

ENFERMEDADES HEPÁTICAS: UNA REVISIÓN **OP**ORTUNA

HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES

Dra. Elena Gómez Domínguez
Unidad de Hepatología

SERVICIO APARATO DIGESTIVO

Hospital Universitario
12 de Octubre



Asociación Castellano y
Leonesa de Hepatología



GILEAD

Creating Possible

Enfermedad hepática autoinmune

Hepatitis



**Hepatitis
Autoimmune**



Colestasis

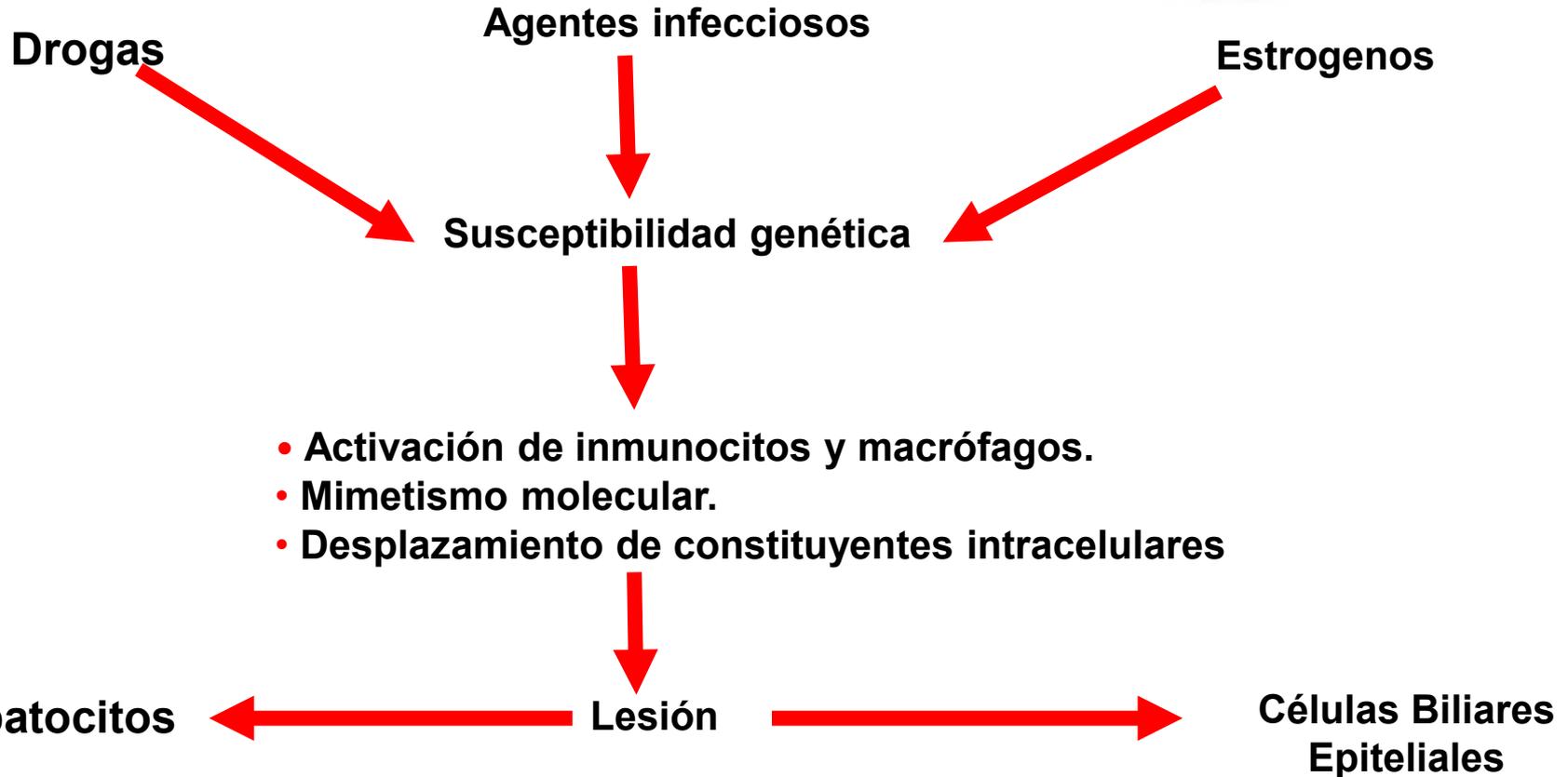


**Colangitis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria**

**Síndromes de
Superposición**

- HAI / CBP
- HAI / CEP
- CBP / CEP ?

Enfermedad hepática autoinmune



Enfermedad hepática autoinmune

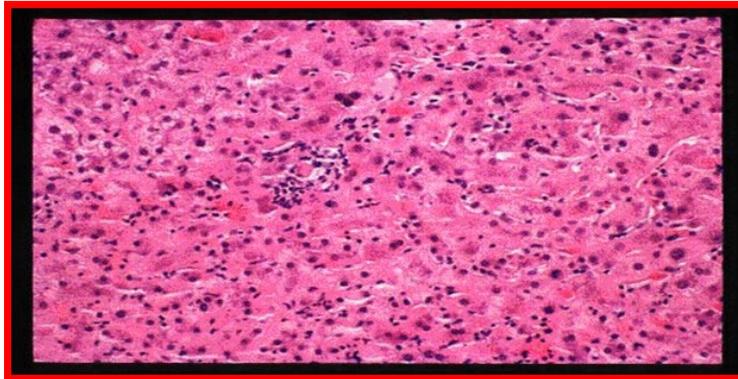
Característica	HAI	CBP	CEP
Edad de inicio	Todas las edades (pico bimodal), 10-20 años y 40-50 años	Edad media 40 años	Todas las edades (usualmente ≈ 40 años)
Género	Mujer > hombre (4:1)	Mujer > hombre (9:1)	Hombre 7:3 mujer
Serología			
ANA	Títulos > 1:40 (70-80%)	Presente en ≈ 30-40% de los casos	No específica de CEP. Presente en 70%-80%
ASMA	Títulos > 1:40 (70-80%)	Puede estar presente	Mayor del 83%
Anti-LKM-1	3-4% (clasifica la HAI en tipo 2)		
Anti-SLA/LP	10-30%	Puede estar presente	Puede estar presente
pANCA	Mayor del 92%		26-94%
AMA	En títulos bajos en ≈ 5-10%	95% de los casos (altamente específico)	Si esta presente es coincidental
Inmunoglobulinas	IgG elevada (> 1.2 x arriba del LSN)	IgM elevada en la mayoría	IgG elevada en el 61% IgM elevada en el 45%
Radiología			
Colangiografía	Usualmente normal. ≈ 10% de los casos pueden existir cambios en los conductos intrahepáticos	Normal	Estenosis multifocal (patrón arrosariado) en todo el árbol biliar. Puede estar normal en CEP de pequeños conductos
Histología			
Hepatitis de interfase	Hallazgo característico	Presente de forma variable	Presente de forma variable
Inflamación portal	Infiltrado linfoplasmocitario	Infiltrado linfocítico	Infiltrado linfocítico
Cambios biliares	≈ 10% de los casos	Lesión inflamatoria del conducto	Fibrosis periductal (lesión en «piel de cebolla»)
Granulomas	No	Lesión característica, presente solo en algunos casos	Atípico (< 10%)

AMA: anticuerpos mitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; CBP cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; HAI: hepatitis autoinmune; LKM-1: live kidney microsomal antibodies; LSN: límite superior normal; pANCA: perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies; SLA/LP: soluble liver antigen/liver pancreas.

Hepatitis autoinmune

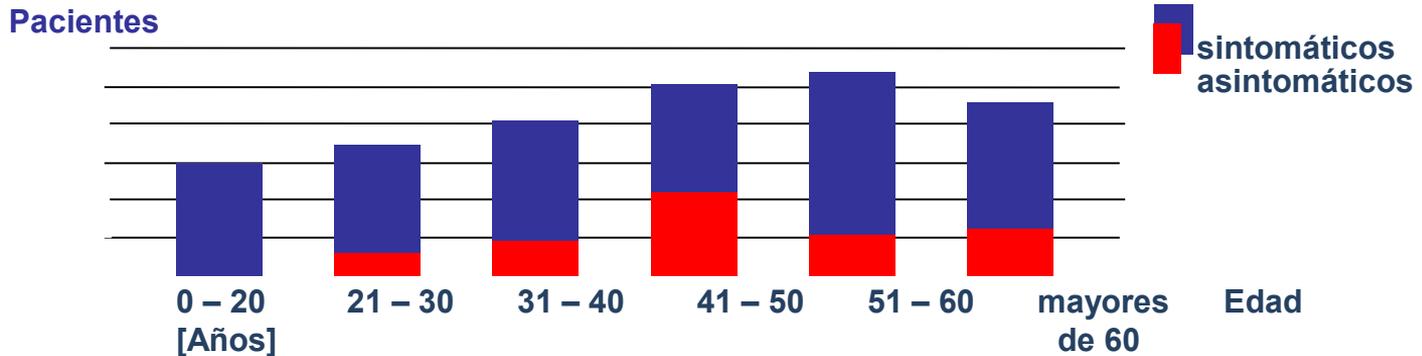
Desorden necro-inflamatorio crónico del hígado de causa desconocida, asociado a:

- Autoanticuerpos circulantes.
- Elevados niveles de gammaglobulina.
- Hepatitis de interfase - Infiltración plasmocitaria



Hepatitis autoinmune

- Prevalencia: 5-20/100.000. Incidencia: 0,5-2/100.000/año.
- Afecta principalmente a mujeres F:M 4-7:1.
- Afecta a todos los grupos étnicos.
- Representa el 2,6 % de los trasplantes de hígado en Europa y el 6% en EEUU.



Hepatitis autoinmune

Hepatitis Aguda

40 %

Fulminante

% ?

Formas de Presentación

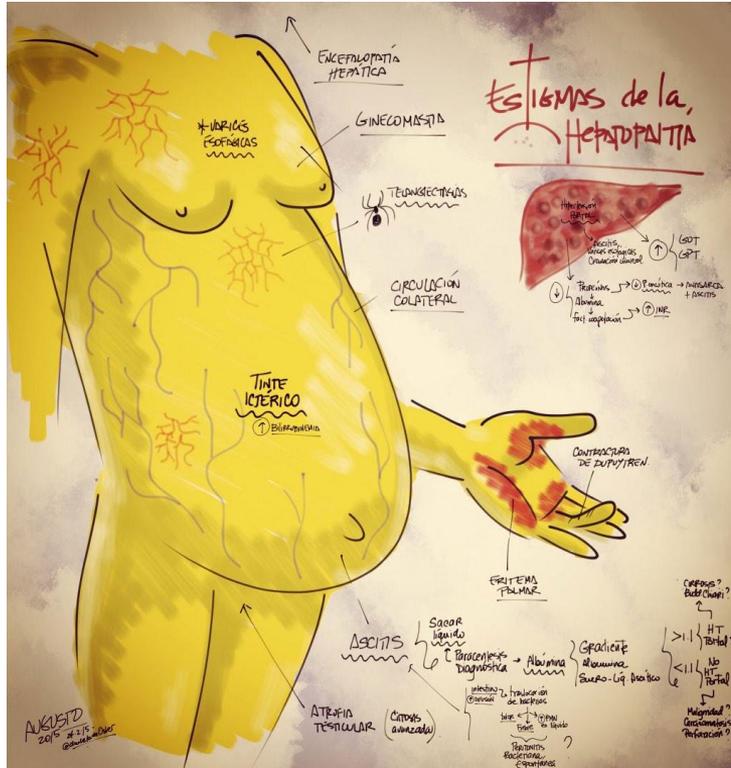
Insidioso

40 %

Cirrosis

20 %

Hepatitis autoinmune



- Manifestaciones de enfermedades autoinmunes concomitantes hasta en el 38% de los pacientes:

Enfermedad Celiaca.

Tiroiditis.

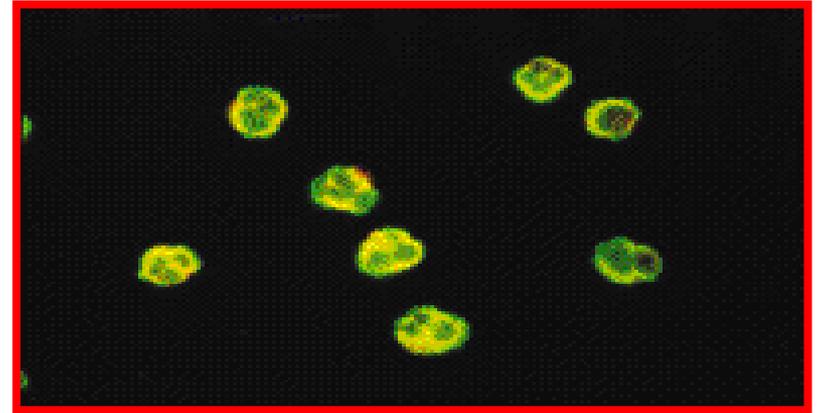
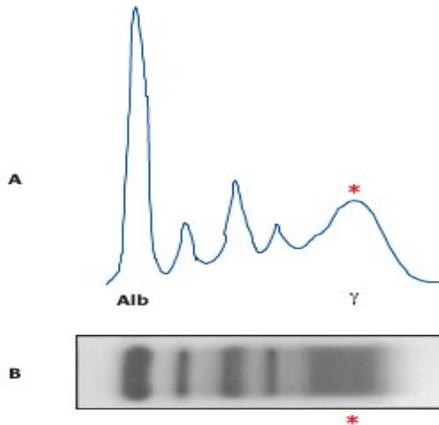
Enfermedades reumatológicas.

EII.

Uveitis.

Hepatitis autoinmune

- Elevación de GOT/GPT.
- Hipergammaglobulinemia o IGG elevada.
- Autoanticuerpos



Hepatitis autoinmune

DISTINTOS AUTOANTICUERPOS CON SUS AUTOANTÍGENOS DE LA LA HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI), MUESTRA SUS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS

Autoanticuerpo	Autoantígeno	Localización Hepatocitaria	Kda	Enfermedad asociada	Subtipo de HAI
ANA	ssDNA, dsDNA, tARN, SSA-Ro, RNP, laminina A, ciclina A, histonas	Nuclear		HAI/LES	1
ASMA	F-actina	Citoplasma	46	HAI/Solapamiento HAI-CBP	1
P-ancas	Catepsina g, catalasa, alfa-enolasa, lactoferrina, actina, HMG1, HMG2	Citoplasma		HAI/vasculitis/CEP	1
Anti-SLA/LP	Proteína asociada A tARN represor UGA	CITOPLASMA	50	HAI	1
Anti-LKM-1	CYP450 2D6	R.E.	50	HAI/ HC	2
Anti-LKM-2	CYP450 2C9	R.E.	50	Hepatitis inducida por ácido fénilico	-
Anti-LKM-3	Familia 1UDP-glucoroniltransferasas (UGTS)	R.E.	55	Hepatitis autoinmune/ asociada a hepatitis C/D	2
Anti-LKM	CYP450 2A6	R.E.	50	HAI/SPA-1/HC	2/SPA-1
Anti-LM	Cyp450 1a2	R.E.	52	Spa-1/hepatitis inducida por dihidralazina	SPA-1
	Disulfidisomerasa	R.E.	57	Hepatitis inducida por halotano	-
	Carboxilesterasa	R.E.	59	Hepatitis inducida por halotano	-
	?	R.E.	35	HAI	2
	?	R.E.	59	HC	-
	?	R.E.	35	HAI	2
	?	R.E.	59	HCC	-
	?	R.E.	64	HAI	2
	?	R.E.	70	HCC	-
Anti-LC1	Formiminotrasferasa/ciclodeaminasa	Citoplasma	58-62	HAI/HC?	2
Anti-M4	Péptido	Membrana externa mitocondrial		HAI	1
Anti-R-ASGP	Receptor de membrana	Membrana citoplasmática	43	HAI/CBP	1/2

R.E.: retículo endoplásmico, HC: hepatitis C, HCC: hepatitis C crónica, SPA-1: Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1. Interpretación del resto de abreviaciones en el texto. Tomado parcialmente de Strassburg et al (42).

Hepatitis autoinmune

	Tipo 1	Tipo 2
Anticuerpos característicos	Antinucleares (IF) Anti músculo liso (IF) Antiactina Anti SLA/LP (ELISA) pANCA atípicos	Anti LKM (IF) Anti citosol (IF)
Distribución geográfica	Mundial	Mundial; rara en América del Norte
Edad de inicio	Cualquiera	Predominio en la infancia y en adultos jóvenes
Mujer	75% de casos	95% de casos
Gravedad	Amplio espectro	Generalmente grave
Características histopatológicas	Amplia gama	Generalmente avanzada
Fracaso del tratamiento	Infrecuente	Frecuente
Recaída al retirar el tratamiento	Variable	Común
Mantenimiento del tratamiento a largo plazo	Variable	Aproximadamente 100%

Hepatitis autoinmune

ANA - ASMA- Anti LKM 1

- *No son específicos de enfermedad.*
- *No son patogénicos.*
- *Su expresión puede variar durante la evolución.*
- *No reflejan la respuesta al tratamiento.*
- **El IAHG las ha descalificado como entidades clínicas válidas.**



No deben ser monitorizados

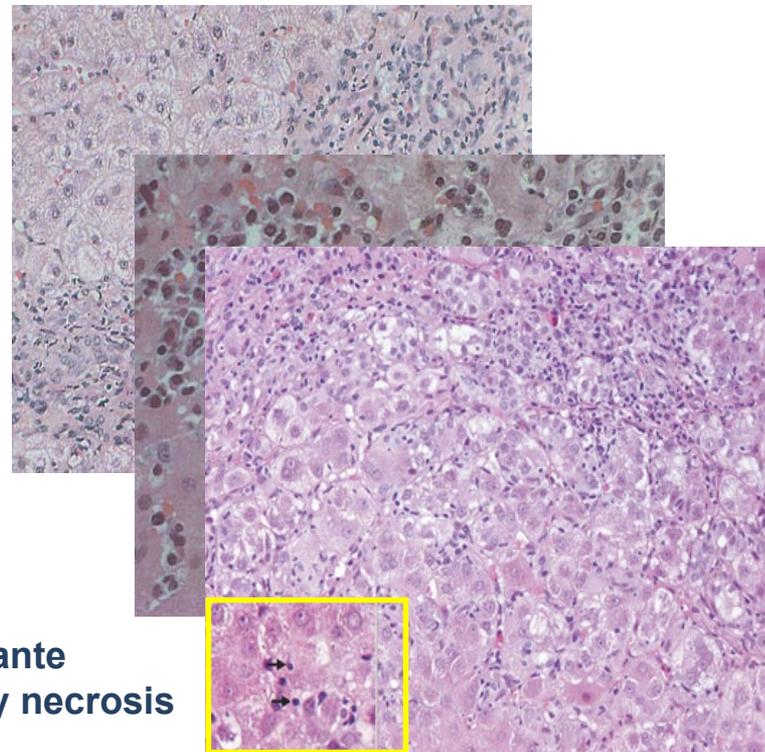
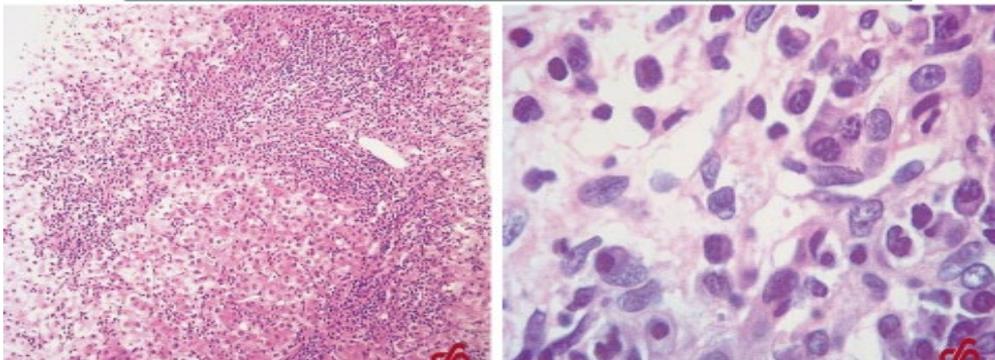
Hepatitis autoinmune

HISTOPATOLOGIA DE LA HAI

Hepatitis portal

HEPATITIS DE INTERFASE

Cirrosis



Hepatitis de interfase con necrosis fragmentaria y abundante infiltrado inflamatorio de células plasmáticas. Hinchazón y necrosis de los hepatocitos.

EASL Guidelines. J of Hepatology 2015;63:97-1004; AASLD Guidelines. Hepatology 2010; 51:2193-213.

Hepatitis autoinmune

Hallazgos clínicos	Puntos	Hallazgos clínicos	Puntos
Sexo femenino	+2	Consumo de alcohol (g/día)	
		<25	+2
		>60	-2
Relación FA/AST (o ALT)			
<1,5	+2		
1,5-3,0	0	Hallazgos histológicos	
>3,0	-2	Hepatitis de interfase	+3
		Infiltrado linfoplasmocitario	+1
Niveles de IgG sérica por encima del límite superior de normalidad		Formación de rosetas	+1
>2,0	+3	Cambios biliares ¹	-3
1,5-2,0	+2	Otros cambios atípicos	-3
1,0-1,5	+1	Ninguno de los anteriores	-5
<1,0	0		
		Enfermedades autoinmunes concomitantes	+2
ANA, ASMA o anti-LKM-1		Otros autoanticuerpos	+2
>1:80	+3		
1:80	+2	HLA DRB1*03 o DRB1*04	+1
1:40	+1		
<1:40	0	Respuesta a glucocorticoides	
		Completa	+2
		Recaída después de la suspensión	+3
AMA positivo	-4		
Marcadores de hepatitis [†]		Sumatoria de puntaje pretratamiento	
Positivos	-3	HAI definitiva	>15
Negativos	+3	HAI probable	10-15
		Sumatoria de puntaje postratamiento	
Exposición a hepatotóxicos		HAI definitiva	>17
Positiva	-4	HAI probable	12-17
Negativa	+1		

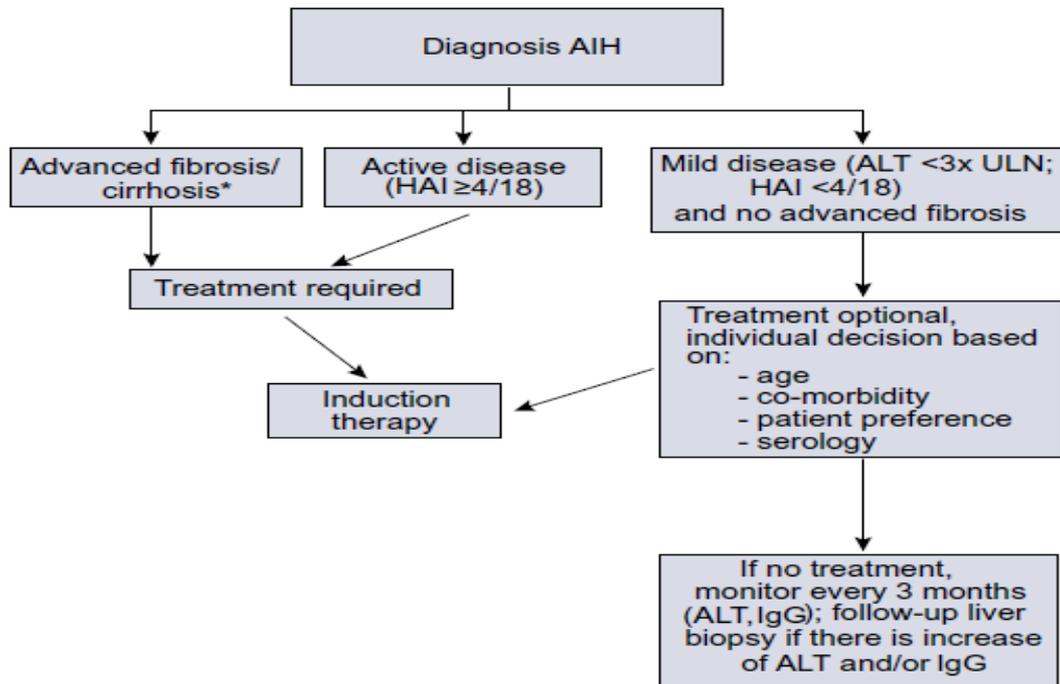
Variable	Punto de corte	Puntaje
ANA o ASMA	≥1:40	1
ANA o ASMA	≥1:80	2
Anti-LKM-1	≥1:40	2*
Anti-SLA	Positivo	2*
	> Límite superior de normalidad	1
IgG sérica	>1,10 veces el límite superior de normalidad	2
Histología hepática (evidencia de hepatitis como condición necesaria)	Compatible con hepatitis autoinmune	1
	Típica de hepatitis autoinmune	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2
≥6 puntos: hepatitis autoinmune probable		
≥7 puntos: hepatitis autoinmune definida		
*La sumatoria máxima para los puntos de los autoanticuerpos es 2		
Histología típica de hepatitis autoinmune: hepatitis de interfase, infiltrados linfocítico/plasmocitario en espacios porta con extensión al lobulillo, emperipolesis, formación de rosetas		
Histología compatible con hepatitis autoinmune: hepatitis crónica con infiltrado linfocítico sin los otros hallazgos típicos de la hepatitis autoinmune.		

ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; anti-LKM-1: anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón.

Hepatitis autoinmune

- ¿Cuándo está indicado tratar?
- ¿Cuál es la pauta recomendada?
- ¿Cuándo debe suspenderse el tratamiento?
- ¿Cuándo es necesaria la realización de una biopsia hepática?
- ¿Qué hacer en caso de falta de respuesta, respuesta subóptima o intolerancia?
- ¿Hay nuevas alternativas terapéuticas?

Hepatitis autoinmune



- Mejorar calidad de vida.
- Prolongar supervivencia / tiempo libre de trasplante

Hepatitis autoinmune

Semanas	Prednisona (mg/día)	Pred + aza (mg/día) ²
1 ^a	60	30 + 50
2 ^a	40	20 + 50
3 ^a	30	15 + 50
4 ^a	20	7.5 – 10 + 50
mantenimiento	7.5 - 10	

Monodroga

Citopenia
TPMT deficiencia
Embarazo
Malignidad
Intolerancia a AZA

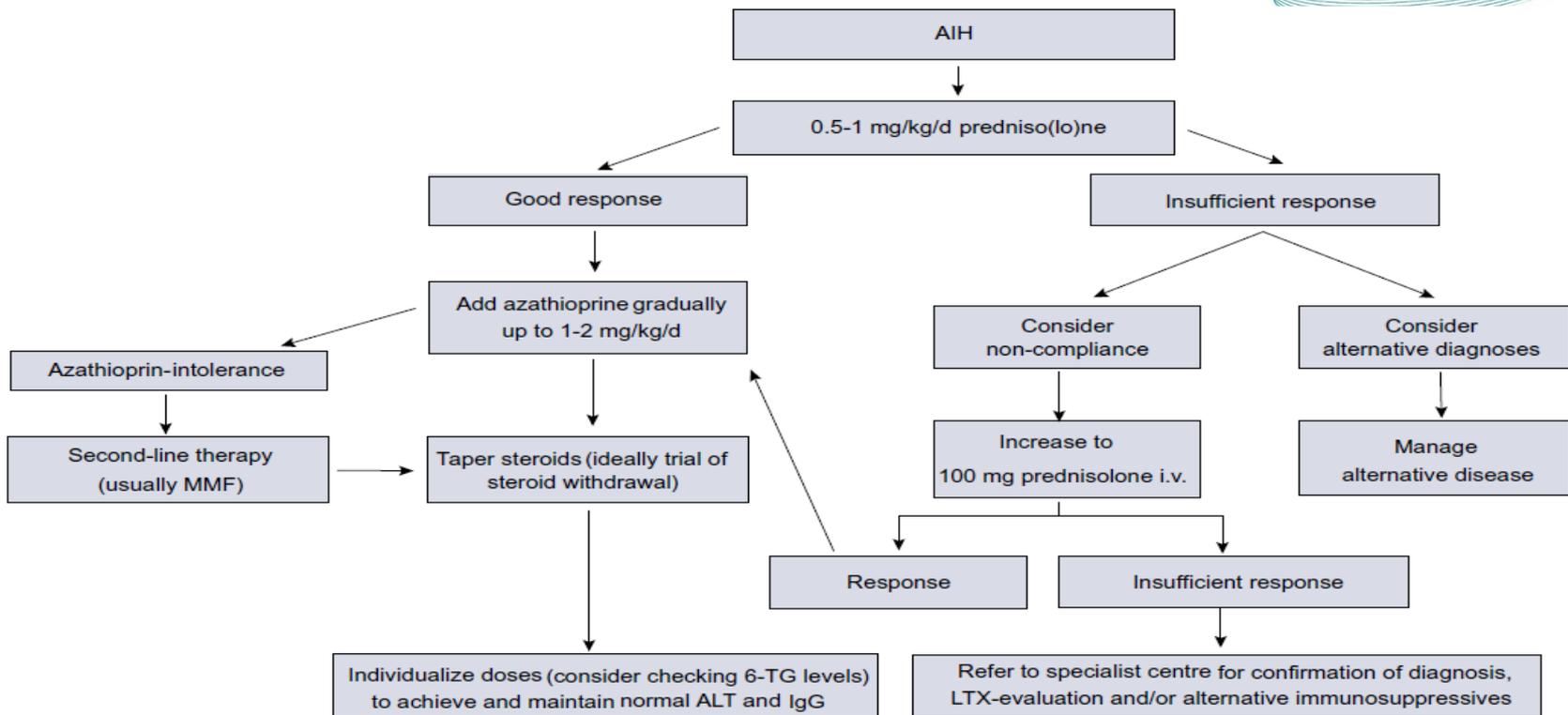
Combinado

Diabetes
Osteoporosis
HTA
Labilidad emocional

Esquema de la Mayo Clínic, Nature Clin Pract Gastro Hepatol 2007

EASL Guidelines. J of Hepatology 2015;63:97-1004; AASLD Guidelines. Hepatology 2010; 51:2193-213.

Hepatitis autoimmune



Hepatitis autoinmune

Intolerancia a Drogas

13 %

Respuesta Incompleta:

13 %

Respuesta al Tratamiento

Remisión Completa:

- Ausencia de Síntomas y TGP < x 2
- Mejoría histológica siempre posterior a la bioquímica
- Entre 12 y 36 meses del inicio del tratamiento

Fracaso Terapéutico

- Deterioro intratratamiento

9 %

65 %



Recaida
20 a 100 %

Hepatitis autoinmune

Riesgo de recaídas :

100 % si se para el trat. con ALT > N

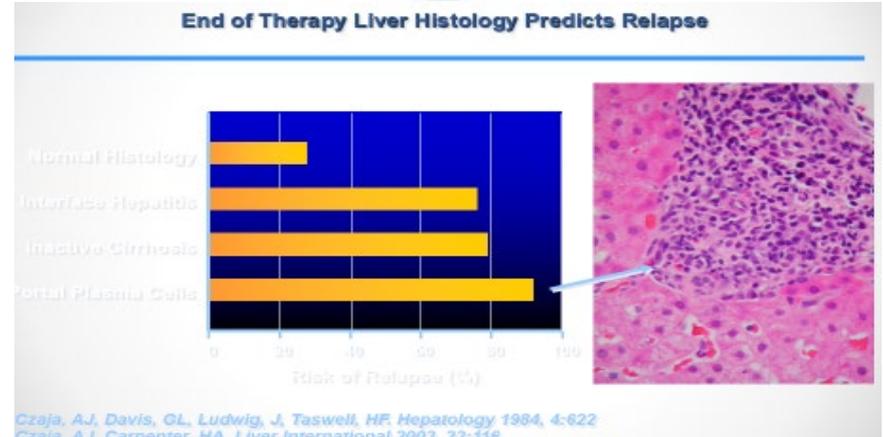
Menor si aumenta la duración del tratamiento.

Años de tratamiento	Remisión prolongada
---------------------	---------------------

4 más	67 %
-------	------

2 – 4	17 %
-------	------

1 – 2	10 %
-------	------



Los pacientes con cirrosis recidivan casi inevitablemente, por lo que no es prudente suspenderles el tratamiento

*Kanzler et al, J Hepatol, 2001; Al-Khalidi JA et al. Mayo Clin Proc 2001; Verma S et al. Am J Gastroenterol 2004
EASL Guidelines. J of Hepatology 2015;63:97-1004; AASLD Guidelines. Hepatology 2010; 51:2193-213.*

Hepatitis autoinmune

Intolerancia a Drogas

13 %

Respuesta Incompleta:

13 %

Respuesta al Tratamiento

Remisión Completa:

- Ausencia de Síntomas y TGP < x 2
- Mejoría histológica siempre posterior a la bioquímica
- Entre 12 y 36 meses del inicio del tratamiento

Fracaso Terapéutico

- Deterioro intratratamiento

9 %

65 %



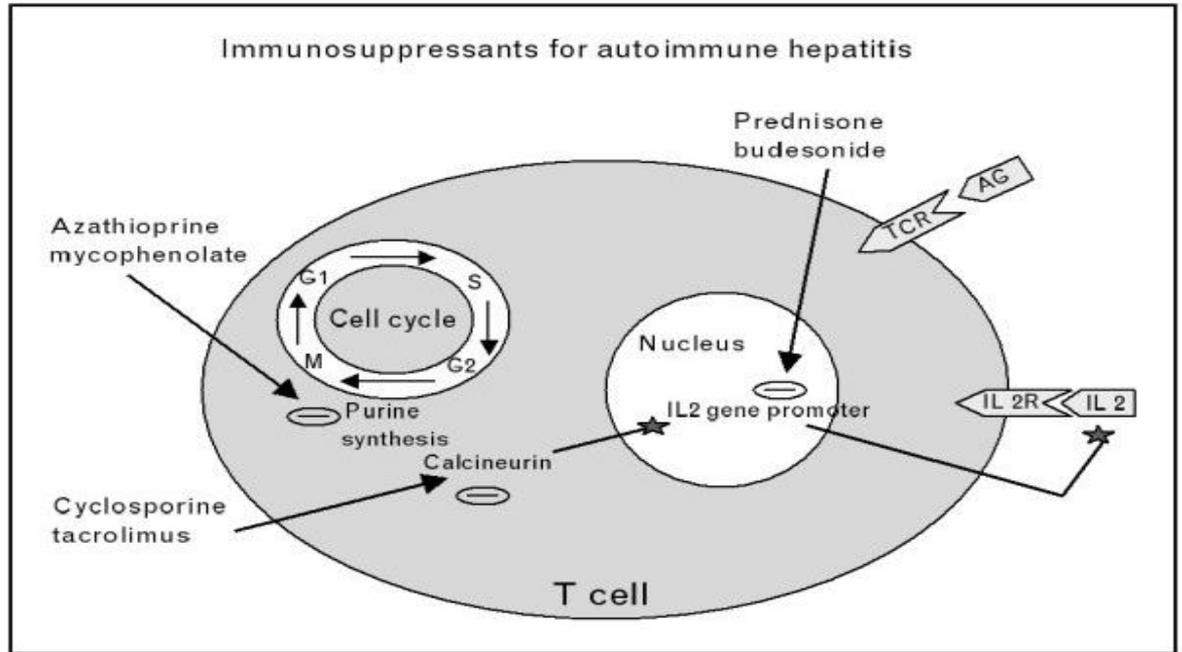
Recaida

20 a 100 %

Hepatitis autoimmune

- Budesonida
- Micofenolato
- Tacrolimus
- Ciclosporina

Medscape



Fármaco	Tratamiento inicial	Tratamiento de mantenimiento	Comentarios
Prednisona	Monoterapia en adultos (20 – 60 mg/kg pc/día) y niños (1 – 2 mg/kg pc/día); Terapia combinada con azatioprina o mercaptopurina en adultos (15 – 30 mg/kg pc/día) y niños (1 – 2 mg/kg pc/día)	Monoterapia en adultos (5 – 15 mg/kg pc/día) y niños (1 mg/kg pc/día); Terapia combinada con azatioprina o mercaptopurina en adultos (5 – 10 mg/kg pc/día) y niños (0,5 – 1,0 mg/kg pc/día)	Relativamente contraindicado en pacientes con osteoporosis, diabetes mellitus, glaucoma, cataratas, hipertensión arterial, depresión mayor y necrosis avascular femoral; las dosis reducidas pueden funcionar; En estos pacientes el uso de budesonida es una buena opción
Azatioprina	Combinación con prednisona o budesónida en adultos (50 – 100 mg/kg pc/día) y niños (1,5 – 2,0 mg/kg pc/día)	Monoterapia en adultos (50 – 200 mg/kg pc/día); y niños (1,5 – 2,0 mg/kg pc/día); Terapia combinada en adultos (50 – 150 mg/kg pc/día) y niños (1,5 – 2,0 mg/kg pc/día)	Contraindicado en pacientes con deficiencia de tiopurina metiltransferasa homocigota; relativamente contraindicado en pacientes con deficiencia de tiopurina metiltransferasa homocigota, cáncer o citopenia y pacientes embarazadas
Budesónida	En adultos a dosis de 9mg/día en combinación con AZA (50 – 100 mg/kg pc/día)	Durante el mantenimiento se utiliza a dosis mínima de 6 mg/día los primeros 12 meses y después a la dosis mínima necesaria	Contraindicado en pacientes cirróticos. Dada la reducida tasa de efectos adversos atribuibles a corticoides es una buena alternativa en pacientes de riesgo

EASL Guidelines. J of Hepatology 2015;63:97-1004; AASLD Guidelines. Hepatology 2020:72(671-722);

Fármaco	Tratamiento inicial	Tratamiento de mantenimiento	Comentarios
6-Mercaptopurina	Puede sustituirse por azatioprina en la terapia combinada en adultos (25 – 100 mg/kg pc/día) y niños (0,75 – 1,0 mg/kg pc/día)	Monoterapia en adultos (25 – 100 mg/kg pc/día) y niños (0,75 – 1,0 mg/kg pc/día); Terapia combinada en adultos (25 – 100 mg/kg pc/día) y niños (0,5 – 1,0 mg/kg pc/día)	Contraindicado en pacientes con deficiencia de TPMT homocigota; relativamente contraindicado en pacientes con deficiencia heterocigota, cáncer o citopenia y pacientes embarazadas.
Ciclosporina	A veces se utiliza como monoterapia en niños; algunas veces se utiliza como fármaco alternativo en adultos con una enfermedad resistente al tratamiento.	A veces se utiliza como fármaco alternativo en adultos con enfermedad resistente al tratamiento.	Una vez que se logra la remisión en niños, tratamiento de mantenimiento con prednisona y azatioprina; el papel del tacrolimus en lugar de la ciclosporina no se ha establecido.



Fármaco	Tratamiento inicial	Tratamiento de mantenimiento	Comentarios
Micofenolato mofetilo	Pacientes con enfermedad resistente al tratamiento o en pacientes con reacciones adversas a los fármacos o intolerancia a la azatioprina, a la mercaptopurina o a ambas.	A veces se utiliza en pacientes con enfermedad resistente al tratamiento o en pacientes con reacciones adversas a los fármacos o intolerancia a la azatioprina, a la mercaptopurina o a ambas.	El papel del micofenolato mofetil, el metotrexato y la ciclofosfamida ha sido estudiado en series de casos clínicos.
Ácido ursodesoxicólico	A veces se utiliza en combinación con prednisona, azatioprina o ambas.	A veces se utiliza en combinación con prednisona, azatioprina o ambas.	El papel del ácido ursodesoxicólico no se ha establecido.

Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases

Cara L. Mack,¹ David Adams,² David N. Assis,³ Nanda Kerkar,⁴ Michael P. Manns,⁵ Marilyn J. Mayo,⁶ John M. Vierling,⁷ Mouaz Alsawas,⁸ Mohammad H. Murad,⁹ and Albert J. Czaja¹⁰

WHAT'S NEW SINCE 2010 GUIDELINES?

- Histological features of NAFLD are present in 17%–30% of adult patients with AIH, and concurrent NAFLD may influence response to therapy.
- Diagnostic scoring systems should be used only to support clinical judgment in challenging cases of AIH and to define AIH cohorts for clinical studies.
- Immune checkpoint inhibitors have been associated with immune-mediated liver injury and are frequently steroid-responsive, but the liver injury lacks autoantibodies and typical histological features of AIH.
- Elastography may be used to assess the stages of hepatic fibrosis noninvasively.
- Testing for TPMT activity prior to AZA treatment is encouraged in all patients.
- Budesonide and AZA or predniso(lo)ne and AZA are recommended as first-line AIH treatments in children and adults who do not have cirrhosis, acute severe hepatitis, or ALF.
- AZA can be continued throughout pregnancy, whereas the use of MMF is contraindicated in pregnancy.
- Liver tissue examination prior to drug withdrawal in individuals with ≥ 2 years of biochemical remission is preferred but not mandatory in adults and required in children.
- MMF or TAC can be used as second-line treatment in children and adults with AIH who have failed to respond to first-line therapy.
- Patients with acute severe AIH should receive predniso(lo)ne followed by LT if no improvement within 2 weeks, whereas patients with AIH and ALF should be evaluated directly for LT.
- Glucocorticoids can be discontinued after LT and patients monitored for recurrence of AIH.

Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases

Cara L. Mack,¹ David Adams,² David N. Assis,³ Nanda Kerkar,⁴ Michael P. Manns,⁵ Marilyn J. Mayo,⁶ John M. Vierling,⁷ Mouaz Alsawas,⁸ Mohammad H. Murad,⁹ and Albert J. Czaja¹⁰

- Patients with AIH who are HBsAg-negative/anti-HBc-positive during the diagnostic phase of their evaluation should undergo periodic serological testing (HBsAg, HBV DNA) during conventional therapy with prednisone or prednisolone in ~~conjunction with AZA to detect HBV reactivation~~ and the need for on-demand antiviral therapy.
- Patients with serological evidence of previous HBV infection who are treated with high-dose glucocorticoids or other immune modulators, especially B cell-depleting agents, are at moderate risk for HBV reactivation and should be considered for preemptive antiviral therapy.

- Bone mineral densitometry should be performed at baseline in all adult patients with AIH who have risk factors for osteoporosis, and it should be repeated every 2-3 years of continuous glucocorticoid treatment.
- Serum levels of 25-hydroxyvitamin D should be determined at diagnosis and annually thereafter.
- Supplementation with elemental calcium (1,000-1,200 mg daily) and vitamin D (at least 400-800 IU daily) should be provided while on glucocorticoid therapy and supplemented as clinically indicated in patients with vitamin D insufficiency.
- Bisphosphonate therapy is indicated for patients with AIH and documented osteoporosis.
- Assessment for all features of metabolic syndrome should be performed prior to and during therapy, and its presence may require individualized treatment adjustments and lifestyle modifications.

CBP. Eliminando el estigma de cirrosis

Position Paper

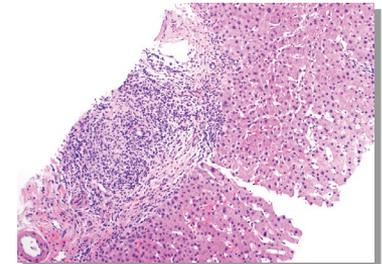
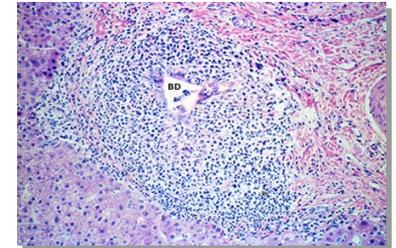


EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'☆☆

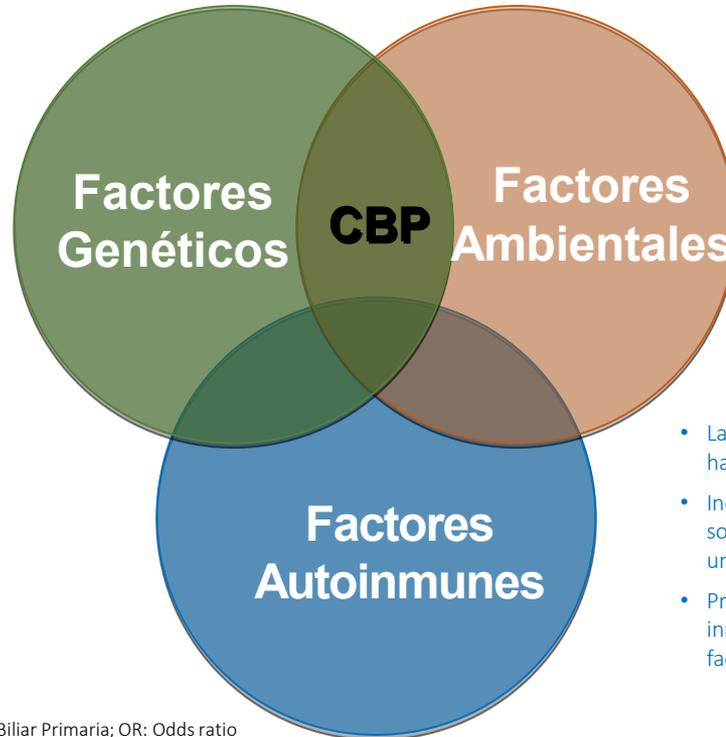
Ulrich Beuers^{1,*}, M. Eric Gershwin², Robert G. Gish³, Pietro Invernizzi⁴, David E.J. Jones⁵,
Keith Lindor⁶, Xiong Ma⁷, Ian R. Mackay⁸, Albert Parés⁹, Atsushi Tanaka¹⁰,
John M. Vierling¹¹, Raoul Poupon¹²

- El diagnóstico temprano, la historia natural y la mejoría en evolución con el tratamiento hace que el término "cirrosis" no sea preciso en muchos pacientes con CBP.
- El término "Colangitis" describe adecuadamente el denso infiltrado inflamatorio que rodea los pequeños ductos interlobulares dañados.
- Cambiar el nombre a colangitis biliar primaria corrige la inexactitud y mantiene el acrónimo (CBP).
- La modificación puede reducir o eliminar el estigma de cirrosis, muchas veces asociado al abuso de alcohol y a mal pronóstico.



CBP. Una enfermedad multifactorial

- **Predisposición familiar**
OR: 2,26-10,7
- Alta concordancia en **gemelos monocigotos**
 - 63% concordancia
- Se han implicado defectos en **cromosomas sexuales** y pérdida de control epigenético
- Se ha confirmado la **asociación con HLA** (DR, DQ):
 - Inmunidad innata:
C4*Q0,
C4B*2,NRAMP1/SLC11
A1 MBL, VDR
 - Inmunidad adquirida:
CTLA4, IL beta, TNF
alfa, IL12A, IL12RB2



- Sugerido por:
 - Diferencias en prevalencia geográfica con agrupación local
 - Estacionalidad en el diagnóstico
- Asociación consistente con tabaquismo (OR 1,57-2,4) e historia de infecciones de tracto urinario (OR: 1,19-2,06)

- La mayoría de agentes inmunosupresores no han demostrado eficacia
- Indica que la CBP no es una simple sobreactivación del sistema inmune contra un autoantígeno
- Probablemente exista un disbalance en la inmunotolerancia influido por múltiples factores

HLA: Antígeno leucocitario humano; CBP: Colangitis Biliar Primaria; OR: Odds ratio

CBP. Epidemiología



Países del Norte
40.2/100,000¹¹

Países del Sur
1.91/100,000¹¹

- Las diferencias en incidencia/prevalencia pueden deberse a criterios diagnósticos variables, acceso, método empleado y calidad del sistema sanitario.
- La prevalencia hombres/mujeres es de 2.2-4.2/1.
- Individuos en la 4ª-5ª década de la vida

- Estudio Delphi, semi-estructurado
- 28 expertos de 13 CCAA
- Incidencia y Prevalencia según los datos aportados, extrapolados a las CCAA y finalmente a nivel nacional según los datos poblacionales del Instituto Nacional de Estadística

Prevalencia España de CBP /100,000 habitantes¹²

Comunidad Autónoma	Pacientes con CBP	Prevalencia/100000 hab	Pacientes nuevos	Incidencia/100000 hab
Andalucía	1857	27,46	206	3,05
Aragón	146	13,33	36	3,33
Asturias	107	11,79	8	0,88
Cantabria	154	31,43	14	2,86
Castilla La Mancha	334	20,00	58	3,50
Castilla y Leon	359	17,14	36	1,71
Cataluña	2285	37,99	207	3,44
Valencia	949	23,48	62	1,53
Extremadura	275	30,55	5	0,51
Galicia	364	15,63	62	2,68
Islas baleares	113	12,12	11	1,21
Islas Canarias	300	16,96	68	3,86
Madrid	1217	23,26	151	2,89

CBP: Colangitis biliar primaria; CCAA: comunidades autónomas

Image modified from www.freeworldmap.com

1. Kim WR, et al. *Gastroenterology*. 2000;119:1631-1636; 2. Witt-Sullivan H, et al. *Hepatology*. 1990;12(1):98-105; 3. Metcalf JV, et al. *Int J Epidemiol*. 1997;26(4):830-836; 4. Rautiainen H, et al. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(11):1347-53; 5. Danielsson A, et al. *Hepatology*. 1990;11(3):458-464; 6. Incidence and Prevalence Database: CBP. *Seminars in Liver Disease*. V.34; 8/14; p318; 7. Liu H, et al. *BMC Gastroenterology*. 2010;10:100; 8. Watson RG, et al. *GUT*. 1995;36(6):927-930; 9. Baldursdottir TR, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:824-30; 10. Delgado J, et al. *Isr Med Assoc J*. 2005; 7:717-721; 11. Podda et al. *J of Autoimmunity*. 2013. 46:81-87; 12. Parés A et al. *AAEPH* 2017 CPO021

CBP. Nuevas guías de manejo

Clinical Practice Guidelines



EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[☆]

European Association for the Study of the Liver*

Guidelines

The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines

HEPATOLOGY



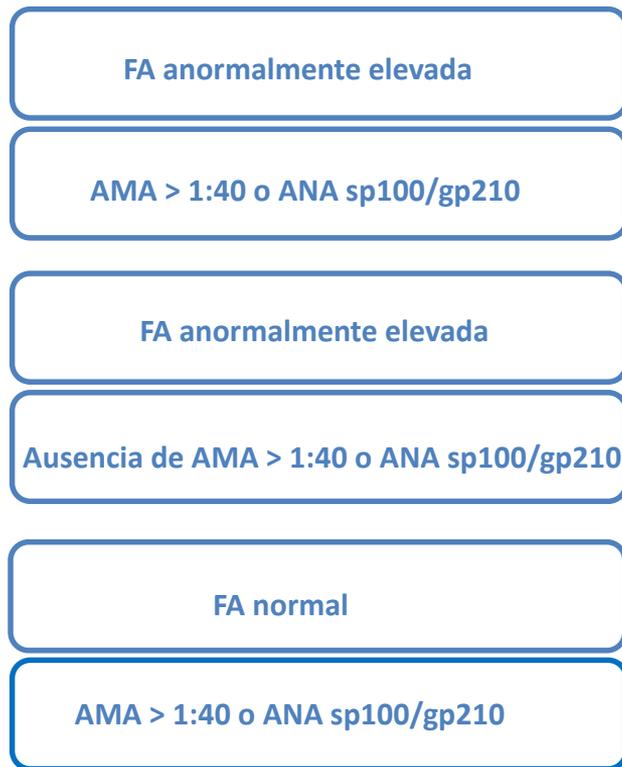
PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 0, NO. 0, 2018

Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases

Keith D. Lindor,¹ Christopher L. Bowlus,² James Boyer,³ Cynthia Levy,⁴ and Marlyn Mayo⁵

1. Lindor KD et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018 Aug 2; 2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172; 3. Hirschfield GM et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut. 2018 Sep;67(9):1568-1594.

CBP. Diagnóstico



Diagnóstico
de CBP

Biopsiar para
diagnosticar y
descartar comorbilidades

Seguimiento para ver si
aumenta la FA y sólo ahí
diagnosticar

7. EASL recommends that in adult patients with cholestasis and no likelihood of systemic disease, a diagnosis of PBC can be made based on elevated ALP and the presence of AMA at a titre >1:40 (III, 1).
8. EASL recommends that in the correct context, a diagnosis of AMA negative PBC can be made in patients with cholestasis and specific ANA immunofluorescence (nuclear dots or perinuclear rims) or ELISA results (sp100, gp210) (III, 1).
9. EASL recommends against liver biopsy for the diagnosis of PBC, unless PBC-specific antibodies are absent, co-existent AIH or NASH is suspected, or other (usually systemic) co-morbidities are present (III, 1).
10. AMA reactivity alone is not sufficient to diagnose PBC. EASL recommends following-up patients with normal serum liver tests who are AMA positive with annual biochemical reassessment for the presence of liver disease (III, 1).

Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases

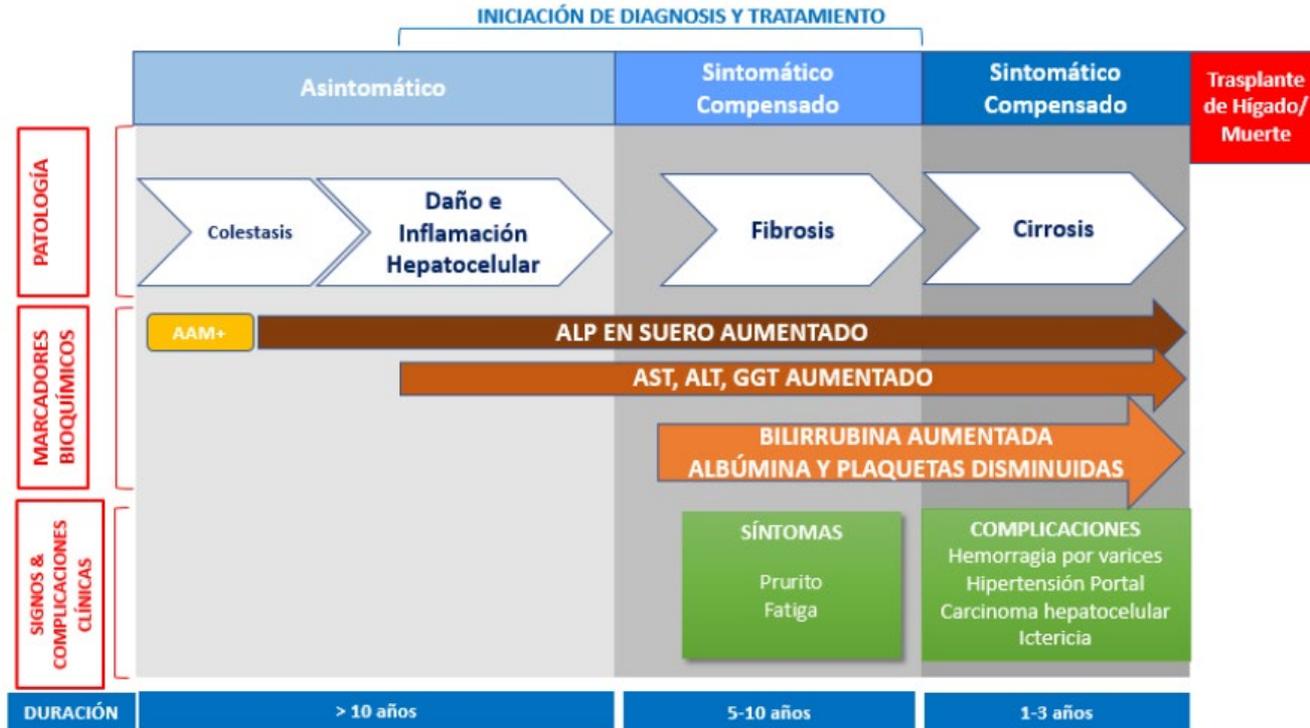
Keith D. Lindor,¹ Christopher L. Bowlus,² James Boyer,³ Cynthia Levy,⁴ and Marilyn Mayo⁵

Guidance Statements: Diagnosis

1. The diagnosis of PBC can be established when two of the following three criteria are met:

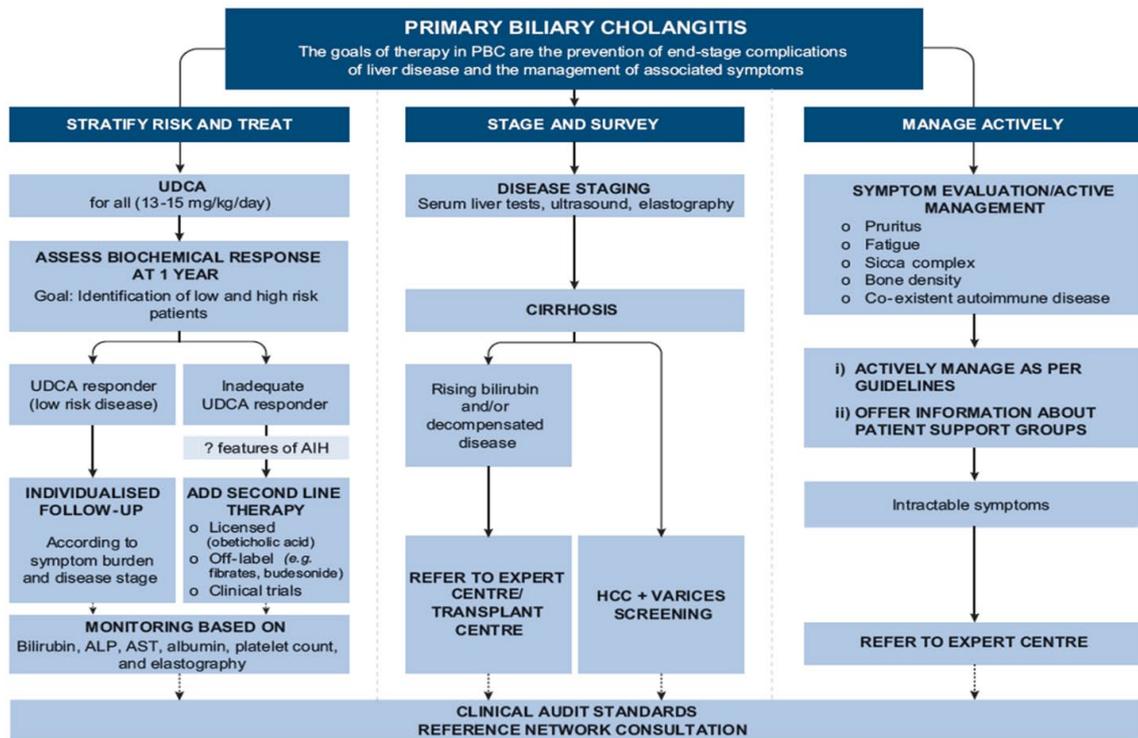
- Biochemical evidence of cholestasis based on ALP elevation.
- Presence of AMA, or other PBC-specific auto-antibodies, including sp100 or gp210, if AMA is negative.
- Histologic evidence of nonsuppurative destructive cholangitis and destruction of interlobular bile ducts.

Historia natural de la CBP



CBP: Colangitis Biliar Primaria; AAM: anticuerpos antimitocondriales; ALP: Fosfatasa Alcalina; AST Aspartato Aminotransferasa; ALT: Alanino Aminotransferasa; GGT: Gamma-glutamil transpeptidasa

Estratificación del riesgo en la CBP



Clinical Practice Guidelines



EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*

European Association for the Study of the Liver*

- EASL recommends evaluating all patients for their risk of developing progressive PBC (III, 1).
- EASL recommends recognition that patients at greatest risk of complications from PBC are those with inadequate biochemical response to therapy, and cirrhosis (II-2, 1).
- EASL recommends actively recognising that the strongest risk factors for inadequate biochemical response to therapy are early age at diagnosis (e.g. <45), and advanced stage at presentation (III, 1).

Estratificación del riesgo en la CBP

Todos los pacientes deberían ser evaluados en cuanto al riesgo de desarrollar complicaciones de enfermedad hepática avanzada y la necesidad potencial de tratamientos adicionales

Marcadores para la estratificación del riesgo en CBP: parámetros estáticos o dinámicos*

Los parámetros estáticos pueden usarse en cualquier momento durante el tratamiento y pueden consistir en:

Demográficos	Síntomas
Bioquímica estándar	Perfil serológico
Marcadores séricos de fibrosis	Medida de la elastometría
Hallazgos histológicos	Medida directa de la presión portal

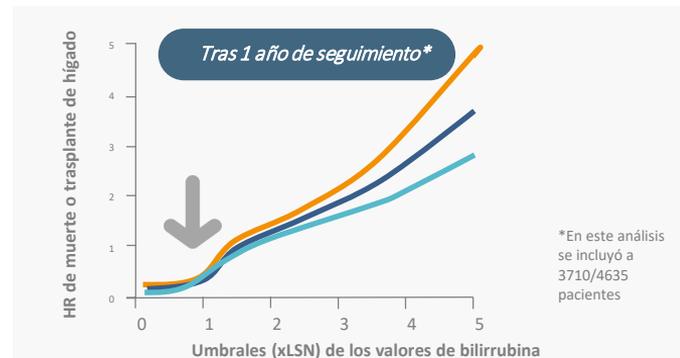
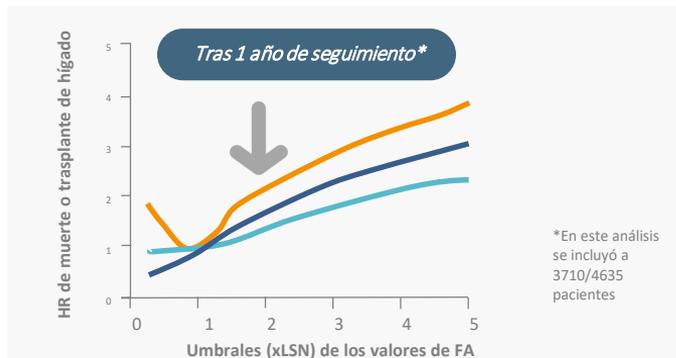
Estratificación del riesgo en la CBP

16. EASL recommends that elevated serum bilirubin and ALP can be used as surrogate markers of outcome for patients with PBC, and routine biochemistry and haematology indices should underpin the clinical approaches to stratify individual risk of disease progression (II-2, 1).
17. EASL recommends recognising that the transplant-free survival for early-stage patients with ALP $<1.5 \times$ ULN and a normal bilirubin after one year of therapy with UDCA, is not significantly different to a control healthy population (II-2, 1).
18. EASL recommends using elastography and risk scores (such as the GLOBE and UK-PBC score) for patients with PBC, to help better define the individual risk of development of complications of advanced liver disease in the future (III, 1).

Table 5. Assessing response to UDCA therapy in PBC.

Qualitative binary definitions	Time (months)	Treatment failure
Rochester [101]	6	ALP $\geq 2 \times$ ULN or Mayo score ≥ 4.5
Barcelona [62]	12	Decrease in ALP $\leq 40\%$ and ALP $\geq 1 \times$ ULN
Paris-I [63]	12	ALP $\geq 3 \times$ ULN or AST $\geq 2 \times$ ULN or bilirubin >1 mg/dl
Rotterdam [102]	12	Bilirubin $\geq 1 \times$ ULN and/or albumin $<1 \times$ ULN
Toronto [98]	24	ALP $>1.67 \times$ ULN
Paris-II [104]	12	ALP $\geq 1.5 \times$ ULN or AST $\geq 1.5 \times$ ULN or bilirubin >1 mg/dl
Ehime [103]	6	Decrease in GGT $\leq 70\%$ and GGT $\geq 1 \times$ ULN
Continuous scoring systems	Time (months)	Scoring parameters
UK-PBC [107]	12	Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo. Albumin and platelet count at baseline
GLOBE [106]	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 mo. Age at baseline

Cuanto más bajos son los niveles de FA y BILL total, mayor es la supervivencia libre de trasplante



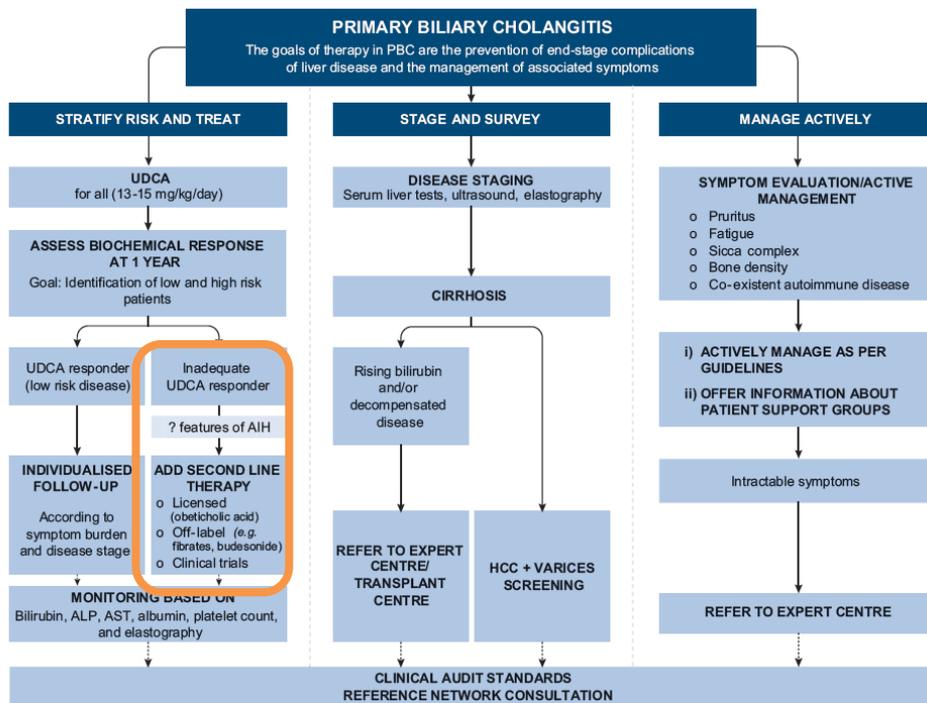
FA: Fosfatasa alcalina; HR: Hazard Ratio; LSN: Límite Superior de la Normalidad; AUDC: ácido ursodesoxicólico

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172; 2. Lammers WJ, et al. Gastroenterology. 2014;147(6):1338-1349.e5

Estratificación del riesgo en la CBP

- Las guías clínicas actuales recomiendan evaluar la respuesta bioquímica al tratamiento con AUCD al año de su inicio. Para ello, existen diferentes criterios de evaluación de respuesta.
- En los últimos años, se han desarrollado índices predictivos de respuesta basados en cohortes multicéntricas internacionales como el UK-PBC y el GLOBE score. Ambos han sido validados en cohortes externas, con excelentes áreas bajo la curva (AUROC: 0.924 Y 0.901 respectivamente).
- Sería deseable en un futuro identificar herramientas que nos permitieran estratificar a los pacientes según su riesgo de progresión, antes incluso del inicio del tratamiento con AUCD.
- El valor predictivo de otros marcadores como los niveles de IgM, o la positividad de anticuerpos ANA específicos (anti-gp210, anti sp100), se han relacionado con formas de CBP de evolución más agresiva y peor pronóstico.

Tratamiento de la CBP



Clinical Practice Guidelines



EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[☆]

European Association for the Study of the Liver*

20. In a phase III study, evidence of biochemical efficacy of oral OCA has been demonstrated in patients with ALP $>1.67 \times$ ULN and/or bilirubin elevated $<2 \times$ ULN. Oral OCA has been conditionally approved for patients with PBC in combination with UDCA for those with an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in those intolerant to UDCA. EASL suggests considering its use in such patients (initial dose 5 mg; dose titration to 10 mg according to tolerability at six months) (I, 2).

Manejo del prurito en la CBP

Opciones terapéuticas para combatir el prurito

Colestiramina

- Los secuestradores de ácidos biliares se usan mucho como tratamiento de primera línea, pero la evidencia clínica resulta limitada
- La tolerabilidad resulta a veces problemática por los efectos secundarios de flatulencia y estreñimiento
- Se debe administrar de 2 a 4 horas antes o después de otros medicamentos (AUDC o AOC) para no interferir con la absorción intestinal

Colesevelam

- Nuevo secuestrador de ácidos biliares con mejor tolerabilidad
- En un reciente estudio controlado con placebo no se apreció efectividad

Rifampicina

- Preparado de segunda línea (agonista de los receptores de pregnano X)
- Efectividad frente al prurito colestásico confirmada en metaanálisis
- Riesgo de hepatotoxicidad y hemólisis: vigilancia periódica mediante análisis de sangre
- Modifica el metabolismo de la vitamina K y puede elevar el INR

Naltrexona y nalmefeno

- Preparados de tercera línea (antagonistas orales de los opiáceos)
- La naltrexona se debe iniciar en dosis bajas
- La tolerabilidad a largo plazo puede resultar problemática para los pacientes con reacciones parecidas a la abstinencia de opiáceos o con un umbral reducido de dolor

Sertralina y gabapentina

- Los ISRS y la gabapentina se administran, de ordinario, de forma empírica a pacientes que no responden a otros preparados
- Efectos secundarios de los ISRS: sequedad de boca

Antihistamínicos

- Pueden surtir un efecto antipruriginoso inespecífico en virtud de sus propiedades sedantes
- No se recomiendan como tratamiento específico

Otros

- La terapia física (es decir, drenaje nasobiliar, sistema recirculante de adsorción molecular, fototerapia UV) es totalmente empírica y requiere más estudio

Trasplante de hígado

- Eficacia extraordinaria para la reducción rápida del «prurito persistente e intratable»

Colangitis Esclerosante Primaria (CEP)

Guideline

Thieme

Role
Soci
Asso



British
guide
prima

Michael
George
Jessica K

Martine Walmsley,¹¹ Stephen P Pereira^{1,12}

- ☀ Enfermedad hepática crónica que se caracteriza por inflamación y fibrosis que afecta tanto a conductos biliares intrahepáticos como extrahepáticos. Esta enfermedad conlleva una estenosis multifocal de los conductos biliares, incluyendo la formación de estenosis multifocal.
- ☀ Es un trastorno progresivo que ocasionalmente evoluciona a cirrosis y fallo hepático.

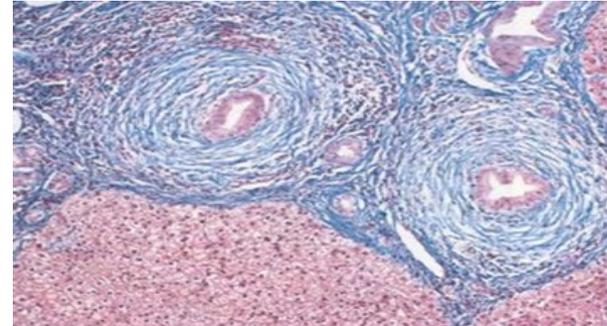
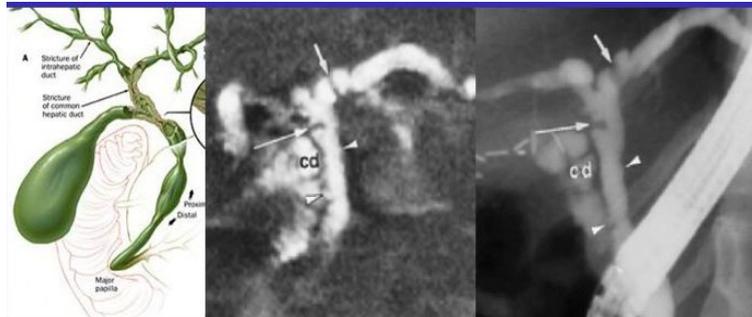
hypertension, fat-soluble vitamin deficiency, metabolic bone diseases, and development of cancers of the bile duct or colon can occur.

Am J Gastroenterol 2015; 110:646–659; doi:10.1038/ajg.2015.112; published online 14 April 2015

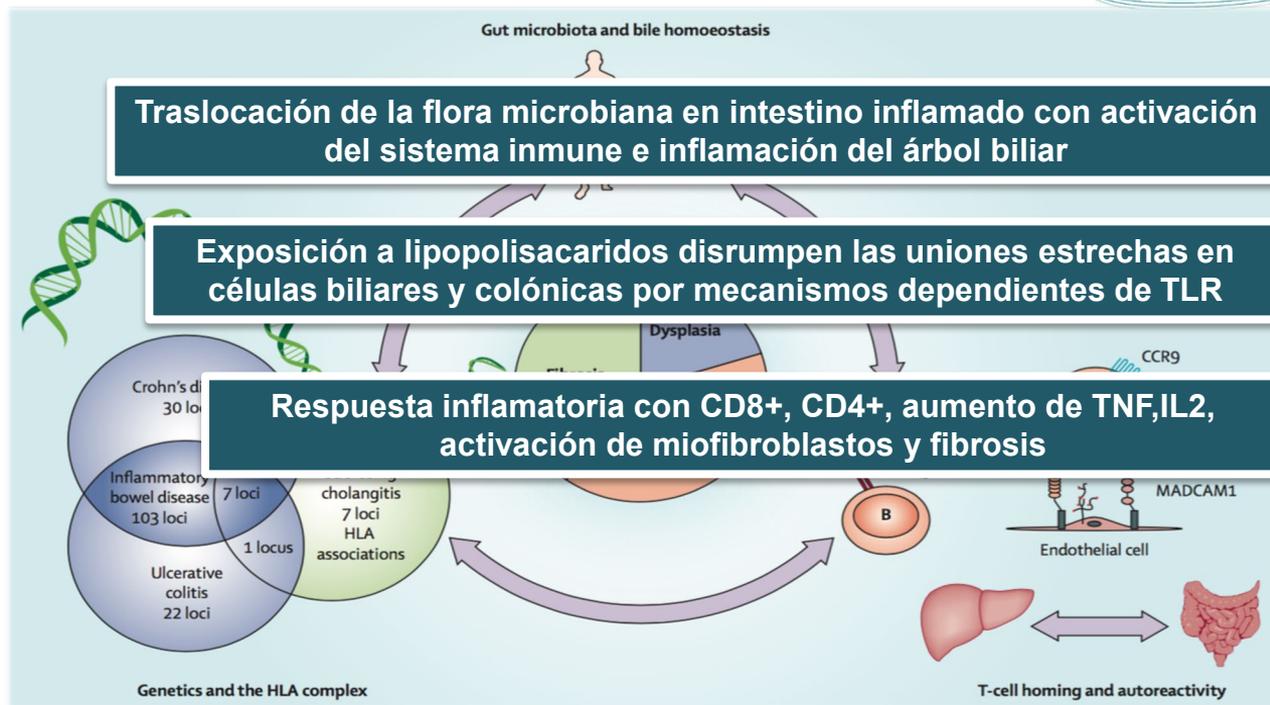
CEP. EPIDEMIOLOGÍA

Inflamación y fibrosis de los conductos biliares intra y/o extrahepáticos de curso progresivo.

- **Incidencia:** 0,68 /100.00 personas-año
- **Prevalencia:** 5,58 /100.000 (1998-2014)
- **Supervivencia media libre de trasplante:** 10-12 años al diagnóstico
- **Tasa de mortalidad:** x3/100.000 personas-año



CEP. FISIOPATOGENIA



ACG guideline. Am J. Gastroenterol 2015; 110: 646-59. published online 14 April 2015.

Eaton, et al. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in diagnosis and management. Gastroenterology 2013.

CEP. DIAGNÓSTICO

Inflamación y fibrosis de los conductos biliares intra y/o extrahepáticos de curso progresivo.

- Perfil clínico y bioquímico colestásico
- Imágenes colangiográficas características de arr
- Fibrosis concentrica periductal/ductopenia

COLANGIORM:

No invasivo. Menor coste. Sin riesgo de pancreatitis.
No exposición a radiación.

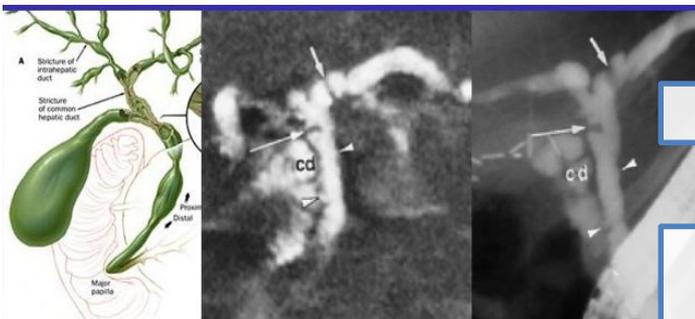
No permite muestras para citología y biopsias.

CPRE:

Método diagnóstico histológico y terapéutico.
Limitado por complicaciones

COLANGIOGRAFÍA TRASPARIETOHEPÁTICA:

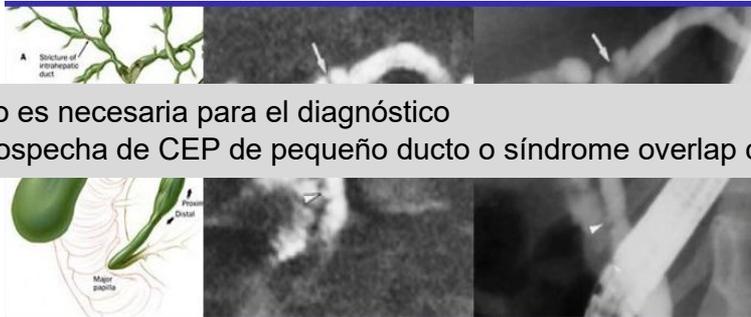
Método más invasivo. No utilizado de rutina



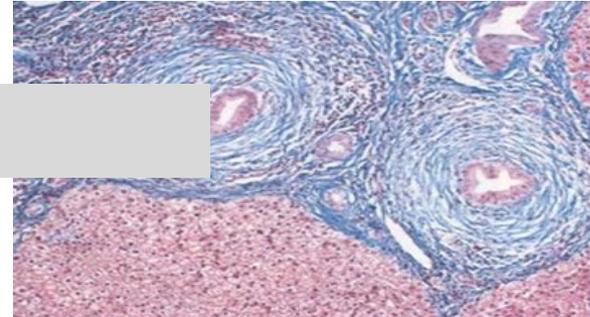
CEP. DIAGNÓSTICO

Inflamación y fibrosis de los conductos biliares intra y/o extrahepáticos de curso progresivo.

- Perfil clínico y bioquímico colestásico
- Imágenes colangiográficas características de arrosamiento de la vía biliar intra o extrahepática
- Fibrosis concentrica periductal/ductopenia



- No es necesaria para el diagnóstico
- Sospecha de CEP de pequeño ducto o síndrome overlap con HAI.



CEP. DIAGNÓSTICO

CME

ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis

Keith D. Lindor, MD, FACP^{1,2}, Kris V. Kowdley, MD, FACP³ and M. Edwyn Harrison, MD²

Primary sclerosing cholangitis is a chronic cholestatic liver disease that can shorten life and may require liver transplantation. The cause is unknown, although it is commonly associated with colitis. There is no approved or proven therapy, although ursodeoxycholic acid is used by many on an empiric basis. Complications including portal hypertension, fat-soluble vitamin deficiency, metabolic bone diseases, and development of cancers of the bile duct or colon can occur.

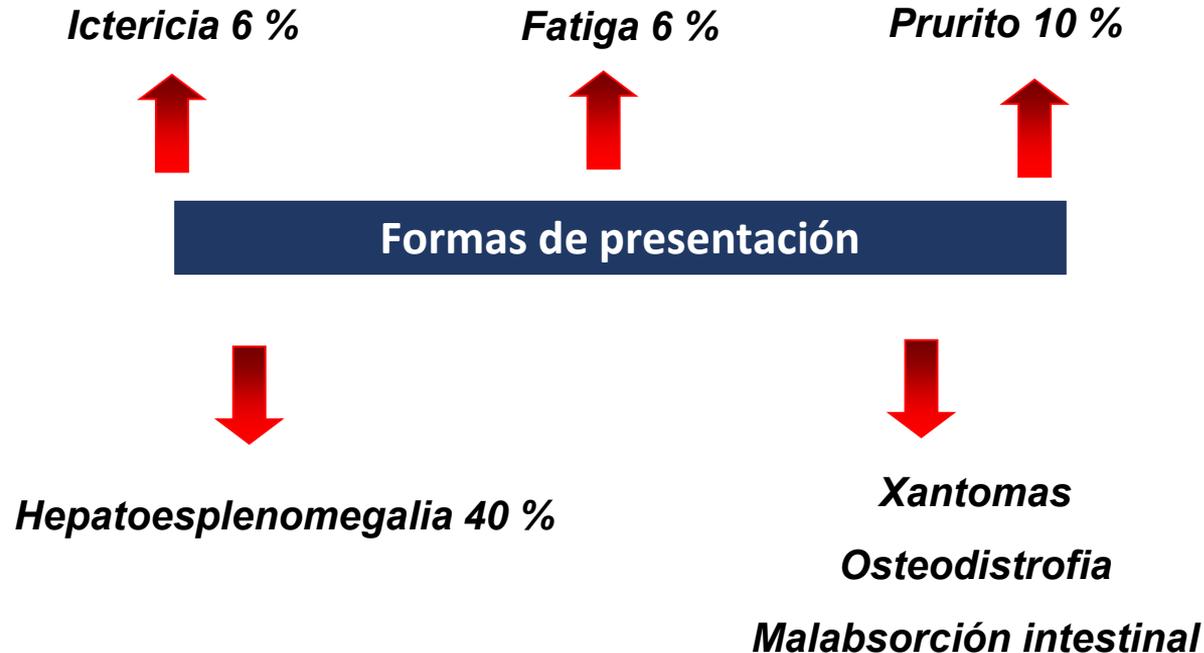
Am J Gastroenterol 2015; 110:646–659; doi:10.1038/ajg.2015.112; published online 14 April 2015

DIAGNOSIS

Recommendations

1. MRCP is preferred over endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) to establish a diagnosis of PSC. (Strong recommendation, moderate quality of evidence) (4,5,20)
2. Liver biopsy is not necessary to make a diagnosis in patients with suspected PSC based on diagnostic cholangiographic findings. (Conditional recommendation, low quality of evidence) (21)
3. Liver biopsy is recommended to make a diagnosis in patients with suspected small duct PSC or to exclude other conditions such as suspected overlap with autoimmune hepatitis. (Conditional recommendation, moderate quality of evidence) (22–24)
4. Antimitochondrial autoantibody testing can help exclude primary biliary cirrhosis. (Conditional recommendation, moderate quality of evidence) (25)
5. Patients with PSC should be tested at least once for elevated serum immunoglobulin G4 (IgG4) levels. (Conditional recommendation, moderate quality of evidence) (26–28)

CEP. DIAGNÓSTICO



CEP. TRATAMIENTO

- **No hay tratamiento específico para el manejo de la enfermedad.**
- **El manejo de la CEP persigue dos objetivos: retardar la progresión de la enfermedad y tratar las complicaciones.**

CEP. TRATAMIENTO

EMA

ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis

Keith D. Lindor, MD, FACP^{1,2}, Kris V. Kowdley, MD, FACP³ and M. Edwin Harrison, MD⁴

Primary sclerosing cholangitis is a chronic cholestatic liver disease that can shorten life and may require liver transplantation. The cause is unknown, although it is commonly associated with colitis. There is no approved or proven therapy, although ursodeoxycholic acid is used by many on an empiric basis. Complications including portal hypertension, fat-soluble vitamin deficiency, metabolic bone diseases, and development of cancers of the bile duct colon can occur.

Am J Gastroenterol 2015; 110:646–659; doi:10.1038/ajg.2015.112; published online 14 April 2015

MEDICAL TREATMENT

At this time, there is no established medical treatment for patients with PSC.

Recommendation

1. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in doses >28 mg/kg/day should not be used for the management of patients with PSC. (Strong recommendation and high quality of evidence) (42)

Tratamiento recomendado:

- AUDC a dosis ≈ 20 mg/kg/vo/ día**.
- Vancomicina oral sobre todo en población pediátrica ***

LIVER TRANSPLANTATION

Recommendations

1. Liver transplantation, when possible, is recommended over medical therapy or surgical drainage in PSC patients with decompensated cirrhosis, to prolong survival. (Strong recommendation, moderate quality of evidence) (94–96)
2. Patients should be referred for liver transplantation when their Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score exceeds 14. (Conditional recommendation, moderate quality of evidence) (97)

Circunstancias Clínicas específicas en pacientes con CSP que pueden ofrecer puntos adicionales al MELD:

- Episodios recurrentes de colangitis, con > 2 episodios de bacteriemia o > 1 episodio de sepsis.
- Colangiocarcinoma < 3 cm de diámetro sin evidencia de metástasis tras aceptación del comité institucional de ensayos clínicos.
- Prurito intratable.

*Eaton JE. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1638–45.

**Stanich PP. *Dig Liver Dis* 2011;43: 309–13, Al Mamari S. *J Hepatol* 2013;58,329–34, Lindstrom I. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:841–6.

*** Davies YK. *J Pediatr Gastroenterol Ntr* 2008; 47:61–7.

ACG guideline. *Am J. Gastroenterol* 2015; 110: 646–59. published online 14 April 2015.

CEP. Estenosis dominante

ENDOSCOPIC MANAGEMENT

Recommendations

1. ERCP with balloon dilatation is recommended for PSC patients with dominant stricture and pruritus, and/or cholangitis, to relieve symptoms. (Strong recommendation, low quality of evidence) (64–68)
2. PSC with a dominant stricture seen on imaging should have an ERCP with cytology, biopsies, and fluorescence *in-situ* hybridization (FISH), to exclude diagnosis of cholangiocarcinoma. (Strong recommendation, low quality of evidence) (69,70)
3. PSC patients undergoing ERCP should have antibiotic prophylaxis to prevent post-ERCP cholangitis. (Conditional recommendation, low quality of evidence) (71)
4. Routine stenting after dilation of a dominant stricture is not required, whereas short-term stenting may be required in patients with severe stricture. (Conditional recommendation, low quality of evidence) (68,72)

En la colangiografía, estenosis dominantes se define como :

- <1,5 mm en el conducto biliar común o <1.0 mm en el conducto hepático

45% debut*

51% a los 7.1 años**

Son estenosis comunes y manejables por CPRE

- **El colangiocarcinoma se debe considerar en todo paciente con estenosis dominante.**
- **El 50% de los colangiocarcinomas se diagnostican dentro de los primeros 4 meses tras el diagnóstico inicial de CSP***.**

- Bjornsson E. *Am J Gastroenterol* 2004;99 : 502-8.
- **Gotthardt D N. *Gastrointest Endosc* 2010;71: 527-34.
- *** Burak K, *Am J Gastroenterol* 2004;99 523-6 .
- ESGE/EASL Clinical Guidelines. Role of endoscopy in Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017; 66:1265–12

CEP y Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

70-80% de los pacientes con CSP tienen EII*.
0.4-7.5% de pacientes con EII desarrollan CSP*

Características Epidemiológicas de CSP en CU

Table 4 | Overall prevalence of PSC in UC patients

Author	Year	Country	Number of patients	PSC %
Aitola ⁶⁰	1994	Finland	534	2%
Broome ⁶¹	1994	Sweden	1274	2.3%
Luninett ⁶³	1980	USA	207	1%
Bernstein ⁷⁷	2001	Canada	4454	Men: 3% Women: 1%
Tobias ⁷¹	1983	South Africa	250	3.2%
Wewer ⁷²	1991	Denmark	396	0.75%

12 estudios, N° de ptes 10.169
D° Colangiografía o ColangioRM.
Prevalencia de 0,76 a 5.4%

- La prevalencia de CEP en CU es de aproximadamente el 5%
- Más común en varones (60-70%)
- Edad media al diagnóstico de 30-40 años.
- Prevalencia > en pancolitis que CU izquierda y proctitis (5.5% vs 0.5%)

Características Epidemiológicas de CSP en EC

- La prevalencia de CEP en EC es 1.2% a 3.4%
- El 95% tiene colitis y 5% solo ileitis

Prevalencia de p ANCA positivos \geq 60%

CEP y Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Impacto de la CU en el curso y actividad de la CEP

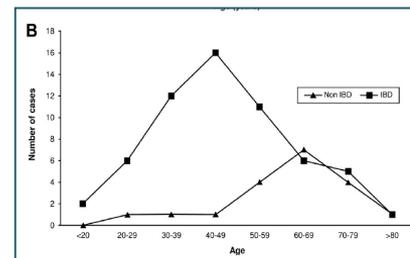
Resultados discordantes hay estudios que muestran que la CU no tiene impacto en el pronóstico a largo plazo de la CSP en relación con la gravedad de la enfermedad hepática

(*Gut* 1996;38:610-5, *Radiology* 1985: 156:43-46).

Inflammatory Bowel Disease Is Associated With Poor Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis

JING HIENG NGU,^{*,‡} RICHARD BLAIR GEARRY,^{*,‡} ANDREW JEFFREY WRIGHT,[‡] and CATHERINE ANN MALCOLM STEDMAN^{*,‡}

^{*}Department of Gastroenterology, Christchurch Hospital, Christchurch; and [‡]University of Otago, Christchurch, Canterbury, New Zealand



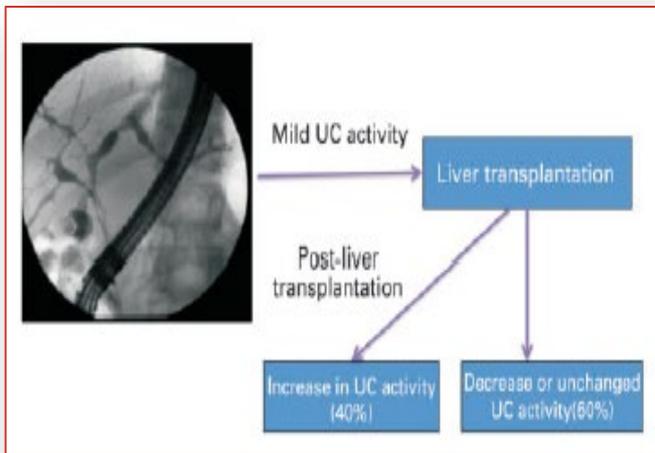
La colectomía no afecta curso de CEP.

Table 2. Outcomes of IBD-Related and Non-IBD-Related PSC Cohorts

	IBD-related PSC	Non-IBD-related PSC	P value
Serious malignant complications			
Cholangiocarcinoma	8	0	
Hepatocellular carcinoma	2	0	
Colorectal carcinoma	4	0	
Total serious malignant complications	14	0	.017
Liver transplant	7	0	
Death	19	3	
Total (death or transplant)	26	3	.03
Median follow-up (y) (range)	7 (0-27)	6 (0-16)	

CEP y Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Impacto de la CEP en el curso y actividad de la CU

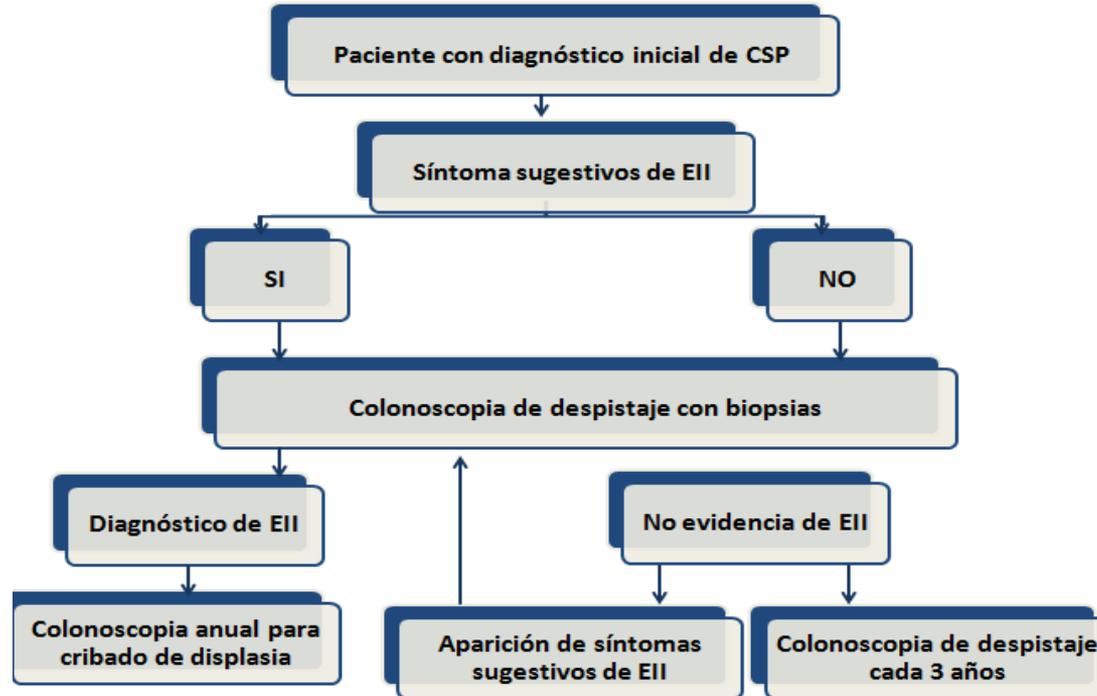


En uno de los mayores estudios publicados (una cohorte de Noruega) en 218 pacientes con PSC-CU, se comparó la actividad de la EII antes y después del la OLT *

* Jørgensen KK. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:517-23.
Navaneethan. Gastroenterology Report 2(2014): 193-200.

- Edad más joven al diagnóstico de EII y el tratamiento combinado con tacrolimus y micofenolato mofetil (MMF) > actividad de la EII después TH.
- Combinación con ciclosporina y azatioprina se asoció con una disminución de la actividad de la EII siguiente al TH.
- El riesgo de CCR en pacientes CU persiste después del TH estos pacientes requieren colonoscopia anual.
- No está claro si el riesgo de neoplasia de colon se incrementa tras TH como resultado de la utilización de medicamentos inmunosupresores.

CEP y Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)



CEP y Riesgo de tumores

- **Cáncer de colon (CCR):**

Cuatro veces más riesgo de CCR y tras el Trasplante hepático aumenta en CU hasta 9 veces más.

- **Colangiocarcinoma:**

Riesgo varios cientos de veces mayor que la población sin CSP.
A los 10 años del diagnóstico el riesgo acumulado es de un 8%.

- **Cáncer de vesícula biliar y colestiasis:**

Aumentado. Los pólipos > 8 mm realizar colecistectomía. Vigilar anualmente vesícula biliar con ecografía.

- **Mayor riesgo de hepatocarcinoma**

- **Mayor riesgo de cancer de páncreas no confirmado**

Enfermedad hepática autoinmune

Hepatitis



**Hepatitis
Autoimmune**



Colestasis



**Colangitis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria**

**Síndromes de
Superposición**

- HAI / CBP
- HAI / CEP
- CBP / CEP ?

Síndromes de solapamiento

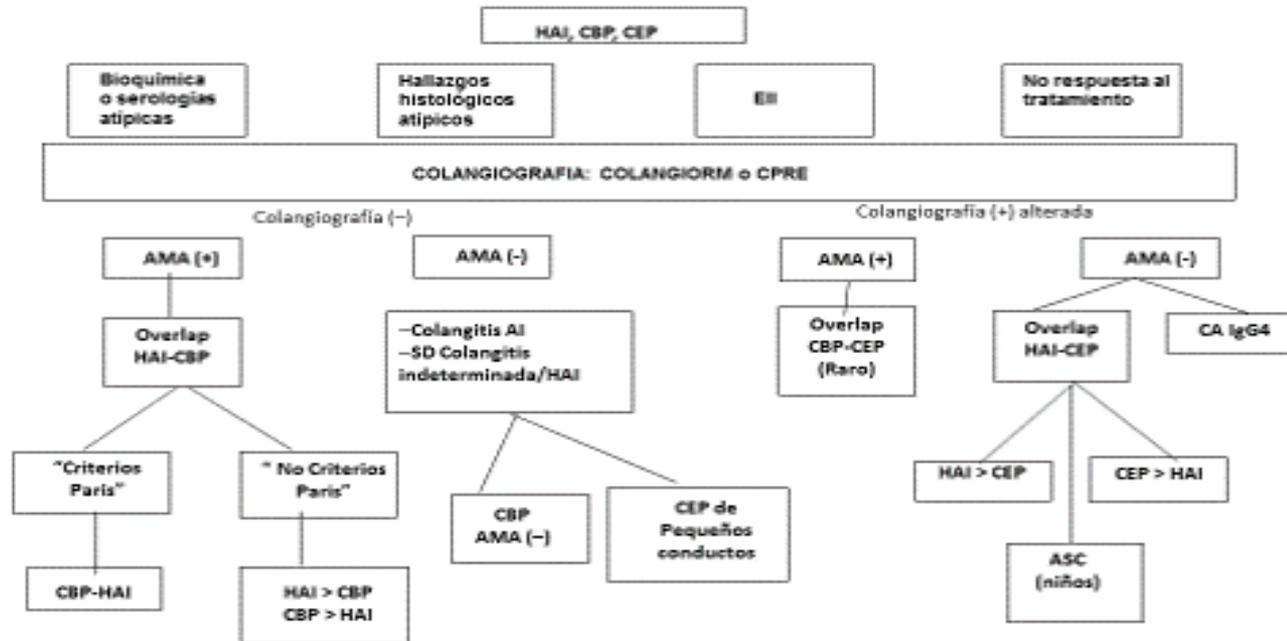
Síndrome de sobreposición	Características de laboratorio	Características serológicas	Características histológicas	Colangiografía
HAI/CBP	Criterios de París* Formas leves FA < 2 LSN	AMA positivo	Hepatitis de interfase Colangitis destructiva	Normal
HAI/CEP	AST/ALT > LSN γ-globulinas e IgG > LSN FA o GGT > LSN	AMA negativo	Hepatitis de interfase Ductopenia Edema portal o fibrosis Colangitis fibroobliterante	Estenosis/dilataciones (patrón arrosariado)
HAI/síndrome colestásico	AST/ALT > LSN γ-globulinas e IgG > LSN FA o GGT > LSN	AMA negativo	Hepatitis de interfase Colangitis destructiva o pérdida de conductos biliares	Normal

AMA: anticuerpos mitocondriales; ALT: alanina-amino-transferasa; AST: aspartato-amino-transferasa; CBP cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamiltransferasa; HAI: hepatitis autoinmune; LSN: límite superior normal.

Fuente: Coss-Adame et al.²⁴.

* Criterios de París. Hepatitis de interfase y ALT > 5 LSN, IgG > 2 LSN o bien anticuerpos antimúsculo liso y 2 de 3 características de CBP como FA > 2 LSN o GGT > 5 LSN.

Síndromes de solapamiento



Síndromes de solapamiento

Diagnostic features of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis (AIH)

Overlap syndrome	Laboratory features	Serological features	Histological features	Cholangiographic findings
AIH-PBC	Consistent with Paris criteria* (19,30) Mild forms may have AP $\leq 2 \times$ ULN (2,6)	AMA positive (2)	Interface hepatitis (30) Destructive cholangitis (florid duct lesions) (30)	Normal (6)
AIH-PSC	AST/ALT >ULN (2) γ -globulin and IgG >ULN (2) AP or GGT >ULN (2)	AMA negative (2)	Interface hepatitis (34) Ductopenia (34) Portal edema or fibrous (34) Obliterative fibrous cholangitis (rare) (34)	Bile duct strictures (2,18,20,72)
AIH-cholestatic syndrome	AST/ALT >ULN (2) γ -globulin and IgG >ULN (2) AP or GGT >ULN (2)	AMA negative (2)	Interface hepatitis (34) Destructive cholangitis or bile duct loss (11,27)	Normal (2,11,27)

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172;

Síndromes de solapamiento

Empirical treatments and outcomes of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis (AIH)

Overlap syndrome	Treatment	Outcomes
AIH-PBC (AP \leq 2-fold ULN)	Prednisone or prednisolone (52): 30 mg daily \times 1 week 20 mg daily \times 1 week 15 mg daily \times 2 weeks 10 mg daily thereafter Combined with azathioprine (52): 50 mg daily from start, or 1 mg/kg/day to 2 mg/kg/day (European preference)	Normal or near-normal tests and liver tissue 81% (2) Treatment failure 14% (2)
AIH-PBC (Paris criteria*)	Prednisone or prednisolone in combination with azathioprine as above combined with UDCA: 13 mg/kg/day to 15 mg/kg/day (19,30)	Serum AP, GGT and ALT levels improve (19,35) Limits hepatic fibrosis (35)
AIH-PSC (adults)	Prednisone or prednisolone 0.5 mg/kg/day tapered to 10 mg/day to 15 mg/day Combined with azathioprine 50 mg/day to 75 mg/day Combined with UDCA 13 mg/kg/day to 15 mg/kg/day (5,30,31,72)	Laboratory improvement variable in adults (2,18,27,38,72) Uncertain survival advantage in adults (20)
AIH-cholestatic syndrome	Prednisone or prednisolone in combination with azathioprine as above combined with UDCA: 13 mg/kg/day to 15 mg/kg/day (2,11,27)	Uncertain response (2,11,27) Disease progression 17% (2) Transplantation 33% (2)

SÍNDROMES DE SOLAPAMIENTO

Empirical treatments and outcomes of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis (AIH)

Overlap syndrome	Treatment	Outcomes
AIH-PBC (AP \leq 2-fold ULN)	Prednisone or prednisolone (52): 30 mg daily \times 1 week 20 mg daily \times 1 week 15 mg daily \times 2 weeks 10 mg daily thereafter Combined with azathioprine (52): 50 mg daily from start, or 1 mg/kg/day to 2 mg/kg/day (European preference)	Normal or near-normal tests and liver tissue 81% (2) Treatment failure 14% (2)
AIH-PBC (Paris criteria*)	Prednisone or prednisolone in combination with azathioprine as above combined with UDCA: 13 mg/kg/day to 15 mg/kg/day (19,30)	Serum AP, GGT and ALT levels improve (19,35) Limits hepatic fibrosis (35)
AIH-PSC (adults)	Prednisone or prednisolone 0.5 mg/kg/day tapered to 10 mg/day to 15 mg/day Combined with azathioprine 50 mg/day to 75 mg/day Combined with UDCA 13 mg/kg/day to 15 mg/kg/day (5,30,31,72)	Laboratory improvement variable in adults (2,18,27,38,72) Uncertain survival advantage in adults (20)
AIH-cholestatic syndrome	Prednisone or prednisolone in combination with azathioprine as above combined with UDCA: 13 mg/kg/day to 15 mg/kg/day (2,11,27)	Uncertain response (2,11,27) Disease progression 17% (2) Transplantation 33% (2)