

Relación entre ANA sp100 y gp-210 en pacientes con Colangitis Biliar Primaria y el grado de severidad evaluado por Elastografía hepática transitoria

Claudia Pimentel , Walter Montero , Andreina Frágenas , Ricardo Stocco , Mercedes De Sousa , Lucy Dagher 

Autor de Correspondencia: Lucy Dagher Correo Electrónico: lucydagher@gmail.com

Afiliación

Resumen

Introducción: La colangitis Biliar Primaria (CBP) es una enfermedad crónica, inmunomediada y progresiva que afecta a los ductos biliares intrahepáticos, sin tratamiento puede evolucionar a enfermedad hepática avanzada, descompensación y muerte. Los anticuerpos específicos (ANA) sp-100 y gp-210 son predictores de severidad, sin embargo, no hay datos disponibles en la población venezolana.

Pacientes y métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo y observacional. La muestra analizada incluyó a 19 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. **Resultados:** La presencia de los ANA GP210 para CBP estuvo asociada con mayor severidad tomando en cuenta FibroScan, con un punto de corte >9.6 kpa. Por otro lado, en un 31,57% de los pacientes que resultaron negativos para AMA M2, 15,7% presentaron anticuerpos específicos GP-210 y/o SP-100.

Conclusión: El presente estudio evidencia que los pacientes con positividad para anticuerpos GP-210 presentan una forma más severa de la enfermedad evaluado por elastografía hepática transitoria. Este anticuerpo resulta particularmente útil en el diagnóstico de CBP en aquellos casos que son negativos para anticuerpos AMA M2 permitiendo el inicio de tratamiento en forma temprana

Palabras clave: Colangitis biliar primaria, Anticuerpos, ANA SP-100, GP-210, FibroScan, VCTE.

Relationship between ANA sp100 and gp-210 in patients with primary biliary cholangitis and the degree of severity assessed by transient hepatic Elastography

Abstract

Introduction: Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic, immune-mediated, and progressive disease that affects the intrahepatic bile ducts. Without treatment, it can progress to advanced liver disease, decompensation, and death. Specific antibodies, ANA sp-100 and gp-210, are predictors of severity; however, no data are available for the Venezuelan population. **Patients and Methods:** A descriptive, observational study was conducted. The analyzed sample included 19 patients who met the inclusion criteria. **Results:** The presence of GP210 ANA in PBC patients was associated with greater disease severity, as assessed by FibroScan, with a cut-off point of >9.6 kPa. Additionally, among the 31.57% of patients who tested negative for AMA M2, 15.7% presented specific GP-210 and/or SP-100 antibodies. **Conclusion:** This study shows that patients with positive GP-210 antibodies present a more severe form of the disease, as evaluated by transient elastography. This antibody is particularly useful in diagnosing PBC in cases negative for AMA M2 antibodies, allowing for early initiation of treatment.

Keywords: Primary biliary cholangitis, ANA SP-100, GP-210, antibodies, FibroScan, VCTE.

Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP), anteriormente conocida como cirrosis biliar primaria, es por fortuna una entidad poco frecuente. Se caracteriza por ser una enfermedad inmunomediada, y colestásica crónica en donde se produce destrucción de los conductos biliares intrahepáticos interlobulares, que condiciona posteriormente sino es tratada, a una enfermedad crónica difusa del parénquima hepático, como lo es la cirrosis, y finalmente la muerte.¹

Esta patología fue descrita por primera vez en el año 1851 en pacientes londinenses que tenían afecciones hepáticas y dermatológicas concurrentes, pero no es hasta el año 1950, cuando se reporta formalmente el primer caso.²

A pesar de ser una enfermedad que ha sido reportada desde hace relativamente poco tiempo, gracias al avance de la tecnología en la realización de técnicas diagnósticas sencillas, del conocimiento de la inmunidad, y de las características clínico-epidemiológicas de la enfermedad cada vez más se logra el diagnóstico oportuno, así como un manejo adecuado, con el fin de demorar la aparición de las complicaciones, o incluso evitarlas; aunque no siempre, por medio del trasplante hepático.²

La incidencia de la CBP se ha mantenido con un ligero aumento en Europa y América del norte, pero con un notable incremento en Asia y el Pacífico, aunque probablemente se deba a una mayor notificación de casos. La prevalencia e incidencia combinada a nivel mundial son 1,76 y 14,60 por cada 100.000 habitantes. Históricamente se ha descrito como una enfermedad que afecta predominantemente al género femenino, sin embargo, con el pasar de los años se

Cómo citar este artículo: Pimentel C, Montero W, Frágenas A, Stocco R, De Sousa M, Dagher L. Relación entre ANA sp100 y gp-210 en pacientes con colangitis biliar primaria y el grado de severidad evaluado por elastografía hepática transitoria. Rev Gen. 2024;78(4):153-162. doi:10.61155/gen.v78i4.711

ha visto un incremento en la incidencia en los hombres con una proporción 4-6:1.

Es una entidad que puede afectar a cualquier edad, pero con una media de 40-50 años. Es importante resaltar que la aparición de la enfermedad en hombres, o en edades tempranas (menos de 45 años), tienen un mayor riesgo de progresión a la cirrosis, de carcinoma hepatocelular, e incluso de muerte.³⁻⁶

La patogenia de la enfermedad sigue sin ser completamente dilucidada, y se cree que existe una interacción entre agentes ambientales y la susceptibilidad genética. Los agentes ambientales conocidos o comúnmente asociados en la aparición de la enfermedad son los desechos tóxicos, tabaquismo, consumo de productos químicos domésticos y agentes infecciosos; la susceptibilidad genética se ha demostrado por el riesgo 100 veces mayor de padecer CBP, en personas con antecedentes familiares de la enfermedad. Dichos factores condicionan una respuesta inmunitaria, a uno o más autoantígenos, mediada por una respuesta inflamatoria por los linfocitos T CD4-CD8, que determinan una destrucción progresiva de los conductos biliares, colestasis crónica y, al final, cirrosis biliar.³⁻⁵

El diagnóstico de CBP se basa en una combinación de criterios clínicos, bioquímicos, histológicos e inmunológicos. Los criterios diagnósticos más comunes incluyen: elevación persistente del perfil colestásico dado por la fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa; presencia de auto-anticuerpos específicos para la enfermedad tipo AMA en el suero. Cuando éste es negativo, es deber determinar los auto-anticuerpos tipo ANA: sp-100 y gp210, los cuales están presente en el 30-50% de los casos, y se asocian con peor pronóstico del cuadro, y cuando éstos no son concluyentes los hallazgos histológicos compatibles con CBP en una biopsia hepática, se considera diagnóstico.⁶⁻⁷

La CBP puede presentarse de una forma asintomática con elevación de las pruebas colestásicas dado por la fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa, o bien el cuadro clínico de prurito y fatiga crónica; hasta la manifestación de una enfermedad hepática avanzada y sus complicaciones. Aunque la ictericia es la manifestación más notable, y la disminución de la hiperbilirrubinemia es uno de los parámetros a evaluar en el seguimiento, en cuanto a una respuesta adecuada al tratamiento, su presencia solo se da en estados avanzados de la enfermedad. La manifestación más común, y que afecta proporcionalmente la calidad de vida, es la fatiga, la cual está presente en un 60-80% de los casos. Los diversos síntomas o manifestaciones de la CBP, están sujetos a la presencia de las complicaciones como lo es la cirrosis, y la hipertensión portal.

No existe una correlación entre estos síntomas y estadio de la enfermedad, aunque los pacientes con la enfermedad más avanzada generalmente tienen más síntomas. La presencia de otras enfermedades asociadas incluye:

tiroiditis autoinmune de Hashimoto, enfermedad de Sjögren/complejo seco ("ojo seco, boca seca"), enfermedad celíaca o esclerosis sistémica.⁸

La disminución de la fosfatasa alcalina <1.5 veces el VN, en comparación con el valor inicial, demuestra una buena respuesta al tratamiento, pero su elevación persistente, así como el de la bilirrubina, en comparación a los valores obtenidos al inicio de la enfermedad, proporcionan un peor pronóstico. La positividad de pruebas inmunológicas específicas también pueden asociarse a un peor pronóstico. Específicamente el anticuerpo antinuclear ANA gp-210, ya que los anticuerpos antimitochondriales AMA, y los anticuerpos ANA sp-100 no se correlacionan con el pronóstico de la enfermedad, pero si resultan diagnósticas. Sin embargo, no en todos los centros o regiones se cuenta con la disponibilidad de estos marcadores inmunológicos, y es aquí donde la biopsia hepática juega un papel fundamental en la confirmación diagnóstica, así como también en algunos pacientes en los que las pruebas inmunológicas no resultaron concluyentes.⁸⁻¹⁰

Debido a que la enfermedad puede progresar de forma diferente en cada paciente, es necesario determinar en qué pacientes iniciamos tratamiento con terapia doble, igualmente la no respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes predice quienes pueden ameritar la realización de trasplante hepático, o quienes desarrollarán un escenario sombrío, con mayor cantidad de complicaciones, y una mayor incidencia de desenlace fatal.

La CBP es una enfermedad grave que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado son esenciales para mejorar el pronóstico de la enfermedad. La identificación de pacientes con CBP y la forma de presentación severa en el momento del diagnóstico podría permitir un tratamiento más temprano y oportuno, lo que podría mejorar el pronóstico de la enfermedad. Los resultados de este estudio pueden tener implicaciones importantes para el diagnóstico y manejo de la CBP en los pacientes que acuden a la consulta de hepatología. La información obtenida podría ser utilizada para desarrollar mejores estrategias de diagnóstico y de tratamiento en nuestros pacientes, disminuyendo la incidencia de un pronóstico adverso.

Si bien el tratamiento de esta entidad continúa estudiándose, actualmente existen varias líneas de tratamiento, las cuales son aplicadas sucesivamente dependiendo de la evolución de la enfermedad. La primera línea terapéutica está dada por el ácido ursodesoxicólico, el cual se ha demostrado que disminuye las alteraciones en el perfil bioquímico del hígado, retrasa la progresión histológica y retrasa el desarrollo de várices. La segunda línea de tratamiento está indicada cuando no hay tolerancia del ácido ursodesoxicólico por parte del paciente, o cuando a pesar de recibirlo durante un año desde el momento del

diagnóstico, no ha resultado en una mejoría bioquímica e histológica positiva. Esta segunda línea está dada por el ácido obeticoólico, el cual regula de forma directa los genes involucrados en la síntesis, secreción, transporte, absorción y desintoxicación de ácidos biliares y las vías inflamatorias, metabólicas y cirróticas del hígado.

Debido a lo anterior expuesto es necesario la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar un cuadro severo de la enfermedad, dado por la determinación de los anticuerpos específicos, y el grado de fibrosis hepática, determinada por FibroScan, para así establecer un plan de vigilancia más estrecho, y poder limitar en lo posible el avance de la enfermedad.⁸⁻¹¹

En cuanto a los antecedentes de la investigación en Reino Unido (2021),¹ realizaron un trabajo de investigación, que se tituló: Anticuerpos contra gp210 y comprensión del riesgo en pacientes con colangitis biliar primaria, cuyo objetivo fue el de comprender la utilidad clínica de las pruebas inmunoserológicas en pacientes con colangitis biliar primaria; su tipo de estudio fue analítico y retrospectivo, en donde su muestra estuvo representada por un total de 499 pacientes y sus resultados estuvieron dados por: los anticuerpos antimitocondriales (AMA) fueron específicos (94,5%) y sensibles (85,6%) para PBC; se detectaron anticuerpos antinucleares (ANA) contra la glicoproteína-210 (gp210) y sp100. específico (>98%) pero no sensible (<25%). Los ANA específicos de la enfermedad fueron detectables en el (29.65%) de los pacientes AMA negativos.

Los autoanticuerpos anti-gp210 se asociaron significativamente con aminotransferasas hepáticas elevadas, bilirrubina y rigidez hepática en el momento de la presentación ($P < 0.010$). Los autoanticuerpos anti-gp210 predijeron la falta de respuesta al ácido ursodesoxicólico según los criterios GLOBE 39,3% frente a 16,7%. Además de estar asociado de manera independiente con muerte o trasplante de hígado.

Así mismo en Colombia (2022),⁵ llevaron a cabo una investigación, titulada: Caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes con diagnóstico de colangitis biliar primaria que reciben atención en la unidad de gastroenterología y hepatología, en la Organización Clínica General del Norte de Barranquilla; su objetivo general fue el de: determinar las características epidemiológicas, sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de colangitis biliar primaria, el tipo de estudio fue descriptivo, longitudinal, y retrospectivo; con una muestra de 50 pacientes, en donde obtuvieron como resultados que el sexo mayormente comprometido fue el femenino representado el 96% de los casos.

El mayor motivo de consulta fueron pacientes asintomáticos en un 44%, seguido de prurito un 28% y fatiga un 24%. La mayor complicación fue la trombocitopenia en 24%, la mayor alteración bioquímica fue la colestasis en el 87% seguido de la elevación de transaminasas en el 67%. Los anticuerpos más frecuentes fueron AMA positivos en 84%. Sus conclusiones estuvieron basadas en que el sexo predominantemente afectado es el sexo femenino, que además en su muestra predomina el fenotipo AMA Positivos y más de la mitad de los casos reportados ingresaron con cirrosis.

Por otra parte, en China (2024),¹¹ desarrollaron un estudio que se tituló: Los autoanticuerpos contra GP210 son una métrica para las respuestas del Ácido ursodesoxicólico (AUDC) en la colangitis biliar primaria. El objetivo fue el de evaluar la presencia de anticuerpos antinucleares específicos, para determinar la respuesta al tratamiento de primera línea con (AUDC). Fue un análisis retrospectivo de corte transversal, en donde la muestra estuvo representada por 390 pacientes con diagnóstico de CBP; en este estudio se detectaron autoanticuerpos de anti-gp210 y anti-sp100 en 129 de 390 (33,1%) y 80 de 390 (20,5%) pacientes con CBP, respectivamente. En pruebas seriadas, se observaron fluctuaciones significativas en los niveles de anticuerpos anti-gp210. Estas fluctuaciones reflejaron la capacidad de respuesta a la terapia con AUDC, particularmente en pacientes anti-gp210 positivos con concentraciones inicialmente más bajas en las etapas de la enfermedad.

Para poder establecer la relación entre la presencia de anticuerpos específicos y la severidad de la enfermedad evaluada por Elastografía hepática transitoria (VCTE), en necesario plantear una ruta de investigación, con la realización de objetivos a cumplir para el desarrollo de la misma; por lo cual se plantea como objetivo general: el de determinar la relación entre la presencia de Anticuerpos ANA específicos sp100 y gp-210 con el grado de severidad evaluado por Elastografía hepática transitoria (VCTE).

Dentro de los objetivos específicos se encuentran describir las características epidemiológicas, bioquímica hepática, presencia de anticuerpos AMA, AMA-M2 y ANA específicos: sp-100 y gp-210. Así como posteriormente clasificar a los pacientes de acuerdo la severidad de su enfermedad hepática según VCTE. Y eventualmente, correlacionar la presencia de anticuerpos específicos ANA Sp-100 y GP-210 y la severidad de la enfermedad evaluado por Elastografía hepática transitoria VCTE.

Pacientes y Métodos

La presente investigación es de tipo no experimental, observacional y descriptiva, en donde se determinó la relación entre las 2 variables a estudiar, por medio de métodos estadísticos por chi cuadrado.

El estudio en cuestión contó con una población, determinada por los pacientes que acudieron a la consulta de hepatología de dos centros: Centro Médico Docente la Trinidad y Policlínica Metropolitana, del estado miranda y distrito capital respectivamente.

La muestra está conformada por el total de pacientes con diagnóstico de Colangitis Biliar primaria (19 pacientes) que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión determinados por el autor de la presente investigación.

Los criterios de inclusión estarán representados por todos aquellos pacientes con diagnóstico de colangitis biliar primaria, mayor de 18 años, con determinación de anticuerpos AMA, ANA gp-210 y sp-100; y los criterios de exclusión de la muestra, serán aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento para la enfermedad, menores de edad, y pacientes con enfermedades hepáticas o autoinmunes coexistentes. Este muestreo es de tipo intencional, no probabilístico, debido a que la muestra será sometida a los criterios antes mencionados.

Los datos necesarios para la realización de la presente investigación serán recabados por medio del historial clínico de los pacientes, y los datos pertinentes, obtenidos y reflejados en una ficha de recolección de datos, diseñado por el autor del estudio, en base a los objetivos de la investigación. En ella se verán reflejadas las características epidemiológicas como la edad del paciente y el sexo. De igual forma, se registrará la presencia o no de los anticuerpos AMA y anticuerpos ANA específicos de la CBP.

Finalmente, para el análisis estadístico, se calcularon las distribuciones de frecuencia absolutas y relativas (%) para las variables cualitativas y se construyeron los intervalos al 95% de confianza para las frecuencias relativas (IC_{95%}). Se calcularon los estadísticos descriptivos media aritmética (\bar{x}), desviación estándar (DE) y valores mínimo y máximo para las variables cuantitativas y se construyeron los intervalos al 95% de confianza para la media poblacional (IC_{95%}).

Las medias de las variables cuantitativas clasificadas según los resultados para los anticuerpos SP-100 y GP-210 se compararon con la prueba U de Mann-Whitney.

Se cruzaron las variables cualitativas y categorizadas con los resultados para los anticuerpos SP-100 y GP-210 para construir las tablas de contingencia correspondientes, sobre éstas se aplicó la prueba de independencia de chi-cuadrado (χ^2) para detectar asociaciones entre pares de variables, asimismo, se construyeron los gráficos de barra para la frecuencia relativa (%) a fin de caracterizar las asociaciones detectadas.

El nivel de significación se fijó en 5% y 10%, por lo que un resultado se consideró estadísticamente significativo al 10% si $p \leq 0.10$ y al 5% si $p \leq 0.05$.

Los datos se procesaron con los programas estadísticos EPI INFO 7.2.6 (frecuencias absolutas y relativas e intervalos al 95% de confianza para las frecuencias relativas), Minitab 22.1 (estadísticos descriptivos e intervalos al 95% confianza para la media poblacional,) y SPSS 27.0 (Prueba U de Mann-Whitney, prueba de independencia de χ^2).

Resultados

En la **Tabla 1**, se puede observar que la muestra estuvo constituida por 19 pacientes, 18 (94,74%) de sexo femenino y 1 (5,26%) de sexo masculino, con edades comprendidas entre 33 y 88 años, $\bar{x} = 53,47 \pm 15,20$ años, de estos, 6 (31,58%) tenían 45 años o menos y el resto (13/19; 68,42%) 46 o más años, asimismo, todos los pacientes habían sido diagnosticados con colangitis biliar primaria y atendidos en el Centro Médico Docente la Trinidad y Policlínica Metropolitana, durante el lapso 2022-2024.

Las concentraciones séricas de bilirrubina total oscilaron entre 0,3 y 10,1 mg/dL, $\bar{x} = 2,16 \pm 2,46$ mg/dL, con 12 (63,16%) pacientes con niveles altos; para la fosfatasa alcalina, las concentraciones se encontraron entre 93 y 3709 UI/L, $\bar{x} = 776,05 \pm 867,34$ UI/L, con 14 (73,68%) pacientes con niveles altos; para las transaminasas, AST osciló entre 25 y 266 UI/L, $\bar{x} = 98,84 \pm 64,57$ UI/L, con 17 (89,47%) pacientes con niveles altos; y ALT se encontró entre 38 y 266 UI/L, $\bar{x} = 107,79 \pm 68,50$ mg/dL, todos los pacientes (100%) presentaron niveles altos; la albúmina osciló entre 3,2 y 5,1 g/dL, $\bar{x} = 3,98 \pm 0,47$ g/dL, con 17 (89,47%) pacientes con niveles altos.

Los valores de rigidez hepática medidas con Fibroscan oscilaron entre 4,2 y 47,7 Kpa, $\bar{x} = 17,26 \pm 13,89$ Kpa, de tal manera que 11 (57,89%) presentaron fibrosis hepática, además, 3 (15,79%) pacientes presentaron hipertensión portal, 14 (73,68%) prurito, 6 (31,58%) fueron positivos para AMA, 13 (68,42%) fueron positivos para AMA M2, 10 (52,63%) pacientes presentaron SP-100 positivo y 8 (42,11%) GP-210 positivo.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos para las variables sociodemográficas, resultados de laboratorio, signos y síntomas, fibrosis y marcadores AMA, AMA M2 y anticuerpos SP-100 y GP-210

Variable	Categoría	Frecuencia	%	IC95%
Sexo	Femenino	18	94,74	73,97 - 99,87
	Masculino	1	5,26	0,13 - 26,03
Edad (años)		53,47 ± 15,20; (33 - 88)		46,15 - 60,80
Etario (años)	45 o menos	6	31,58	12,58 - 56,55
	46 o más	13	68,42	43,45 - 87,42
Bilirrubina total (mg/dL)		2,16 ± 2,46; (0,3 - 10,1)		0,97 - 3,34
Bilirrubina total (mg/dL)	Alto	12	63,16	38,36 - 83,71
	Normal	7	36,84	16,29 - 61,64
Fosfatasa alcalina (UI/L)		776,05 ± 867,34; (93 - 3709)		358,01 - 1194,10
FA>1,5VN (UI/L)	Si	14	73,68	48,80 - 90,85
	No	5	26,32	9,15 - 51,20
AST (UI/L)		98,84 ± 64,57; (25 - 266)		67,72 - 129,96
AST (UI/L)	Alto	17	89,47	66,86 - 98,70
	Normal	2	10,53	1,30 - 33,14
ALT (UI/L)		107,79 ± 68,50; (38 - 285)		74,77 - 140,80
ALT (UI/L)	Alto	19	100,00	82,35 - 100,00
Albúmina (g/dL)		3,98 ± 0,47; (3,2 - 5,1)		3,76 - 4,21
Albúmina (g/dL)	Alto	17	89,47	66,86 - 98,70
	Normal	2	10,53	1,30 - 33,14
Fibroscan (kPa)		17,26 ± 13,89; (4,2 - 47,7)		10,57 - 23,96
Fibrosis	Si	11	57,89	33,50 - 79,75
	No	8	42,11	20,25 - 66,50
Hipertensión portal	Si	3	15,79	3,38 - 39,58
	No	16	84,21	60,42 - 96,62
Prurito	Si	14	73,68	48,80 - 90,85
	No	5	26,32	9,15 - 51,20
AMA	Positivo	6	31,58	12,58 - 56,55
	Negativo	13	68,42	43,45 - 87,42
AMA M2	Positivo	13	68,42	43,45 - 87,42
	Negativo	6	31,58	12,58 - 56,55
SP-100	Positivo	10	52,63	28,86 - 75,55
	Negativo	9	47,37	24,45 - 71,14
GP-210	Positivo	8	42,11	20,25 - 66,50
	Negativo	11	57,89	33,50 - 79,75

Nota: las variables cuantitativas se presentan con el formato 'Media ± DE; (Mínimo – Máximo)'

Anticuerpo SP-100

En la **Tabla 2** se puede evidenciar que la prueba U de Mann-Whitney indicó que hubo diferencia estadísticamente significativa al 10% para la concentración de fosfatasa alcalina al ser clasificada según el resultado para SP-100. En ese sentido, se observó que los pacientes con resultados negativos para SP-100 presentaron mayor concentración sérica media (1128,11) que los pacientes con resultados positivos (459,20). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de las variables consideradas.

En la **Tabla 3**, la prueba de independencia de χ^2 indicó que hubo asociación estadísticamente significativa al 10% para los resultados de SP-100 y los niveles de bilirrubina total ($p=0.057$).

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los resultados de SP-100 y el resto de las variables consideradas.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos para las variables cuantitativas clasificadas según el resultado para SP-100

Variable	SP-100	n	Media	DE	Mínimo	Máximo	p
Edad (años)	Positivo	10	52,90	18,44	33	88	0.826
	Negativo	9	54,11	11,69	43	78	
Bilirrubina total (mg/dL)	Positivo	10	1,23	1,02	0,43	3,95	0.133
	Negativo	9	3,18	3,19	0,3	10,1	
Fosfatasa alcalina (U/L)	Positivo	10	459,20	376,42	93	1333	0.075*
	Negativo	9	1128,11	1126,19	165	3709	
AST (U/L)	Positivo	10	96,90	74,67	25	266	0.460
	Negativo	9	101,00	55,66	58	236	
ALT (U/L)	Positivo	10	104,30	67,65	38	266	0.889
	Negativo	9	111,67	73,32	43	285	
Albúmina (g/dL)	Positivo	10	3,96	0,36	3,7	4,8	0.702
	Negativo	9	4,00	0,59	3,2	5,1	
Fibroscan (kPa)	Positivo	10	17,94	15,87	4,2	47,7	0.548
	Negativo	9	16,51	12,23	8,7	46	

Nota: (*) Diferencia estadísticamente significativa al 10%.

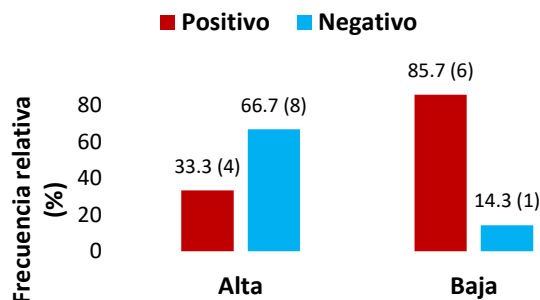
Tabla 3. Distribución de frecuencias absolutas y relativas (%) para las variables cualitativas clasificadas según los resultados de SP-100

Variable	Categoría	SP-100		chi	p
		Positivo (%)	Negativo (%)		
Sexo	Femenino	9 (50,0)	9 (50,0)	0.950	1.000
	Masculino	1 (100,0)	0 (0,0)		
Grupo etario	45 o menos	4 (66,7)	2 (33,3)	0.693	0.628
	46 o más	6 (46,2)	7 (53,8)		
Bilirrubina total	Alto	4 (33,3)	8 (66,7)	4.866	0.057*
	Normal	6 (85,7)	1 (14,3)		
Fosfatasa alcalina	Alto	6 (42,9)	8 (57,1)	2.039	0.303
	Normal	4 (80,0)	1 (20,0)		
AST	Alto	8 (47,1)	9 (52,9)	2.012	0.474
	Normal	2 (100,0)	0 (0,0)		
Albúmina	Alto	10 (58,8)	7 (41,2)	2.484	0.211
	Normal	0 (0,0)	2 (100,0)		
Fibrosis	Fibrosis	5 (45,5)	6 (54,5)	0.540	0.650
	Sin fibrosis	5 (62,5)	3 (37,5)		
Hipertensión portal	Sí	2 (66,7)	1 (33,3)	0.281	1.000
	No	8 (50,0)	8 (50,0)		
AMA	Positivo	2 (33,3)	4 (66,7)	1.310	0.350
	Negativo	8 (61,5)	5 (38,5)		
AMA M2	Positivo	6 (46,2)	7 (53,8)	0.693	0.628
	Negativo	4 (66,7)	2 (33,3)		
Prurito	Sí	7 (50,0)	7 (50,0)	0.148	1.000
	No	3 (60,0)	2 (40,0)		

Nota: (*) Asociación estadísticamente significativa al 10%. Porcentajes calculados por filas

En la **Figura 1** puede apreciarse que la frecuencia relativa de resultados positivos para SP-100 fueron predominantes en el grupo de pacientes con niveles bajos de BT, mientras que en el grupo de pacientes con niveles altos de BT predominaron los pacientes con resultados negativos para SP-100

Figura 1. Distribución de frecuencias absolutas y relativas (%) para los niveles de bilirrubina total (mg/dL) clasificados según los resultados de SP-100.



Anticuerpo GP-210

En cuanto a la **Tabla 4**, la prueba U de Mann-Whitney indicó que hubo diferencia estadísticamente significativa al 5% para las variables concentración de bilirrubina total ($p=0.004$) y rigidez hepática ($p=0.032$) al ser clasificadas según el resultado para SP-100, en ese sentido, los pacientes con resultados positivos para GP-210 presentaron los valores promedios más altos para ambas variables, es decir, mayor promedio de bilirrubina total y rigidez hepática.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de las variables consideradas.

En la **Tabla 5**, la prueba de independencia de χ^2 indicó que hubo asociación estadísticamente significativa al 10% para los resultados de GP-210 y la presencia de hipertensión portal ($p=0.057$). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los resultados de GP-210 y el resto de las variables consideradas.

Tabla 4. Estadísticos descriptivos para las variables cuantitativas clasificadas según el resultado para GP-210

Variable	GP-210	n	Media	DE	Mínimo	Máximo	p
Edad (años)	Positivo	8	53,25	15,90	33	78	0.856
	Negativo	11	53,64	15,45	33	88	
Bilirrubina total (mg/dL)	Positivo	8	3,30	2,98	1,15	10,1	0.004**
	Negativo	11	1,33	1,69	0,3	6,34	
Fosfatasa alcalina(U/L)	Positivo	8	588,25	422,52	165	1366	0.951
	Negativo	11	912,64	1086,46	93	3709	
AST (U/L)	Positivo	8	89,13	27,10	58	123	0.733
	Negativo	11	105,91	82,82	25	266	
ALT (U/L)	Positivo	8	95,00	39,66	38	159	0.952
	Negativo	11	117,09	84,37	46	285	
Albúmina (g/dL)	Positivo	8	3,90	0,57	3,2	5,1	0.474
	Negativo	11	4,04	0,40	3,7	4,8	
Fibroscan (kPa)	Positivo	8	26,11	17,30	8,7	47,7	0.032**
	Negativo	11	10,83	5,44	4,2	21,7	

Nota: (**) Diferencia estadísticamente significativa al 5%

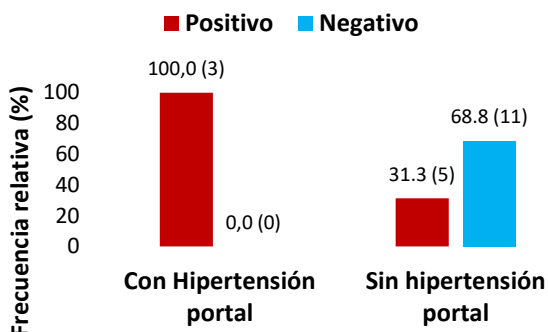
Tabla 5. Distribución de frecuencias absolutas y relativas (%) para las variables cualitativas clasificadas según los resultados de SP-100

Variable	Categoría	GP-210 (%)		Chi	p
		Positivo (%)	Negativo (%)		
Sexo	Femenino	7 (38,9)	11 (61,1)	1,451	0,421
	Masculino	1 (100,0)	0 (0,0)		
Grupo etario	45 o menos	3 (50,0)	3 (50,0)	0,224	1,000
	46 o más	5 (38,5)	8 (61,5)		
Bilirrubina total	Alto	8 (66,7)	4 (33,3)	8,061	0,130
	Normal	0 (0,0)	7 (100,0)		
Fosfatasa alcalina	Alto	6 (42,9)	8 (57,1)	0,012	1,000
	Normal	2 (40,0)	3 (60,0)		
AST	Alto	8 (47,1)	9 (52,9)	1,626	0,485
	Normal	0 (0,0)	2 (100,0)		
Albúmina	Alto	6 (35,3)	11 (64,7)	3,074	0,164
	Normal	2 (100,0)	0 (0,0)		
Fibrosis	Fibrosis	6 (54,5)	5 (45,5)	1,659	0,352
	Sin fibrosis	2 (25,0)	6 (75,0)		
Hipertensión portal	Sí	3 (100,0)	0 (0,0)	4,898	0,058*
	No	5 (31,3)	11 (68,8)		
AMA	Positivo	4 (66,7)	2 (33,3)	2,170	0,319
	Negativo	4 (30,8)	9 (69,2)		
AMA M2	Positivo	5 (38,5)	8 (61,5)	0,224	1,000
	Negativo	3 (50,0)	3 (50,0)		
Prurito	Sí	7 (50,0)	7 (50,0)	1,360	0,338
	No	1 (20,0)	4 (80,0)		

Nota: (*) Asociación estadísticamente significativa al 10%. Porcentajes calculados por filas

En la **Figura 2** se observa que todos los pacientes con hipertensión portal presentaron resultados positivos para GP-210, mientras que en grupo de pacientes sin hipertensión portal fueron más frecuentes los pacientes con resultados negativos para GP-210.

Figura 1. Distribución de frecuencias absolutas y relativas (%) para los niveles de bilirrubina total (mg/dL) clasificados según los resultados de SP-100.



Discusión

Se estudiaron un total de 19 pacientes, en donde al investigar sobre las principales características epidemiológicas, según la edad, los pacientes de la muestra se encontraron en un rango entre 33 y 88 años, $\bar{x} = 53,47 \pm 15,20$ años, similar con los datos reportados por Marengo y Col, (2022), en donde obtuvieron que el 52% de su muestra tenían edades comprendidas entre 51-70 años. Con relación al sexo, el género femenino en nuestro estudio estuvo representado por un total de 18 mujeres (94,74%) y 1 hombre (5,26%); resultados similares obtuvieron Haldar y Col, (2021),¹ en su investigación, en donde la mayoría de los pacientes de su muestra (88.4%), eran del sexo femenino.

En el presente estudio se demostró, que la mayoría de los pacientes tienen alteración del perfil bioquímico hepático, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y transaminasas hepáticas al momento del diagnóstico. Con respecto a la fosfatasa alcalina, el promedio fue de $776,05 \pm 867,34$ UI/L, con 14 (73,68%) pacientes con niveles altos. Para la bilirrubina se obtuvo un promedio de $2,16 \pm 2,46$ mg/dL, con 12 (63,16%) pacientes con niveles altos, pues la mayoría de los pacientes no presentaron elevación considerable de la bilirrubina, o incluso se encontraron dentro de los límites normales. Finalmente, las transaminasas hepáticas estuvieron elevadas en el 100% de los pacientes, con valores relativamente similares entre ambas, en donde el valor promedio de ambas reflejó una elevación de por lo menos 6 veces por encima los valores normales. Así la AST osciló entre 25 y 266 UI/L, $\bar{x} = 98,84 \pm 64,57$ UI/L, con 17 pacientes (89,47%) pacientes con niveles altos; y ALT se encontró entre 38 y 266 UI/L, $\bar{x} = 107,79 \pm 68,50$ mg/DI

Marengo y Col (2022)⁵ demostraron en su estudio que el 87 % de los pacientes tenían elevación de AST, y el 67 % de la ALT, el 39.5 % presentó elevación de la bilirrubina total. No realizó determinación de fosfatasa alcalina. Es importante señalar, que la determinación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina es de gran importancia en pacientes con sospecha de CBP, ya que dichos parámetros se utilizan para conocer el pronóstico de la enfermedad (bilirrubina) y la respuesta al tratamiento (fosfatasa alcalina).

En la presente investigación, se determinó en los pacientes de la muestra, el grado de rigidez hepática, por medio de la Elastografía hepática por FibroScan, y se pudo constatar que los valores oscilaron entre 4,2 y 47,7 Kpa, $\bar{x} = 17,26 \pm 13,89$ Kpa, de tal manera que 11 (57,89%) presentaron fibrosis hepática. Esto debido a que el punto de corte establecido por las guías internacionales para el manejo de la CBP, es de >9.6 Kpa, entendiéndose que en el 57.89% de nuestra muestra, presentó fibrosis hepática definido como un valor >9.6 Kpa. Los estudios consultados como antecedentes de la investigación no estudiaron dichos parámetros en su muestra por medio de FibroScan.

Además, Wang y Col, (2024)¹¹ determinaron el grado de rigidez hepática por medio de resonancia magnética, tomografía computarizada o ultrasonido, y en concordancia con nuestro estudio, obtuvieron que el 54.7% de su muestra presentó cirrosis hepática en el momento del diagnóstico versus a 45.3% que no presentó cirrosis.

Seguidamente, la determinación de los anticuerpos (AMA, AMA M2, ANA SP-100 y ANA GP-210) en nuestra investigación resultaron positivos en el 31,58%, 68,42%, 52,63% y 42,11% respectivamente. Sin embargo, lo fundamental fue determinar, si la presencia de éstos, en especial el GP-210 se relaciona con el grado de severidad. En los pacientes con anticuerpos positivos para ANA SP-100, presentaron menores niveles tanto de fosfatasa alcalina, como de bilirrubina total, por lo cual no presentan relación, en cuanto a lo reflejado a diversas literaturas, como Haldar y Col, (2021)¹ en donde los anticuerpos anti-sp100 estaban asociados con niveles elevados de actividad hepática en suero (aminotransferasas 76,5 % frente a 57,4 %; $P = 0.002$ y fosfatasa alcalina sérica elevada 73,2 % frente a 51,9 %.

La determinación de los anticuerpos GP-210 arrojó una diferencia estadísticamente significativa al 5% para las variables: concentración de bilirrubina total ($p=0.004$) y rigidez hepática ($p=0.032$) al ser clasificadas según el resultado para SP-100 por lo que en los pacientes con GP-210 positivo, presentaron mayores niveles de bilirrubina y rigidez hepática evaluada por FibroScan, similar a los resultados obtenidos por Haldar y Col, (2021)¹ en donde los pacientes que expresaron anticuerpos anti-gp210 positivos, presentaron un mayor valor de rigidez hepática (>9.6 Kpa) 62,5% vs. 16,5%. Además de que también que todos los pacientes con GP-210 positivos, presentaron hipertensión portal.

Conclusiones

La edad media de presentación de la CBP en este estudio fue de 33 y 88 años, $\bar{x} = 53,47 \pm 15,20$ años, en donde los marcadores bioquímicos hepáticos estuvieron elevados en la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico de la enfermedad. La fosfatasa alcalina estuvo elevada en el 73.68% de la muestra, la bilirrubina en el 63.16%, la AST en el 89.47% y la ALT en el 100% de los casos. La presencia de los anticuerpos (AMA, AMA M2, ANA SP-100 y ANA GP-210) resultaron positivos en el 31,58%, 68,42%, 52,63% y 42,11% respectivamente.

El grado de severidad de la enfermedad, evaluado por Elastografía hepática transitoria (VCTE) FibroScan, en nuestros pacientes, determinó que, al momento del diagnóstico, el 57.89% de los pacientes, presentó fibrosis hepática. Interpretado de esta manera, debido al punto de corte establecido según las distintas directrices a nivel mundial, donde especifican que un valor >9.6 Kpa se asocia con un riesgo 5,1 y 8,4 veces mayor de resultados adversos.

La presencia de los anticuerpos ANA específicos GP-210, estuvo relacionado no solo con la presencia fibrosis hepática (54.5%), sino también con la presencia de hipertensión portal (100%), y la elevación de la bilirrubina (66.7%); por lo cual se puede concluir que este anticuerpo específico, se relaciona con mayor grado de rigidez hepática, presencia de hipertensión portal, y mayores niveles de bilirrubina y, por lo tanto, un peor pronóstico. En cuanto al anticuerpo SP-100 y su relación con las distintas variables estudiadas, no hubo relación estadísticamente significativa, por lo que su presencia en nuestro estudio, no se relacionó con mayor severidad de la enfermedad, evaluada por Elastografía hepática transitoria.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento

Esta investigación no contó con apoyo financiero de ninguna entidad pública, comercial o sin fines de lucro.

Este es un artículo de acceso abierto.

Fecha de recepción: 07/10/2024

Fecha de revisión: 09/10/2024

Fecha de aprobación: 15/10/2024

Para complementar la lectura de este artículo, le recomendamos escuchar el episodio del *Podcast Gen* que lleva el mismo título, disponible en el sitio web de la *Revista Gen*. En este episodio, una de las autoras profundiza en los temas tratados y reflexiona sobre las implicaciones y aplicaciones de los hallazgos presentados.

Referencias

- Haldar D, Janmohamed A, Plant T, Davidson M, Norman H, Russell E, et al. Anticuerpos contra gp210 y comprensión del riesgo en pacientes con colangitis biliar primaria. *Liver Int* [Internet]. 2020;41:535-44. doi: 10.1111/liv.14688
- Parés A, Albillos A, Andrade R, Berenguer M, Crespo J, Romero M, et al. Colangitis biliar primaria en España. Resultados de un estudio Delphi sobre su epidemiología, diagnóstico, seguimiento y tratamiento. *The Spanish Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2018;110:641-9. doi: 10.17235/reed.2018.5665/2018
- Rodríguez D, Coronado J, Solano G, Otero W. Colangitis biliar primaria. Parte 1. Actualización: generalidades, epidemiología, factores involucrados, fisiopatología y manifestaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Perú* [Internet]. 2017;37:345-72. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S10225129201700040001
- Rodríguez D, Coronado J, Solano G, Otero W. Colangitis biliar primaria. Parte 2. Actualización: diagnóstico, enfermedades asociadas, tratamiento y pronóstico. *Rev Gastroenterol Perú* [Internet]. 2018;38:315-23. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100010
- Marenco J, Mejía J. Caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes con diagnóstico de colangitis biliar primaria que reciben atención en la unidad de gastroenterología y hepatología de la IPS de cuarto nivel - organización clínica general del norte de Barranquilla, en el intervalo de tiempo comprendido entre los años 2018–2022. [Internet]. Disponible en: <https://repository.unilivre.edu.co/bitstream/handle/10901/23838/CARACTERIZACION%20SOCIODEMOGRAFICA%20CBP.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Trivella J, Binu J, Levy C. Colangitis biliar primaria: epidemiología, pronóstico y tratamiento. *Asociación Americana para el Estudio del Hígado* [Internet]. 2023. doi: 10.1097/HC9.000000000000179
- Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F. Enfermedades biliares autoinmunes: colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria. [Internet]. 2021. doi: 10.32074/1591-951X-245
- Levy C, Manns M, Hirschfield G. Nuevos paradigmas de tratamiento en la colangitis biliar primaria. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023;21:2076-89. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.005
- González A, Fontanillas N, Hernández E, Guilabert M, Londoño M, Noguero N, et al. Recomendaciones y criterios de calidad para mejorar el diagnóstico precoz de la colangitis biliar primaria. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023;47:834-44. doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.12.002
- Rigopoulou E, Bogdanos D. Función de los autoanticuerpos en el tratamiento clínico de la colangitis biliar primaria. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2023;29:1795-810. doi: 10.3748/wjg.v29.i12.1795

11. Wang C, Qin Z, Zhang M, Dai Y, Zhang L, Tian W, et al. Los autoanticuerpos contra GP210 son una métrica para las respuestas del AUDC en la colangitis biliar primaria. *J Transl Autoimmun* [Internet]. 2024;8:230-8. doi: 10.1016/j.jtauto.2024.100239