



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: Colangitis esclerosante primaria**

Autor: María García Armesto

Fecha: 22 Julio 2020

Tutor: Blanca María Herrera González

## **ÍNDICE**

ÍNDICE.....	2
RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	3
1 INTRODUCCIÓN .....	4
1.1 Epidemiología .....	4
1.2 Síntomas .....	4
Complicaciones.....	5
1.3 Historia natural y pronóstico .....	5
Pronóstico .....	6
1.4 Diagnóstico .....	7
1.5 Tratamiento .....	8
2 OBJETIVOS .....	10
3 MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
4 DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	10
4.1 Alteraciones inmunogenéticas .....	10
4.2 Bacteriemia del sistema portal.....	12
4.3 Toxinas enterohepáticas.....	14
4.4 Reclutamiento de linfocitos T en el hígado .....	15
4.5 Isquemia .....	17
Hipótesis conjunta.....	17
5 CONCLUSIONES .....	18
BIBLIOGRAFÍA .....	19

## RESUMEN

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestática idiopática, heterogénea que se caracteriza por inflamación biliar persistente, progresiva fibrosis y obliteración de los conductos biliares intra y extrahepáticos. La prevalencia CEP es baja en el sur de Europa, pero es especialmente alta en los países escandinavos. La enfermedad se manifiesta aproximadamente a los 40 años, principalmente en varones con características clínicas y bioquímicas de colestasis, pero también puede ser asintomática. El curso de la CEP a menudo se complica con hipertensión portal, colangitis bacteriana recurrente o colangiocarcinoma.

El procedimiento de diagnóstico clave es la colangiografía retrógrada endoscópica, un método no invasivo. No existe un tratamiento específico para la CEP, aunque el ácido ursodesoxicólico mejora las alteraciones bioquímicas de la colestasis. El trasplante de hígado es el último recurso terapéutico con buenos resultados en términos de supervivencia, aunque la enfermedad puede reaparecer en el hígado trasplantado.

La etiopatogenia de la CEP no está clara, aunque en general se cree que es un proceso multifactorial que implica factores genéticos y ambientales. Se han encontrado genes de susceptibilidad para CEP que sumados a los trastornos inmunes, a los posibles agentes tóxicos y a la isquemia podrían contribuir al desarrollo y progresión de la enfermedad. A día de hoy la CEP es considerada una enfermedad autoinmune pero siguen existiendo contradicciones sobre su causa, por lo que son necesarios más estudios y así poder obtener nuevas posibilidades terapéuticas.

En esta revisión se pretende contextualizar la CEP y analizar las hipótesis planteadas sobre las posibles causas de la enfermedad.

**Palabras clave:** colangitis esclerosante primaria, autoinmune, HLA, inflamación, colangiocarcinoma, trasplante de hígado.

## ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is an idiopathic, heterogeneous, cholestatic liver disease that is characterized by persistent, progressive, biliary inflammation, fibrosis and obliteration of the intra and extrahepatic bile ducts. The prevalence of PSC is low in southern Europe but is especially high in Scandinavian countries. The disease manifests itself at the age of approximately 40 years, mainly in men with clinical and laboratory features of cholestasis but may also be asymptomatic. The course of PSC is often complicated by portal hypertension, recurrent bacterial cholangitis or cholangiocarcinoma.

The key diagnostic procedure is endoscopic retrograde cholangiography, a non-invasive method. There is no specific treatment although ursodeoxycholic acid improves the biochemical alterations of cholestasis. Liver transplantation is the last therapeutic resort with good results in terms of survival although the disease recurrence can occur in the transplanted liver.

The etiopathogenesis of CEP is unclear, although it is generally accepted to be a multifactorial process involving genetic and environmental factors. Susceptibility genes for CEP have been found that added to immune disorders, possible toxic agents and ischemia could contribute to the development and progression of the disease. Today, the CEP is considered an autoimmune disease, but there are still contradictions about its cause, being the reason why more studies are needed to find new therapeutic targets.

This review aims to contextualize CEP and analyze the hypotheses raised about the possible causes of the disease.

**Key words:** primary sclerosing cholangitis, autoimmune, HLA, inflammation, cholangiocarcinoma, liver transplant.

## **1 INTRODUCCIÓN**

La colangitis esclerosante es una enfermedad colestática, crónica de las vías biliares intra y extrahepáticas caracterizada por inflamación, fibrosis (cicatrización) y estenosis de los conductos biliares de mediano y de gran tamaño. La historia natural de la enfermedad incluye el cierre u obstrucción progresiva de los conductos biliares, cirrosis biliar, fallo hepático y colangiocarcinoma. La primera descripción de ella fue realizada por Delbet en 1924 (1).

Hay dos tipos de colangitis esclerosante: primaria y secundaria. La colangitis esclerosante primaria (CEP) se refiere a una alteración idiopática que puede ocurrir de manera independiente o en asociación con otras enfermedades o síndromes (1). La causa de esta enfermedad no está clara, pero posiblemente participe en ella una combinación de factores de predisposición genética y factores relacionados con el sistema inmunitario (2).

### **1.1 Epidemiología**

La colangitis esclerosante primaria se ajusta a la definición de enfermedad rara que afecta a menos de 200.000 personas en Estados Unidos y a menos de 5 por 10.000 habitantes en la Unión Europea.(3) Aproximadamente el 60% de los pacientes con esta enfermedad son hombres y la edad media de diagnóstico es de 41 años. La incidencia varía de 0 a 1.3 casos por 100.000 personas por año y la prevalencia varía de 0 a 16.2 casos por 100.000 personas (4). En los países escandinavos esta enfermedad es particularmente prevalente y es la primera causa de trasplante hepático. Sin embargo, existe una menor incidencia en los países del sur de Europa, como España, Italia o algunas áreas de Asia.

Un dato epidemiológico importante es la estrecha asociación de la colangitis esclerosante primaria con algún tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII): colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Así, se ha estimado que entre el 63% y el 90% de los pacientes del norte de Europa y Norteamérica con CEP tienen una EII, particularmente colitis ulcerosa, pero esta asociación es menor en España con tasas del 54% o en países asiáticos con tasas del 20% (5).

### **1.2 Síntomas**

La severidad de la enfermedad varía desde pacientes asintomáticos con fosfatasa alcalina normal (valores séricos de 41-147 UI/L), o elevada hasta complicaciones como fallo hepático o hipertensión portal. Muchos pacientes permanecen asintomáticos por muchos años.

El inicio de los síntomas es usualmente insidioso, aunque se puede presentar de manera aguda. Los síntomas iniciales más comunes incluyen prurito, fatiga y dolor abdominal en el cuadrante superior derecho del abdomen. La ictericia aparece entre los 6 meses y 2 años del diagnóstico, si este se ha realizado de manera temprana. En un 10-15% de los pacientes, se puede presentar fiebre, diaforesis nocturna (excesiva sudoración), escalofríos, dolor abdominal, prurito, ictericia al momento del diagnóstico.

La exploración física puede ser normal hasta en el 50% de los pacientes. Los hallazgos físicos más comunes son la hepatomegalia (50%), ictericia (50-65%), esplenomegalia (30%), la hiperpigmentación (25%) y xantomas o xantelasmas (4%).

Generalmente hay un retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas o de las anormalidades en las enzimas hepáticas (1).

### **Complicaciones**

La colangitis esclerosante primaria puede desembocar en una insuficiencia hepática provocando la cicatrización del tejido hepático produciendo cirrosis y pérdida de la función del hígado. También puede aparecer hipertensión portal, un aumento de la presión en la vena porta (vena que lleva la sangre desde los órganos del sistema digestivo al hígado), que puede causar un bloqueo del flujo sanguíneo a través del hígado, haciendo que el fluido del hígado se filtre a la cavidad abdominal produciendo ascitis. También se puede producir un agrandamiento de las venas, desarrollando varices, que se vuelven frágiles y tienden a sangrar con facilidad, pudiendo ser mortal (2). Además, es común tener infecciones repetidas en los conductos biliares tras un procedimiento quirúrgico para expandir un conducto biliar o extraer un cálculo que lo esté obstruyendo.

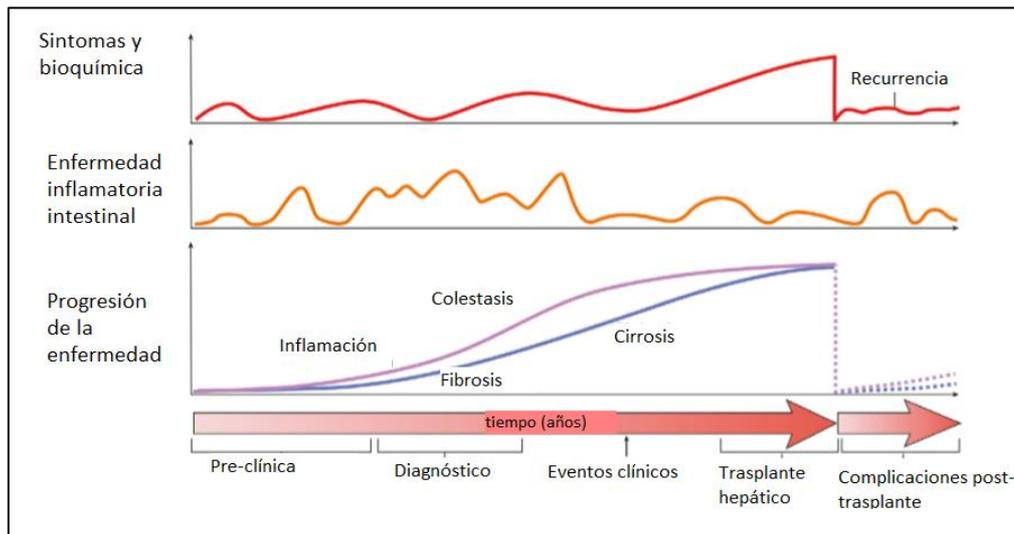
Otra de las complicaciones que se pueden desarrollar teniendo CEP son diferentes neoplasias, la más común de ellas es el colangiocarcinoma, un tumor en las vías biliares del hígado. Entre el 8-18% de los pacientes con CEP desarrollan un colangiocarcinoma que comporta muy mal pronóstico, con una supervivencia media inferior al año. En una elevada proporción de los casos la neoplasia se diagnostica durante el primer año después de haber diagnosticado CEP. En una tercera parte de estos casos el tumor pasa desapercibido a pesar de utilizar técnicas finas y se diagnostica en el transcurso del trasplante hepático. Uno de los problemas del colangiocarcinoma es su dificultad en el diagnóstico, debido a que las técnicas de imagen (ecografía y tomografía computarizada) tienen escasa sensibilidad. La colangiorresonancia, que sería la técnica más sensible, solo detecta el tumor en el 80% de los casos cuando se asocia con otras técnicas de imagen. Se ha propuesto que la tomografía por emisión de positrones puede ser un buen procedimiento para el diagnóstico de colangiocarcinoma. Como procedimiento de cribado para el diagnóstico del tumor se ha propuesto la determinación sérica del CEA (antígeno carcinoembrionario) y del CA 19-9 (antígeno carbohidrato 19-9), que tiene una precisión del 86%. Pero, este procedimiento es poco sensible para detectar tumores pequeños y en algunos pacientes sin colangiocarcinoma se puede observar un aumento transitorio de estos marcadores. Por lo tanto, no existen pautas claras para el cribado de colangiocarcinoma, pero se ha propuesto que anualmente deberían realizarse una prueba de imagen y una determinación de CA 19-9 (5).

### **1.3 Historia natural y pronóstico**

La historia natural de la CEP (imagen 1) es variable y, a menudo, impredecible. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la cuarta o quinta década de la vida. Esta enfermedad no es común en la infancia y como se ha mencionado anteriormente, los hombres se ven más afectados que las mujeres, con una relación hombre a mujer 2:1. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la muerte o el trasplante hepático es de 10 a 20 años. Los pacientes asintomáticos tienen un mejor pronóstico, probablemente debido a encontrarse en una etapa temprana de la enfermedad (6). En el estudio pronóstico que ha incluido mayor número de

pacientes, se ha observado una supervivencia media de 18 años en los pacientes asintomáticos y de 8,5 años en los sintomáticos (5).

Históricamente y antes del trasplante de hígado, la mayoría de los pacientes murieron por complicaciones de cirrosis. En la actualidad, la mayoría de las muertes se deben a colangiocarcinoma (58%), insuficiencia hepática (30%) y hemorragia por varices (9%). Los pacientes con CEP de pequeños conductos parecen tener un mejor pronóstico y un riesgo más bajo de desarrollar colangiocarcinoma, pero una minoría significativa (23%) desarrollará características colangiográficas clásicas de la enfermedad con el tiempo (6).



*Imagen 1- Historia natural de la colangitis esclerosante primaria- Adaptada de Karlsen et al 2017 (3)*

### **Pronóstico**

Es difícil predecir la tasa de progresión de la enfermedad para pacientes individuales con CEP (6). La edad, los niveles de bilirrubina, los niveles de albúmina y de aminotransferasas en suero, la hemorragia por varices, el estado histológico avanzado (fibrosis, cirrosis, colestasis o ductopenia) (7) y la existencia de EII se han asociado con mal pronóstico (5). El primer modelo de pronóstico específico para CEP fue presentado por la Clínica Mayo en 1989. Algunos grupos han ideado modelos pronósticos (resumidos en la tabla 1) utilizando una variedad de parámetros, que incluyen edad, resultados sanguíneos, estado de la biopsia hepática, hallazgos colangiográficos y complicaciones, como antecedentes de hemorragia por varices (6).

En un estudio multicéntrico realizado en 5 países europeos se describió un modelo pronóstico dependiente del tiempo que permite estimar la probabilidad de supervivencia a corto plazo. Las variables de este modelo son la bilirrubina, la albúmina y la edad en el momento del diagnóstico. La escala de Child-Pugh también se está usando para establecer el pronóstico de la colangitis esclerosante. Asimismo, el grado de las lesiones colangiográficas puede ser válido para establecer el pronóstico de la enfermedad, además de la edad. La existencia de estenosis dominantes igualmente se asocia a un mal pronóstico, y refuerza la importancia de los hallazgos colangiográficos en relación con el pronóstico (5).

El modelo más utilizado es el modelo revisado de historia natural de la Clínica Mayo para la CEP; sin embargo, su horizonte relativamente corto (cuatro años), así como una curva de estimación de supervivencia plana en la enfermedad en estadio temprano, proporciona información limitada. Al igual que con otros modelos, tiene una fórmula compleja que refleja la variabilidad y la complejidad de la historia natural de la CEP. Estos modelos probablemente tienen poco papel para la atención habitual y rara vez se usan en la práctica clínica en algunos países como Reino Unido. Sus funciones principales son ayudar en el momento del trasplante de hígado y para estudios de investigación (6).

**Tabla 1- Comparación de los distintos modelos pronóstico de CEP- Adaptada de Chapman et al (2019) (6)**

	Wiesner 1989	Farrant 1991	Mayo Score 1992	Broome 1996	Revisión Mayo Score 2000	Posioen 2002	Godde 2015
Edad	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilirrubina	✓		✓	✓	✓		
Albumina					✓		
AST					✓		
ALP		✓					✓
Hb	✓						
EII	✓						
Histología	✓	✓	✓				
Esplenomegalia			✓				
Sangrado varicial				✓	✓		
Colangiograma						✓	✓
Resultado	Muerte	Trasplante	Trasplante	Muerte/ OLT	Supervivencia	Supervivencia	Muerte/ OLT
ALP Fosfatasa alcalina, AST Aspartato aminotransferasa, EII Enfermedad Inflamatoria Intestinal, OLT Trasplante Ortotópico de hígado							

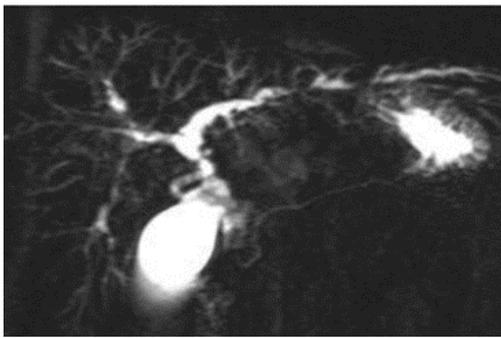
#### 1.4 Diagnóstico

Aparte de la historia clínica y los hallazgos físicos, existen algunos estudios complementarios que el médico puede utilizar para establecer el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria. Las pruebas bioquímicas del hígado en suero son anormales en aproximadamente el 75% de los pacientes con CEP. Las determinaciones analíticas pueden revelar un patrón colestásico con aumento de fosfatasa alcalina y de la  $\gamma$ -glutamyltransferasa; y a menudo un aumento leve de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT). Además, se informa que una bilirrubina total sérica elevada está presente en 28 a 40% de los pacientes y es un marcador de mal pronóstico (6). Otros marcadores de producción elevada son los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos antinucleares (8). Aproximadamente el 10% de los pacientes con CEP tiene aumento de los valores plasmáticos de IgG4 y su evolución es peor que la de aquellos con IgG4 normal (9).

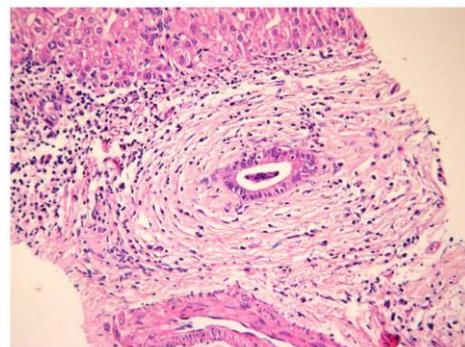
La colangiografía es el procedimiento ineludible para realizar el diagnóstico de la enfermedad, los hallazgos particulares son estenosis difusas y zonas con dilataciones saculares de los conductos biliares intra y extrahepáticos. Actualmente, se considera la colangiografía

magnética nuclear (CPRM) como la técnica inicial para diagnóstico y solo debe realizarse la colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) cuando se avista una actuación terapéutica. Con la CPRM se obtiene una mejor imagen de la zona proximal preestenótica a pesar de obtener una menor definición de los conductos biliares (imagen 2) (10), alcanzando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 87% para el diagnóstico de CEP (5).

Las técnicas modernas de imagen han reducido el papel de la biopsia hepática para el diagnóstico. Un estudio retrospectivo de 138 pacientes con características colangiográficas de CEP concluyó que la biopsia hepática rara vez agregaba información diagnóstica en la CEP clásica. La biopsia hepática es un método invasivo y debería considerarse cuando la histopatología ayudara a aclarar el diagnóstico o alterar el tratamiento (6). La lesión patognomónica de la CEP en la evaluación histológica es la fibrosis periductal (imagen 3) concéntrica de "piel de cebolla", aunque solo está presente en el 25% de los casos (11) y a menudo no está presente en muestras de biopsias hepáticas pequeñas. Otras características incluyen la proliferación del conducto biliar, el cambio inflamatorio periportal crónico, la colangioectasia (dilatación de los conductos biliares), la ductopenia (desaparición de los conductos biliares) y los diversos grados de fibrosis y cirrosis (6).



*Imagen 2- Colangiorresonancia de una colangitis esclerosante primaria. Zonas con estenosis y zonas con dilatación de las vías biliares intrahepáticas- A. Parés (2011) (5)*



*Imagen 3- Tinción hematoxilina eosina de espacio portal con fibrosis periductal e inflamación moderada 200x- Vlăduț C et al (2020) (11)*

### **1.5 Tratamiento**

El manejo de los pacientes con colangitis esclerosante primaria conlleva una gran dificultad ya que no existe tratamiento farmacológico eficaz y en la mayoría de las ocasiones coexisten otras patologías.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se administra un derivado del quenodesoxicolato llamado ácido ursodesoxicólico (UCDA). Es un ácido biliar hidrófilo de mamífero y el más estudiado de los tratamientos médicos para CEP. Actúa principalmente protegiendo los colangiocitos, estimulando la secreción hepatobiliar y protegiendo los hepatocitos contra la apoptosis inducida por el ácido biliar (12). Aunque el UDCA es el fármaco más utilizado y el más comúnmente estudiado para la CEP, cuatro metaanálisis de ensayos clínicos indicaron que a pesar del hecho de que el UDCA mejora los parámetros bioquímicos del hígado, como

la bilirrubina y la ALP, no tiene ningún efecto sobre la progresión de la enfermedad, la salud y calidad de vida relacionada con la supervivencia de pacientes con CEP y, finalmente, el requisito de trasplante de hígado. Además, UDCA no muestra ningún efecto notable sobre el prurito, la fatiga o el desarrollo de colangiocarcinoma. Sin embargo, los seguimientos y los ensayos de tratamiento fueron cortos ya que la CEP es una enfermedad de progresión lenta y se deben incluir ensayos de 10 años o más (13).

La Asociación Europea del estudio del Hígado respalda el empleo de UDCA para el tratamiento de CEP; mientras que la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades del Hígado y el Colegio Americano de Gastroenterología no apoyan el empleo de este ácido. Dada la controversia se realizaron diferentes estudios (14). Dos de los más importantes fueron estudios aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo. En uno de ellos, los pacientes recibieron UDCA (20mg/kg/día) y presentaron disminución de los valores de las enzimas en plasma, sin embargo, no revelaron mayor supervivencia que los que recibieron placebo. En el otro estudio el riesgo de muerte, trasplante hepático, cirrosis, varices esofágicas o colangiocarcinoma fue de 2.3 veces mayor entre los pacientes que habían recibido dosis altas de UDCA (25 mg/kg/día) que entre aquellos que habían recibido placebo (4). Por lo tanto, estas dosis tan altas son contraproducentes y no deben administrarse a pacientes con enfermedad avanzada (5). Dadas las pautas contradictorias se concluye administrar UDCA de 13 a 15 mg/kg durante 6 meses, controlar las enzimas hepáticas y si el nivel de fosfatasa alcalina no disminuye durante ese tiempo retirar la mediación (4).

En el caso del tratamiento de las estenosis biliares únicas o múltiples, se puede llevar a cabo con dilatación o con prótesis, colocada en el interior de la vía biliar, por vía percutánea transhepática que reduce la incidencia de colangitis ascendente. Asimismo, se aconseja la administración de antibióticos como profilaxis de los episodios de colangitis bacteriana recurrente (15).

Debido a que la CEP es una enfermedad de carácter progresivo, cerca de un 40% de los pacientes necesitará un trasplante hepático. El principal problema reside en definir el momento de realizarlo, las variables en las que están de acuerdo la mayor parte de los grupos son los niveles de bilirrubinemia superiores a 6mg/kg durante más de 6 meses, manifestaciones secundarias a la hipertensión portal, como la hemorragia varicial, la ascitis y la encefalopatía hepática y episodios recurrentes de colangitis bacteriana. La supervivencia esperable después del trasplante es del 80-90% el primer año y del 60-80% a los 5 años. La recurrencia de la enfermedad en el hígado trasplantado se produce en un 25% de los pacientes. La probabilidad de recurrencia después del trasplante está relacionada con la edad del paciente, el sexo masculino, el distinto sexo del receptor y donante, la coexistencia de EII, la infección por citomegalovirus y el trasplante de hígado de donante vivo (5). Las similitudes genéticas pueden ser beneficiosas para evitar el rechazo severo del hígado, pero pueden facilitar la recurrencia de la enfermedad, ya que existe la posibilidad de que los candidatos a ser donantes vivos tengan la enfermedad también (16). Aunque no se considera que el serotipo HLA tenga una influencia significativa en el resultado del trasplante en CEP, los estudios sugieren que existe una asociación entre el serotipo HLA y el éxito del trasplante. A pesar, de las posibles recurrencias de la enfermedad tras el trasplante, actualmente es el único tratamiento para pacientes con CEP avanzada (13).

Hoy día se están evaluando nuevos tratamientos en estudios clínicos, como el ácido obeticólico, que tiene efecto antifibrótico; el simtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra la enzima lisil oxidasa-tipo 2 (Loxl2), con función profibrótica en la colangitis esclerosante primaria (17); un inhibidor del transportador apical de ácidos biliares dependiente del sodio LUM001, que reduce la expresión de genes profibrogénicos hepáticos, regula los genes antiinflamatorios y antifibrogénicos, y disminuye el tamaño de la agrupación y la composición del ácido biliar, lo que mejora las características histológicas del hígado (4) y la vancomicina, como alterador de la microbiota intestinal y reductor de las respuestas inmunes innatas que podrían ser fundamentales en el desarrollo de la inflamación biliar y la fibrosis (18). Finalmente, debido a que el microbioma intestinal puede estar involucrado en el desarrollo de CEP, se ha realizado un estudio piloto de trasplante de microbiota fecal (4).

## **2 OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es revisar la información referente a las diferentes hipótesis sobre la etiología de la colangitis esclerosante primaria. Una enfermedad rara de las vías biliares del hígado, sin causa conocida y sin tratamiento farmacológico eficaz.

## **3 MATERIAL Y MÉTODOS**

Para este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, Scopus o Scholar Google. También se han utilizado artículos publicados en revistas médicas como *BMJ Journal*, de donde se han tomado las pautas para el diagnóstico y el tratamiento de la CEP. Además, se ha tomado como referente todo lo publicado en la Clínica Mayo con respecto a esta enfermedad.

Para la realización de las búsquedas se han utilizado palabras clave como “*primary sclerosing cholangitis*” asociada con otras como “*pathogenesis*”, “*aetiology*”, “*diagnosis*”, “*liver transplant*”, “*management*”. Se han analizado las posibles hipótesis sobre la etiopatogenia de la CEP, realizadas en los últimos 10 años, tratando de encontrar la causa por la que se desarrolla esta enfermedad.

## **4 DISCUSIÓN Y RESULTADOS**

La etiopatogenia de la CEP sigue siendo incierta, aunque se cree que es un trastorno heterogéneo y complejo con componentes ambientales, inmunológicos y genéticos. Además, ahora se cree que las células epiteliales que recubren los conductos biliares (los colangiocitos) no solo son el objetivo de una lesión en la CEP, sino también participan activamente en el desarrollo de la enfermedad. De hecho, los colangiocitos son morfológica, bioquímica y funcionalmente una población dinámica de células (17).

Se han propuesto varias hipótesis con respecto a la etiología de la CEP incluyendo: alteraciones de la inmunorregulación con base genética, bacteriemia del sistema portal, agentes infecciosos, toxinas enterohepáticas, reclutamiento de linfocitos T en el hígado y lesión vascular isquémica. Un tema predominante es la actuación conjunta de los factores genéticos predisponentes y las exposiciones ambientales (17).

### **4.1 Alteraciones inmunogenéticas**

La evidencia inicial de susceptibilidad genética se derivó de estudios que muestran que el riesgo relativo de CEP entre hermanos con la enfermedad es de 9 a 39 veces mayor que el

riesgo en la población en general (4). Los estudios validados de asociación del genoma completo (GWAS) han proporcionado un medio de disección del riesgo genético en muchas enfermedades humanas con patrones de herencia no mendelianos (llamadas enfermedades de genéticas complejas), incluida la CEP. El riesgo genético en estos trastornos depende de un gran número de genes de susceptibilidad, cada uno con un impacto mínimo en el riesgo general. El número de genes de susceptibilidad detectados para cada enfermedad refleja en gran medida el tamaño y la homogeneidad fenotípica de la población de estudio disponible, con más de 100 genes detectados en varias enfermedades comunes donde se han estudiado más de 50.000-100.000 casos y controles. Para CEP, las poblaciones de pacientes han sido 10 veces más pequeñas que las utilizadas en otras enfermedades, con más de 20 genes de riesgo asociados con la CEP identificados (3).

El resultado principal de los estudios genéticos de CEP fue el posicionamiento de la colangitis esclerosante primaria como una enfermedad autoinmune (3). Los hallazgos genéticos predominantes sugieren que la familia de genes del antígeno leucocitario humano (HLA), en el cromosoma 6, parecen presentar regiones asociadas con una mayor susceptibilidad a esta enfermedad. Se han descrito asociaciones con HLA de clase 1 y 2, incluidos B8, DR3, DR2 y A1 (4). También se ha referido que la presencia de HLA-DR4 tendría un efecto protector frente a CEP y que la heterocigosidad DR3-DR2 se asociaría con peor pronóstico de la enfermedad (5).

Asimismo, se han descrito variaciones en MICA (familia de genes MIC relacionada con el complejo principal de histocompatibilidad clase 1) asociadas a una predisposición a CEP. Por ejemplo, independientemente de otros haplotipos HLA, el alelo MICA 002 parece estar asociado con un riesgo significativamente menor de desarrollar CEP, mientras que el alelo MICA 008 está asociado con un mayor riesgo (17). La determinación de variantes genéticas causales en estos locus puede conducir a la identificación de antígenos putativos, lo que podría conducir a nuevos objetivos terapéuticos. Además, los genes de la vía de la interleucina (IL) 2 también se han asociado con la susceptibilidad de CEP. Estos datos y estudios funcionales sugieren que la inmunidad adaptativa y las células T reguladoras pueden ser importantes en la patogénesis de la enfermedad (4).

La potencial patogenia autoinmunitaria mencionada se basa en la observación de las alteraciones de la inmunidad humoral con presencia en el suero de niveles elevados de inmunoglobulinas (Ig) G e IgM, así como la presencia de autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y, especialmente los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos de patrón perinuclear (p-ANCA). También se ha descrito un infiltrado inflamatorio por linfocitos T con un aumento de la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y cambios en los colangiocitos que expresan citocinas proinflamatorias y profibrogénicas y moléculas de adherencia, así como la expresión de HLA de clase II (5).

Otro de los aspectos que apoyaría la base autoinmunitaria de esta enfermedad es la presencia de ciertos HLA, comentados anteriormente, asociados con una mayor susceptibilidad para la CEP, al igual que sucede en otras enfermedades autoinmunes. Además, se ha indicado que la susceptibilidad genética podría estar determinada por polimorfismos del TNF- $\alpha$  y que un cambio de nucleótido en la posición -308 del promotor del TNF- $\alpha$  implicaría una mayor susceptibilidad para la enfermedad, pero relacionado con el haplotipo B8-DR3.

Independientemente de la autoinmunidad, también se ha evaluado la relación de los polimorfismos de otros genes que confieren susceptibilidad para la CEP o el desarrollo de complicaciones. Así, el polimorfismo del promotor de la estromelina-1, una metaloproteasa de matriz, se ha asociado con mayor gravedad de la enfermedad, quizá produciendo fibrosis; Sin embargo, se ha asociado cierta protección del polimorfismo del gen de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) (5).

La etiología autoinmunitaria se cuestiona por la ausencia de algunas características que la sustentarían, tales como:

- Mayor prevalencia en varones, al contrario de lo que ocurre en las enfermedades consideradas de patogenia inmunitaria.
- Falta de respuesta terapéutica de la enfermedad a fármacos inmunomoduladores.
- Ausencia de anticuerpos específicos, pues los p-ANCA, aunque prevalentes, no son específicos de la enfermedad, y se consideran secundarios y no esenciales (5).

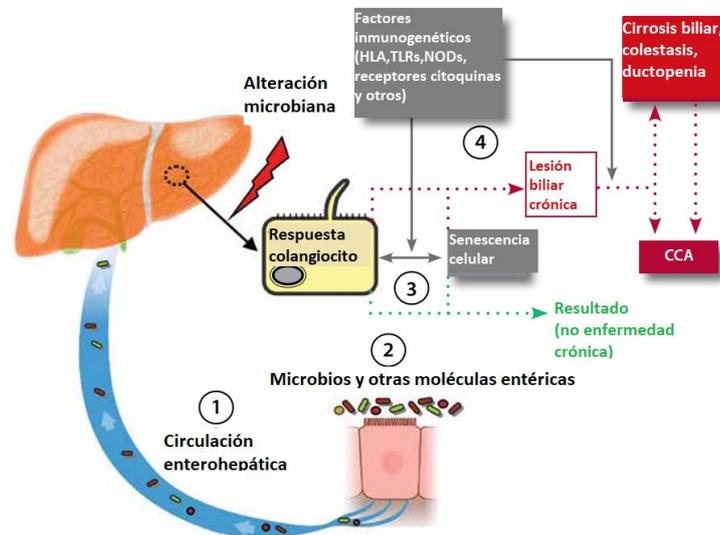
#### **4.2 Bacteriemia del sistema portal**

La fuerte asociación de la colangitis esclerosante primaria con la EII ha llevado a la “hipótesis del microbioma” respaldada por observaciones tanto in vitro como en modelos animales. Esta hipótesis, basada en la idea de un intestino permeable, es compatible con lo mencionado anteriormente de la repercusión de las exposiciones ambientales y la noción de que los colangiocitos desempeñan un papel central en el desarrollo de la CEP (17). La hipótesis postula que la CEP puede desarrollarse como resultado de varios fenómenos tales como (imagen 4):

- Un aumento de la circulación enterohepática de moléculas microbianas, posiblemente facilitado porque la función de la barrera intestinal se encuentra comprometida (17).
- Alteraciones en la diversidad microbiana debido a la disbiosis producida (17). En humanos existen variantes genéticas detectadas de la fucosil transferasa 2, una molécula expresada en el intestino y en los colangiocitos, que participa en la síntesis de oligosacáridos del antígeno H, que sirve como un resto de unión para algunas bacterias intestinales. Estas variantes están relacionadas con las diferencias en la composición microbiana de la bilis (disminuciones en Proteobacterias y aumentos en bacterias de la familia Firmicutes) (4).
- Una respuesta de colangiocitos exagerada a moléculas microbianas asociada con el fenotipo de senescencia celular (17). Este fenotipo consiste en la parada del ciclo celular y conlleva la secreción abundante de diversas moléculas, incluidas citocinas. Las células con este fenotipo pueden modificar su microambiente, reforzar el fenotipo senescente, inducir reacciones proinflamatorias y acelerar la transformación neoplásica (4).

Recientemente, varios estudios han explorado el microbioma como potencial papel etiopatogénico en CEP. En comparación con controles sanos y con pacientes con EII únicamente, los pacientes con CEP presentan una disminución de la diversidad microbiana; un sobrecrecimiento de bacterias como de *Escherichia*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Lactobacillus*, entre otras y una disminución de poblaciones de *Clostridium* cluster II, *Prevotella*, *Roseburia*, *Adlercreutzia* y *Bacteroides*. Además, los pacientes con asociación de CEP y EII tienen un perfil de bilis distinto a los pacientes con EII sola. El grupo de ácidos biliares

aumenta en suero, pero disminuye en heces en pacientes con EII-CEP. Se cree que los pacientes con asociación de estas enfermedades tienen una firma microbiana única que conduce a los cambios producidos en los ácidos biliares. Esto podría explicar el mayor riesgo de padecer CEP teniendo una EII, pero son necesarios más estudios (17).

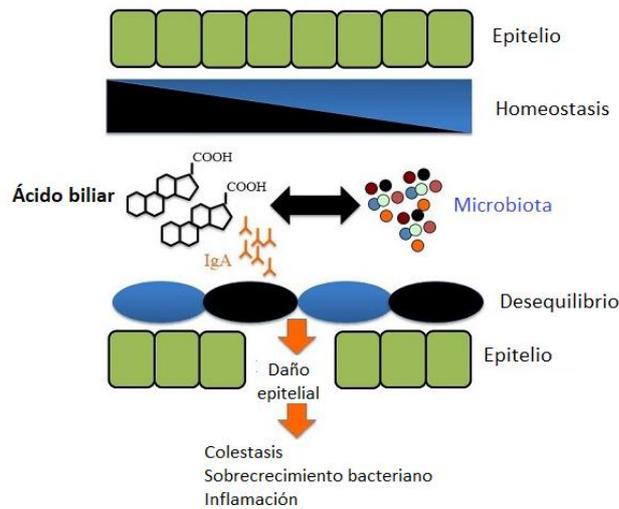


**Imagen 4- Modelo conceptual de la etiopatogenia y la historia natural de CEP:** Los colangiocitos existen en un entorno con múltiples mediadores etiológicos potenciales de lesión hepatobiliar. Sigue siendo incierto si hay: (1) mayor exposición a moléculas microbiana, a través de la circulación enterohepática, (2) alteración de repertorio de microbios y otras moléculas intestinales, y/o (3) una respuesta aberrante de los colangiocitos a estas moléculas (fenotipo de senescencia). Además, (4) la inmunogenética del huésped probablemente modula el desarrollo y/o impacto de cualquiera de estas variables y, por lo tanto, desempeña un papel en el desarrollo de CEP. Estas variables también pueden determinar si la CEP progresa a colangiocarcinoma (CCA) y cirrosis- Adaptada de Tabibian et al (2018) (17)

La composición de la microbiota intestinal en CEP se ha descrito utilizando técnicas de secuenciación de RNA ribosómico 16S. En general, como se ha descrito anteriormente, la composición microbiana intestinal está alterada, con una disminución general de la diversidad bacteriana y el aumento de ciertas bacterias en comparación con el estado saludable. La pérdida de diversidad microbiana observada en una variedad de enfermedades es un resultado importante en los estudios realizados hasta el momento. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios realizados en enfermedades humanas han analizado muestras de mucosa o heces en individuos enfermos, por lo que estas observaciones pueden ser tanto la causa como la consecuencia de la enfermedad. Sin embargo, los datos de otras enfermedades sugieren que la diversidad bacteriana reducida ocurre antes e independientemente de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Para la CEP, los hallazgos genéticos respaldan la participación de la microbiota intestinal en el inicio del desarrollo de la colangitis esclerosante primaria, por ello la utilidad de antibióticos como tratamiento puede tener perspectivas terapéuticas (3).

### 4.3 Toxinas enterohepáticas

El papel de los ácidos biliares procedentes del intestino es otra de las hipótesis propuestas sobre la etiología de la CEP y se encuentra respaldada por la idea del intestino permeable, mencionada anteriormente. Normalmente, las células epiteliales biliares se encuentran expuestas a patrones moleculares comunes asociados a patógenos intestinales como el lipopolisacárido y el ácido lipoteicoico. Sin embargo, la exposición al lipopolisacárido puede alterar las uniones estrechas en las células epiteliales colónicas y biliares a través de mecanismos dependientes del receptor Toll-like (TLR). La alteración de estas barreras podría exponer a los colangiocitos a sustancias como los ácidos biliares, lo que podría promover lesiones e inflamación (imagen 5) (19).



*Imagen 5- Representación de la salida de ácidos biliares como consecuencia del daño epitelial- Adaptada de Mattner J et al (2016) (20)*

La alteración de las uniones estrechas de colangiocitos, y su consecuencia, se ha visto reflejada en distintos modelos animales. Por ejemplo, los ratones con alteración en estas uniones pierden ácidos biliares en el tracto portal. Esto conduce a una respuesta inflamatoria que involucra a los linfocitos T CD8 + y CD4 + y la regulación positiva del TNF  $\alpha$ , el factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1 y IL 1 $\beta$ . Esto causa la activación de miofibroblastos y produce fibrosis (19).

A pesar de la exposición a tales patrones moleculares asociados a patógenos comunes, el sistema inmune innato de pacientes sin CEP no parece estar regulado por estas endotoxinas. Por ejemplo, en los explantes hepáticos de pacientes con CEP, las células epiteliales biliares expresan niveles más altos de TLR, TNF  $\alpha$ , INF  $\gamma$  e IL8 que las células de individuos sin CEP. Las muestras de CEP en etapa temprana expresan niveles más bajos de IL8, TNF  $\alpha$  y TLR que las muestras en etapa tardía. Después de una exposición repetida a endotoxinas, las células epiteliales biliares de pacientes con CEP continuaron secretando altos niveles de IL8, lo que indica una falta de tolerancia a la exposición repetida a endotoxinas. Esta hiperreactividad podría estar mediada por aumentos en IFN  $\gamma$  y TNF  $\alpha$ , que estimulan la ingesta de endotoxina mediada por TLR4 por las células epiteliales biliares y la señalización continua de TLR4 en pacientes con CEP (19).

Estos hallazgos indican que los pacientes con CEP tienen una respuesta inmune aumentada a las endotoxinas intestinales, lo que podría contribuir a la inflamación biliar crónica. La asociación común entre bacterias y estenosis biliares dominantes podría promover aún más esta respuesta en etapas avanzadas (19).

Por otro lado, las hidrolasas de las sales biliares bacterianas (BSH), enzimas que se encuentran en todos los principales filamentos bacterianos, desconjugan los ácidos biliares primarios, como el glucocolato o el taurocolato y alteran profundamente las funciones del huésped hepático local, gastrointestinal y sistémico. Por lo tanto, la expresión gastrointestinal de BSH produce una desconjugación local de ácidos biliares con alteraciones concomitantes en el metabolismo de lípidos y colesterol, funciones de señalización y aumento de peso. Esto produce deficiencias de vitaminas, distorsiones de los ácidos biliares y perpetuación de la enfermedad biliar (20).

Además, cabe destacar que se han realizado modelos en animales de colangitis inducida químicamente usando agentes como el ácido litocólico, un ácido biliar. Estos estudios demuestran que este ácido es hepatotóxico en animales, pero aun faltarían estudios en humanos (17). También se ha estudiado que los defectos en MDR3, un transportador necesario para la excreción biliar de fosfatidilcolina expresado predominantemente en la membrana canicular del hepatocito, se han asociado con varios síndromes colestáticos. Se ha demostrado que la disminución de las concentraciones biliares de fosfatidilcolina puede aumentar la toxicidad de otros ácidos biliares (19).

Por último, es importante mencionar que algunos de los locus de susceptibilidad de CEP albergan genes que están potencialmente involucrados en la homeostasis de los ácidos biliares, pero actualmente no hay datos que respalden la participación de genes que causan síndromes de colestasis mendelianas en CEP. Esto no significa que la toxicidad de los ácidos biliares y las alteraciones de los mecanismos de protección sean irrelevantes, sino que son necesarios más estudios para saber si estos son los eventos iniciadores de la enfermedad (3).

#### **4.4 Reclutamiento de linfocitos T en el hígado**

La observación de que la CEP con frecuencia sigue un curso independiente de la actividad de la EII, ya que puede desarrollarse después de la colectomía (extirpación de parte del colón), conduce a la idea de que los linfocitos intestinales activados experimentan circulación enterohepática y persisten como células de memoria que causan inflamación hepática (21). Los mediadores inflamatorios parecen aumentar la regulación de una variedad de moléculas de adhesión durante el desarrollo de CEP (19). El hígado con CEP muestra una expresión ectópica de la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) y la molécula 1 de adhesión celular a la dirección vascular de la mucosa (MAdCAM-1), que normalmente se encuentra expresada en la mucosa del intestino (tabla 2) (21).

También se ha observado que los pacientes con CEP tienen una expresión alterada de quimiocinas como CCL25, CCL28, CXCL12 Y CXCL16. La desregulación de CCL25 y CCL28 conduce a la activación de las integrinas  $\alpha 4\beta 7$ , lo que aumenta la unión de los linfocitos a MAdCAM-1. CCL 28 también parece activar la integrina  $\alpha 4\beta 1$  y aumentar su adhesión a VCAM-1, que se expresa principalmente en las células endoteliales portal y sinusoidales del hígado.

Una vez que los linfocitos han ingresado en el tracto portal, CXCL12 y CXCL16 pueden facilitar la unión de los linfocitos al epitelio del conducto biliar (19).

La proteína de adhesión vascular 1 (VAP-1) se encuentra en las células endoteliales del hígado y en los vasos de la mucosa. En pacientes con EII, la inflamación crónica parece aumentar la expresión de VAP-1 en las vénulas intestinales (21). Se ha demostrado que la activación de VAP-1 aumenta la expresión de MAdCAM-1 en los vasos hepáticos, lo que promueve el reclutamiento de linfocitos en el hígado (19). Sin embargo, la presencia de MAdCAM-1 en la vena porta también podría detectarse en otras enfermedades hepáticas crónicas, como la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria y la hepatitis C crónica como se demostró en un estudio realizado por Hillan et al (22). En particular, los vasos portales y los agregados linfoides se tiñeron positivamente para esta molécula de adhesión, resultados similares a los reportados por Grant et al (23), quien también detectó alguna tinción adicional en los sinusoides. Sin embargo, las proporciones de muestras positivas para MAdCAM-1 diferían entre los estudios. Grant et al informaron que la mayoría de los pacientes con CEP (88%) y hepatitis autoinmune (70%), pero solo el 64% de los que tenían cirrosis biliar primaria, mostraron inmunorreactividad. En contraste, el 71% de las muestras de biopsia con aguja de pacientes con cirrosis biliar primaria y el 20% de las muestras de pacientes con CEP, dieron positivas para MAdCAM-1 en el estudio de Hillan et al. Pero, en este estudio todas las muestras de hígado de pacientes con CEP demostraron inmunorreactividad para esta molécula. Esto puede simplemente reflejar la naturaleza focal de la expresión de MAdCAM-1, limitando la detección en pequeñas muestras de biopsia. Sin embargo, podría indicar que MAdCAM-1 se regula cada vez más con la progresión de la enfermedad (24). Por lo tanto, la expresión de MAdCAM-1 podría ser más una consecuencia que una causa de inflamación en CEP (21).

**Tabla 2- Cambios en la expresión de las moléculas de adhesión en CEP- Adaptada de Borchers AT et al (2009) (24)**

Molécula adhesión	Vena porta		Espacio sinusoidal		Conducto biliar	
	normal	CEP	normal	CEP	normal	CEP
<b>ICAM-1</b>	-/(+)	++	+	++	-	-/+
<b>VCAM-1</b>	-/(+)	++		++	-	-/(+)
<b>VAP-1</b>	+	+	+	+	-	-
<b>MAdCAM-1</b>	-	+	-	+	-	-

“-/ (+)”: negativo o positivo ocasionalmente. “-/+”: negativo o positivo en los pacientes

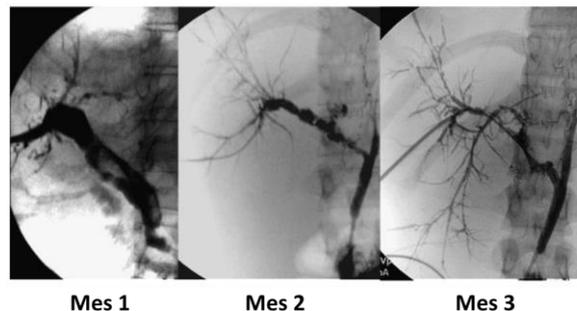
En definitiva, las células T activadas del intestino se alojan en el hígado e inician un daño inmunomediado. Esto supone que los linfocitos T intestinales son estimulados dentro del tejido linfóide asociado al intestino, expresan los receptores de la superficie celular integrina  $\alpha 4\beta 7$  y CCR9, y luego son reclutados al tejido hepático como resultado de la expresión anormal en el hígado de sus ligandos asociados, como MAdCAM-1 y CCL25 que normalmente se limitan al intestino (4). Curiosamente parece que los linfocitos T que se infiltran en el hígado están preparados por células dendríticas en el intestino, en lugar de estar activados por células

presentadoras de antígeno en el hígado, a través de un proceso que requiere ácido retinoico. Estas observaciones apoyan la idea del papel de los linfocitos infiltrados en la patogénesis de CEP, pero se necesitan más estudios para aclarar estos hallazgos e investigar el papel de las moléculas de adhesión específicas en la etiología de CEP (19).

#### 4.5 Isquemia

La lesión isquémica de los conductos biliares es otra de las hipótesis que se ha planteado para entender la patogenia de la CEP, y se basa en la observación de lesiones idénticas a la CEP en pacientes con traumatismos hepáticos con disminución del flujo arterial hepático, en pacientes trasplantados y en pacientes con infusión intraarterial de floxuridina (fármaco antineoplásico) o alcohol, entre otras circunstancias (5).

Los conductos biliares se abastecen con sangre exclusivamente proveniente de las arterias hepáticas. La obstrucción de las arterias grandes se compensa rápidamente con la apertura de arterias colaterales intrahepáticas o transcapsulares preexistentes, lo que previene el daño isquémico. La lesión isquémica del conducto biliar puede ocurrir cuando se lesionan pequeñas arterias hepáticas o el plexo vascular peribiliar, o cuando se interrumpen todos los posibles suministros de sangre arterial, como sucede, por ejemplo, en el hígado trasplantado con trombosis de la arteria hepática (imagen 6). Dependiendo del alcance y la velocidad del proceso obstructivo arterial, la colangiopatía isquémica puede presentarse como una descamación del epitelio biliar, necrosis de las vías biliares o enfermedades crónicas que se asemejan a la CEP (25).

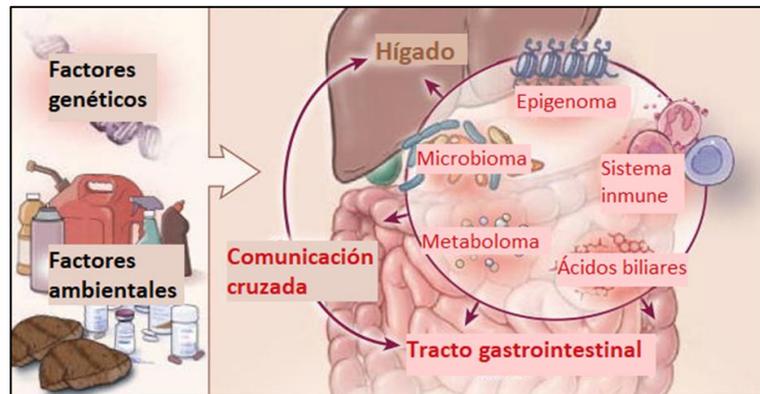


**Imagen 6- Curso de apariencia colangiográfica en un paciente con trombosis de la arteria hepática después del trasplante de hígado. Mes 1: descamación del epitelio biliar. Meses 2 y 3: desarrollo progresivo de estenosis difusas, imitando la colangitis esclerosante primaria- Deltenre P et al (2008) (25)**

#### Hipótesis conjunta

Los mecanismos patogénicos de la CEP se entienden de manera incompleta, pero el proceso es probablemente multifactorial (imagen 7). Vierling (26) ha propuesto una hipótesis que engloba casi todos los mecanismos propuestos para entender la patogenia de la CEP. La enfermedad se iniciaría por una respuesta inmunogénica a productos de la pared bacteriana, que daría lugar a la producción de TNF- $\alpha$ . El aumento de esta citocina atraería neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos, e iniciaría el proceso inflamatorio. Como consecuencia se produciría una fibrosis concéntrica que daría lugar a una atrofia del endotelio biliar secundario

a la isquemia. La pérdida paulatina de los conductos biliares producirá colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar (5).



*Imagen 7- Etiopatogenia de la CEP: La CEP se cree que se produce por la interacción de factores genéticos predisponentes y exposiciones ambientales en los procesos biológicos locales que se producen a nivel del intestino (es decir, los linfocitos intestinales dirigidos al hígado y la inflamación crónica de la mucosa) y la activación de los colangiocitos. Esta condición está influenciada por el microbioma intestinal y otros elementos dinámicos, incluidos el epigenoma y el metaboloma- Adaptada de Lazaridis et al (2016) (4)*

Existen varias contradicciones sobre las hipótesis de la patogenia de CEP que incluyen:

- La falta de eficacia de los fármacos inmunosupresores antes y después del trasplante de hígado, a pesar de la etiología autoinmune propuesta.
- La progresión de la CEP después de la colectomía en ausencia de un intestino permeable.
- La falta de eficacia de UDCA y la diferente susceptibilidad genética de la CEP en comparación con otros síndromes colestáticos progresivos, a pesar de la propuesta de que la toxicidad de los ácidos biliares causa la CEP.

Sin embargo, las observaciones clínicas pueden reflejar, en parte, que estos tratamientos se han aplicado demasiado tarde en el curso de la enfermedad, por una duración insuficiente y/o con una dosis inadecuada (3).

En definitiva, la CEP probablemente ocurre en individuos genéticamente susceptibles, quizás después de la exposición a desencadenantes ambientales. Estos podrían iniciar una serie de eventos que involucran interacciones complejas entre el sistema inmune innato y adaptativo, que en última instancia conducen a la migración de linfocitos, daño de los colangiocitos y fibrosis progresiva. Los estudios de estos mecanismos patogénicos podrían aclarar la etiología de la CEP e identificar nuevos objetivos terapéuticos (19).

## 5 CONCLUSIONES

- 1) La CEP es una enfermedad rara, con causa desconocida y sin tratamiento farmacológico eficaz.
- 2) El trasplante de hígado es la única solución eficaz para la CEP, pero actualmente se están investigando diferentes tratamientos como posibles soluciones para curar o tratar esta enfermedad.
- 3) La etiopatogenia de la CEP se entiende de manera incompleta, se cree que es un proceso multifactorial que implica una susceptibilidad genética sumada a la exposición

de factores ambientales como las alteraciones de la microbiota y los ácidos biliares descritas en los pacientes con esta enfermedad.

- 4) A pesar de la variedad de hipótesis propuestas sobre la etiología de la CEP, siguen existiendo contradicciones y son necesarios más estudios para averiguar la causa de la enfermedad y así obtener nuevos objetivos terapéuticos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Morales G, Zavala C. Colangitis esclerosante. Medigraphic. 2004; 11:10.
2. Colangitis esclerosante primaria - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/primary-sclerosing-cholangitis>
3. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. J Hepatol. diciembre de 2017;67(6):1298-323.
4. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. N Engl J Med. 22 de septiembre de 2016;375(12):1161-70.
5. Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Gastroenterol Hepatol. enero de 2011;34(1):41-52.
6. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Gut. agosto de 2019;68(8):1356-78.
7. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, Maccarty RL, Hunter EB, et al. Primary sclerosing cholangitis: Natural history, prognostic factors and survival analysis. Hepatology. 1989;10(4):430-6.
8. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 1999;30(1):325-32.
9. Kamisawa T, Tabata T. IgG4-related sclerosing cholangitis. Ann Hepatol. 1 de octubre de 2011;10(4):552-5.
10. Berstad A, Aabakken L, Smith H, Aasen S, Boberg K, Schruppf E. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance and Endoscopic Retrograde Cholangiography in Primary Sclerosing Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. abril de 2006;4(4):514-20.
11. Vlăduț C, Ciocîrlan M, Bilous D, Șandru V, Stan-Ilie M, Panic N, et al. An Overview on Primary Sclerosing Cholangitis. J Clin Med. marzo de 2020;9(3):754.
12. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited. Hepatology. 2002;36(3):525-31.
13. Irvani S, Dooghaie-Moghadam A, Razavi-Khorasani N, Moazzami B, Dowlati Beirami A, Mansour-Ghanaei A, et al. An update on treatment options for primary sclerosing cholangitis. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2020;13(2):115-24.

14. Lindor KD. Ursodiol for Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med.* 6 de marzo de 1997;336(10):691-5.
15. Sandhu BS, Luketic VA. Management Of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterol Hepatol.* noviembre de 2006;2(11):843-9.
16. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 7 de enero de 2012;18(1):1-15.
17. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2018;14(5):293-304.
18. Fiorucci S, Rizzo G, Antonelli E, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, et al. A farnesoid x receptor-small heterodimer partner regulatory cascade modulates tissue metalloproteinase inhibitor-1 and matrix metalloprotease expression in hepatic stellate cells and promotes resolution of liver fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther.* agosto de 2005;314(2):584-95.
19. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. *Gastroenterology.* septiembre de 2013;145(3):521-36.
20. Mattner J. Impact of Microbes on the Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis (PBC) and Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). *Int J Mol Sci.* noviembre de 2016;17(11):1864.
21. Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1 de diciembre de 2011;25(6):727-39.
22. Hillan KJ, Hagler KE, MacSween RNM, Ryan AM, Renz ME, Chiu HH, et al. Expression of the mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, in inflammatory liver disease. *Liver Int.* diciembre de 1999;19(6):509-18.
23. Grant AJ, Lalor PF, Hübscher SG, Briskin M, Adams DH. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). *Hepatology.* 2001;33(5):1065-72.
24. Borchers AT, Shimoda S, Bowlus C, Keen CL, Gershwin ME. Lymphocyte recruitment and homing to the liver in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Semin Immunopathol.* septiembre de 2009;31(3):309-22.
25. Deltenre P, Valla D-C. Ischemic Cholangiopathy. *Semin Liver Dis.* agosto de 2008;28(03):235-46.
26. Vierling JM. Animal models for primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* agosto de 2001;15(4):591-610.