

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Departamento de Postgrado

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO
EPIDEMIOLÓGICAS DE LA CBP EN UNA
UNIDAD DE HEPATOLOGÍA

Carrera de Especialización en Gastroenterología
Director: Prof. Dr. Alejandro Jmelnitzky

Autor: María del Carmen PUENTE

INTRODUCCION

La Cirrosis Biliar Primaria (CBP), es una enfermedad autoinmune de afectación hepática, lentamente progresiva que se observa mayoritariamente en mujeres. Su pico de incidencia ocurre en la quinta década de la vida y es muy poco común antes de los 25 años de edad.

Histopatológicamente, la CBP se caracteriza por la presencia de inflamación portal y destrucción inmunomediada de los ductos biliares intrahepáticos. Estos cambios ocurren a diferentes tasas y con grados variables de severidad en los diferentes pacientes. La pérdida de los ductos biliares, lleva a una disminución de la secreción biliar y la retención de sustancias tóxicas en el hígado, lo que resulta en mayor daño hepático, fibrosis, cirrosis y eventualmente falla hepática.

Serológicamente, la CBP se caracteriza por la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA), los cuales resultan positivos en un 90-95% de los pacientes y son detectables generalmente años previos a la aparición de signos y síntomas clínicos.

El paciente sintomático puede presentarse con fatiga, prurito generalizado, hipertensión portal, osteoporosis, xantomas cutáneos, déficit de vitaminas liposolubles y/o infecciones urinarias en forma recurrente.

Muchas enfermedades no hepáticas autoinmunes se encuentran en asociación con la CBP y pueden disparar su inicio.

La utilización del ácido ursodesoxicólico (UDCA), administrado en dosis adecuadas por un período mayor a cuatro años, retardaría la necesidad de trasplante hepático. Esta terapéutica también ha mostrado mejoría en los marcadores de colestasis, no siendo así en los síntomas asociados o en desórdenes relacionados.

Se requieren además para completar el tratamiento de la CBP, aquellas terapéuticas relacionadas con la malabsorción, la hipertensión portal y la osteoporosis.

En la Argentina, según la bibliografía consultada se encuentran pocas series estadísticas con respecto a esta patología, de ahí que se presenta esta serie con datos clínico epidemiológicos referentes a los pacientes diagnosticados y tratados en una Unidad de Hepatología.

OBJETIVOS

Determinar las características epidemiológicas, presentación clínica, comorbilidades relacionadas, patrón inmunológico, grado de injuria al momento de la biopsia hepática, evolución clínica y tratamiento de los pacientes con CBP y compararlos con los datos expresados en otras publicaciones

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes afectados con CBP (n=60) del Comité de Hígado del HIGA San Martín en el período 1988-2007.

Estudio de tipo no experimental, descriptivo.

Tipo de muestra: no probabilística

Técnica: análisis de contenidos escritos.

Para la medición de las variables nominales (sexo, procedencia, resultado de la serología viral) se utilizarán medidas de tendencia central (modo).

Para la medición de las variables de tipo intervalar (edad, grado de inflamación y fibrosis al momento de la biopsia hepática, resultado del estudio inmunológico), se utilizarán también medidas de tendencia central (modo, mediana, media aritmética). Los datos se dispondrán en una tabla de contingencia

RESULTADOS

Se analizaron 60 historias clínicas comprendidas en el período 1988-2007 de manera retrospectiva obteniéndose los datos clínico epidemiológicos correspondientes a fechas de consulta, datos filiatorios, edad, sexo, motivo de consulta, comorbilidades, resultado de la biopsia hepática, resultado del estudio inmunológico, estudio oftalmológico, serologías virales, evolución clínica y tratamiento.

1- INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA CBP

De acuerdo a la bibliografía consultada, la CBP se ha descrito virtualmente en prácticamente todas las partes del mundo, con una incidencia muy variable, que puede reflejar la intensidad del screening y la evaluación así como también las diferencias en los sistemas de atención de salud, más que verdaderas diferencias geográficas de la prevalencia. Esta difiere considerablemente según las áreas geográficas, en un rango de 40 a 400 por millón de habitantes

La mayor parte de la información al respecto es descriptiva y no uniforme. La definición de casos de CBP es heterogénea en las diversas series, de allí las diferencias de un trabajo a otro. No se dispone de un marcador con una sensibilidad del 100%; los AMA son negativos en el 5% al 15% de los pacientes con CBP.

Se considera 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 criterios diagnósticos incluían la presencia de AMA en combinación con histología típica o elevación de las enzimas hepáticas. Los autores identificaron 34 casos con una prevalencia calculada del 54 por millón y una incidencia anual de 5.8 por millón. Además, el estudio describió un conjunto de casos que compartían el mismo reservorio de agua con lo cual surgió la idea de un agente ambiental en la patogenia de la CBP. Las investigaciones realizadas en el área de Newcastle-upon-Tyne refirieron la prevalencia más elevada de CBP. El primer trabajo de 1983 mostró incidencia y prevalencia aun mayores que las observadas en Sheffield, a pesar de la consideración de criterios diagnósticos más estrictos. La incidencia fue cercana a 10 por millón mientras que la prevalencia estuvo entre 37 y 144 por millón en diferentes áreas geográficas. La prevalencia fue incluso mayor en ciertos grupos como mujeres mayores de 65 años.

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.

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 Africa 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.

Tabla 1. Número de pacientes discriminados por año y casos por millón de habitantes

<i>Año</i>	<i>Nº Pacientes</i>	<i>Casos/año/mill habitantes</i>
1988	1	1.81
1989	0	0
1990	1	1.81
1991	0	0
1992	3	5.45
1993	0	0
1994	2	3.63
1995	2	3.63
1996	6	10.9
1997	2	3.63
1998	8	14.54
1999	1	1.81
2000	6	10.9
2001	5	9.09
2002	5	9.09
2003	5	9.09
2004	5	9.09
2005	4	7.27
2006	3	5.45
2007	1	1.81
Total	60	6.41

Total de pacientes período 1988-2007: 60

Promedio general de casos por millón de habitantes en 20 años: 6.41

Rango de incidencia: 1.81-14.54

2- SEXO Y EDAD DE PRESENTACION

Tal como ocurre con la mayoría de las patologías autoinmunes, las mujeres se ven afectadas más frecuentemente que los hombres. Aunque en el caso de la CBP la relación mujer:hombre ha sido muy variable de un estudio epidemiológico a otro, puede calcularse un promedio de 10:1. Existen indicios de que la historia natural de la CBP es diferente en hombres y mujeres. 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.

Tabla 2. Pacientes discriminados por sexo y por año y edades promedio de presentación

<i>Año</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	<i>Total</i>	<i>Promedio (años)</i>
1988	1	0	1	38
1989	0	0	0	0
1990	1	0	1	33
1991	0	0	0	0
1992	2	1	2	50.6
1993	0	0	0	0
1994	2	0	2	45
1995	2	0	2	53
1996	6	0	6	50.8
1997	2	0	2	61.5
1998	7	1	8	56.3
1999	1	0	1	54
2000	6	0	6	52.3
2001	5	0	5	51.6
2002	3	2	5	60.2
2003	5	0	5	60.6
2004	4	1	5	51.6
2005	3	1	4	41.6
2006	2	1	3	44.3
2007	1	0	1	33
Total	53	7	60	49.84

Promedio general de edad: 49.8 años

Rango: 28-76 años

Porcentaje de mujeres: 88.3%

Porcentaje de hombres: 11.6 %

Relación Mujer-Hombre: 7,6:1

CBP Familiar y Factores Genéticos

La CBP parece ser más frecuente en individuos con historia familiar positiva. Se ha visto que aproximadamente el 70% de los parientes de pacientes con CBP muestran algún tipo de alteración inmunológica. Más aún, en Inglaterra, 1% a 3% de los casos de CBP tiene un miembro de la familia con la patología. Las combinaciones madre-hija, hermana-hermana son las más comunes. Sin embargo, los estudios genéticos no han podido mostrar la participación de un gen específico en la susceptibilidad o en la progresión de la enfermedad.

Se han comunicado anomalías de la inmunoregulación en familiares de pacientes con CBP, y una variedad de fenotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) se han asociado con esta enfermedad, si bien no parece haber mucha consistencia de los fenotipos del HLA a través de las áreas geográficas. Algunos de estos alelos del HLA se han asociado con un curso que progresa con mayor rapidez. La tasa de concordancia de la CBP en gemelos monozigóticos es del 63%.

Datos recientes sugieren que el predominio de mujeres de la enfermedad está relacionado con una alta incidencia de monosomía de los cromosomas-X en las células linfoides.

3- FACTORES DE RIESGO Y AMBIENTALES

Además de la predisposición hereditaria existen otros posibles factores de riesgo de CBP. El grupo de investigación de Newcastle-upon-Tyne llevó a cabo un estudio de casos y controles y no encontró asociaciones significativas con eventos relacionados con la gestación ni con infecciones pero sí con tabaquismo en el pasado. Investigadores de los Estados Unidos observaron una asociación sustancial entre CBP y otras patologías autoinmunes, tonsilectomía anterior y antecedente de infecciones urinarias o vaginales. Se han sugerido muchos candidatos como agentes causales, incluyendo bacterias, virus y químicos ambientales.

Bacterias como la E. Coli han atraído la mayor parte de la atención debido a la elevada tasa de infecciones urinarias reportadas en pacientes con CBP. Los anticuerpos contra el complejo de la piruvato deshidrogenasa son generalmente más bajos en título y más frecuentes en los pacientes en estadios avanzados de CBP, más que en los estadios iniciales de la enfermedad.

Estudios recientes se han concentrado en una bacteria Gram negativa llamada *Novosphingobium aromaticivorans*. Esta bacteria ha resultado llamativa por varios motivos: es ampliamente encontrada en el ambiente, presenta cuatro dominios liposolubles con una llamativa homología con autoantígenos humanos, puede ser detectada por PCR en la mayoría de los humanos (aproximadamente un 20%), tanto en aquellos con CBP como en individuos sanos. De hecho, los pacientes afectados por CBP, presentan títulos 1000 veces más elevados contra dominios liposolubles de esta bacteria, que contra los de E. Coli. Estas diferencias pueden ser encontradas tanto en pacientes asintomáticos como en aquellos en estadios tempranos de la enfermedad. Otras bacterias también han sido implicadas como agentes causales incluyendo *Lactobacillus* y *Chlamydia*; estas bacterias presentan algunas homologías estructurales con el autoantígeno, pero su reactividad contra él es mucho menor en comparación al *Novosphingobium aromaticivorans* o E. Coli.

Otras potenciales causas incluyen la exposición a factores ambientales químicos. Recientemente se ha demostrado que los químicos que imitan los autoepitopos del complejo piruvato deshidrogenasa son reconocidos por los anticuerpos circulantes aislados del suero de los pacientes con CBP y generalmente la afinidad de los anticuerpos por estos químicos es mayor que su afinidad por antígenos mitocondriales propios. Muchos de estos compuestos son hidrocarburos halogenados que son

ampliamente distribuídos en la naturaleza y que se utilizan para detergentes y pesticidas que son de elevada utilización sobre todo en tareas rurales.

En el caso de los pacientes revisados en este trabajo, se dividieron los mismos según el lugar de residencia en tres áreas principales: La Plata y Gran La Plata: ciudad de la Plata, Melchor Romero, Berisso, Gonnet, City Bell y Villa Elisa.

Conurbano Bonaerense: Quilmes, Berazategui, Florencio Varela, San Francisco Solano y Lavallol

Interior de la Provincia de Buenos Aires y áreas de afectación rural: Azul, Gral. Alvear, Castelli, Navarro, 25 de Mayo, Luján, Chivilcoy, Bragado, Monte, Tandil, Gral. Belgrano, Las Flores, Necochea, Roque Pérez, Balcarce, Luján, Abasto, Magdalena, Gorina, Verónica y Hudson.

Se excluyeron de la muestra 3 pacientes, dos de nacionalidad Peruana y una de nacionalidad Paraguaya, por reciente residencia en el país (período inferior a dos años).

Tabla 3. Pacientes discriminados por lugar de procedencia y zona de influencia rural

<i>La Plata</i>	<i>N°Pctes.</i>	<i>Conurbano</i>	<i>N°Pctes.</i>	<i>Interior Pcia Bs As- Areas Rurales</i>	<i>N°Pctes.</i>
<i>La Plata</i>	<i>14</i>	<i>Quilmas</i>	<i>1</i>	<i>Azul</i>	<i>3</i>
<i>Berisso</i>	<i>4</i>	<i>Berazategui</i>	<i>1</i>	<i>Castelli</i>	<i>1</i>
<i>M.Romero</i>	<i>1</i>	<i>F. Varela</i>	<i>1</i>	<i>G.Alvear</i>	<i>1</i>
<i>Gonnet</i>	<i>1</i>	<i>Lavallol</i>	<i>1</i>	<i>Navarro</i>	<i>1</i>
<i>City Bell</i>	<i>1</i>	<i>S.F.Solano</i>	<i>1</i>	<i>25 de Mayo</i>	<i>1</i>
<i>Villa Elisa</i>	<i>2</i>	<i>S.Vicente</i>	<i>1</i>	<i>Luján</i>	<i>1</i>
				<i>Chivilcoy</i>	<i>3</i>
				<i>Bragado</i>	<i>2</i>
				<i>Monte</i>	<i>1</i>
				<i>Tandil</i>	<i>1</i>
				<i>G.Belgrano</i>	<i>1</i>
				<i>Las Flores</i>	<i>1</i>
				<i>Necochea</i>	<i>1</i>
				<i>R.Perez</i>	<i>2</i>
				<i>Balcarce</i>	<i>1</i>
				<i>Luján</i>	<i>1</i>
				<i>Abasto</i>	<i>1</i>
				<i>Magdalena</i>	<i>1</i>
				<i>Gorina</i>	<i>1</i>
				<i>Verónica</i>	<i>1</i>
				<i>Hudson</i>	<i>1</i>
				<i>C. de Patagones</i>	<i>1</i>
<i>Total</i>	<i>23</i>		<i>6</i>		<i>28</i>
<i>Porcentaje</i>	<i>40.3%</i>		<i>10.5%</i>		<i>49.2%</i>

Pacientes de La Plata y Gran La Plata: 23 (40.3%)

Pacientes del Conurbano: 6 (10.5%)

Pacientes del Interior de la Pcia y Areas Rurales: 28 (49.2%)

4- MANIFESTACIONES CLINICAS

El inicio de la enfermedad es variable. La mayoría de los casos se descubren casualmente por el hallazgo, en un examen médico sistemático, de un aumento importante de la fosfatasa alcalina (formas asintomáticas). Menos frecuentemente el comienzo es insidioso, similar al de otras enfermedades crónicas del hígado. En ciertos pacientes la clínica inicial remeda al de la hepatitis autoinmune, y en otros al de la cirrosis hepática. En ocasiones, la enfermedad se pone de manifiesto por prurito e ictericia en el embarazo o tras la ingesta de anovulatorios.

El síntoma inicial más característico es el prurito, que puede preceder a la aparición de la ictericia en meses o incluso años. Inicialmente suele localizarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies, para extenderse luego por todo el cuerpo. Este puede ser desatado por estímulos tales como la lana, los sintéticos o el calor. Cuando el prurito es intenso aparecen lesiones por rascado y un aumento de la pigmentación cutánea en las zonas accesibles a la luz solar.

La astenia es otro de los síntomas relatados frecuentemente por los pacientes y en las diferentes series se relata con una frecuencia que oscila entre el 35 y el 70%. Es importante destacar que el grado de astenia no se correlaciona con el de enfermedad hepática.

La ictericia suele estar ausente en las fases iniciales y en algunos casos falta durante años. Se presenta en aproximadamente el 20% de los pacientes. Cuando hay una colestasis muy intensa y duradera pueden aparecer xantomas y xantelasmas, que se observan en aproximadamente un 15% de los casos.

La exploración física puede ser muy inespecífica en las fases iniciales de la enfermedad. En caso contrario puede detectarse hepatomegalia y esplenomegalia. Puede haber esteatorrea, incluso en ausencia de ictericia, aunque este trastorno solo se observa en los casos con colestasis muy intensa y prolongada, y suele acompañarse de pérdida de peso. En las fases más avanzadas hay signos de hipertensión portal y se detecta ascitis, y episodios de hemorragia digestiva por rotura de várices esofágicas. De hecho la ascitis, los edemas en extremidades inferiores y la encefalopatía hepática sólo aparecen en los últimos estadios de la enfermedad, cuando la cirrosis ya está establecida. También se ha descrito hipertensión portal presinusoidal en pacientes con estadios iniciales de la enfermedad .

Tabla 4. Síntomas relatados por los pacientes

<i>Síntoma</i>	<i>N° de Pctes que lo relatan</i>	<i>%</i>
<i>Astenia</i>	<i>32</i>	<i>53.3</i>
<i>Prurito</i>	<i>16</i>	<i>26.6</i>
<i>Ictericia</i>	<i>9</i>	<i>15</i>
<i>Colestasis</i>	<i>11</i>	<i>18.3</i>
<i>FAL elevada</i>	<i>22</i>	<i>36.6</i>
<i>HDA</i>	<i>6</i>	<i>10</i>
<i>HTP</i>	<i>6</i>	<i>10</i>
<i>Anemia</i>	<i>1</i>	<i>1.6</i>
<i>Dolor Abdominal</i>	<i>1</i>	<i>1.6</i>
<i>Dermatitis</i>	<i>1</i>	<i>1.6</i>
<i>Artralgias</i>	<i>1</i>	<i>1.6</i>
<i>Epigastralgia</i>	<i>1</i>	<i>1.6</i>
<i>Diarrea</i>	<i>1</i>	<i>1.6</i>

**Motivos de consulta más frecuentes: Astenia 53.3%;
FAL elevada 36.6%;
Prurito 26.6%**

5- ENFERMEDADES ASOCIADAS

Se ha encontrado que en los pacientes con CBP, son comunes la existencia de trastornos autoinmunes en forma aislada o acompañando otras patologías. Se halla enfermedad tiroidea en el 10 al 15% de quienes presentan CBP. La tiroiditis linfocítica con el hipotiroidismo consiguiente (Tiroiditis de Hashimoto) es muy común.

Con frecuencia se hallan anticuerpos antitiroideos en los pacientes con CBP, pero pueden no asociarse con enfermedad clínica.

Es factible hallar esclerodermia o cualquiera de los componentes del síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, motilidad esofágica alterada, esclerodactilia y telangiectasias) en hasta el 15% de los pacientes. Se halla artritis inflamatoria en hasta el 10-20%, y puede hallarse Síndrome de Sjogren, definido por sequedad ocular y xerostomía, en el 75% de los pacientes o más.

Es muy común hallar una litiasis biliar, pero son raras otras enfermedades asociadas, como una enfermedad intestinal inflamatoria y una fibrosis intersticial pulmonar.

Se investigó la presencia de patologías asociadas ya sea en forma de enfermedades comórbidas o como antecedentes personales del paciente.