

Definición

El término colestasis comprende todas las situaciones en las cuales existe un impedimento en el normal flujo de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno. Por ello, cualquiera sea su causa, se asocia a un aumento de las concentraciones séricas de compuestos que son normalmente excretados en la bilis, tales como los ácidos biliares, la bilirrubina y las enzimas fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT) y otras. Además, como consecuencia de la retención de compuestos potencialmente tóxicos dentro del hepatocito puede producirse necrosis de estas células, lo que a su vez resulta en elevación de la concentración sérica de las aminotransferasas y en el desencadenamiento de los procesos de fibrosis hepática que puede conducir finalmente a la cirrosis.

Etiología

Las etiologías del síndrome colestásico se resumen en la Tabla 1. Desde un punto de vista didáctico las causas de este síndrome, pueden ser divididas en intra y extrahepática, basándose en la presencia o ausencia de un impedimento mecánico al normal flujo de bilis demostrable mediante métodos de imágenes convencionales. Dada la elevada frecuencia de patología biliar litiásica en nuestro país, una obstrucción de la vía biliar, asociada a la presencia de cálculos en el conducto biliar común, constituye una causa frecuente que debe ser siempre considerada entre las posibilidades diagnósticas. Ello tiene particular importancia si se tiene en cuenta que la coledocolitiasis puede en ocasiones ser oligosintomática. Otras etiologías relevantes de colestasis extrahepática son las lesiones neoplásicas de páncreas y vía biliar, incluyendo las de la ampolla de Vater. Por otra parte, entre las causas de colestasis intrahepática, siempre se debe tener en cuenta los diagnósticos de cirrosis biliar primaria y colestasis asociada a drogas, por constituir las causas más frecuentes, en la mayoría de las series. Otras etiologías menos frecuentes se observan en contextos clínicos específicos (embarazo, trasplante hepático, trasplante de médula ósea, hepatitis alcohólica o viral), que la mayoría de las veces no representan problemas diagnósticos.

Tabla 1. Causas de colestasis

I. Colestasis intrahepáticas	II. Colestasis extrahepáticas
I.a. Colestasis Crónica del adulto: <ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis biliar primaria • Colangitis esclerosante 	IIa. Patología biliar litiásica: <ul style="list-style-type: none"> • Coledocolitiasis • Síndrome Mirizzi
I.b. Colestasis Crónica en la edad pediátrica: <ul style="list-style-type: none"> • Atresia de la vía biliar • Déficit de alfa-1 antitripsina • Displasia arteriohepática • Enfermedad de Caroli • Enfermedad de Byler 	IIb. Patología biliar benigna: <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis de la vía biliar (quirúrgica, traumática, isquémica)
I.c. Colestasis de curso agudo/subagudo: <ul style="list-style-type: none"> • Colestasis por drogas • Colestasis benigna recurrente 	IIc. Patología biliar neoplásica: <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de páncreas • Colangiocarcinoma • Carcinoma ampular • Cáncer vesicular infiltrante
I.d. Colestasis de curso agudo/subagudo observadas en contextos clínicos específicos: <ul style="list-style-type: none"> • Colestasis en el curso de Hepatitis viral (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE) • Asociadas a infecciones bacterianas • Colestasis del embarazo (Colestasis gravídica) • Colestasis durante la Hepatitis alcohólica 	II.d. Patología biliar inflamatoria: <ul style="list-style-type: none"> • Colangitis esclerosante primaria

Clínica

El síndrome colestásico puede tener una presentación clínica variable, que incluye la presencia de alteraciones asintomáticas de laboratorio, hasta cuadros clínicos floridos de ictericia y dolor abdominal. En la anamnesis se debe investigar la presencia de dolor abdominal, baja de peso, coluria intermitente, fiebre y prurito. Es también relevante consultar acerca de la ingesta de drogas potencialmente hepatotóxicas (ver

capítulo). El contexto clínico es de utilidad para la priorización de las posibilidades diagnósticas; en este sentido y como se mencionó anteriormente, es de importancia tener en cuenta si el síndrome colestásico se presenta en el curso de un embarazo, durante una infección sistémica o en el curso de una hepatitis viral.

Los exámenes de laboratorio son de gran utilidad y el patrón observado es típicamente una elevación significativa de las enzimas canaliculares FA y GGT, esta última, la mayoría de las veces se eleva en forma paralela a la FA, confirmado su origen hepático. El empleo de isoformas de FA ha caído en desuso con la disponibilidad de la determinación de GGT en la mayoría de los laboratorios clínicos. La elevación de la bilirrubina sérica, de predominio directo, es variable y puede estar ausente. La elevación de aminotransferasas es usualmente poco significativa, aunque puede observarse elevaciones considerables en colestasis aguda (enclavamiento de un cálculo en el colédoco) y son transitorias, disminuyendo marcadamente dentro de 24 ó 48 horas. La elevación marcada de FA (> 8 veces el valor normal) sugiere la presencia de infiltración hepática difusa o lesiones ocupantes de espacio en el parénquima. Además de los elementos clínicos que pueden sugerir una u otra etiología, es esencial determinar si existe o no dilatación de la vía biliar. El empleo de la ecotomografía abdominal es de gran utilidad a este respecto, ya que posee alta sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de fenómenos obstructivos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que su rendimiento no es perfecto, pudiendo ser necesario complementar el estudio mediante la colangiografía por resonancia nuclear magnética (RNM), examen que ha contribuido en forma importante a investigar el árbol biliar en forma no invasiva. Aunque este examen no está disponible en todos los centros, su uso se recomienda en situaciones en que la posibilidad de una obstrucción mecánica es baja y no se anticipa la necesidad de efectuar procedimientos terapéuticos sobre la vía biliar. La Figura 1 entrega un algoritmo para enfrentar el síndrome colestásico. Cuando se sospecha un origen intrahepático y según el contexto clínico, la utilización de marcadores de autoinmunidad específicos puede orientar el diagnóstico etiológico, en particular, la presencia de anticuerpos antimitocondriales que sugiere la presencia de cirrosis biliar primaria. Las colestasis observadas en el contexto de enfermedades tales como la hepatitis viral aguda por virus A o B, infecciones sistémicas (pielonefritis aguda, neumonías u otras), enfermedad de injerto *versus* huésped en el paciente con trasplante de médula ósea, etc,

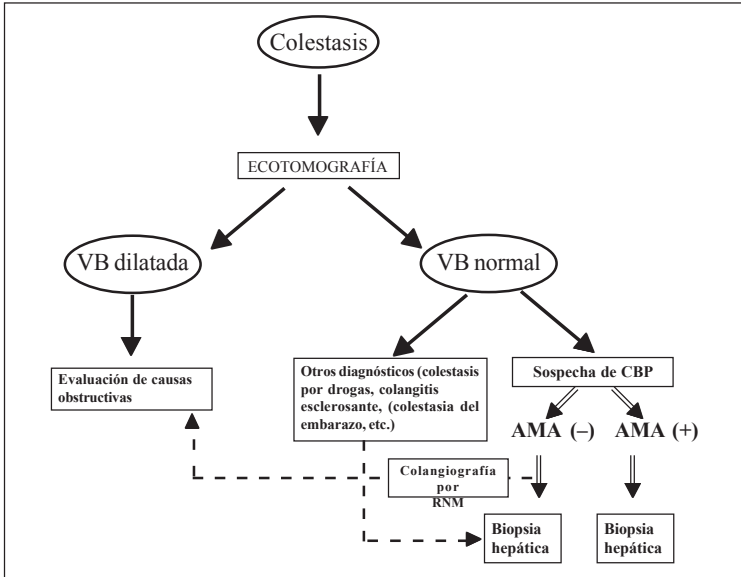


Figura 1. Algoritmo sugerido para enfrentar el síndrome colestásico.

rara vez representan un problema diagnóstico y pocas veces tiene tratamiento específico. Del mismo modo, la colestasis durante el embarazo es en general de fácil diagnóstico.

Si el origen de la colestasis no es claro o se sospecha la presencia de una enfermedad hepática subyacente, la realización de una biopsia hepática se plantea una vez descartada la obstrucción de la vía biliar. La biopsia es también de utilidad para cuantificar el daño hepático en enfermedades como la cirrosis biliar primaria.

Enfermedades específicas

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad crónica, de etiología desconocida, que se caracteriza por la inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos. Ello determina la presencia de alteraciones de laboratorio compatibles con colestasis y luego de años

de evolución, la CBP puede evolucionar a una cirrosis hepática establecida y presentar las manifestaciones propias de la misma. Las manifestaciones clínicas cardinales son prurito, ictericia, presencia de xantomas y xantelasmas. La CBP suele afectar a mujeres (relación mujeres: hombres 9: 1), entre los 40 y los 60 años, no existiendo evidencias epidemiológicas sólidas que permitan afirmar que la enfermedad sea hereditaria ni que afecte a determinados grupos étnicos o sociales. Histo-lógicamente se distinguen cuatro estadios que incluyen desde la llamada lesión biliar florida hasta la fase final de cirrosis. Su patogenia es desconocida, sin embargo, la frecuente asociación con enfermedades autoinmunes, la presencia de autoanticuerpos y de numerosas alteraciones de la inmunorregulación, sugieren que la injuria hepática es de naturaleza autoinmune.

Clínica

La presentación de la CBP es variable, desde la pesquisa de alteraciones de laboratorio asintomáticas (usualmente un aumento significativo de la actividad de la GGT en el plasma) que en mujeres, es una de las presentaciones más comunes, a la enfermedad de comienzo insidioso como otras enfermedades hepáticas crónicas. La forma de presentación clínica más frecuente corresponde a la aparición de prurito como síntoma eje, seguido meses o años más tarde por ictericia. La evolución clínica puede ser estable durante mucho tiempo hasta que se manifiesta un cuadro clínico completo de colestasis crónica. Además del aumento de la actividad GGT, la FA se encuentra significativamente elevada. La bilirrubinemia suele estar dentro de los valores normales al inicio de la enfermedad, pero puede elevarse hasta niveles muy significativos con la progresión de la misma. También puede observarse un aumento, a veces considerable de los niveles de colesterol en el plasma. Las transaminasas están por lo general sólo ligeramente elevadas. La concentración sérica de albúmina y la tasa de protrombina suelen ser normales en las fases iniciales, y sólo se deterioran con la progresión de la enfermedad. Puede observarse también una hipergammaglobulinemia debida a un aumento de la fracción IgM. La IgG también suele estar elevada, pero los niveles de IgA suelen ser normales.

Los anticuerpos antimitocondriales (AMA), se detectan en sobre el 90% de los pacientes, considerándose un marcador específico de la enfermedad. Los AMA son anticuerpos órgano dirigidos a un complejo

multienzimático localizado en la mitocondria. Los pacientes con CBP que poseen todas las características de la enfermedad y no se les detecta AMA, tienen usualmente idéntica evolución que aquellos AMA positivos. Otro subgrupo posee algunas características propias de la hepatitis autoinmune, lo que se denomina síndrome de sobreposición. La realización de una biopsia hepática no es estrictamente necesaria para establecer el diagnóstico, pero aporta información pronóstica relevante.

Tratamiento

El tratamiento de la CBP es de resorte del médico especialista, se basa en prevenir o aliviar los síntomas y las consecuencias de la colestasis crónica, y en lo posible detener el daño de los conductos biliares para prevenir la progresión de la enfermedad. Si el paciente está bien nutrido no se requiere seguir ninguna medida dietética específica. El prurito puede ser un síntoma difícil de manejar y se han utilizado muchos tratamientos con resultados poco consistentes. La administración de coles-tiramina puede ser de utilidad, en dosis inicial de 4 g/día, para aumentarla según la eficacia hasta 16 g diarios. Se recomienda un intervalo de al menos 4 horas entre la ingesta de colestiramina y de cualquier otro fármaco que también pueda ser captado por la resina.

El empleo de ácido ursodesoxicólico (AUDC) puede prevenir la progresión de la enfermedad, a pesar de que no está firmemente establecido que influya sobre la supervivencia. Los claros beneficios sobre la clínica, la bioquímica, y especialmente la prevención de la progresión histológica, son razones suficientes para su utilización como terapéutica estándar en la CBP. La dosis recomendada es de 13-15 mg/kg/día.

En etapas avanzadas de la enfermedad se debe considerar el trasplante hepático como terapia definitiva. Los criterios para definir el momento más adecuado para el trasplante son una bilirrubina > 6 mg/dl y aquellos con ascitis refractaria, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o carcinoma hepatocelular.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica, que se caracteriza por la ocurrencia de inflamación y fibrosis del árbol biliar. La fibrosis determina fenómenos obstructivos

a nivel intra o extrahepático, y puede determinar el desarrollo de cirrosis biliar con las consecuencias respectivas.

Etiopatogenia

Su patogenia es desconocida, en que la injuria de los ductos biliares es de tipo inmunológica. Dada la frecuente asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, se ha postulado que el daño del árbol biliar obedece a la existencia de antígenos comunes en el intestino y la vía biliar, o a la ocurrencia de bacteremias frecuentes en la crisis de colitis.

Diagnóstico

La CEP es una enfermedad más frecuente en hombres y posee, en la mayoría de los países, una baja prevalencia (2 casos/1.000.000 de habitantes). El 40-80% de los pacientes con CEP presentan una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa en la mayoría de las ocasiones) y entre 2 al 4% de los casos con colitis ulcerosa sufren una CEP.

Su presentación clínica es variable, observándose frecuentemente una colestasis de laboratorio significativa, que inicialmente puede ser asintomática y evolucionará a una colestasis progresiva, con astenia, prurito e ictericia. La enfermedad puede también manifestarse por una colangitis recidivante. Lo más característico de la CEP es la presencia de alteraciones de la vía biliar demostrables por estudios de imágenes. La colangiografía por RNM es el método de estudio de elección para el diagnóstico, y demuestra irregularidades (conductos arrosariados y con escasa ramificación) o estenosis de la vía biliar. Si no se dispone de este procedimiento se puede emplear la colangiografía endoscópica (CPRE), el que debe usarse con cautela, ya que puede desencadenar una colangitis. La CPRE tiene hoy un papel más terapéutico en el manejo de la CEP. El estudio histológico está indicado para establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos, aunque la histología no es siempre característica.

Tratamiento

El tratamiento de la CEP es de resorte del médico especialista y se basa en el empleo de dosis elevadas de ácido ursodeoxicólico y del manejo endoscópico de las estenosis dominantes de la vía biliar. El empleo de antibióticos puede ser de utilidad para prevenir la colangitis

recurrente. Dependiendo del grado de suficiencia hepática, debe considerarse el trasplante hepático. Los pacientes deben ser seguidos regularmente, ante la posibilidad de desarrollar colangiocarcinomas, ya que el riesgo es mayor que en la población general.

Referencias

- 1.- Arrese M, Accatino L. Secreción Biliar y Colestasia. En: Valenzuela J y Rodés J (eds) Gastroenterología y Hepatología. Ed. Mediterráneo, 1997, pp. 629-34.
- 2.- Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6ª Ed., Philadelphia, WB Saunders, 1997.
- 3.- Lee Y M, Kaplan M and the practice Guideline Committee of the ACG. Management of Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol 2002; 97: 528-34.
- 4.- Kaplan M. Primary Biliary Cirrhosis. N Engl J Med 1996; 335: 1570-80.
- 5.- Las siguientes direcciones contienen información útil sobre drogas y sus efectos adversos:
<http://home.eznet.net/~webtent/drugmonitor.html>
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html>
<http://www.fda.gov/cder/>