

Médica Sur

Volumen
Volume **11**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2004**

Artículo:

Colangitis esclerosante

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Colangitis esclerosante

Gabriela Morales,* Carmen Zavala**

Resumen

La colangitis esclerosante es una enfermedad colestásica crónica caracterizada por inflamación en parches, fibrosis y estenosis. La primaria es la más común. Su severidad varía desde el paciente asintomático hasta cirrosis biliar. En la biopsia la imagen característica es fibrosis en aros de cebolla.

Palabras clave: Colangitis esclerosante, colestasis.

La colangitis esclerosante es una enfermedad colestásica, crónica de las vías biliares intra y extrahepáticas caracterizada por inflamación en parches, fibrosis y estenosis. La historia natural de la enfermedad incluye la obliteración progresiva de los conductos biliares, cirrosis biliar, falla hepática y colangiocarcinoma. La primera descripción fue realizada por Delbet en 1924.¹

La colangitis esclerosante primaria es la más común de todos los tipos de colangitis esclerosante, y se refiere a una alteración idiopática que puede ocurrir de manera independiente o en asociación con otras enfermedades o síndromes, más comúnmente enfermedad inflamatoria intestinal, en un 70%, especialmente a colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI).² Es la cuarta causa de trasplante hepático en adultos en EUA y equivale al 1% de todos los trastornos hepáticos. La enfermedad progresiva de manera silenciosa en la mayoría de los pacientes.³ El término de secundaria se refiere específicamente a colangitis esclerosante que resulta de una alteración o lesión conocida¹ (*Cuadro I*).

Las infecciones oportunistas son responsables de cambios observados en la vía biliar, principalmente en pacientes con SIDA. Éstos son: 1) involucro difuso de la vía biliar intrahepática, 2) involucro de las vías intra y extrahepáticas, 3) estenosis del ámpula, 4) estenosis de la porción intrahepática del colédoco

Abstract

The sclerosing cholangitis is a cholestatic chronic disease characterized by patched inflammation, fibrosis and stenosis. The primary is the most common. The severity varies from asymptomatic to biliary cirrhosis. The characteristic image in the biopsy is onion skin fibrosis.

Key words: Sclerosing cholangitis, cholestasis.

y 5) involucro pancreático. Las infecciones asociadas son *Cryptosporidium*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, citomegalovirus (CMV), *Microsporidia* e *Isospora*.²

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria ocurre generalmente en hombres, aproximadamente un 70%, entre los 20 y 40 años, con una edad promedio de 39.⁴ La enfermedad ocurre típicamente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero puede ocurrir sola o en asociación a fibrosis. De los aproximadamente 75-80% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, un 87% tienen CUCI y el resto presentan enfermedad de Crohn. Visto de otra manera, 2.5-7.5% de los pacientes con CUCI tienen o tendrán colangitis esclerosante primaria.³ Hasta 1980, se habían reportado 100 casos. Su prevalencia ha aumentado, debido al reconocimiento de esta enfermedad, principalmente por el uso de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.⁵ La única población estudiada que se ha publicado es en Noruega y se estima una incidencia de 1.31 por cada 100,000 personas-año y la prevalencia de 8.5 por 100,000 personas. Se han hecho estimaciones acerca de la incidencia en Estados Unidos calculándose en aproximadamente 1 a 6 por cada 100,000 personas.⁴

Dermi et al, realizaron un estudio en el que se estudió a la población en el condado de Olmsted, Minnesota identificándose a los residentes que tenían colangitis esclerosante primaria cumpliendo los criterios clínicos bioquímicos, radiográficos e histológicos entre 1976 y el 2000. Veintidós pacientes cumplieron los criterios. Analizando las estadísticas se encontró que la

* Departamento de Medicina Interna.

** Departamento de Enseñanza y Medicina Interna.
Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

Cuadro I. Clasificación de colangitis esclerosante.¹

Primaria
Sin enfermedad o síndrome asociado
Asociado a enfermedad inflamatoria intestinal
Colitis ulcerativa crónica inespecífica
Enfermedad de Crohn
Asociada a fibrosis sistémica idiopática
Fibrosis retroperitoneal y mesenteritis retráctil (enfermedad de Weber-Christian)
Tiroditis de Reidel
Fibrosis mediastinal
Pseudotumor de la órbita
Pseudotumor inflamatorio
Enfermedad de Peyronie
Asociado a enfermedad autoinmune idiopática o colágena vascular
LES
Esclerosis sistémica
DM tipo 1
Síndrome de Sjögren
Esprue celiaco
Anemia hemolítica autoinmune
Nefropatía membranosa
Glomerulonefritis rápidamente progresiva
Artritis reumatoide
Sialadenitis esclerosante crónica
Secundario a trasplante
Rechazo en trasplante hepático
Rechazo injerto vs huésped en trasplante de médula ósea
Tipo infiltrativo
Histiocitosis X
Sarcoidosis
Mastocitosis sistémica
Síndrome hipereosinofílico
Tipo inmunodeficiencia
Inmunodeficiencia congénita
Inmunodeficiencia combinada
Disgammaglobulinemia
Agammaglobulinemia ligada al X
Inmunodeficiencia adquirida
Deficiencia selectiva de IgA
SIDA
Linfadenopatía angioinmunoblastica

incidencia ajustada a la edad en hombres fue de 1.25 por cada 100,000 personas-año comparada con 0.54 por cada 100,000 personas-año en mujeres. La prevalencia de esta enfermedad en el 2000 se calculó en 20.9 por cada 100,000 hombres y 6.3 por cada 100,000 mujeres. El 73% tenían enfermedad inflamatoria intestinal, la mayoría CUCI. La sobrevida entre los pacientes con colangitis esclerosante primaria fue significativamente menor para la población blanca de Minnesota de edad y género similar.⁴

La colangitis esclerosante primaria se ha asociado con otras condiciones como tiroditis, artritis, vasculitis, pancreatitis, fibrosis retroperitoneal y mediastinal, porfiria

Cuadro I. (Continuación).

Secundaria
Colangitis obstructiva
Coledocolitiasis
Estenosis quirúrgica
Parásitos biliares
Colangitis piogénica recurrente
Infección por hongos
Fibrosis quística
Pancreatitis
Alteraciones congénitas
Enfermedad de Caroli
Quiste en colédoco
Tóxicas
Formaldehído intraductal o solución hipertónica
Flouxuridina intra-arterial
Isquémica
Trauma vascular
Vasculitis tóxica
Oclusión arterial hepática del aloinjerto
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Neoplásica
Colangiocarcinoma
Carcinoma hepatocelular
Cáncer metastásico
Linfoma

cutánea tardía, sarcoidosis, enfermedad celiaca, síndrome de Sjögren, hipereosinofilia, mastocitosis sistémica, y esclerosis sistémica.⁶

La etiología y la patogénesis se desconocen.¹ El engrosamiento y la induración del colédoco, observado en laparotomía, son características de la colangitis esclerosante primaria. En etapas tempranas de la enfermedad, el hígado puede ser microscópicamente normal. Sin embargo, a medida que la condición progresá, el hígado se vuelve nodular y se tiñe con bilis.³ El inicio de la enfermedad es insidioso y su curso es variable, con obliteración progresiva de los conductos biliares lo cual progresa hasta la cirrosis, hipertensión portal con sus complicaciones y falla hepática.⁴

Etiopatogénesis

Se han involucrado diversos mecanismos para la etiología, incluyendo factores genéticos, bacteremia del sistema portal, agentes infecciosos, toxinas, anomalidades celulares y humorales y daño vascular isquémico.⁶

Toxinas enterohepáticas

Los ácidos biliares tóxicos generados por la flora intestinal juegan un papel importante. El ácido lito-

cólico, se forma del ácido quenodeoxicólico por la deshidroxilación bacteriana en el colon. Éste es hepatotóxico en animales, aunque aún no se ha comprobado que cause el mismo efecto en el humano.³

La acumulación excesiva de cobre en el hígado es un evento secundario que resulta en colestasis más que una causa primaria.⁶

Infecciones

La vía biliar se considera un sistema estéril. En ausencia de intervención quirúrgica o endoscópica, es inusual la colangitis bacteriana. Sin embargo, las infecciones secundarias pueden causar un tipo de colangitis esclerosante, difícil de distinguir de la esclerosante primaria.¹

La asociación entre el CUCI y la colangitis esclerosante primaria, ya mencionada, lleva a la especulación que la mucosa colónica inflamada permite la transmigración de productos bacterianos o de ácidos biliares hacia la vía biliar por la circulación portal, produciendo bacteremia portal, lo cual permite una respuesta inflamatoria y a la colangitis crónica.^{1,5} La severidad del CUCI no se relaciona con la frecuencia o la severidad de la colangitis. Esta última se puede desarrollar antes de la aparición de la colitis o años después de la colectomía total.⁶

Las infecciones virales crónicas se han propuesto como posible causa de esta enfermedad, aunque esta hipótesis aún no se comprueba. La bacteremia por *Escherichia coli* también se ha relacionado con colangitis crónica. Los productos bacterianos son agentes tóxicos proinflamatorios. La N-formyl L-metionin L-leucina L-tirosina es un péptido producido por flora entérica que se va hacia la circulación enterohepática y aparece en su misma forma en la bilis. De manera experimental, se ha propuesto que este péptido induce colangitis en las ratas.⁶ En pacientes con SIDA, que tienen cuenta de CD4 baja, se ha aislado *Cryptosporidium*, *Microsporidia* y CMV.¹

Factores genéticos

Se ha asociado una predisposición genética al desarrollo de la colangitis esclerosante primaria debido a la ocurrencia de esta enfermedad en múltiples miembros de familias. Existe una asociación de la clase I de HLA B8, DR3 y B8 DR3 con la enfermedad.⁵ Otros antígenos asociados son: HLA clase II alelos DRB1*0301, DRB1*1301, DRB3*0101 y Cw*0701.¹ No hay evidencia de que esta enfermedad sea heredada con un desorden genético puro.⁵

Factores Inmunológicos

El daño inmunológico a la vía biliar es el mecanismo etiopatogénico más aceptado a pesar de que aún no hay evidencia concluyente.⁶ Se han descrito múltiples anomalías celulares y humorales en pacientes con colangitis esclerosante primaria. Niveles altos de complejos inmunes circulantes se han encontrado en 80-88% de estos pacientes, y la depuración de estos complejos está alterada. Los niveles de fragmentos de complemento circulante C3d y C4d están aumentados, lo cual indica que se encuentra activado. También hay niveles elevados de interleucinas 8 y 10.¹

Hay una alta incidencia de anticuerpos circulantes en estos pacientes.⁶ Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) están presentes en 70% de los pacientes con fosfatasa alcalina elevada, pero sólo en 30-40% en pacientes con CUCI o con hepatitis crónica autoinmune.⁵ Los ANCA están presentes en un 82% en pacientes con colangitis esclerosante primaria y CUCI. No hay correlación entre los niveles de ANCA y la actividad o pronóstico de la enfermedad.⁶

El sistema inmune tiene un papel importante en la enfermedad. Se ha encontrado disminución en los niveles circulantes de células T, incremento en la relación CD4 a CD8, incremento en las células T en el sistema porta, y expresión aumentada de los antígenos clase II en las células epiteliales de los conductos biliares, lo cual sugiere que estas células funcionan como autoantígenos para los linfocitos.⁷ Se ha encontrado un alto número de células CD8 en las áreas de proliferación de los conductos biliares con infiltración al epitelio, lo cual es sugerente de que estas células epiteliales son blanco de la respuesta inmune.⁶

Isquemia

Se ha relacionado el daño isquémico a la vía biliar como contribuyente a la etiopatogénesis de la colangitis esclerosante primaria. La isquemia como resultado de trauma directo al plexo arteriolar peribiliar causa lesión y posteriormente necrosis de la vía biliar con estenosis focal intra y extrahepática que se encuentra en estos pacientes.⁶

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria se basa en los cambios característicos de la vía biliar intra y extrahepática observados

en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Antes de que se establezca el diagnóstico, se deben excluir las causas de colangitis esclerosante secundaria. Esto incluye colangitis bacteriana crónica en pacientes con estenosis de la vía biliar o coledocolitiasis, daño isquémico por tratamiento con floxuridina, colangiopatía infecciosa asociada con SIDA, cirugía biliar previa, anormalidades congénitas del árbol biliar y neoplasias biliares.

La presencia de estas alteraciones se descarta típicamente con la historia del paciente, resultados de laboratorio, características colangiográficas, hallazgos de ultrasonido y hallazgos de patología por raspado de la vía biliar y biopsia.³

Manifestaciones clínicas

La severidad de la enfermedad varía desde pacientes asintomáticos con fosfatasa alcalina normal o elevada hasta la cirrosis biliar, que se complica con falla hepática e hipertensión portal. Muchos pacientes permanecen asintomáticos por muchos años. Eventualmente, la bilirrubina sérica comienza a elevarse y la albúmina sérica a disminuir.³

El inicio de los síntomas es usualmente insidioso, sin embargo, se puede manifestar de manera aguda.¹ 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.⁷ La colangitis es poco frecuente y cuando se presenta se observa en pacientes con estenosis importante, con instrumentación biliar previa o con litios en el colédoco. Los síntomas como sangrado por várices esofágicas, encefalopatía y ascitis se observan en la enfermedad avanzada.⁶ En 10-15% de los pacientes, se puede presentar fiebre, diaforesis nocturna, escalofríos y dolor abdominal, prurito, ictericia al momento del diagnóstico. Los episodios de fiebre y escalofríos se acompañan usualmente de más alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático; estos episodios son indistinguibles de la colangitis bacteriana aguda.³

La exploración física puede ser normal hasta en un 50% de los pacientes. Los hallazgos físicos más comunes son la hepatomegalia (50%), ictericia (50-65%), esplenomegalia (30%), la hiperpigmentación (25%) y xantomas o xantelasmás (4%). La hiperpigmentación aparece especialmente en áreas expuestas al sol. Generalmente hay un retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas o de las anormalidades en las enzimas hepáticas^{6,7} (*Cuadro II*).

Aunque la mayoría de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico, progresarán y presentarán fatiga, prurito e ictericia. Posteriormente habrá cirrosis, hipertensión portal y falla hepática. La sobrevida en estos pacientes es en promedio 11.9 años, siendo entre los 9 y 12 años. Los pacientes que se encuentran sintomáticos al diagnóstico viven menos que los que se presentan asintomáticos.³

Exámenes de laboratorio

Las pruebas de funcionamiento hepático muestran elevación de la fosfatasa alcalina (> 3 veces lo normal en 85% de los casos), elevación leve a moderada de las transaminasas, y elevación de la bilirrubina sérica (50-60%).⁶ Sin embargo, puede haber casos de pacientes con fosfatasa alcalina normal, lo cual refleja hipofosfatasia, hipotiroidismo o deficiencia de zinc o magnesio.¹ Albúmina baja y niveles elevados de INR se observan en pacientes con enfermedad hepática avanzada. En un inicio la albúmina y la bilirrubina pueden encontrarse dentro de rangos normales.³

Los niveles de cobre sérico y hepático son anormales en la mayoría de los pacientes pero no son diagnósticos ni tienen significado pronóstico. No hay marcadores disponibles para esta enfermedad.⁶

Se encuentra hipergammaglobulinemia en 30% de los pacientes, y se incrementan los niveles de IgM en 40-50%. Los autoanticuerpos son menos frecuentes que en la hepatitis autoinmune y que en la cirrosis biliar primaria.³ Los niveles de pANCA son positivos en 60-80% de los casos con colangitis esclerosante y de 33-83% en pacientes con CUCI aislado.⁶ Los anticuerpos antimúsculo liso están presentes en un 11% de los pacientes y 6-35% tienen anticuerpos antinucleares, pero casi nunca se observan anticuerpos antimitocondriales³ (*Cuadro III*).

Evaluación radiográfica de la vía biliar

Los estudios de imagen no invasivos pueden sugerir pero no hacen diagnóstico de colangitis esclerosante primaria. Puede utilizarse el ultrasonido para detectar dilatación de los conductos intra y extrahepáticos, linfadenopatía, evidencia de cirrosis o presencia de tumoraciones. En un estudio se demostró que la vesícula biliar era de mayor tamaño en estos pacientes comparados con sujetos normales, pacientes con cirrosis biliar primaria o en pacientes con otros tipos de cirrosis.¹

Colangitis esclerosante

La tomografía computada de abdomen puede sugerir el diagnóstico mas no es específica. Se observa dilatación de los conductos intrahepáticos, linfadenopatía en un 66%, sin asociación a malignidad. Hay 6 hallazgos que se han identificado en estos pacientes: 1) lobulación leve a moderada; 2) atrofia segmentaria lateral de leve a moderada; 3) hipertrofia del lóbulo caudado leve a moderado o 4) severa; 5) dilatación de conductos; y 6) pseudotumor caudado.¹

El PET (tomografía por emisión de positrones) es un estudio de imagen que evalúa el metabolismo en varios órganos. Este estudio es útil para detectar colangiocarcinomas pequeños, difíciles de evaluar en estudios de imagen no invasivos.¹

La colangiografía sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria. Se prefiere la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), aunque la colangiografía transhepática también se ha utilizado en casos de falla con la CPRE. En este estudio generalmente se observan múltiples áreas de estenosis con dilataciones segmentarias, lo que da la apariencia arrosaria da a la vía biliar intra y extrahepática.⁶ Las áreas de estenosis son pequeñas de 0.5 a 2 cm y angulares, con segmentos aparentemente normales o ligeramente dilatados.⁵ La colangiografía percutánea es técnicamente más difícil en pacientes con enfermedad debido a que los conductos biliares intrahepáticos están atenuados o reducidos en su cantidad³.

Las anormalidades confinadas únicamente a los conductos intrahepáticos se encuentran en el 15-30% de los pacientes, mientras que el involucro exclusivamente extrahepático se encuentra en menos del 10% de los casos. Este patrón de alteración extrahepática es más común en ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal.

Los hallazgos colangiográficos se clasifican de acuerdo a lo anotado en el cuadro IV.

Hay alteraciones en la vesícula biliar y en el conducto cístico en menos del 15-20% de los casos de pacientes con colangitis esclerosante. Una variante, llamada colangitis esclerosante de conductos pequeños, en la que los conductos biliares son tan pequeños para ser vistos en la colangiografía. La prevalencia de esta variante se desconoce. Se diagnostica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que tienen pruebas de función hepática con alteraciones que muestran patrón colestásico y biopsia hepática característica, pero que la CPRE es aparentemente normal.¹

Biopsia hepática

La biopsia hepática percutánea puede apoyar el diagnóstico de colangitis esclerosante pero rara vez es definitiva.³ Hay una gran variedad de cambios histológicos en las biopsias hepáticas en pacientes con colangitis esclerosante primaria. La característica más común es la fibrosis con imagen en “capas de cebolla”, lo cual describe la apariencia de fibrosis periductal concéntrica alrededor de los conductos interlobulares y septales. Esta apariencia, sin embargo, se presenta sólo en la mitad de todas las biopsias.

Cuadro II. Cuadro clínico.⁷

Signos y síntomas	% de pacientes
Fatiga	75
Prurito	70
Ictericia	65
Pérdida de peso	40
Fiebre	35
Dolor abdominal	15
Hepatomegalia	55
Esplenomegalia	30
Hiperpigmentación	25
Xantomas	4

Cuadro III. Hallazgos bioquímicos.⁶

Prueba de laboratorio	% de resultados anormales
Fosfatasa alcalina sérica	99-100
TGO/TGP sérica	85-95
Bilirrubina total sérica	65
Albúmina sérica	15-20
Tiempo de protrombina	5-10
Gammaglobulina sérica	30
Cobre sérico	50
Ceruloplasmina sérica	75

Cuadro IV. Anormalidades en la colangiografía.⁶

Conductos biliares extrahepáticos

- I Leve irregularidad del contorno de los conductos pero sin estenosis
- II Estenosis segmentaria
- III Larga estenosis del colédoco
- IV Extrema irregularidad de los márgenes con imágenes similares a divertículos

Conductos biliares intrahepáticos

- I Múltiples estenosis, conductos biliares de calibre normal o con dilatación mínima
- II Múltiples estenosis, dilatación sacular, disminución de la arborización
- III Imágenes de vías biliares cortadas con ramas centrales llenas a pesar de presión adecuada para el llenado

La fibrosis periductal puede ser acompañada por infiltrado de células inflamatorias. La inflamación es generalmente por linfocitos, neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos. El tracto portal puede presentar edema, células inflamatorias y fibrosis. Puede haber inflamación en el parénquima lo cual da la apariencia de necrosis en fragmentos, la cual se observa típicamente en pacientes con hepatitis crónica.

Las glándulas peribiliares alrededor de los conductos intra y extrahepáticos pueden mostrar proliferación, inflamación no específica, fibrosis y destrucción.¹

Se recomienda realizar la biopsia hepática cuando en la CPRE hay duda acerca del diagnóstico. La histología hepática es útil para establecer el diagnóstico de colangitis de conductos pequeños.³

Características patológicas

Hay 4 estadios histológicos en la colangitis esclerosante primaria. El estadio 1, representa la lesión inicial; los otros estadios se desarrollan con el tiempo y conforme progresá la enfermedad.

El estadio 1 se caracteriza por la degeneración de las células epiteliales en el conducto biliar y por la infiltración de la vía biliar por linfocitos y, ocasionalmente por neutrófilos. Hay inflamación, cicatrización y agrandamiento de la triada portal y en ocasiones edema portal. Sin embargo, estos hallazgos no están presentes fuera de la triada portal. En algunos casos, puede haber proliferación de los conductos biliares, vacuolización de las células epiteliales de los conductos y formación de capas de cebolla, con tejido conectivo alrededor de los conductos biliares.

En el estadio 2, las lesiones son más diseminadas. Hay fibrosis e infiltrado inflamatorio del parénquima periportal, donde eventualmente se destruyen los hepatocitos periportales. Hay dilatación de la triada portal. La ductopenia biliar es una característica prominente.

A medida que la enfermedad progresá al estadio 3, se forman septos, fibrosis porto-portales. Los conductos biliares desaparecen o sufren cambios degenerativos importantes, principalmente en los hepatocitos periportales y paraseptales.

En el estadio 4, el estadio final, hay cirrosis franca; los hallazgos histológicos difieren un poco con los visualizados en otras enfermedades. En la colangitis esclerosante primaria, sin embargo, puede haber cambios asociados con obstrucción de los grandes conductos: proliferación y dilatación de los conductos interlobulares e incremento en los neutrófilos periportales.³

Criterios para el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria⁶

Presencia de anormalidades colangiográficas típicas.

Hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos compatibles pero no específicos.

Exclusión de:

- Cirugía de tracto biliar
- Anormalidades congénitas de la vía biliar
- Colangiopatía por SIDA
- Estenosis por isquemia
- Neoplasias de los conductos biliares (a menos de que haya el diagnóstico previo de colangitis esclerosante primaria)

Exclusión de otras causas de colestasis intrahepática

- Cirrosis biliar primaria
- Hepatitis crónica
- Enfermedad hepática por alcohol

Tratamiento

El tratamiento de la colangitis esclerosante primaria se puede clasificar en 5 categorías: 1) tratamiento médico para detener o desacelerar la progresión de la enfermedad; 2) manejo de las complicaciones de colestasis, incluyendo deficiencias de vitaminas liposolubles y enfermedad ósea metabólica; 3) manejo de complicaciones de cirrosis e hipertensión portal; 4) tratamiento de complicaciones específicas para la enfermedad (colangiocarcinoma, estenosis dominante del conducto biliar y colangitis bacteriana recurrente); y 5) trasplante hepático.⁶ Sin embargo, no hay tratamiento médico, endoscópico o quirúrgico, excepto por el trasplante hepático que haya demostrado tener un impacto en estos pacientes.⁴

Tratamiento para la enfermedad

No hay tratamiento efectivo que haya probado tener efecto.⁸ Se ha tratado de utilizar tratamiento farmacológico con inmunosupresores, agentes cupuréticos, agentes antifibrogénicos sin beneficio. Se intentó la utilización de D-penicilamina para la quelación de cobre por la presencia de altos niveles hepáticos de cobre, sin embargo, tampoco hubo beneficio.⁶

El ácido ursodeoxicólico ha sido utilizado a pesar de que no hay evidencia convincente de que tenga beneficio total. Este medicamento incrementa la excreción urinaria de ácidos biliares, mejora el flujo a nivel canalicular y estabiliza las membranas de las células hepáticas expuestas a concentraciones tóxicas de ácido quenodeoxicólico. En algunos estudios se ha demostrado mejoría significativa de las pruebas de función hepática, del prurito y de la fatiga con este tratamiento.⁶

En un estudio realizado por Lindor et al. se analizaron 102 pacientes, 51 que recibieron ácido ursodeoxicólico y el resto recibieron placebo, por lo menos 3 meses. Este medicamento mostró mejoría en la fosfatasa alcalina sérica, aminotransferasas, bilirrubina y niveles de albúmina 1-2 años después de iniciado su uso⁸ (*Cuadro V*).

Tratamiento de las complicaciones

Las complicaciones secundarias de la enfermedad hepática colestásica incluyen: prurito, fatiga, esteatorrea, deficiencia de vitaminas liposolubles y osteoporosis. El prurito es uno de los síntomas más comunes y molestos para estos pacientes, el cual es más intenso durante las noches y en ambientes calurosos, se exacerba con alimentos ricos en grasa y puede ser incapacitante interfiriendo con el sueño y provocando escoriaciones extensas.³ Los pacientes con prurito pueden beneficiarse de manera inicial con medidas generales como el cuidado de la piel con emolientes tópicos, utilizando ropa de algodón, bañarse con agua templada y no caliente. El tratamiento con antihistamínicos puede ayudar, pero la colestiramina oral, 4-8 gramos 3 veces al día antes de los alimentos, es más efectiva. El colestimol, puede ser de beneficio para los pacientes intolerantes a la colestiramina. La rifampicina es un tratamiento efectivo y seguro

Cuadro V. Tratamiento médico para la colangitis esclerosante primaria.¹

Sin beneficio comprobado	Possible beneficio
Antibióticos	Ácido ursodeoxicólico
Azatioprina	
Colestiramina	
Colchicina	
Glucocorticoides	
Budesonida	
Ciclosporina	
D-Penicilamina	
Metrotexate	
Tacrolimus	
Nicotina transdérmica	
Pentoxifilina	

para los pacientes que no mejoran con estas medidas.¹ Recientemente se ha propuesto que los opioides endógenos son la causa del prurito. Los antagonistas opioides como la naloxona o el nalmefeno han sido útiles.³ El ácido ursodeoxicólico también mejora el prurito.¹

La esteatorrea y la deficiencia de vitaminas liposolubles pueden aparecer tarde en el curso de la enfermedad. La malabsorción es secundaria a la disminución en la secreción de ácidos biliares conjugados en el intestino. Además es importante considerar la pancreatitis crónica coexistente y la enfermedad celiaca. A estos pacientes se les puede dar triglicéridos de cadena mediana y a los que presentan deficiencia de vitaminas se les da suplemento.^{1,3}

La enfermedad ósea metabólica, particularmente la osteoporosis, ha demostrado ser una complicación frecuente. No hay tratamiento efectivo para su prevención debido a que no se conoce la patogénesis de la misma y no correlaciona con niveles de vitamina D ni con la excreción de grasa fecal. Se puede administrar suplemento de calcio y vitamina D.⁶

Tratamiento de las complicaciones de enfermedad hepática avanzada

Estas complicaciones son várices sangrantes, encefalopatía hepática, ascitis y peritonitis bacteriana espontánea. Su tratamiento es el mismo que en otras formas de enfermedad hepática.⁶

Tratamiento de complicaciones específicas para la enfermedad

Estas complicaciones incluyen la colangitis bacteriana, colelitiasis, coledocolitiasis, estenosis dominante del conducto biliar y colangiocarcinoma. La evaluación colangiográfica debe ser obtenida para pacientes con enfermedad hepática rápidamente progresiva, colangitis, nueva aparición de ictericia y síntomas sugerentes de malignidad. Cuando hay colelitiasis o coledocolitiasis que ocurre en 20-30% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria se realiza esfinterotomía endoscópica y extracción de los litos que libere la obstrucción y la colangitis.⁶

La colangitis bacteriana recurrente no siempre es el resultado de una estenosis dominante y puede ser secundaria a una obstrucción transitoria de las ramas de conductos menores.

Se recomienda realización de CPRE para tratamiento de complicaciones biliares asociadas a la colangitis

esclerosante primaria. Se debe administrar antibióticos profilácticos a todos los pacientes antes de la CPRE para reducir el riesgo de producir colangitis asociada al procedimiento.⁶

Una estenosis que ocurre en el colédoco, conducto hepático común o el conducto principal izquierdo o derecho se denomina estenosis dominante. Los síntomas iniciales de la estenosis dominante incluyen inicio súbito o rápido agravamiento de la ictericia con prurito o el desarrollo de colangitis aguda y recurrente.⁹ La incidencia de esta complicación es desconocida, pero se estima que sea aproximadamente 10-20% durante el curso de la enfermedad.³ Es esencial descartar la presencia de un colangiocarcinoma en estos pacientes.⁶ La dilatación endoscópica con balón, con o sin colocación de stents, mejora la ictericia, el prurito y la fiebre, además de reducir los niveles séricos de fosfatasa alcalina y transaminasas.¹ En estudios retrospectivos, los pacientes que se sometieron a tratamiento endoscópico con esfinterotomía del esfínter de Oddi, irrigación del colédoco con glucocorticoides por medio de catéter nasobiliar o dilatación de las estenosis dominantes con balón o con stent, presentaron menos episodios de colangitis. Otras maneras de tratar estas estenosis ya sea con dilatación quirúrgica o con coledocoyeyunostomía rara vez se utilizan.³

Los colangiocarcinomas, tanto intrahepáticos como extrahepáticos, son una complicación de la colangitis esclerosante primaria. Se ha reportado un riesgo de 30% a lo largo de la vida de pacientes con esta enfermedad, sin embargo en la mayoría de los estudios se reporta únicamente 10%. El tiempo desde el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria hasta el desarrollo de un colangiocarcinoma varía desde 1 a 25 años. Al menos una tercera parte de los casos de colangiocarcinoma se diagnostican dentro de los primeros 2 años después del diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria. Los pacientes con CUCI en ausencia de colangitis esclerosante primaria sintomática o con litiasis intraductal de larga evolución tienen un riesgo incrementado.⁹ Otra condición determinante es la cirrosis.³

La sobrevida de estos pacientes después del diagnóstico es en promedio 6 meses.⁵ Los tumores aparecen generalmente en el conducto hepático común y en sus bifurcaciones y menos frecuente en el colédoco, vesícula biliar, conducto cístico y en los conductos intrahepáticos.¹ La ictericia progresiva puede ser sugestiva del diagnóstico.⁵

No es posible predecir qué pacientes desarrollarán colangiocarcinomas, y aún no se ha desarrollado un

buen marcador de tamizaje. No hay asociación entre la aparición del tumor y de la duración y severidad de la colangitis esclerosante primaria o de la duración o frecuencia de enfermedad inflamatoria intestinal.

La enfermedad metastásica se disemina principalmente a los ganglios linfáticos regionales. Dos terceras partes de los pacientes tienen ganglios positivos al momento del diagnóstico.¹

Los marcadores tumorales como el CA 19-9 y el antígeno carcinoembionario pueden ayudar en el diagnóstico. Los niveles séricos de CA 19-9 mayores a los 100 U/ml tienen un 75% de sensibilidad y un 80% de especificidad. Ambos marcadores tienen una precisión del 86%. En un estudio realizado por 'Erminal et al., demostró que sí es de utilidad solicitar estos marcadores en pacientes con colangitis esclerosante primaria, sin embargo, el tiempo en el cual deben ser tomados y su costo-efectividad aún tienen que estudiarse.¹⁰ El cepillado citológico durante la CPRE tiene una sensibilidad del 50% para diagnosticar enfermedad.¹

Trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia hepática terminal.^{1,3,6} Es la cuarta causa de trasplante hepático en adultos en EUA.⁶

Las indicaciones para el trasplante hepático incluyen:^{3,6}

- Hemorragia por várices esofágicas o por gastropatía portal
- Ascitis intratable (con o sin peritonitis bacteriana espontánea)
- Colestasis severa con cirrosis severa o que se agrave
- Episodios recurrentes de colangitis bacteriana
- Pérdida muscular progresiva
- Encefalopatía hepática

La mayoría de estas condiciones cursan con ictericia. Sin embargo, la ictericia *per se*, no es una indica-

Cuadro VI. Causas de estenosis biliar después del trasplante hepático.¹

Incompatibilidad ABO del donador
Trombosis de la arteria hepática
Rechazo crónico
Isquemia
Anastomosis en Y de Roux asociada a colangitis bacteriana
Recurrencia de la colangitis esclerosante primaria

ción absoluta para el trasplante. La sobrevida a 3 años después del trasplante es de 85%.³ Otros estudios muestran que la sobrevida a 1, 2, 5 y 10 años es de 93.7%, 92.2%, 86.4% y 69.8%, respectivamente.¹ Mientras que sin el trasplante la sobrevida a 5 años es del 30%.⁶

Una complicación frecuente postrasplante en pacientes con colangitis esclerosante primaria más que en otros grupos de pacientes, es el desarrollo de estenosis en los conductos biliares transplantados. El patrón es similar al observado en el curso natural de la enfermedad.³ Las estenosis biliares se presentan en 16.2% de los pacientes en el sitio de la anastomosis y en 27.2% de los pacientes en otro sitio diferente al de la anastomosis¹ (*Cuadro VI*).

La recurrencia de la colangitis esclerosante primaria después del trasplante hepático es del 15-20%.¹

Referencias

1. Feldman. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th Ed. Elsevier 2002: 1131-1144.
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Ja-merson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15 Ed. McGraw-Hill 2001: 1787.
3. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924-33.
4. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV, Yawn BP, Dickson ER, Melton LJ. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364-69.
5. Sherlock S. Primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune cholangitis. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 97-113.
6. Raj V, Lichtenstein DR. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 491-511.
7. Balan V, LaRusso NF. Hepatobiliary disease of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 647-69.
8. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
9. Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368-78.
10. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martini J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, Elmaagd KA, Madariaga JR, Slivka A. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 40-7.

Correspondencia:

Dra. Gabriela Morales
Fundación Clínica Médica Sur
Departamento de Medicina Interna
Puente de Piedra 150, Torrelio Guerra
Delegación Tlalpan,
CP 14050, México, D.F.

