



Riesgo cardiovascular en personas con colangitis biliar primaria, revisión de la literatura*

Jesús David Sendoya Vargas^a ■ María Camila Gutiérrez Vargas^b
■ Christian Ernesto Melgar Burbano^c

Resumen: La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune multifactorial (factores genéticos, disparadores ambientales como localización geográfica, fumar, microorganismos, xenobióticos). El objetivo de este estudio es describir los factores de riesgo relacionados con colangitis biliar primaria y cómo incide en el riesgo cardiovascular. Se realizó búsqueda bibliográfica en bases de datos de investigaciones originales, estudios de cohorte prospectivo y retrospectivo, estudios de casos y controles, revisiones sistemáticas y metanálisis, en los que se utilizaron palabras claves relacionadas. Se encontró relación entre las alteraciones en la CBP con el perfil lipídico, el cual aumentaba el estrés oxidativo, disfunción endotelial; sin embargo, los estudios que tratan de determinar el efecto de la hipercolesterolemia sobre el aumento del RCV en pacientes con CBP han sido contradictorios. La esteatosis hepática está relacionada con aumento de los ECV y es común en las enfermedades hepáticas crónicas como hepatitis B y C crónicas y la enfermedad hepática grasa no alcohólica. La CBP puede tener manifestaciones extrahepáticas, dentro de estas las más prevalentes son las pulmonares como la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión pulmonar. Este artículo presenta la relación entre la CBP con sus principales factores de riesgo y el desarrollo de enfermedades tanto hepáticas como extrahepáticas que aumenta el riesgo cardiovascular.

Palabras clave: riesgo cardiovascular; colangitis biliar primaria; factores de riesgo; colesterol; lipoproteínas

Recibido: 14/10/2023. **Aceptado:** 26/05/2024. **Disponible en línea:** 29/06/2024.

Cómo citar: Sendoya Vargas, J. D., Gutiérrez Vargas, M. C., & Melgar Burbano, C. E. (2024). Riesgo cardiovascular en personas con colangitis biliar primaria, revisión de la literatura. *Revista Med*, 32(1), 63–74. <https://doi.org/10.18359/rmed.6929>

* Artículo de investigación

- a** Médico general. Consulta externa Caja de Compensación CAFAM, Facativá, Cundinamarca.
Correo electrónico: jdsendoya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-8764>
- b** Residente pediatría. Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila.
Correo electrónico: camilagvargas06@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9816-8682>
- c** Hepatólogo, gastroenterólogo, médico internista. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila.
Correo electrónico: cemb1878@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2044-8307>

Cardiovascular Risk in People with Primary Biliary Cholangitis: A Literature Review

Abstract: Primary Biliary Cholangitis (PBC) is a multifactorial autoimmune disease influenced by genetic factors and environmental triggers such as geographic location, smoking, microorganisms, xenobiotics. This study aims to elucidate the risk factors associated with PBC and its impact on cardiovascular risk. A comprehensive literature search was conducted across databases including original research, prospective and retrospective cohort studies, case-control studies, systematic reviews, and meta-analyses, utilizing relevant keywords. Evidence suggests a correlation between PBC related alterations in the lipid profile, increased oxidative stress, and endothelial dysfunction; however, studies attempting to determine the effect of hypercholesterolemia on the increase in Cardio Vascular Risk (CVR) in patients with PBC have yield contradictory results. Hepatic steatosis is associated with an elevated risk of Cardiovascular Disease (CVD) and is common in chronic liver diseases such as chronic hepatitis B and C, as well as non-alcoholic fatty liver disease. PBC can manifest extrahepatically, with pulmonary conditions such as interstitial lung disease and pulmonary hypertension being among the most prevalent. This article explores the relationship between PBC and its primary risk factors, as well as the development of both hepatic and extrahepatic conditions contributing cardiovascular risk.

Keywords: Cardiovascular risk (CVR); primary biliary cholangitis (PBC); risk factors; cholesterol; lipoproteins

Risco cardiovascular em pessoas com colangite biliar primária, revisão da literatura

Resumo: A colangite biliar primária (CBP) é uma doença autoimune multifatorial (fatores genéticos, desencadeadores ambientais como localização geográfica, tabagismo, microrganismos, xenobióticos). O objetivo deste estudo é descrever os fatores de risco relacionados à colangite biliar primária e como ela incide no risco cardiovascular. Foi realizada uma busca bibliográfica em bases de dados de pesquisas originais, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos de casos e controles, revisões sistemáticas e metanálises, nos quais foram utilizadas palavras-chave relacionadas. Encontrou-se uma relação entre as alterações na CBP e o perfil lipídico, que aumentava o estresse oxidativo e a disfunção endotelial; no entanto, os estudos que tentam determinar o efeito da hipercolesterolemia sobre o aumento do risco cardiovascular (RCV) em pacientes com CBP têm sido contraditórios. A esteatose hepática está relacionada com o aumento das doenças cardiovasculares (ECV) e é comum em doenças hepáticas crônicas como hepatite B e C crônicas e a doença hepática gordurosa não alcoólica. A CBP pode ter manifestações extra-hepáticas, dentre as quais as mais prevalentes são as pulmonares, como a doença pulmonar intersticial e a hipertensão pulmonar. Este artigo apresenta a relação entre a CBP e seus principais fatores de risco e o desenvolvimento de doenças tanto hepáticas quanto extra-hepáticas que aumentam o risco cardiovascular.

Palavras-chave: risco cardiovascular; colangite biliar primária; fatores de risco; colesterol; lipoproteínas

Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP), antes conocida como cirrosis biliar primaria, es una enfermedad autoinmune multifactorial (factores genéticos, disparadores ambientales como localización geográfica, fumar, microorganismos, xenobióticos) originada por la pérdida de la tolerancia de la subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa mitocondrial que resulta en injuria biliar dirigida mediada por anticuerpos antimitocondriales y células T. Como consecuencia, se origina una lesión inflamatoria granulomatosa crónica progresiva, colestásica con destrucción de los conductos intrahepáticos y septales biliares con potencial de progresar a cirrosis y falla hepática (1-5).

La CBP tiene una incidencia y prevalencia de 0,33 – 5,8 casos cada 100.000/año y 1,91 – 49,2 por 100.000 personas, respectivamente. Predomina en personas de mediana edad y en el sexo femenino con una razón hombre:mujer de 1:8-9. En general, su clínica se divide en cuatro fases. Primero, la etapa preclínica con una duración aproximada de 20 años donde existen anticuerpos antimitocondriales positivos, sin síntomas, con laboratorios normales. Luego viene la etapa asintomática con alteración única de pruebas de laboratorio. Posteriormente se encuentra la etapa sintomática con una supervivencia de 7,5 años a partir del inicio de síntomas como fatiga, prurito, ictericia, y, finalmente, la cirrosis hepática con falla hepática (1, 5).

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Google Scholar, Science Direct, Rima, PubMed, en español e inglés. Así mismo, se incluyeron investigaciones originales, estudios de cohorte prospectivo y retrospectivo, estudios de casos y controles, revisiones sistemáticas y metanálisis, y se utilizaron como palabras clave “riesgo cardiovascular”, “colangitis biliar primaria”, “colesterol”, “lipoproteínas”, “factores de riesgo”, “eventos cardiovasculares”, “cardiovascular risk”, “primary biliary cholangitis”, “cholesterol”, “lipoproteins”, “risk factors”, “cardiovascular events”. Teniendo en cuenta la antigüedad del concepto

objeto de la revisión de tema, se incluyeron publicaciones a partir de 1992.

Resultados

Debido a la fisiopatología de la CBP que lleva a una secreción insuficiente de ácidos biliares al duodeno con acumulación de estos en los hepatocitos, además de elevación significativa del colesterol sérico, se han realizado múltiples estudios para determinar el riesgo de ECV de estos pacientes dado que el hipercolesterolemia representa un factor de riesgo modificable para ECV. A pesar de que la mayoría de los estudios muestra que no hay un aumento en el riesgo de ECV por la hipercolesterolemia, hay otros que evidencian que el riesgo cardiovascular proviene de la naturaleza autoinmune de la enfermedad que afecta directamente a los miocardiocitos (3, 6-11). La presente revisión de literatura está enfocada en el perfil lipídico y evidencia del riesgo cardiovascular en pacientes con CBP.

Marco teórico

Lipoproteínas

Los lípidos importantes para el cuerpo humano como los fosfolípidos, colesterol, triglicéridos son hidrofóbicos, los últimos dos son los más insolubles en agua. Por lo anterior, estos son transportados en distintas moléculas llamadas lipoproteínas formadas por un núcleo lipofílico que contiene ésteres de colesterol, triglicéridos y una membrana hidrofílica con fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas (Apo) involucradas en la estructura y metabolismo de las lipoproteínas (3, 12, 13).

Existen siete clases de lipoproteínas clasificadas por su densidad, de menor a mayor, dependiendo de su contenido de menos lípidos a más proteínas: quilomicrones, remanentes de quilomicrones, lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína a (Lp(a)) (3, 12, 13).

La absorción de las grasas en el intestino empieza por la hidrolización y emulsificación por la LI y los ácidos biliares respectivamente de los

triglicéridos, colesterol, vitaminas liposolubles en el lumen intestinal para la formación de micelas que posteriormente entran al enterocito por la proteína Niemann-Pick C1-like (NPC1L1). En el enterocito el colesterol puede ser secretado al lumen intestinal o transformado en ésteres de colesterol a través de la colesterol aciltransferasa (ACAT). De permanecer en el enterocito, en el retículo endoplásmico junto con Apo B-48, Apo E (ligando del LDLR) se sintetizan los quilomicrones (3, 12).

El tamaño de los quilomicrones es proporcional a la grasa ingerida. A medida que estos circulan en la sangre, se exponen a la lipasa de lipoproteínas (LPL) en el endotelio y donan triglicéridos en forma de ácidos grasos libres a los tejidos (adiposo y muscular), a través de las proteínas transportadoras de ácidos grasos (FATPS), así se convierten en remanentes de quilomicrones ricos en ésteres de colesterol y transfieren Apo a otras lipoproteínas como el HDL (3, 12, 13).

Los remanentes de quilomicrones entran al hígado mediante el receptor de LDL (LDLR) y Apo E, liberando su contenido en el citosol. En el retículo endoplásmico del hepatocito inicia la síntesis de VLDL con Apo B-100 (principal Apo de VLDL y ligando del LDLR), Apo C y E. El tamaño y tasa de producción es proporcional a los triglicéridos disponibles. Una vez se secreta el VLDL a la circulación, la LPL convierte el VLDL a IDL (con Apo B-100 y Apo E) y la lipasa hepática (HL), el IDL a LDL (Apo B-100), esta última es la más aterogénica, junto con Lp (a) que consiste en una molécula de apolipoproteína (a) unida por enlace disulfuro a la Apo B-100 que puede inhibir la activación del plasminógeno (3, 12).

Los niveles séricos de LDL dependen de la cantidad de LDLR hepáticos y estos últimos dependen del contenido de colesterol en el hepatocito. Si el colesterol está disminuido, se activa el factor de transcripción de las proteínas que se unen al elemento regulatorio de esteroles (SREBPS) aumentando la transcripción de LDLR y la HMG-CoA reductasa (síntesis de colesterol). Por tanto, frente a la necesidad de aumentar el colesterol en el hepatocito, el catabolismo del LDL es proporcional a la cantidad de LDLR. Una vez altos los niveles de colesterol, el

número de LDLR disminuirá y aumentará la producción de LDL. La presencia de LDLR también depende de la PCSK9, la cual lo marca para ser degradado en los lisosomas (3, 12).

El HDL, contrario a las lipoproteínas mencionadas, se encarga del transporte del colesterol tisular al hígado y le otorga facultades antiterogénicas, antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas y antiapoptóticas. Su origen inicia con su principal apolipoproteína Apo A-I que adquiere colesterol y fosfolípidos de los tejidos a través del ABCA1 o ABCG1 y de quilomicrones y VLDL cuando actúa la LPL. La Apo A-I activa la aciltransferasa lecitín:colesterol (LCAT) que convierte el colesterol libre de la superficie del HDL en éster de colesterol para almacenarlo en su núcleo, y posteriormente ser donado al hígado a través del SR-BI. El HDL también pueden tener Apo A-I:A-II, A-I:E. La Apo A-II activa la HL (3, 12, 13).

La relación entre ABCA1, ABCG1 y la actividad del LDLR está dada por el SREBPS, mencionado anteriormente, y LXR, un factor de transcripción nuclear hormonal que se activa al aumento intracelular de oxisterole, lo que aumenta la expresión de ABCA1, ABCG1, y favorece el eflujo de colesterol por el HDL. La degradación del ABCA1 y ABCG1 está dada por miR-33, un microRNA dentro del gen SREBP2. Un aumento del colesterol reduciría la expresión de SREBP2 y de miR-33, lo que disminuye el número de LDLR, el ingreso de colesterol, y favorece la expresión de LXR (ABCA1, ABCG1) y la toma de colesterol por el HDL; caso opuesto de haber niveles bajos de colesterol (3, 12).

Los ésteres de colesterol del núcleo del HDL pueden ser intercambiados por triglicéridos con lipoproteínas que contengan Apo B, a través de la proteína que transfiere éster de colesterol (CETP), de esta forma controlan el tamaño y composición del HDL y niveles de LDL. Estos triglicéridos pueden ser catabolizados por HL, lo que lleva a la liberación-recirculación o degradación de Apo A-I. La Apo A-I es degradada en su mayor medida por el riñón y el hígado en caso de que la molécula de HDL contenga Apo E (3, 12, 13).

El colesterol puede ser tomado por el hígado, ya sea por HDL por el SR-BI o a través de la catalización de lipoproteínas con Apo B. Una vez en el hígado,

este puede ser eliminado a través de los ácidos biliares o secretado en la bilis (3, 12).

Lipoproteínas en la aterogénesis

Actualmente, la aterosclerosis se ha convertido en la principal causa de muerte por ECV que se manifiesta como: el síndrome coronario agudo (SCA), accidente cerebrovascular (ACV), y el accidente isquémico transitorio (AIT). Los principales factores de riesgo son la hipercolesterolemia, sobre todo la elevación del LDL, hipertensión, diabetes mellitus, fumar, historia familiar, obesidad, sexo masculino, edad (hombres > 45 años y mujeres > 55 años), estilo de vida sedentario, dieta rica en grasas saturadas y trans (14, 15).

Al aumentar el nivel de colesterolemia, aumenta la permeabilidad endotelial y debido a que las lipoproteínas tienen la facultad de depositar lípidos en los tejidos, estas pasan a través del endotelio al espacio subintimal del vaso sanguíneo (en especial el LDL) donde son retenidos por proteoglicanos de la matriz extracelular y son modificados por especies reactivas de oxígeno (ROS), oxigenasas lipídicas y oxidativas, peroxidasas y enzimas pro-oxidantes. Este mecanismo actúa en fases tempranas de la aterosclerosis y contribuyen al inicio de mecanismos inflamatorios, disfunción endotelial que originan reclutamiento de leucocitos, células espumosas, el fibroateroma, la capa de fibroateroma, posteriormente la calcificación y erosión de la placa aterosclerótica que finalmente lleva a trombosis (14, 15).

Lipoproteínas en la colangitis biliar primaria

Debido a la colestasis generada por el mecanismo autoinmune de la CBP ocurre una liberación insuficiente de ácidos biliares en el lumen intestinal que genera varios cambios. El primero es la disminución de la emulsión y, por tanto, menos absorción de grasas y vitaminas liposolubles. Segundo, la disbiosis intestinal. Los cambios anteriores causan esteatorrea con malnutrición secundaria, a pesar de tener lipasa y amilasa pancreática normales. Además, la disminución de ácidos biliares intestinales lleva a constipación (3, 5, 16, 17).

La malnutrición genera una activación de la glicogenólisis y disminución en la gliconeogénesis como mecanismo de compensación para obtener energía de los tejidos grasos a través de la beta oxidación. Al disminuir la absorción intestinal de colesterol y con esta los derivados de los quilomicrones, el hígado aumenta la síntesis de novo de colesterol, lo que disminuye los LDLR (3).

Adicionalmente, la colestasis genera un aumento de sales biliares en el plasma, las cuales tienen un efecto detergente. En pro de neutralizar estas sales biliares, se estimula la producción endotelial del factor de crecimiento fibroblástico 19 (FGF19) que activa el FGFR4 hepático, el cual suprime la síntesis de ácidos biliares, lo que disminuye aún más su concentración intestinal, y lleva al hígado a aumentar la síntesis de colesterol y liberar VLDL, LDL, HDL, además aparece una LpX. Los niveles de estas lipoproteínas varían a lo largo de las etapas de la CBP, dependiendo de los niveles de ácidos biliares, la cantidad de parénquima hepático (1, 3-5, 16, 17).

Con el aumento del colesterol > 450 mg/dL por más de 3 meses pueden aparecer xantomas y xantelasmas (3).

Lipoproteína de alta densidad (HDL)

En el contexto de la CBP se encuentra más la Apo A-I que la Apo A-I:A-II, la primera es sintetizada en el hígado e intestino, por lo anterior y sumado a la inhibición y producción alterada de la HL, el HDL se ve elevado en etapas iniciales de la CBP. En etapas finales de la enfermedad, disminuye por menor actividad de la LCAT; esta disminución sugiere que la síntesis hepática reducida y la absorción intestinal en estadio final de la CBP superan el efecto creciente lipídico de la secreción biliar alterada (1, 3-5, 16, 17).

El HDL producto de la actividad reducida de la LCAT es alto en Apo E y contribuye a la formación anormal de LDL (5). El HDL promueve el flujo del colesterol de los adipocitos e inhibe la acumulación de colesterol total en la pared de los vasos, lo que reduce la aterosclerosis. Además, aumenta la expresión de lipocalin mRNA en los adipocitos que inhibe la conversión de macrófagos a células

espumosas y resiste la formación de aterosclerosis. Lo anterior asociado a una disminución en la agregación plaquetaria en pacientes con CBP potenciaría la resistencia a la aterosclerosis (1, 18).

Lipoproteína x (LpX)

Actualmente se desconoce el origen de la lipoproteína x (LpX), pero se consideran probablemente dos orígenes, el primero se debe a la acumulación de fosfolípidos y colesterol libre en el suero por la lecitina reducida (actividad de la LCAT). El segundo origen, se estima que cuando la bilis es regurgitada a la sangre y por el alto contenido de albumina en esta, se juntan las moléculas para formar LpX, una lipoproteína con estructura y densidad similar al LDL al punto de ser leídas de la misma forma por el laboratorio. Se trata de una LDL anormal presente en la colestasis (3, 5, 16, 17).

La lipoproteína x (LpX) es una vesícula con bicapa fosfolipídica conformada por fosfolípidos 66 wt %, colesterol no esterificado 22 %, proteínas 6 %, ésteres de colesterol 3 %, triglicéridos 3 %, ácido biliar (ácido litocólico) y albúmina, la cual está en el núcleo. Como apolipoproteínas tiene la Apo A-I, Apo E, Apo C. Opuesto al LDL, no contiene Apo B, por lo que no tiene metabolismo hepático (3, 16, 17).

Se ha visto que tiene una excreción renal, lo que lleva a pensar que es una solución a la excreción del exceso de colesterol y sales biliares que el hígado no ha podido metabolizar (3). Está elevada en etapas avanzadas de la CBP y tiene un importante factor protector cardiovascular debido a que previene la oxidación del LDL, lo que evita que este dañe los mecanismos de supervivencia de las células endoteliales, además contiene colesterol predominantemente no esterificado que podría significar que tiene el potencial de remover colesterol de los tejidos, así como el HDL, sin embargo, no se conoce aún esta facultad (1, 4, 5, 16, 17).

Otra función que se ha evidenciado es la capacidad de evitar que los remanentes de quilomicrones ingresen al hígado, lo que activa indirectamente la HMG-CoA reductasa, y aumenta la síntesis hepática de colesterol. En raras ocasiones en caso de estar muy elevada, se ve involucrada en hiperviscosidad e isquemia tisular (5).

Derivados de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, IDL, LDL)

Se encuentran levemente elevadas al principio de la enfermedad con picos en etapas tardías, junto con la bilirrubina y Apo B (4, 5, 17).

Adiponectina

Elevada en la CBP y presenta un factor protector cardiovascular, antiaterogénico (1, 17).

Lipoproteína A

Es un factor independiente para eventos cardiovasculares. En la CBP puede no estar elevada, incluso disminuida (17).

Triglicéridos

En la CBP se encuentran normales o algo elevados por disminución de la lipasa hepática de triglicéridos (5, 17).

Receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR)

Durante la CBP ocurre una pérdida progresiva de LDLR que llevan al aumento de LDL (5, 16).

Receptor farnesoide X (FXR)

Este es activado por los ácidos biliares primarios y posteriormente se une a regiones promotoras de genes aumentando la transcripción de genes que suprimen la síntesis de ácidos biliares en el hígado. En los enterocitos, por la reabsorción de ácidos biliares, también se activan y por señalización extracelular suprimen la síntesis de ácidos biliares en el hígado. También induce factores que median la secreción de ácidos biliares de los hepatocitos y enterocitos disminuyendo la absorción de hepática e ileal (2).

Otros receptores activos en la cirrosis biliar primaria

Los siguientes receptores se involucran en la detoxificación y metabolismo de los ácidos biliares: el receptor activador-proliferador de peroxisomas, receptor X pregnane, receptor glucocorticoide y el

receptor de vitamina D, el cual es anticoestático, antiinflamatorio, antifibrótico (2).

Factores que influyen en el riesgo cardiovascular en pacientes con colangitis biliar primaria

Alteración en las lipoproteínas y el riesgo cardiovascular en CBP

Con las alteraciones en la CBP, como el perfil lipídico (hipercolesterolemia, aumento del LDL)

con aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial, disminución de vitamina C y retinol, se esperaría encontrar una relación directa con los eventos cardiovasculares. Sin embargo, los estudios que tratan de determinar el efecto de la hipercolesterolemia sobre el aumento del RCV en pacientes con CBP han sido contradictorios (ver tabla 1). Se encontraron cambios que contrarrestan el efecto aterogénico de la hipercolesterolemia, como los altos niveles de HDL, adiponectina, disminución de lipoproteína A, el efecto antioxidante de la lipoproteína X, bajos niveles de grasa visceral, retraso en la oxidación del LDL, mayor prevalencia de la CBP en mujeres (4, 17-24).

Tabla 1. Comparación entre los objetivos, resultados entre cambios en colesterol y su relación con el riesgo cardiovascular

Autor	Objetivo	Tipo de estudio	Cambios en el colesterol	Riesgo cardiovascular	Limitaciones
Longo <i>et al.</i> (20)	Caracterizar el RCV y los cambios en el tiempo del perfil lipídico en CBP.	Cohorte prospectivo	Elevación del colesterol y, una vez sintomáticos, disminución del HDL. Con el progreso de la enfermedad hay una reducción del colesterol total y HDL.	Similar a la población general. los pacientes con CBP e hipertensión tenían aumento del RCV.	El número de ECV no fue suficiente para descartar una asociación.
Cripping <i>et al.</i> (21)	Comparar la incidencia de muerte por aterosclerosis en pacientes con CBP y población normal. Además, medir el perfil lipídico en pacientes con CBP.	Cohorte prospectivo	Aumento progresivo del colesterol y LDL asociado al estadio y severidad de la enfermedad. HDL elevado en todos los estadios, sobre todo en estadio 2 y 3. Triglicéridos normales o levemente elevados.	La hiperlipidemia en CBP no pone a los pacientes en riesgo de muerte por aterosclerosis.	Muestra relativamente pequeña.
Van Dam <i>et al.</i> (22)	Investigar causas de muerte secundarias en pacientes con CBP usando razones estandarizadas de mortalidad.	Cohorte retrospectivo	-	No asociación significativa entre CBP y RCV	Datos obtenidos de base de datos de los certificados de defunción, algunas veces con dudas de causa de muerte primaria y secundaria.
Solaymani <i>et al.</i> (23)	Examinar la incidencia de ECV y cerebrovasculares en una cohorte de pacientes con CBP.	Cohorte prospectivo	-	Los pacientes con CBP tienen el mismo riesgo de ECV o cerebrovasculares que la población general.	No hubo medición de colesterol sérico.

Continúa

Autor	Objetivo	Tipo de estudio	Cambios en el colesterol	Riesgo cardiovascular	Limitaciones
Doycheva <i>et al.</i> (24)	Estimar la prevalencia de ECV en CBP.	Cohorte retrospectivo	Elevación en pacientes con CBP de colesterol, LDL y HDL.	Los pacientes con CBP sintomáticos y asintomáticos no tienen una mayor frecuencia de ECV.	Retrospectivo, pocos eventos. Controles: pacientes con hepatitis C y con más número de hombres que en los casos.
Zöller <i>et al.</i> (25)	Determinar si las enfermedades autoinmunes aumentan el riesgo de ECV en pacientes hospitalizados por enfermedad coronaria relacionada con aterosclerosis.	Cohorte prospectivo	-	Aumento significativo de los ECV en pacientes con CBP, sobre todo en el seguimiento de 0 a 5 años de haber estado hospitalizados.	Solo se incluyeron casos que requerían hospitalización por enfermedad coronaria.
Alloca <i>et al.</i> (19)	Establecer si la hipercolesterolemia se asocia con aterosclerosis subclínica en CBP usando el ultrasonido carotídeo (grosor de la íntima-media y estenosis).	Cohorte prospectivo	Altos niveles de HDL, LDL, baja Apo A-I.	La hipercolesterolemia asociada con CBP no condiciona el desarrollo de aterosclerosis subclínica.	Falta de análisis exhaustivo de perfil lipídico.
Loaeza <i>et al.</i> (16)	Investigar la frecuencia de dislipidemia y evaluar el riesgo de ECV en pacientes con CBP.	Cohorte prospectivo	Niveles elevados de colesterol, LDL, HDL, triglicéridos.	Existe una alteración marcada del perfil lipídico en CBP, sin embargo, no aumenta el riesgo de ECV.	
Zhang <i>et al.</i> (18)	Analizar la distribución lipídica y el grado de esteatosis hepática en CBP.	Cohorte retrospectivo	Niveles elevados de HDL en CBP.	Los pacientes con CBP tienen un menor grado de esteatosis hepática que pacientes con hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, enfermedad hepática grasa no alcohólica.	Retrospectivo, en un solo centro. Pocos pacientes por criterios de sexo, edad. No se exploraron las causas de HDL elevado.
Wang <i>et al.</i> (26)	Investigar los factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria en pacientes con CBP.	Casos y controles	Los pacientes con CBP y enfermedad arterial coronaria tenían LDL más altos que los pacientes con CBP sin enfermedad arterial coronaria.	La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular en pacientes con CBP.	Muestra pequeña.
Floreani <i>et al.</i> (8)	Abordar la respuesta del síndrome metabólico al ácido ursodeoxicólico y la sobrevivencia en pacientes con CBP.	Cohorte prospectiva	los pacientes con CBP y síndrome metabólico tienen menos adiponectina que aquellos con solo CBP.	La CBP con síndrome metabólico aumenta el riesgo cardiovascular.	No registro de adherencia a recomendaciones dietarias, ejercicios. Muestra pequeña.

Continúa

Autor	Objetivo	Tipo de estudio	Cambios en el colesterol	Riesgo cardiovascular	Limitaciones
Jones <i>et al.</i> (29)	Determinar si los pacientes con CBP tienen alteración cardíaca resultado de anomalía bioenergética que lleva a la disfunción autonómica y a riesgo cardíaco aumentado.	Cohorte prospectiva	-	Anormalidad genérica común de la función energética miocárdica y cambio funcional vascular periférico mostrado por ICG (impedancia cardiográfica) que parece marcar la capacidad de tolerancia a la anomalía de base. reducción significativa de la razón PCR/ATP en miocardio.	Baja reproducibilidad de los resultados por resonancia magnética.
Bian <i>et al.</i> (10)	Analizar las características clínicas en pacientes con CBP complicada con o sin compromiso cardíaco y los factores de riesgo que llevan al compromiso cardíaco en CBP.	Cohorte retrospectivo	-	El compromiso cardíaco es raro en CBP, sin embargo, es más frecuente en hombres o pacientes con mayor tiempo con la enfermedad.	La biopsia miocárdica solo estuvo disponible en un paciente. Estudio en un solo centro de referencia. Retrospectivo.
Cazzagon <i>et al.</i> (9)	Abordar la relación entre la CBP y la reserva de flujo coronario.	Cohorte prospectivo	-	El flujo de reserva coronario está reducido en CBP por mecanismos que se relacionan con el tiempo del diagnóstico. En particular entre más alto el DFVR con una resistencia basal baja en pacientes con reserva de flujo coronario corregido bajo, sugiere un mecanismo compensatorio para las alteraciones bioenergéticas de los cardiomiocitos.	Ninguno tuvo angiografía coronaria porque todos estaban asintomáticos de enfermedad cardíaca.

Nota: CBP: colangitis biliar primaria. RCV: riesgo cardiovascular. HDL: lipoproteína de alta densidad. LDL: lipoproteína de baja densidad. ECV: evento cerebrovascular. DFVR: velocidad del flujo *doppler* basal o descanso.

Fuente: elaboración propia.

A pesar de lo anterior, se han encontrado casos de CBP que en un individuo sin otros factores de riesgo y posterior a trasplante hepático presenta infarto agudo de miocardio, o casos en los que debutan con accidente cerebrovascular donde la elevación exagerada del HDL paradójicamente puede aumentar la mortalidad de todas las causas (6, 7).

No obstante, la hipercolesterolemia en la CBP asociada a otras comorbilidades de alto riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial o el síndrome metabólico, aumentan el riesgo de ECV por encima de la población comórbida sin CBP (1, 11, 19, 26).

Esteatosis hepática y el riesgo cardiovascular en CBP

La esteatosis hepática está relacionada con aumento de los ECV y es común en las enfermedades hepáticas crónicas como Hepatitis B y C crónicas y la enfermedad hepática grasa no alcohólica. A pesar de que el metabolismo lipídico anormal es proporcional a la esteatosis hepática, la CBP parece tener menos grado de hígado graso que otras hepatopatías crónicas y sujetos sanos, como se puede apreciar en la tabla 1 (3, 4, 18, 27).

La anterior paradoja se debe a factores de crecimiento, receptores y alteraciones en el lumen intestinal. Los ácidos biliares modulan la hemostasia de los triglicéridos y la glucosa, por tanto, el aumento de estos resulta en contenido hepático bajo en triglicéridos, lo que mejora la esteatosis hepática y disminuye la resistencia a la insulina mediante la activación del FXR (3, 4, 18, 27).

El aumento del FGF19, reduce la acetil coenzima a carboxilasa 2 mitocondrial (la cual promueve la oxidación de los ácidos grasos libres, inhibe la síntesis de ácidos grasos relacionados con la insulina en hepatocitos) mediante la supresión de la actividad de la proteína 1 C (elemento regulatorio de esterol) y eleva la expresión de SHP, que resulta en la reducción de acumulación hepática grasa y de niveles de triglicéridos plasmáticos (3, 4, 18, 27).

En consonancia con lo anterior, la disbiosis intestinal, que causa esteatorrea, y los niveles altos de Lipocalin, que inhibe la gluconeogénesis hepática, reduce la resistencia a la insulina, aumenta la resistencia a la acumulación hepática grasa y aumenta la sensibilidad a la insulina, contribuye a reducir la esteatosis hepática y con esta el RCV (3, 4, 18, 27).

Tratamiento de la CBP y el riesgo cardiovascular

Se cree que el tratamiento para la CBP, como el ácido ursodesoxicólico y los fibratos, al tener un impacto sobre el metabolismo lipídico por aumentar la absorción del colesterol y modular la secreción de ácidos biliares y el transporte del colesterol respectivamente se prestan para confusiones en la interpretación de los resultados sobre el impacto de

la hipercolesterolemia en los ECV en pacientes con CBP (2, 17).

Alteración funcional cardíaca y el riesgo cardiovascular en CBP

La CBP puede tener manifestaciones extrahepáticas que representan una alta carga de morbimortalidad, incluso más alta que las manifestaciones hepáticas. Dentro de estas las más prevalentes son las pulmonares, como la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión pulmonar. El compromiso cardíaco, se ve en el 4,1 % de los pacientes y se manifiesta como disfunción coronaria microvascular, cardiomiopatía, arritmias, disfunción autonómica e histológicamente con fibrosis intersticial o miositis; este se da predominantemente en hombres y pacientes con mayor curso de la enfermedad y niveles bajos de IgA (1, 9, 10, 28, 29).

La función cardiovascular alterada en pacientes con CBP se evidencia analizando el CFR, el cual representa la razón entre el flujo coronario durante la máxima dilatación con el flujo coronario en condiciones de descanso (ver tabla 1). La CFR está reducida en pacientes con CBP, lo que indica que pueden tener una alteración temprana de la CFR y podría significar un mayor riesgo cardiovascular en el tiempo, incluso si el *score* en Framingham indica un perfil bajo de eventos cardíacos.

Los patrones con alto riesgo cardiovascular que pueden estar presentes en pacientes con CBP son de mayor a menor riesgo: primero, reserva de flujo coronario corregida (CCFR) y velocidad del flujo *do-pler* con adenosina (DFVh) alterada, CCFR alterada con DFVh preservada, CCFR normal con DFVh normal. En cuanto a la progresión en el tiempo de la CFREN la CBP, al comienzo de la enfermedad puede haber una CCFR alterada y DFVh alterada, con posterior remodelación estructural en la microvasculatura coronaria lo que la lleva a una CCFR preservada.

Conclusión

La CBP y RCV tienen una relación paradójica. La hipercolesterolemia que en personas normales llevaría a aumento del RCV y a la esteatosis hepática, en la CBP se contrarresta con el perfil lipídico, disbiosis

intestinal y expresión de factores y receptores que llevan casi a una situación antiterogénica. Sin embargo, las características autoinmunes de la CBP, y su influencia sobre la circulación coronaria llevan a un aumento del RCV no aterogénico. Se necesitan más estudios para determinar los mecanismos mediante los cuales la CBP aumentaría el RCV y así poder planificar intervenciones para reducirlo.

Referencias

- (1) Suraweera D, Fanous C, Jimenez M, Tong MJ, Saab S. Risk of cardiovascular events in patients with primary biliary cholangitis-systematic review. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2018;6(2):119–26. Disponible en: <https://doi.org/10.14218%2FJCTH.2017.00064>
- (2) Gulamhusein AF, Hirschfeld GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;17(2):93–110. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0226-7>
- (3) Reshetnyak VI, Maev I V. Features of Lipid Metabolism Disorders in Primary Biliary Cholangitis. *Biomedicines*. [Internet]. 2022;10(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390%2Fbiomedicines10123046>
- (4) Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Maurantonio M, Carubbi F, *et al.* Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014;232(1):99–109. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.030>
- (5) Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: A systematic review. *Atherosclerosis*. [Internet]. 2007;194(2):293–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.036>
- (6) Yao S, Iwashita A, Yagi S, Watanabe H, Nishio T, Koyama Y, *et al.* Acute coronary syndrome after liver transplantation in a young primary biliary cholangitis recipient with dyslipidemia: a case report. *Surg Case Reports* [Internet]. 2022;8(1):1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40792-022-01470-1>
- (7) Park B, Islam S, Vemulapalli RC, Shreve ME. Primary biliary cholangitis presenting as acute ischemic stroke: A rare association. *Clin Case Reports*. [Internet]. 2020;8(2):274–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002%2Fccr3.2590>
- (8) Floreani A, Cazzagon N, Franceschet I, Canesso F, Salmaso L and Baldo V. Metabolic Syndrome Associated With Primary Biliary Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. [Internet]. 2015;49(1):57–60. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000029>
- (9) Cazzagon N, Dal Lin C, Famoso G, Montisci R, Franceschet I, Floreani A, *et al.* Coronary flow reserve in patients with primary biliary cholangitis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2019;51(4):542–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.10.016>
- (10) Bian S, Chen H, Wang L, Fei Y, Yang Y, Peng L, *et al.* Cardiac involvement in patients with primary biliary cholangitis: A 14-year longitudinal survey-based study. *PLoS One*. [Internet]. 2018;13(3):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194397>
- (11) Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain*. [Internet]. 2012;135(6):1767–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/brain/aww106>
- (12) Kenneth R. Feingold M. *Endotext* [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.* E, editor. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
- (13) Chen L, Chen XW, Huang X, Song BL, Wang Y, Wang Y. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease. *Sci China Life Sci*. [Internet]. 2011;62(11):1420–58. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11427-019-1563-3>
- (14) Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandebroek K, *et al.* Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2022;23(6):1–38. Disponible en: <https://doi.org/10.3390%2Fijms23063346>
- (15) Sanuja Fernando, Bursill C, Nicholls S and Psaltis P. Pathophysiology of Atherosclerosis. Third Edit. Fitridge R, editor. Springer; 2020. 19–46 p. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-43683-4_2
- (16) Loeza-del Castillo AM, Gaytán-Santillán A, López-Tello A, Merit MVA, Milke-García M del P, Flores-Rodríguez J, *et al.* Patterns of serum lipids derangements and cardiovascular risk assessment in patients with primary biliary cholangitis. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019;18(6):879–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.07.006>
- (17) Wah-Suarez MI, Danford CJ, Patwardhan VR, Jiang ZG, Bonder A. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: Treatment, safety and efficacy. *Frontline Gastroenterol*. [Internet] 2019;10(4):401–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101124>

- (18) Zhang Y, Hu X, Chang J, Chen J, Han X, Zhang T, *et al.* The liver steatosis severity and lipid characteristics in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021;21(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01974-4>
- (19) Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, *et al.* Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut*. [Internet]. 2006;55(12):1795–800. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.079814>
- (20) Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, *et al.* Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut*. [Internet]. 2002;51(2):265–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gut.51.2.265>
- (21) Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R, Kottke BA, Harrison JM, Murtaugh PA, *et al.* Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: What is the risk? *Hepatology*. [Internet]. 1992;15(5):858–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.1840150518>
- (22) Van Dam GM, Gips CH. Primary biliary cirrhosis in The Netherlands. An analysis of associated diseases, cardiovascular risk, and malignancies on the basis of mortality figures. *Scand J Gastroenterol*. [Internet]. 1997;32(1):77–83. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/00365529709025067>
- (23) Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, West J. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. [Internet]. 2008;103(11):2784–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02092.x>
- (24) Doycheva I, Chen C, Pan JJ, Levy C. Asymptomatic primary biliary cirrhosis is not associated with increased frequency of cardiovascular disease. *World J Hepatol*. [Internet]. 2011;3(4):93–8. Disponible en: <https://doi.org/10.4254/wjgh.v3.i4.93>
- (25) Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: A nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One*. [Internet]. 2012;7(3):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033442>
- (26) Wang C, Zhao P, Liu W. Brief Communication Risk of incident coronary artery disease in patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2014;7(9):2921–4. Available from: www.ijcem.com
- (27) Gîrleanu I, Trifan A, Huiban L, Muzîca C, Petrea OC, Sîngeap AM, *et al.* Ischemic Heart Disease and Liver Cirrhosis: Adding Insult to Injury. *Life*. [Internet]. 2022;12(7). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/life12071036>
- (28) Cardinale V, Lleo A. Coronary flow reserve is an innovative tool for the early detection of cardiovascular dysfunction in primary biliary cholangitis patients. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2019;51(4):549–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.017>
- (29) Jones DEJ, Hollingsworth K, Fattakhova G, MacGowan G, Taylor R, Blamire A, *et al.* Impaired cardiovascular function in primary biliary cirrhosis. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. [Internet]. 2010;298(5):764–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00501.2009>