETIVO GENERAL:**

Comparar la efectividad de dos escalas de severidad (escala de Barcelona vs escala de Paris) en pacientes con diagnóstico de CBP para determinar cuál es mejor en cuanto a la severidad de la patología en estudio.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1.-Determinar la severidad de la cirrosis biliar primaria mediante la aplicación de la escala de Barcelona.

2.-Determinar la severidad de la cirrosis biliar mediante la aplicación de la escala de Paris;

3.-Realizar un análisis comparativo de los resultados obtenidos en las valoraciones realizadas previamente.

4.- Establecer en que grupo de edad hay mayor severidad en base a los resultados de la escala de Barcelona.

5.- Establecer en que grupo de edad hay mayor severidad en base a los resultados de la escala de Paris.

6.-Determinar si el tipo de tratamiento influye en la efectividad de las escalas de severidad.

## **6.-HIPOTESIS DE TRABAJO:**

### **H. Alterna:**

1.- “La escala de Paris es más efectiva que la escala de Barcelona para determinar la severidad en pacientes con cirrosis biliar primaria”.

### **H. Nula:**

2.-La escala de Paris no establece mejores resultados que la escala de Barcelona para severidad en pacientes con cirrosis biliar primaria.

## 7.-MATERIAL Y MÉTODOS:

**DISEÑO:** Es un tipo de estudio retrospectivo, observacional, comparativo y analítico que se realizó en pacientes con cirrosis biliar primaria durante el período del 01 enero 2008 al 31 diciembre 2013.

**UNIVERSO:** Este estudio se realizó con pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria y que han acudido a la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Hospital General de Zona No 1 IMSS de la Ciudad de Pachuca, Hidalgo en el período de tiempo comprendido del 01 de enero del 2008 al 31 diciembre del 2013.

**PERIODO DE ESTUDIO:** Cuatro meses posterior a la autorización del protocolo.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se realizó revisión de expedientes y llenado de una cédula de datos con el empleo de las escalas de Paris y de Barcelona para éste estudio y se obtuvieron los datos de cada una para su comparación, considerando que dichas escalas son nominales; así mismo se utilizó como herramienta estadística para dicha comparación  $\chi^2$  (Chi cuadrada:  $X^2$ ), además de área bajo la curva y la T de Student para el resultado estadístico de ambas escalas. Tomando en cuenta que  $X^2$  permite determinar si existe una relación entre dos variables categóricas; por otro lado el área bajo la curva es uno de los métodos utilizados habitualmente para determinar la calidad diagnóstica que representa sobre un sistema de coordenadas la sensibilidad y especificidad.

Se calculó el grado de severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico mediante las escalas de Barcelona y de Paris en una sola ocasión debido a la lenta progresión de la enfermedad.

Cabe mencionar que el estudio se realizó mediante la revisión de expedientes de todos los pacientes para la aplicación de las escalas anteriormente mencionadas (Paris y Barcelona) al inicio de la revisión.

Cuando *conocemos el tamaño de la población*, la muestra necesaria es más pequeña y su tamaño se determina mediante la fórmula:

$$n = \frac{N}{1 + \frac{e^2(N-1)}{z^2pq}}$$

Cuando la población es muy pequeña y el error tolerado muy pequeño, prácticamente hay que tomar a casi toda o a toda la población; en la siguiente tabla tenemos el tamaño de muestra para poblaciones entre 25 y 40 sujetos (40 puede ser el tamaño típico de muchas clases) a partir de la fórmula anterior. <sup>(41)</sup>

TAMAÑO DE LA POBLACION	ERROR TOLERADO		TAMAÑO DE LA POBLACION	ERROR TOLERADO	
	e=0.05	e=0.03		e=0.05	e=0.03
N			N		
40	36	38	32	30	31
39	35	38	31	29	30
38	35	37	30	28	29
37	34	36	29	27	28
36	33	35	28	26	27
35	32	34	27	25	26
34	31	33	26	24	25
33	30	32	25	24	24

TABLA DE DATOS PARA LA OBTENCION DE MUESTRA		
Z	1.96	Nivel de confianza 95%
P	0.5	Proporción de respuestas en una categoría
Q	0.5	Proporción de respuestas en la otra categoría
N	34	Población
pq	0.25	Varianza de la población
E	5%	Error muestral
N	?	TAMAÑO DE LA MUESTRA QUE DESEAMOS CONOCER

$$n = \frac{N}{1 + \frac{e^2 (N-1)}{z^2 pq}}$$

$$n = \frac{25}{1 + \frac{(0.05)(0.05)(25-1)}{(1.96)(1.96) 0.25}}$$

$$n = \frac{25}{1 + \frac{0.0025}{3.8416} \frac{24}{0.25}}$$

$$n = \frac{25}{1 + \frac{0.06}{0.9604}}$$

$$n = \frac{25}{1 + 0.06247397}$$

$$n = \frac{25}{1.06247397} = 23.5299882$$

Es importante que se realice el cálculo de la muestra como ejercicio estadístico, sin embargo debido a la rareza de la enfermedad se utilizará el muestreo no probabilístico por conveniencia.

### **Tipo de Estudio:**

- Retrospectivo: Se revisaran todos los expedientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria de los últimos cinco años.
- Observacional: se observará la correlación que existe entre las alteraciones bioquímicas y el grado de severidad en los pacientes con Cirrosis Biliar Primaria.
- Comparativo: las variables se compararán para corroborar el planteamiento de la hipótesis (comparación de las escala de Barcelona y de Paris).
- Analítico: Se estudiarán los resultados obtenidos en la comparación de ambas escalas para determinar cual establece un mejor grado de severidad para establecer un mejor pronóstico y enfoque terapéutico en los pacientes con CBP.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes con diagnóstico de CBP del 01-01-2008 al 31-12—2013
- Pacientes sexo masculino y femenino con Dx de CBP
- Que tengan tratamiento establecido

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes que cursen con Cirrosis Hepática no biliar.
- Pacientes con expedientes incompletos.
- Aquellos pacientes que no cuenten con expediente clínico.
- Pacientes con expedientes que no cuenten con todos los parámetros bioquímicos.



## VARIABLES:

1.-VARIABLE INDEPENDIENTE: cirrosis biliar primaria.

2.-VARIABLE DEPENDIENTE: gravedad (Escala de Barcelona y de Paris)

3.-Otras:

- Edad
- Resultados de laboratorio
- Sexo

## OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

### VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
<b>CIRROSIS BILIAR PRIMARIA</b>	Es una enfermedad hepática crónica, potencialmente fatal, Se caracteriza por una destrucción crónica de las células epiteliales de los conductos biliares intrahepático.	Padecimiento autoinmune que se evaluara en base a su severidad.	Cualitativa	Dicotómica	Si ó No

## ESCALAS DE BARCELONA Y DE PARIS (VARIABLES DEPENDIENTES)

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Severidad	Exactitud y rigor en el cumplimiento de una ley, una norma o una regla. Rigor dureza en la represión en el castigo o aspereza en el trato. /Puntualidad y exactitud en las observancia de leyes o reglas./ Gravedad seriedad medida.	Se aplicarán las escalas de Barcelona y de Paris para establecer cual da mejor pronóstico en pacientes con CBP. La presencia de todos los criterios de cada escala determinan una enfermedad leve y la ausencia de uno de ellos determina una enfermedad severa.	Cuantitativa modificada a cualitativa	Nominales	Leve o severa
Bilirrubina total	Compuesto de degradación de la hemoglobina, es captada por el hígado para su conjugación y excreción en la bilis.	Se revisará el expediente como dato de laboratorio de las escalas de severidad.	Cuantitativa	Continua	> 1x LSN (mg/dl)
AST	La transaminasa glutámico oxalacética GOT es una enzima con gran concentración en el corazón, en el hígado y los músculos. Cuando hay una	Dato de laboratorio perteneciente a las PFH que se revisará en el expediente como parte de las escalas de severidad.	Cuantitativa	Discontinua	> 2x LSN (mg/dl)

	lesión de estos órganos la enzima es liberada a la sangre y aparece elevada en los análisis.				
ALT	La transaminasa GPT es una enzima con gran concentración en el en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón los músculos. Como más específicamente hepática que la TGO, aparece más elevada en las enfermedades hepáticas que en otras.	Dato de laboratorio perteneciente a las PFH que se revisará en el expediente como parte de las escalas de severidad	Cuantitativa	Discontinua	> 2x LSN (mg/dl)
GGT	Es una enzima de origen hepático que participa en la transferencia de aminoácidos a través de las membranas celulares. La mayor parte de ella se encuentra a nivel hepático y en las vías biliares.	Dato de laboratorio perteneciente a las PFH que se revisará en el expediente como parte de las escalas de severidad	Cuantitativa	Discontinua	>5x LSN
Fosfatasa alcalina	La Fosfatasa Alcalina (FA) es una enzima que se encuentra en	Dato de laboratorio perteneciente a las PFH que se revisará	Cuantitativa	Discontinua	>3x LSN (mg/dl)

	casi todos los tejidos del cuerpo, pero es mayor su presencia en el hígado, las vías biliares y los huesos.	en el expediente como parte de las escalas de severidad.			
<b>PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA.</b>	Pruebas que se utilizan para medir la función del hígado.	Análisis séricos que sirven para medir las concentraciones en la sangre de ciertas sustancias liberadas por el hígado. Una concentración alta o baja de ciertas sustancias puede ser un signo de enfermedad del hígado. Se revisarán en el expediente del paciente.	Cuantitativa	Continua o discontinua	Albúmina = 3.4 a 5.4 g/dl.  Fosfatasa alcalina: 44-147 UI/L.  AST= 10-34 UI/L.  Bilirrubina indirecta = 0.3 – 1.9 mg/dl  Bilirrubina directa = 0-0.3 mg/dl.  DHL = 105- 333 UI/L.
<b>COLESTEROL</b>	Es lípido esencial para nuestro organismo, es	Dato de laboratorio perteneciente al perfil de lípidos que	cuantitativa	discontinua	Mayor 200mg/dl

	<p>importante para formar las membranas de las células, los ácidos biliares y las hormonas de la corteza suprarrenal y las glándulas sexuales. El exceso se acumula en las paredes internas de las arterias y puede producir enfermedades cardiovasculares.</p>	<p>se revisará en el expediente como parte de las escalas de severidad.</p>			
<p><b>ANTICUERPOS ANTI MITOCONDRIALES</b></p>	<p>Son inmunoglobulinas producidas en contra de las mitocondrias, principalmente a nivel hepático en los hepatocitos. La presencia de los mismos en la sangre de una persona representa la presencia de padecimientos autoinmunes como la Cirrosis Biliar Primaria, que afecta principalmente a los conductos biliares, afectando el drenaje</p>	<p>Dato de laboratorio que se revisará en el expediente como parte de las escalas de severidad</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Dicotómica</p>	<p>Positivo ó negativo</p>

	biliar.				
<b>BIOPSIA</b>	Es un procedimiento que consiste en la extracción de una muestra de tejido u órgano para ser examinada al microscopio por un patólogo.	Se buscara en el expediente si se ha realizado biopsia confirmatoria con diagnóstico de cirrosis biliar primaria y la fecha	cualitativa	dicotómica	Si No

### OTRAS VARIABLES

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>	<b>INDICADOR</b>
<b>EDAD</b>	Tiempo transcurrido en años desde la fecha de nacimiento hasta la fecha en que se realizó la revisión del expediente.	Se buscara la edad en años cumplidos hasta la revisión del expediente.	Cuantitativa	Discontinua	Edad en años (20, 21, 22,...)
<b>SEXO</b>	Fenotipo del humano con sus características físicas, biológicas y sociales que establecen diferencias entre el hombre y la mujer.	Se revisara en el expediente si es mujer u hombre.	Cualitativa	Dicotómica.	Hombre ó Mujer
<b>OCUPACIÓN</b>	Relativo al oficio o empleo que impide ocupar el tiempo en otra cosa	Se obtendrá la ocupación del paciente al revisar el expediente del paciente.	Cualitativa	Dicotómica	1.- Si trabajo 2.- No trabajo

## **8.-LINEAMIENTOS ETICOS:**

Principios éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos adaptadas por la 18ª. Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª. Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975.

35ª. Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983. Regulación jurídica de las Biotecnologías.

De la 41ª. Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989. 48ª. Asamblea general Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996. 52ª. Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

De acuerdo a los lineamientos anteriores se cumple con los lineamientos que marca la ética y moral profesional, ya que no daña o afecta a las pacientes cuyas patologías se mencionan en el estudio. La declaración de Helsinki menciona que es deber del médico velar por la salud y el bienestar, así como promover el respeto y los derechos individuales de los seres humanos. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en los seres humanos, vigentes en sus propios países y a nivel internacional con el fin de proteger con seguridad la vida, la salud, la integridad física y mental y su personalidad, la intimidad y la dignidad del ser humano, la confidencialidad de la información del paciente, apoyándose en los conocimientos de la bibliografía científica y/o experimentos de laboratorio cuando sea oportuno.

**CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN** En base a lo anterior cabe mencionar que este estudio al no necesitar métodos donde se apliquen medicamentos o se realicen procedimientos directamente en el paciente no implica riesgos físicos, psicológicos o de cualquier otra índole que repercutan en su integridad. Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N°17 esta investigación se clasifica en investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## **9.-RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:**

El estudio es factible, se trabajará mediante la aplicación de la cédula de recolección de datos con la revisión de expedientes.

### **A.RECURSOS HUMANOS.**

- Asesor clínico y metodológico.
- Médico residente.
- Pacientes con CBP

### **B.RECURSOS MATERIALES.**

- Cédula de recolección de información
- Expedientes de pacientes con CBP
- Material de papelería.
- Equipo de cómputo.
- Equipo de impresión.

### **C.RECURSOS FINANCIEROS.**

- Proporcionado por el asesor

## **FACTIBILIDAD:**

Es una investigación factible de realizar, ya que se cuenta con la población necesaria para llevarla a cabo, así como los recursos materiales y financieros (por parte del investigador) para la misma.

## **10.-ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

En este protocolo no necesitamos medidas de bioseguridad ya que no es una patología infecto - contagiosa y además no es necesario realizar procedimientos invasivos o administración de fármacos.



## 11.- RESULTADOS:

La recolección de la información se realizó del 22 de diciembre 2014 al 06 de enero 2015 en el área de archivo del HGZ No 1 IMSS; se realizó revisión de expedientes de la muestra a conveniencia, obteniendo una revisión total de 20 expedientes con Dx de Cirrosis Biliar Primaria del H.G.Z. No 1 IMSS de Pachuca, Hidalgo en base a los criterios de inclusión previamente establecidos, comprendidos dentro del período del 01 enero 2008 al 31 de diciembre 2013.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, comparativo, analítico, evaluando la severidad y comparación de la misma en base a dos escalas (Barcelona y Paris) para establecer cual ayuda a determinar un mejor pronóstico de la misma.

En base a la revisión y a la información encontrada en la literatura encontramos que este padecimiento tiene una alta prevalencia de presentación en el sexo femenino con un 100% de nuestros pacientes.

En lo referente a la edad de presentación de la enfermedad encontramos que se presenta desde los 34 años de edad hasta los 85 años de edad.

<b>No Pacientes</b>	<b>20</b>
Promedio de edad (años)	58.2
Desviación estándar	11.4568757
Moda	60
Mediana	57

Tabla No 1.

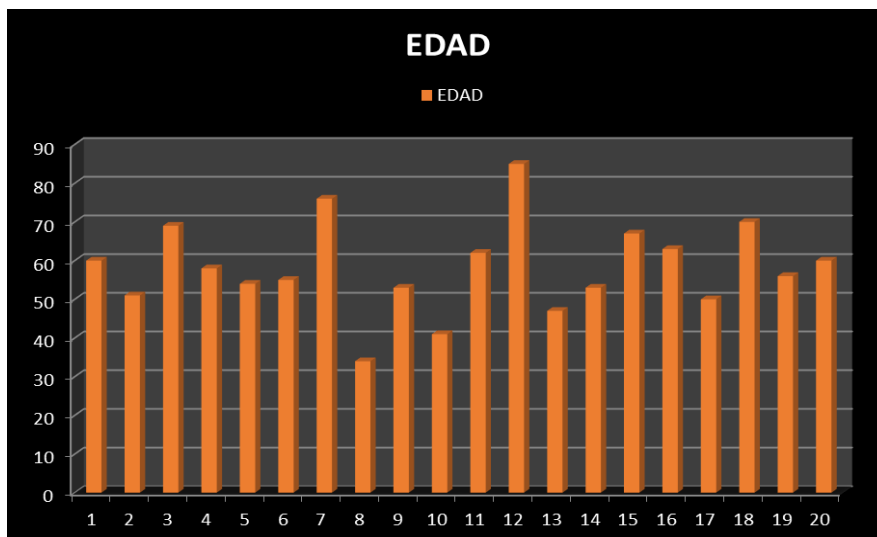


Figura No 1.

FUENTE: Base de Datos Excel

De acuerdo al grupo de edad encontramos un promedio de edad de 58.2 años, con una desviación estándar de 11.4, moda de 60, mediana de 57, con una mayor frecuencia de presentación entre los 51-60 años (45%, 9 casos), 61-70 (25%, 5 casos), 41-50 (15%, 3 casos), 31-40 (5%, 1 caso), 71-80 (5%, 1 caso), 81-90 (5%, 1 caso) años de edad.

GRUPO DE EDAD	% MUESTRA	No. PACIENTES
20-30	0	0
31-40	5	1
41-50	15	3
51-60	45	9
61-70	25	5
71-80	5	1
81-90	5	1
	100	20

Tabla No. 2

Fuente: Base de Datos Excel



Figura No 2.

Fuente: Tabla No 2, Base de Datos Excel

En relación a las variables sociales es un padecimiento que en base a nuestro tipo de población, la cirrosis biliar primaria es un padecimiento que se presenta con mayor prevalencia en mujeres con ocupación de ama de casa (60%, 12 casos), empleada (15%, 3 casos), maestra (10%, 2 casos), secretaria (5%, 1 caso), comerciante (5%, 1 caso), estilista (5%, 1 caso).

OCUPACION	% MUESTRA	NUMERO DE CASOS
Ama de casa	60	12
Comerciante	5	1
Empleada	15	3
Estilista	5	1
Maestra	10	2
Secretaria	5	1
<b>TOTAL MUESTRA</b>	<b>100</b>	<b>20</b>

Tabla No. 3

Fuente: Base datos excel

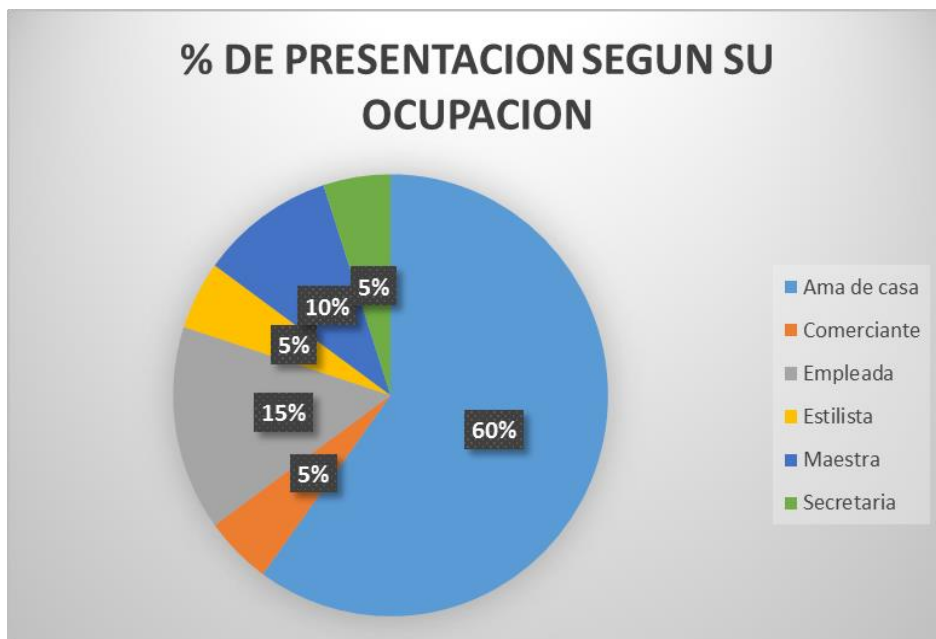


Figura No. 3

Fuente: Tabla No. 3, Base de Datos excel

En relación a la escolaridad, la CBP se presenta con mayor frecuencia en mujeres con una escolaridad de primaria (35%, 7 casos), secundaria (30%, 6 casos), bachillerato y licenciatura (15%, 3 casos respectivamente), Alfabeta (5%, 1 caso), de lo cual podemos establecer que a menor grado de estudios mayor riesgo de presentar esta patología.

ESCOLARIDAD	% MUESTRA	No CASOS
Alfabeta	5	1
Primaria	35	7
Secundaria	30	6
Bachillerato	15	3
Licenciatura	15	3
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>20</b>

Tabla No. 4

Fuente: Base de Datos excel

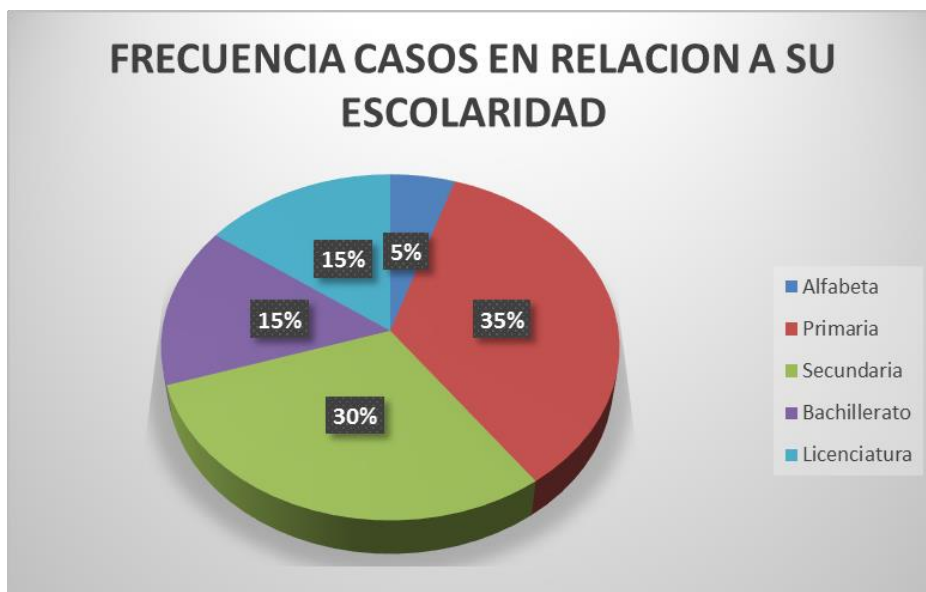


Figura No. 4

Fuente: Base de Datos excel

En relación al IMC la CBP en nuestro grupo de estudio se presentó con mayor frecuencia en pacientes con IMC indicativo de sobrepeso (40%, 8 casos), normal (30%, 6 casos), Obesidad G-I (25%, 5 casos), Obesidad G II (5%, 1 caso) lo cual podemos establecer que predomina en pacientes femeninos con sobrepeso.

PESO	% MUESTRA	No. PACIENTES
Normal	30	6
Sobrepeso	40	8
Obesidad G I	25	5
Obesidad G II	5	1
Total	100	20

Tabla No. 5

Fuente: Base de Datos excel



Figura No. 5

Fuente: Tabla No. 5, Base de Datos excel

➤ Variables Bioquímicas:

En base a los resultados de laboratorio obtenidos, la determinación de bilirrubinas al inicio se encontro con niveles que oscilan entre 0.4 a 3.2 mg/dl, con un promedio de 1.2 mg/dl al inicio de la enfermedad.

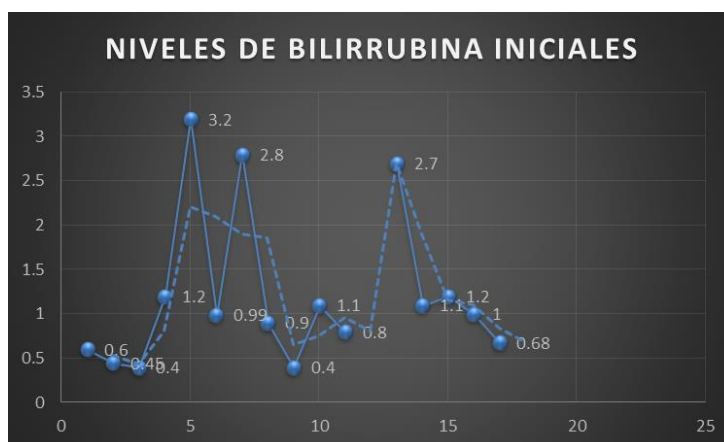


Figura No. 6

Fuente: Base Datos excel

Una vez iniciado el tratamiento se encuentran con tendencia a su disminución inclusive desde los 6 meses de tratamiento (0.3-2.8 mg/dl), con un promedio de 1.3 mg/dl, con excepción de un caso en el que se encontraron elevados aun más en relación al inicio del padecimiento, lo cual esta relacionado precisamente con la severidad de la enfermedad.



Figura No. 7

Fuente: Base de Datos excel

Lo anterior correlaciona a la bilirrubina como factor pronóstico bioquímico de la enfermedad, encontrándose resultados que oscilan de 0.4-2.5 mg/dl después del año de tratamiento, con un promedio de 1.14 mg/dl que representa una disminución del 8.4% en relación al inicio.

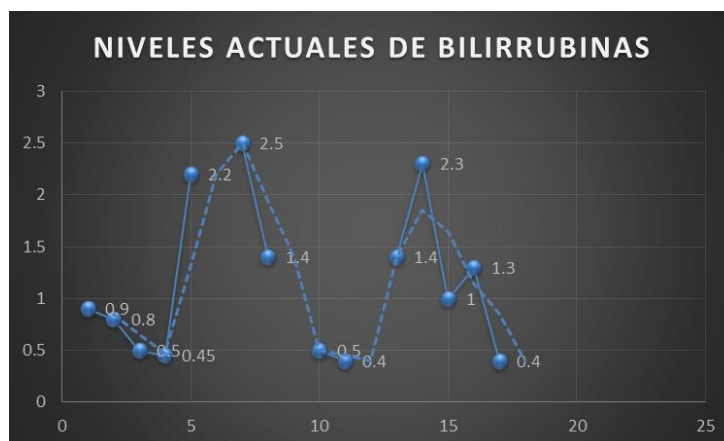


Figura No. 8

Fuente: Base de Datos excel

En relación a la determinación de fosfatasa alcalina al inicio del padecimiento se encontraron valores que oscilan entre 143-726 mg/dl, con un promedio de 322.8 mg/dl.

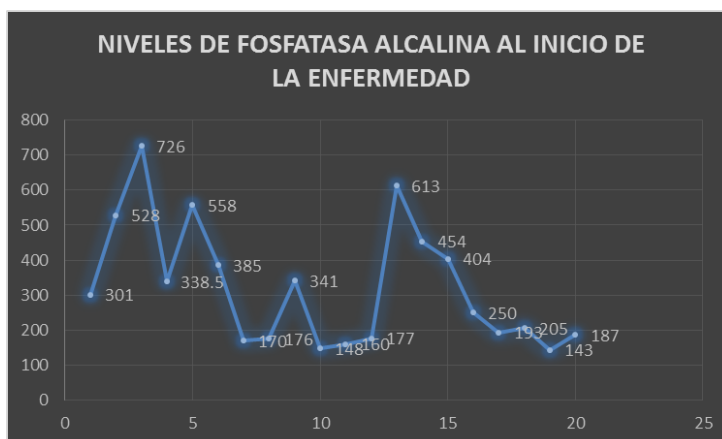


Figura No. 9

Fuente: Base de Datos excel

A los 6 meses de tratamiento presentan tendencia a su disminución (74-543 mg/dl), en relación a la severidad, con un promedio de 232.9 mg/dl.

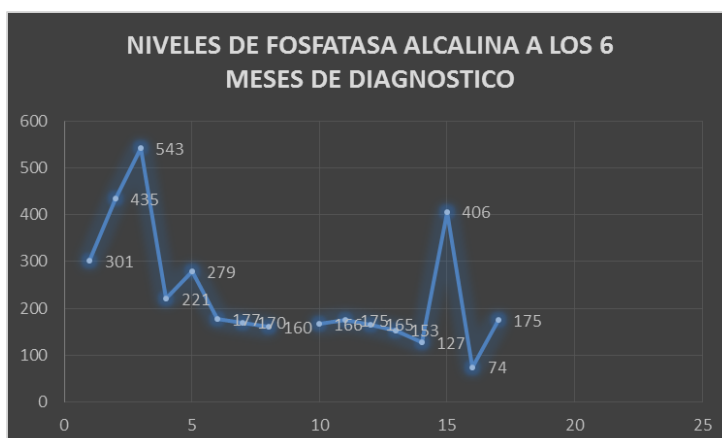


Figura No. 10

Fuente: Base de Datos excel

Al año de tratamiento encontramos valores que oscilan de 45-328mg/dl, con un promedio de 206.65 mg/dl, con excepción de un caso en el cual se incremento hasta 624mg/dl lo cual se relaciona con la severidad de la enfermedad, siendo, la FA un parametro bioquímico de gran relevancia en ambas escalas (Barcelona y Paris); sin embargo concluimos que hay una tendencia hacia su disminución una vez instaurado tratamiento.



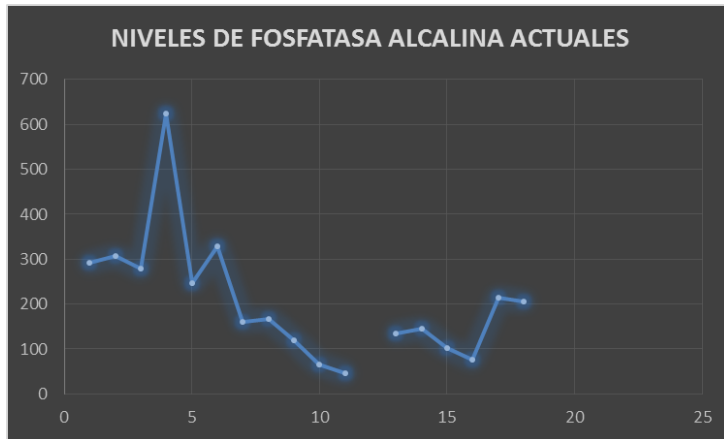


Figura No. 11

Fuente: Base de Datos excel

En lo referente a determinación de niveles de GGT se encontraron niveles entre 122-979 mg/dl, con un promedio de 430 mg/dl, con una tendencia hacia su disminución.

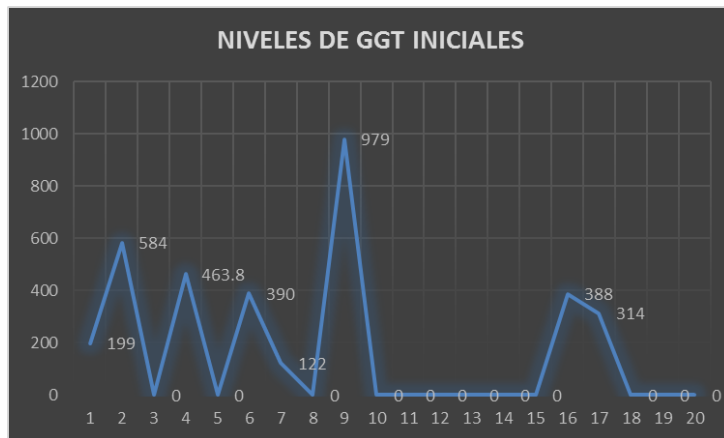


Figura No. 12

Fuente: Base de Datos excel

A los 6 meses de tratamiento (79-392 mg/dl), con un promedio de 188 mg/dl, con una disminución del 56.3% de su valor en relación al promedio inicial.

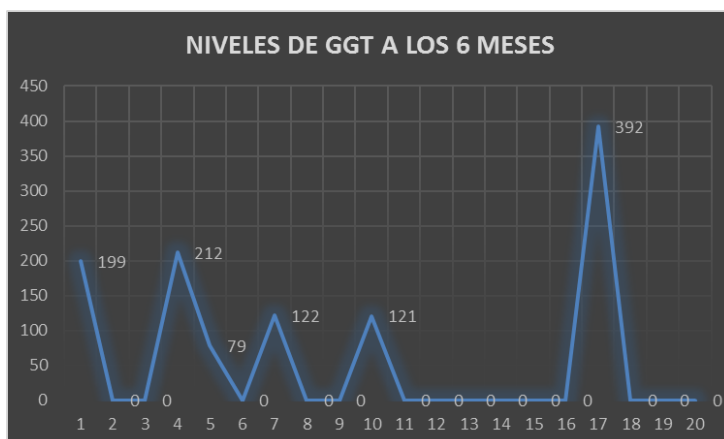


Figura No. 13

Fuente: Base de Datos excel

Al año se encontraron valores que oscilan entre 119-436 mg/dl, con un promedio de 278 mg/dl, con una disminución en relación a los valores iniciales del 35.4%, lo cual además no establece relación directa con la severidad del padecimiento ya que en base a los resultados obtenidos de los expedientes, estos se encuentran incompletos (no todos los pacientes cuentan con determinación de GGT, 60%), sin embargo observamos que no hay disminución significativa de los niveles de GGT a los 6 meses de tratamiento.

En comparación con la detrmnación de DHL al inicio del padecimiento se encontraron niveles que oscilan entre 150-4507 mg/dl, con un promedio de 546.3 mg/dl.

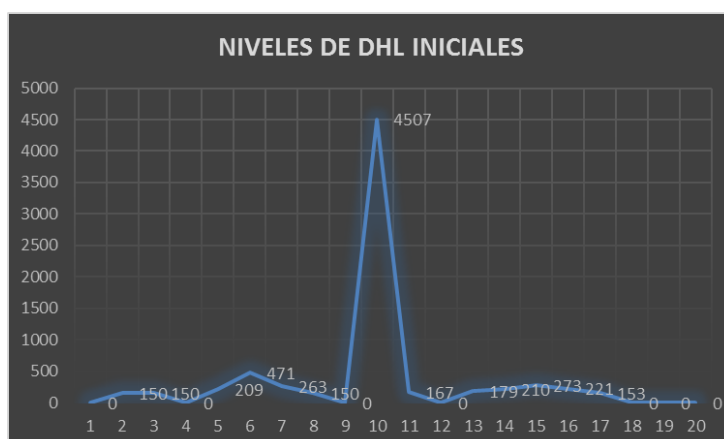


Figura No. 14

Fuente: Base de Datos excel

Sin embargo podemos decir una vez aplicadas las escalas que los niveles elevados de la misma tienen relación inversamente proporcional a la severidad del padecimiento, es decir, que los niveles elevados de DHL no necesariamente determinan mayor severidad de la CBP, encontrando a los 6 meses de tratamiento niveles que oscilan entre 129-813 mg/dl, con un promedio de 268.5 mg/dl.

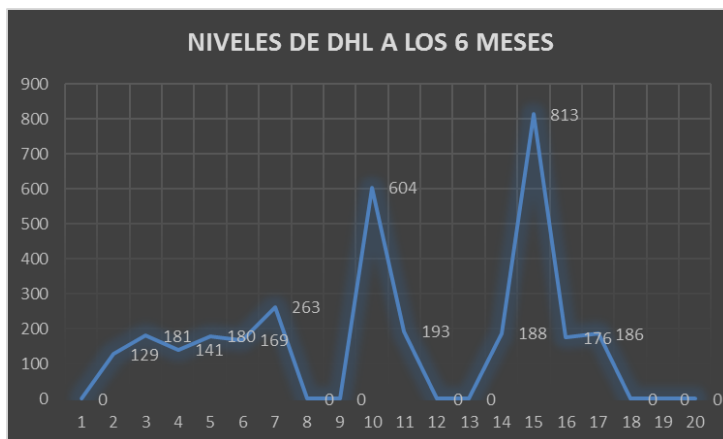


Figura No. 15

Fuente: Base de Datos excel

Al año de tratamiento niveles que oscilan entre 152-278 mg/dl, con un promedio de 189 mg/dl, es decir que al año de tratamiento hay una tendencia hacia su disminución.

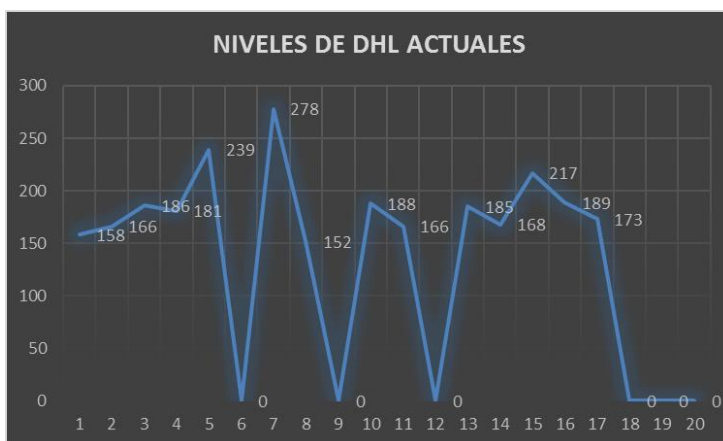


Figura No. 16

Fuente: Base de Datos excel

De la determinación de colesterol encontramos niveles al inicio del padecimiento entre 107-399 mg/dl, con un promedio de 211.82 mg/dl, lo cual en base a su seguimiento encontramos a la dislipidemia como factor común para la presencia de CBP, lo cual se relaciona de manera directa con pacientes con sobrepeso como lo mencionamos previamente.

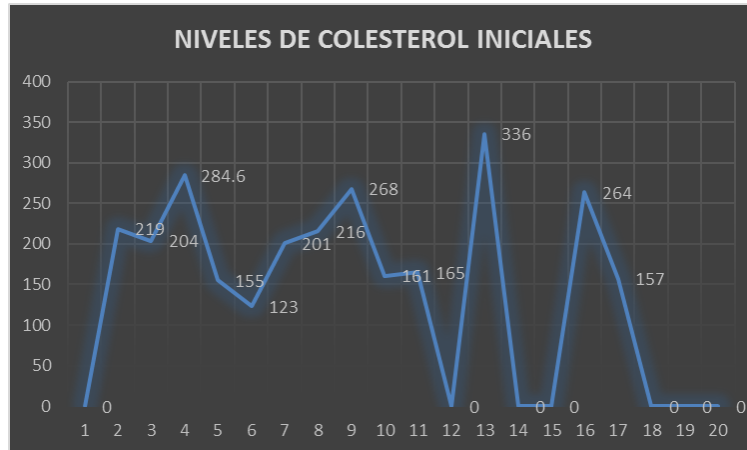


Figura No. 17

Fuente: Base de Datos excel

A los 6 meses hay una tendencia de disminución no significativa, con valores prácticamente conservados en relación a los iniciales (107-399 mg/dl), con un promedio de 208.9 mg/dl.

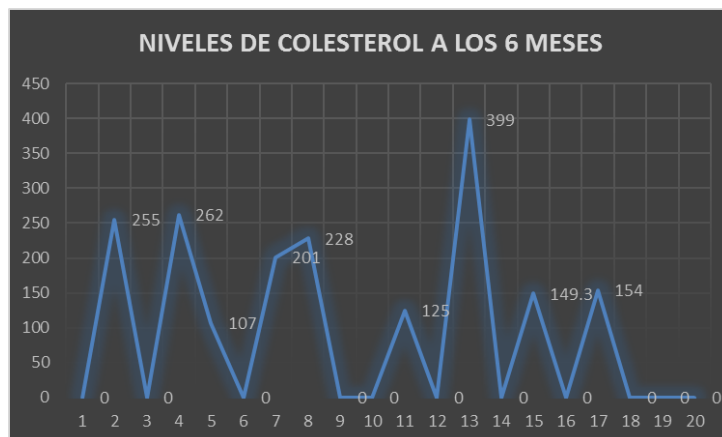


Figura No. 18

Fuente: Base de Datos excel

Al año oscilan entre 116-280 mg/dl, con un promedio de 194.5 mg/dl estableciendo una disminución de los niveles de colesterol del 8.2%.

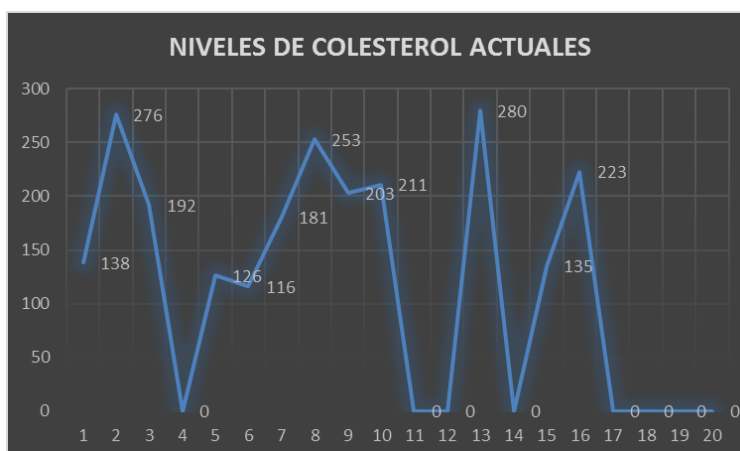


Figura No. 19

Fuente: Base de Datos excel

➤ Escalas de Severidad:

En base a lo anterior, y una vez tomando en conjunto los parámetros bioquímicos revisados, procedemos a su análisis de manera integrada aplicando las escalas de Barcelona y de Paris para establecer la severidad de la Cirrosis Biliar Primaria en nuestra población, encontrando que aplicando la Escala de Barcelona, un 60% (12 casos) de la muestra presenta CBP leve, mientras que el 40% (8 casos) presenta CBP severa;

SEVERIDAD	% MUESTRA	
	E. PARIS	E. BARCELONA
LEVE	15	12
SEVERA	5	8

Tabla No. 6

Fuente: Base de Datos Excel



Figura No. 20

Fuente: Tabla No. 6, Base de Datos excel

Por el contrario, aplicando la Escala de Paris encontramos que nuestra población la clasificamos con CBP leve 75% (15 casos), y CBP severa solo en un 25% (5 casos), por lo cual podemos deducir que la escala de Paris es más precisa en cuanto a la severidad se refiere ya que contempla más parámetros bioquímicos mientras que de manera inicial la Escala de Barcelona considera algunos casos como severos y en realidad conforme valoramos la evolución del paciente con tratamiento en realidad presentan una CBP leve que se corrobora con la aplicación de la Escala de Paris, y que la severidad no va en relación al grupo de edad necesariamente.

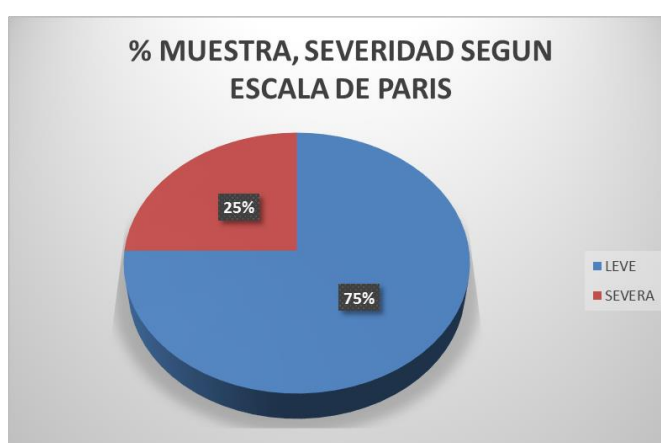


Figura No. 21

Fuente: Tabla No. 6, Base de Datos Excel

Escala de Paris					
Sensibilidad	0.25				
Especificidad	0.6				
Prevalencia	0.8				
Valor Predictivo Positivo (VPP)	0.71	ó en porcentaje	71%		
Valor Predictivo Negativo (VPN)	0.17	ó en porcentaje	17%		
Cociente de Probabilidad para un test positivo (LR+)			0.63		
Cociente de Probabilidad para un test negativo (LR-)			1.25		
Prior Odds	4	Probabilidad pre-test	0.8	ó en porcentaje	80%
Post Odds	2.52	Probabilidad post-test +	0.72	ó en porcentaje	72%
Post Odds	0.25	Probabilidad post-test -	0.2	ó en porcentaje	20%

Tabla No. 7

Fuente: Programa SPSS Estadística

Escala de Barcelona					
Sensibilidad	0.4				
Especificidad	0.57				
Prevalencia	0.74				
Valor Predictivo Positivo (VPP)	0.73	ó en porcentaje	73%		
Valor Predictivo Negativo (VPN)	0.25	ó en porcentaje	25%		
Cociente de Probabilidad para un test positivo (LR+)			0.93		
Cociente de Probabilidad para un test negativo (LR-)			1.05		
Prior Odds	2.86	Probabilidad pre-test	0.74	ó en porcentaje	74%
Post Odds +	2.66	Probabilidad post-test +	0.73	ó en porcentaje	73%
Post Odds -	0.27	Probabilidad post-test -	0.21	ó en porcentaje	21%

Tabla No. 8

Fuente: Programa Estadística SPSS

## 12.- DISCUSION

De acuerdo a la literatura descrita, la respuesta bioquímica a AUDC, especialmente los cambios en las actividades séricas de fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamil transferasa (GGT), alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), puede servir como un fuerte predictor de largo plazo de resultados en pacientes con CBP y por lo tanto podría tener un papel en la práctica clínica y ensayos terapéuticos mediante la identificación de los pacientes con un mal pronóstico. Criterios publicados previamente para predecir el resultado del tratamiento se basaron principalmente en la respuesta bioquímica después de 1 ó 2 años de terapia con AUDC.

Por lo anterior y debido a que se ha descrito poco de dicho padecimiento en nuestro país es muy importante conocer mediante la comparación de dichas escalas qué pacientes evolucionarán a formas más graves de la enfermedad, tomando en cuenta que hay poca información no solo en nuestro estado sino en nuestro país e inclusive en América Latina, dado que no hay escalas establecidas ni validadas en el Continente Americano para valorar dichos parámetros, de ahí la importancia de este estudio novedoso y generador de una línea de investigación en nuestro hospital, estado e inclusive a nivel nacional, con la finalidad de crear en un futuro la primer clínica de pacientes con Cirrosis Biliar Primaria, no obstante, de participar los futuros médicos residentes en el área de publicación de proyectos de investigación en relación a dicha patología.

De acuerdo a la literatura revisada, hoy en día, más y más pacientes son diagnosticados en una etapa temprana de la CBP. Definición de la Respuesta Bioquímica: la respuesta bioquímica a AUDC fue evaluada después de 3, 6 y 12 meses de tratamiento de acuerdo a cinco definiciones publicadas anteriormente: (1) la definición de Barcelona de una disminución en el nivel de FA > 40% del nivel basal o nivel normal; (2) la definición de París, FA menor o igual 3 veces el límite superior normal (ULN), junto con el nivel de AST menor o igual a 2 veces LSN y un nivel normal de bilirrubina; (3) la definición de Rotterdam, concentraciones de bilirrubina y albúmina normales cuando uno o ambos parámetros son anormales antes del tratamiento, o las concentraciones normales de bilirrubina o albúmina después del tratamiento cuando ambos son anormales al inicio; (4) la definición de Toronto, un nivel de FA < 1.76 veces ULN; y (5) la definición Ehime, una disminución en el nivel de GGT > 70% del nivel de



referencia o un nivel normal; de destacar que las tres primeras definiciones bioquímicas definen la investigación después de 1 año de tratamiento con AUCD mediante la muerte y el trasplante de hígado como criterios de valoración.

Una disminución importante en las actividades séricas de fosfatasa alcalina, GGT, AST y ALT se observó en los tres primeros meses ( $p < 0,0001$ ), que fue acompañado por una significativa disminución de la bilirrubina ( $P < 0,0001$ ) e Ig M ( $P < 0,0001$ ) y elevación de la albúmina ( $P < 0,0001$ ). La bilirrubina sérica, FA, GGT, AST, ALT, y los niveles de Ig M graduados disminuyó posteriormente, con una disminución máxima observada en el sexto mes de bilirrubina sérica, niveles de FA e Ig M, y en 1 año para los niveles de GGT, AST y ALT. Después de 1 año de tratamiento con AUCD, el nivel de albúmina sérica fue ligeramente, pero significativamente elevada ( $P < 0,0001$ ), las actividades séricas de fosfatasa alcalina, GGT, AST y ALT se redujeron en un 50% ( $p < 0,0001$ ), y las concentraciones séricas de bilirrubina total e Ig M se redujeron en un 30% ( $p < 0,0001$ ) en comparación con los valores basales.

Lo anterior lo demostramos con la realización de nuestro estudio, encontrando en las gráficas la evolución de la TGO, FA, GGT, bilirrubina sérica, los niveles dentro del primer año de tratamiento con AUCD. El descenso de las actividades séricas de FA, GGT, TGO se observó en los primeros tres meses, que fue acompañado por una significativa disminución de la bilirrubina. Mientras que al año, disminuyeron los niveles de GGT, TGO, no así de manera significativa disminuyeron los niveles de colesterol. Los niveles séricos de fosfatasa alcalina, GGT, TGO se disminuyó en aproximadamente un 8.2% niveles de colesterol, 65.5% niveles de DHL, 35.4% GGT, tomando en cuenta que este marcador bioquímico en nuestro estudio no es del todo valorable por no tener todos los pacientes determinación de esta registrada en los expedientes; disminución de 35.9% en los niveles de fosfatasa alcalina y del 8.4% en comparación con los valores basales obtenidos de la revisión de expedientes.

En el análisis, los factores basales asociados con un resultado adverso fueron una actividad sérica de FA > 3 veces LSN, GGT > 5 veces LSN, TGO > 2 veces ULN, una concentración sérica anormal de bilirrubina total. En el análisis multivariado, una actividad sérica de FA > 3 veces LSN, nivel elevado de bilirrubina, fueron factores de riesgo independientes asociados significativamente con un resultado adverso.

En la literatura, las definiciones de Barcelona, París, Rotterdam, Toronto, y las definiciones de Ehime con respuestas bioquímicas a AUCD se evaluaron por su capacidad para discriminar los pacientes de acuerdo a la evolución a largo plazo. Para cada definición, las tasas de respuesta bioquímica después de 3, 6 o 12 meses de tratamiento con AUCD eran comparables. La mayor tasa de respuesta bioquímica fue observada en el sexto mes de acuerdo con la definición de París (71,0%), Barcelona (74,5%) y Toronto (69,0%), mientras que el nivel más alto se produjo después de 1 año de la terapia de AUCD de acuerdo con las definiciones de Rotterdam (48,5%) y Ehime (58,0%). Las definiciones de París, Barcelona, Toronto y Ehime discriminan significativamente los pacientes en términos de resultado a largo plazo, mientras que ninguna asociación significativa se encontró con la definición Rotterdam.

Los criterios de París fueron reconocidos como los mejor validados y de fácil uso. Utilizando criterios publicados, hemos tratado de determinar si una respuesta bioquímica tan pronto como 3 a 6 meses en lugar de 1 año serían igualmente identificar pacientes con mal pronóstico a largo plazo; de ser cierto, podría facilitar una más rápida selección de pacientes adecuados para nuevos enfoques terapéuticos.

Nuestro estudio estuvo limitado por el pequeño tamaño de la muestra y relativamente corta duración del seguimiento. Otra limitación es que una proporción considerable de pacientes no lo hizo seguir estrictamente el intervalo regular el examen de 3 meses y al año de tratamiento.

### **13.- CONCLUSIONES:**

En base a lo anterior podemos concluir, que los criterios de París y Barcelona, al aplicarse a los 3, 6, y 12 meses discriminan significativamente los pacientes en términos de resultado al tratamiento a largo plazo.

Nuestros resultados proporcionan información importante que será útil en la evaluación clínica de los pacientes con CBP. Se puede también facilitar una identificación más rápida de los pacientes que necesitan nuevos enfoques terapéuticos. En nuestro estudio la Escala de Paris determina el grado de severidad con mayor precisión que la de Barcelona ya que el seguimiento a un año determino que pacientes catalogados como severos (escala de Barcelona) en realidad se mostraron como leves (Escala de Paris), en base a su evolución y descenso de los marcadores bioquímicos. Sugerimos realizar un mayor número de estudios similares en el grupo de pacientes con esta enfermedad, con el fin de corroborar nuestros resultados y ampliar el conocimiento sobre la predicción de severidad en CBP.

## 14.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. – Lindor K.D. A major step towards effective treatment evaluation in primary biliary cirrhosis Ulrich Beuers, Department of Gastroenterology & Hepatology, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; Division of Gastroenterology & Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA See Article, pages 1361–1367
2. - Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis World Journal of Gastroenterology 2006 December 7; 12(45): 7250-7262
- 3.- From the Division of Gastroenterology, Tufts–New England Medical Center, Boston (M.M.K.); and the Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, School of Medicine, University of California at Davis, Davis (M.E.G.). N Engl J Med 2005;353:1261-73.
- 4.- Primary biliary cirrhosis: A 2010 update Raoul Poupon\* Journal of Hepatology 2010 vol. 52 j 745–758 Service d'Hépatologie et Centre de Référence des maladies inflammatoires des voies biliaires, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France
- 5.-Selmi C., Zuin M., Gershwin M. E.\* Review The unfinished business of primary biliary cirrhosis. Journal of Hepatology 49 (2008) 451–460
- 6.- HEATHCOTE E. J. AASLD Practice Guidelines Management of Primary Biliary Cirrhosis. HEATHCOTE HEPATOLOGY April 2000; Pp 1005-1008
- 7.- Jun Hu C., Chun Zhang F., Zhe Li Y., Zhang X. Primary biliary cirrhosis: What do autoantibodies tell us?. World J Gastroenterology 2010 August 7; 16(29): 3616-3629
- 8.- Colchicine for Primary Biliary Cirrhosis: A Cochrane. Hepato-biliary Group Systematic Review of Randomized. American Journal of Gastroenterology C \_ 2005 by Am. Coll. of Gastroenterology do i: 10.1111/j.1572 Published by Blackwell Publishing
- 9.-Lindor K. D., Charatcharoenwitthaya, et al. Concise Review Current concepts in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. Phunchai Charatcharoenwitthaya

10.- Primary biliary cirrhosis: A 2010 update Raoul Poupon\* *Journal of Hepatology* 2010 vol. 52 j 745–758 UPMC Univ Paris 06, France; INSERM, UMR\_S 938, Paris, France; Service d'Hépatologie et Centre de Référence des maladies inflammatoires des voies biliaires, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France

11.- Charatcharoenwittaya P., Lindor K. D. Concise Review Current concepts in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Annals of Hepatology* 2005; 4(3): July-September: 161-175

12.- Rinella M. E. Symposium Liver & Pregnancy Primary biliary cirrhosis. *Annals of Hepatology* 2006; 5(3): July-September: 198-200

13.- Crosignani A., Battezzati P. M., Invernizzi P., Selmi C., Prina E., Podda M. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. *World Journal Gastroenterology* 2008 June 7; 14(21): 3313-3327.

14.- Lleo A., Invernizzi P., Mackay I. R., Prince H., Qian Zhong R., Gershwin M. E. Etiopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *World Journal Gastroenterology* 2008 June 7; 14(21): 3328-3337.

15.- Abbas G., Jorgensen R. A. and Lindor K. D. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *nature reviews | gastroenterology & hepatology*. Volume 7 | June 2010.

16.- Primary biliary cirrhosis Fenofibrate plus UDCA promising for incomplete responders to UD canature reviews | *gastroenterology & hepatology* volume 8 | February 2011

17.- Lindor K. D., Gershwin M. E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N. V., and Heathcote E. J. AASLD PRACTICE GUIDELINES Primary Biliary Cirrhosis. *HEPATOLOGY*, July 2009

18.- Kouroumalis E. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis: A unifying model. *World Journal Gastroenterology* 2006 April 21; 12(15):2320-2327.

19.- Solís Herruzo J. A., Solís Muñoz P., and Muñoz Yagüe T. The pathogenesis of primary biliary cirrhosis. REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS (Madrid) Vol. 101. N.º 6, pp. 413-423, 2009

20.- Kuiper E. Primary biliary cirrhosis: Diagnostic and therapeutic aspects Erasmus Universiteit Rotterdam / Adapted from Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:A483 1

21.- CHAZOUILLE`RES O., WENDUM D., SERFATY L., MONTEBAULT S., ROSMORDUC O., AND POUPON R. Primary Biliary Cirrhosis–Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome: Clinical Features and Response to Therapy

22.- Worman H. J., M. D. What is Primary Biliary Cirrhosis (PBC)?

23.- BOLETÍN ESTADÍSTICO DE GASTROENTEROLOGÍA 2001 – 2010 SEPTI. HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN Y DESARROLLO DE SISTEMAS ADMINISTRATIVOS DEPARTAMENTO DE INFORMACIÓN Y ESTADÍSTICA

24.- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver\*. Journal of Hepatology 51 (2009) 237–267

25.- GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA. XXVIII Congreso Nacional de la Asociación Española para el Estudio del Hígado Barcelona, 27, 28 de febrero y 1 de marzo de 2003. SUMARIO Volumen 26, Suplemento 2, Febrero 2003

26.- Hohenester S., Ronald P. J., Elferink O., Beuers U. Primary biliary cirrhosis. Semin Immunopathology (2009) 31:283–307

27.- PEREZ CAMACHO I. FIBROSIS HEPÁTICA DE ORIGEN INCIERTO EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2009

28.- Daruich, J.; González Ballerga, E.; Pinchuk, C.; Sorda, J. IMPACTO DE LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA EN EL EMBARAZO. Hospital de Clínicas José de San Martín CABA, Argentina

29.- Puente M. C., Jmelnitzky A. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE LA CBP EN UNA UNIDAD DE HEPATOLOGÍA. UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Departamento de Postgrado.

30.- Kershenobich D. Cirrosis Hepática: Actualidades en Diagnóstico y Tratamiento. Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM). Departamento de Medicina Experimental. Facultad de Medicina UNAM, México

31.- FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ F. J., DE LA FUENTE AGUADO J., PÉREZ FERNÁNDEZ S., SOPEÑA PÉREZ-ARGÜELLES B., NODAR GERMIÑAS A., BUTRÓN VILA M. Síndrome "overlap" hepatitis autoinmune-cirrosis biliar primaria. Aportación de dos nuevos casos. Vol. 22, N. ° 3, pp. 136-138, 2005 ANALES DE MEDICINA INTERNA.

32.- Mesa Cedeño L., Cobos Montero E., García Medina J., Zayas Rojas J. R., Mesa Valiente M. Cirrosis biliar primaria. MEDISAN 2007;11(3) Hospital Provincial Docente "Dr. Ambrosio Grillo Portuondo"

33.- Kuiper EM, Zondervan PE, Van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Jun;8(6):530-4. 2010.03.004. Epub 2010 Mar 19.

34.- Solana-de Lope J. *Gastroenterólogo del Hospital Español de México* Complicaciones de la cirrosis. *Cirrhosis complications*. ENFERMEDADES DEL HÍGADO Y PÁNCREAS. Revista de Gastroenterología de México 2012;77(Supl 1):92-93

35.- Jáuregui Luna K. A., García Samper X., Contreras Rivas O., Castillo Hernández E. J., Hernández M.E., Medina González A., "et al". Artículo original Cirrosis biliar primaria: reporte de un caso. Servicio de Gastroenterología, Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos" ISSSTE. Rev Fac Med UNAM Vol.43 No.4 Julio-Agosto, 2000

36.- Salom E. I., Brenes P. F., Mora P. C., Vargas J., Fonseca G. J., Martén O. A. CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (COLANGITIS CRONICA DESTRUCTIVA NO SUPURATIVA)

37.- Valera M J. M., Smok S G., Poniachik T J., Oksenberg R D., Silva P G., Ferrario B M., "et al" Cirrosis biliar primaria: experiencia de trece años en dos centros de referencia *Primary biliary cirrhosis: a thirteen years experience* Recibido el 16 de diciembre, 2004. Aceptado el 3 de noviembre, 2005. Sección de Gastroenterología y Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile y Departamento de Gastroenterología y Unidad de Trasplante Hepático, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

38.- REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS. Cirrosis biliar primaria, síndrome "sicca" y anemia hemolítica autoinmune. Vol. 97, N.º 9, pp. 678-679, 2005

39.- Silveira MG Overlap Syndromes of Autoimmune Liver Disease. Division of Gastroenterology and Hepatology, Case Western Reserve University, Louis Stokes Cleveland VA Medical Center and Case Medical Center, Cleveland, Ohio, USA . J Clin Cell Immunol 2013 4: 161

40.- Sixto M.E. / Médico Gastroenterólogo Actualización Cirrosis Biliar Primaria

41.- Morales Vallejo P. Estadística aplicada a las Ciencias Sociales Universidad Pontificia Comillas • Madrid • Facultad de Humanidades Última revisión, 13 de Diciembre, 2012

42.- Zhang LN; Shi TY; Shi XH; Wang L; Yang YJ; Liu B; et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology*. 2013; 58(1):264-72

43.- Papastergiou V; Tsochatzis EA; Rodriguez-Peralvarez M; Thalassinou E; Pieri G; Manousou P; et al. / Biochemical criteria at 1 year are not robust indicators of response to ursodeoxycholic acid in early primary biliary cirrhosis: results from a 29-year cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38(11-12):1354-64



44.- Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 340-354.

45.- Suk Kim M., Seok Kim Y., Gyune Kim S., Byun J. M., Young Yoon L., Hoon Han D., et al. The Clinical Significance of Simplified Scoring Criteria as a Diagnostic Tool for Overlap Syndrome in Korea The Korean Journal of Medicine: Vol. 84, No. 2, 2013

**15.-ANEXOS**

**ANEXO 1: LISTA DE RECOLECCION DE DATOS CIRROSIS BILIAR PRIMARIA  
CRITERIOS A EVALUAR**

FICHA DE IDENTIFICACION						
<b>NOMBRE DEL PACIENTE:</b>						
<b>NSS:</b>						
<b>EDAD:</b>						
<b>PESO:</b>						
<b>ESTATURA:</b>						
<b>IMC:</b>	>19	20-24	25-30	31-35	35-40	>40
<b>GÉNERO:</b>	HOMBRE			MUJER		
<b>OCUPACIÓN:</b>						
<b>ACTIVIDAD FÍSICA:</b>						
<b>ESCOLARIDAD:</b>	ALFABETA		PRIMARIA		SECUNDARIA	
	BACHILLERATO			LICENCIATURA		
<b>COMORBILIDADES</b>						

<b>EDAD AL DIAGNOSTICO</b>	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
<b>TIEMPO DE DIAGNOSTICO</b>		1 A 3	4 A 6	7 A 9	10 A 12
<b>FAMILIARES CON ANTECEDENTES DE HEPATOPATIA (MUJERES)</b>	SI			NO	
<b>USO DE ANTIONCEPTIVOS HORMONALES</b>	SI			NO	
<b>HA RECIBIDO VITAMINA K EN ALGUN MOMENTO DE LA ENFERMEDAD</b>	SI			NO	

PRESENTACION CLINICA	INICIO DE SINTOMATOLOGIA
<b>ASINTOMATICO</b>	
<b>FATIGA</b>	
<b>PRURITO</b>	
<b>MIALGIAS</b>	
<b>ASTENIA</b>	
<b>ADINAMIA</b>	
<b>ICTERICIA</b>	
<b>COLURIA</b>	
<b>PERDIDA DE PESO</b>	
<b>ASCITIS</b>	
<b>EDEMA</b>	
<b>ENCEFALOPATIA HEPATICA</b>	
<b>LABORATORIOS ANTES DEL INICIO DE TRATAMIENTO</b>	
<b>FECHA</b>	
<b>HEMOGLOBINA</b>	
<b>LEUCOCITOS</b>	
<b>PLAQUETAS</b>	
<b>ALBUMINA</b>	
<b>BILIRRUBINA TOTAL</b>	
<b>BILIRRUBINA DIRECTA</b>	
<b>BILIRRUBINA INDIRECTA</b>	
<b>FOSFATASA ALCALINA</b>	
<b>TGO</b>	
<b>TGP</b>	
<b>TGG</b>	
<b>DHL</b>	
<b>TP</b>	
<b>INR</b>	
<b>COLESTEROL</b>	
<b>TRIGLICERIDOS</b>	
<b>AMA</b>	
<b>BIOPSIA HEPATICA</b>	

ULTRASONIDO	FECHA
<b>HEPATOMEGALIA</b>	
<b>LITIASIS VESICULAR</b>	
<b>DIAMETRO PARED VESICULAR</b>	
<b>DIAMETRO COLEDOCO</b>	
<b>DIAMETRO VENA PORTA</b>	
<b>FIBROSIS O CIRROSIS</b>	
<b>ASCITIS</b>	

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO:			
FARMACOS UTILIZADOS	DOSIS TOTAL	DOSIS/KG	TIEMPO
<b>ACIDO URSODESOXICOLICO</b>			
<b>COLESTIRAMINA</b>			
<b>ANTIISTAMINICOS</b>			
<b>PREDNISONA</b>			
<b>OTROS</b>			
<b>TRANSPLANTE HEPATICO</b>			
<b>6 MESES</b>			<b>ACTUAL</b>
<b>HEMOGLOBINA</b>			
<b>LEUCOCITOS</b>			
<b>PLAQUETAS</b>			
<b>ALBUMINA</b>			
<b>BILIRRUBINA TOTAL</b>			
<b>BILIRRUBINA DIRECTA</b>			
<b>BILIRRUBINA INDIRECTA</b>			
<b>FOSFATASA ALCALINA</b>			
<b>TGO</b>			
<b>TGP</b>			

<b>GGT</b>			
<b>DHL</b>			
<b>TP</b>			
<b>INR</b>			
<b>COLESTEROL</b>			
<b>TRIGLICERIDOS</b>			
<b>AMA</b>			
<b>BIOPSIA HEPATICA</b>			