

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

F Pons
J Crespo

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestática crónica de etiología no filiada. Se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar, tanto intrahepático como extrahepático, que dan como resultado la formación de estenosis irregulares del sistema ductal, progresando hacia la obliteración biliar y el desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Múltiples enfermedades son capaces de producir lesiones del sistema biliar similares a la CEP; en estos casos, el término correcto es el de colangitis esclerosante secundaria. El término de CEP se debe reservar para aquellos pacientes con hallazgos clínicos, histológicos y colangiográficos sugestivos de colangitis esclerosante que no acompañen a ninguna enfermedad o bien que se asocien exclusivamente a uno de estos trastornos: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades fibrosantes sistémicas o enfermedades de patogenia autoinmune como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide. En ocasiones, la CEP no puede diferenciarse de forma evidente de otras enfermedades autoinmunes con afectación biliar, formando parte de los síndromes de entrecruzamiento.

La CEP es más frecuente en varones, siendo el promedio de edad en el momento del diagnóstico de 40 años, aunque puede debutar tanto en la infancia como en la vejez. En España, la prevalencia se sitúa entre 2,24 casos/1.000.000 de habitantes, con una incidencia de 0,68 casos/100.000 habitantes/año. El 40-80% de los pacientes con CEP presentan una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa en la mayoría de las ocasiones); por otro lado, el 2-4% de los pacientes con colitis ulcerosa tienen (o tendrán) una CEP. El curso de la enfermedad es variable, oscilando la supervivencia desde el diagnóstico de 2 a 20 años, con una media de 12 años. En unos pacientes la enfermedad se manifiesta en forma de colangitis recidivante, mientras que otros presentan una colestasis progresiva, astenia, prurito e ictericia. Durante su evolución puede aparecer múltiples complicaciones, unas específicas de esta entidad como la colangitis bacteriana (rara en los enfermos sin cirugía biliar previa) o el colangiocarcinoma, y otras comunes a otras formas de hepatopatía crónica como la hipertensión portal, la ascitis o la encefalopatía hepática.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Clínicos. Astenia progresiva, prurito e ictericia. Desde el punto de vista biológico, destacan los datos de colestasis crónica. La prueba de fun-

ción hepática aislada de mayor valor diagnóstico es la elevación de la fosfatasa alcalina.

Colangiográficos. Hasta la actualidad, los hallazgos colangiográficos sugestivos de CEP eran obtenidos, fundamentalmente, por CPRE. Sin embargo, el desarrollo de la colangiografía mediante resonancia magnética y la excelente sensibilidad y especificidad de esta técnica, hacen que sea la exploración indicada en primer lugar para valorar la morfología de las vías biliares, tanto intra como extrahepática. Los principales hallazgos colangiográficos son (dato aislado de mayor valor diagnóstico):

Irregularidad difusa de las vías biliares intra y/o extrahepáticas consistente en estenosis multifocales de corta longitud (0,2-2 cm), anulares, que delimitan zonas de conductos biliares normales o dilatados, dando lugar a un aspecto arrosariado del sistema biliar.

Estenosis cortas difusamente distribuidas en el sistema biliar.

Evaginaciones de aspecto diverticular.

En la actualidad, el papel de la CPRE está restringido a dos indicaciones: 1) imágenes dudosas en la colangiografía por resonancia y, 2) actuación terapéutica sobre la vía biliar. La CPRE nunca está indicada para analizar la evolución clínica.

Las alteraciones en el pancreatograma de los pacientes con CEP son relativamente frecuentes, oscilando la prevalencia de éstas entre cifras tan dispares como el 4% y el 80%.

Histológicos: El hallazgo de más valor diagnóstico lo constituye la presencia de una fibrosis concéntrica periductal de los conductos interlobulillares y septales o fibrosis concéntrica en cáscara de cebolla, presente en menos del 50% de los casos. Otros hallazgos son: infiltrado inflamatorio periductal, necrosis en sacabocados portal, proliferación de conductillos biliares, fleboesclerosis portal, transformación de los conductos biliares en cordones fibrosos con obliteración parcial o total de la luz y finalmente, cirrosis biliar. La aparición de infartos y lagos biliares es infrecuente. Los cambios más llamativos se encuentran en los espacios porta. Exclusión de los factores etiológicos involucrados en el desarrollo de una colangitis esclerosante secundaria.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de la CEP. La terapia debe abordar los siguientes aspectos: 1) cuidados generales propios de toda enfermedad crónica, 2) manejo adecuado de la colestasis crónica y sus compli-

caciones, 3) tratamiento de las complicaciones secundarias a la cirrosis biliar, 4) resolución de las complicaciones locales, 5) control de la enfermedad inflamatoria intestinal cuando esté asociada, 6) tratamiento primario de la CEP y 7) indicaciones y momento de ejecución del trasplante hepático.

CUIDADOS GENERALES Y RÉGIMEN DE VIDA

Dado que la historia natural de la enfermedad es larga, mientras el paciente esté asintomático se debe recomendar la realización de una vida normal, aconsejando la práctica de ejercicio físico moderado. Los baños de sol previenen de forma parcial el desarrollo de osteomalacia asociada con la colestasis crónica. No se debe contraindicar el embarazo en las fases iniciales de la enfermedad. Los anticonceptivos orales pueden inducir o agravar una colestasis preexistente; por este motivo, están contraindicados. Se deben evitar los fármacos hepatotóxicos.

Tratamiento de la colestasis crónica y sus complicaciones

Prurito (ver capítulo 23).

Malabsorción (ver capítulo 23).

Osteodistrofia hepática (ver capítulo 23).

Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis biliar

La cirrosis biliar es el estadio final de la CEP, desarrollándose hipertensión portal, descompensación hidrópica, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática. El tratamiento de estos síndromes se detalla en otros capítulos de esta obra.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES LOCALES

Complicaciones sépticas de origen biliar

El riesgo de colangitis, bacteriemia y sepsis es elevado. Los factores que incrementan el riesgo de colangitis son: 1) los corticoides, que muchos pacientes precisan para el control de la enfermedad inflamatoria intestinal asociada, 2) la cirugía biliar previa, 3) la existencia de coledocolitiasis y 4) la presencia de una estenosis biliar marcada. Se debe realizar un adecuado tratamiento antibiótico; dos opciones válidas son el ciprofloxacino 400 mg/12 horas por vía endovenosa durante 7-10 días o cefotaxima 2 gr/6 horas por vía endovenosa durante 7-10 días. Si los pacientes presentan colangitis de repetición, son útiles los antibióticos administrados de forma profiláctica y de un modo indefinido, como la norfloxacina en una dosis única diaria por vía oral de 400 mg. Si a pesar de las medidas anteriores, los episodios de colangitis no se controlan o recidivan en un corto plazo de tiempo, es preciso el tratamiento endoscópico, y si éste fracasa, el trasplante hepático.

Cálculos biliares

Cerca de un 25% de los pacientes con CEP presentan cálculos biliares (habitualmente de bilirrubinato), aunque rara vez producen clínica. Su presencia es una complicación de la CEP y no excluye su diagnóstico; de hecho, en todo paciente no intervenido de la vía biliar que desarrolla una colangitis o un incremento brusco de su ictericia, se debe descartar mediante una colangiografía por RNM la existencia de coledocolitiasis. Si ésta se demuestra, se debe proceder a su extracción endoscópica. No se ha demostrado la eficacia del ácido ursodeoxicólico en la prevención de la recidiva de los cálculos biliares.

Estenosis dominantes del conducto biliar común (estenosis responsable de la sintomatología del paciente)

Estas estenosis son responsables de la exacerbación de los síntomas en un 20% de los pacientes. Su manejo es controvertido; existen varias posibilidades terapéuticas:

Tratamiento endoscópico y/o radiología intervencionista. Se pueden utilizar distintas técnicas: 1) esfinterotomía, 2) colocación de prótesis y 3) drenajes (interno, externo, mixto). En general, mejoran las complicaciones pero no alteran la historia natural. Se consigue una respuesta inicial satisfactoria en más del 75% de los casos, pero las re-estenosis son frecuentes, obligando a sesiones de repetición. Su principal efecto no deseado son las sepsis de origen biliar.

Cirugía convencional. Las intervenciones quirúrgicas sobre la vía biliar se deben evitar ya que no alteran la historia natural de la CEP e incrementan la frecuencia de colangitis bacteriana. Por otro lado, la cirugía previa de la vía biliar es un factor de mal pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante. Los únicos enfermos que deben ser sometidos a una intervención quirúrgica deben reunir dos condiciones de forma simultánea: 1) existencia de una estenosis dominante que no mejora con procedimientos endoscópicos o radiológicos o precisa la repetición continua de éstos y 2) que el trasplante hepático no esté indicado en ese momento (excelente función hepatocelular).

Trasplante hepático. Indicado cuando la endoscopia y la radiología intervencionista fracasan en la resolución de una estenosis dominante y la cirugía no se encuentra indicada (Child B y C).

Colangiocarcinoma

El riesgo de colangiocarcinoma oscila entre el 9-30%. Este riesgo es mayor en los pacientes con una CEP de larga evolución y colitis ulcerosa asociada. El diagnóstico se debe sospechar ante cualquier deterioro clínico

que se presente en un enfermo con CEP previamente establecida. La elevación del Ca 19-9 y del CEA pueden orientar hacia su diagnóstico. Cualquier modalidad terapéutica ha obtenido malos resultados en estos pacientes. El diagnóstico de colangiocarcinoma contraindica el trasplante hepático.

CEP Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En el 40-80% de los pacientes la CEP se asocia con una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa en la mayoría de las ocasiones). La evolución de ambas enfermedades es independiente. Por otro lado, alrededor del 2-6% de los pacientes con colitis ulcerosa desarrollará una CEP. La colectomía como terapia primaria de la CEP está contraindicada. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) debe ser idéntico al de los pacientes sin CEP. Las únicas indicaciones para la colectomía son las debidas a la actividad de la enfermedad intestinal y sus complicaciones. En los pacientes colectomizados, es frecuente el desarrollo de varices peries-tomales y hemorragia secundaria; asimismo, el riesgo de reservoritis está incrementado en estos sujetos. En los pacientes con CU y CEP, el riesgo de cáncer de colon es probablemente más elevado que en aquellos pacientes con una CU no asociada a CEP (riesgo relativo 2.5 a 6.6) y éste no desaparece tras el trasplante hepático, lo que obliga a una estrecha vigilancia endoscópica (colonoscopia anual). Tras éste, se produce la remisión de la EII en dos tercios de los pacientes; sin embargo, la inmunosupresión no previene la recidiva de la EII en el tercio restante.

TRATAMIENTO MÉDICO ESPECÍFICO DE LA CEP

La patogenia de la CEP es desconocida; en consecuencia, no existe un tratamiento específico de esta enfermedad. Ningún fármaco ha demostrado de forma definitiva una modificación clara de la historia natural de la enfermedad. La evaluación del tratamiento está dificultada por varias razones: 1) curso indolente de la enfermedad en unos pacientes y agravamientos súbitos en otros, 2) baja prevalencia, que impide o dificulta el reclutamiento de un número adecuado de enfermos en los ensayos, 3) coexistencia de una enfermedad inflamatoria intestinal, 4) inicio tardío del tratamiento farmacológico, 5) se desconoce el significado clínico de la mejoría de algunos parámetros analíticos como la fosfatasa alcalina y 6) variación histológica difícil de precisar.

Acido ursodesoxicólico: En la actualidad, el único fármaco que se puede recomendar al margen de un ensayo clínico, es el ácido ursodeoxicólico (UDCA)

Pauta de tratamiento. La dosis habitual de UDCA es de 8-10 mg/kg/día dividida en 3 tomas, habitualmente después de desayuno, comida y cena. La dosificación se mantiene inalterable a lo largo del tratamiento.

No se conoce con exactitud cuanto tiempo debe prolongarse su administración, pero es recomendable que una vez iniciada ésta, se mantenga durante toda la vida del enfermo o hasta la realización de un trasplante hepático.

Medidas asociadas. Tanto la colestiramina como el clorhidrato de colestipol quelan este fármaco e impiden su absorción, por lo que deben ser administrados 4 horas antes de la administración de UDCA. Se debe complementar este tratamiento con el resto de medidas citadas en los apartados anteriores.

Resultados esperados. Varios estudios abiertos han demostrado su eficacia. Es esperable una mejoría sintomática con alivio tanto del prurito como de la astenia en un plazo relativamente corto (aproximadamente 3 meses). Asimismo, disminuyen (sin conseguir su normalización en la mayoría de los pacientes) los valores de fosfatasa alcalina, gammaglutamil transpeptidasa y bilirrubina. La mejoría histológica y colangiográfica es menos llamativa y sólo se consigue a largo plazo, con duraciones del tratamiento superiores al año. Un estudio ha demostrado la disminución de la formación de barro biliar en los pacientes a los que se coloca una prótesis en la vía biliar.

Monitorización del tratamiento. Se deben realizar controles clínicos y bioquímicos cada 3-6 meses. El paciente debe ser visitado regularmente durante toda la vida, incluso si permanece asintomático. Se debe informar del riesgo de intervención quirúrgica sobre la vía biliar. El tratamiento con UDCA está desaconsejado durante el embarazo.

Alternativas al tratamiento con ácidos biliares. Se han utilizado azatioprina, corticoides, D-penicilamina, metotrexato, colchicina, ciclosporina, colestiramina y diversos antibióticos. La mayor parte de estos fármacos son claramente ineficaces, no habiendo demostrado ninguno una modificación de la historia natural de la enfermedad. En cualquier caso, la utilización de un fármaco distinto al UDCA debe realizarse en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado de suficiente envergadura para demostrar su eficacia.

TRASPLANTE HEPÁTICO

El TH es la única opción curativa en los pacientes con una CEP. Como norma, está indicado en fases más precoces de la cirrosis que en hepatopatías predominantemente no colestáticas. Constituye entre el 3 y el 10% de las indicaciones de TH; las indicaciones actuales de éste son: 1) presencia de complicaciones de la cirrosis tales como hipertensión portal, ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática, 2) episodios recurrentes de colangitis bacteriana, 3) bilirrubina sérica superior a 10 mg% durante más de 6 meses, en ausencia de una estenosis dominante susceptible de ser corregida mediante técnicas endoscópicas o

radiológicas y 4) prurito refractario al tratamiento médico convencional en ausencia de una estrechez dominante susceptible de ser corregida mediante un abordaje radiológico, endoscópico o mixto. Aquellos pacientes en los que se haya efectuado el diagnóstico de un colangiocarcinoma sobre una CEP deben ser excluidos como candidatos para un TH. De hecho, la existencia de un colangiocarcinoma oculto (demostrado únicamente en el hígado explantado) es el factor aislado que más y peor condiciona la supervivencia del paciente trasplantado por una CEP, con una supervivencia actuarial a los 3 años de sólo el 13%; tan solo aquellos colangiocarcinomas incidentales sin diseminación linfática tienen una supervivencia relativamente aceptable. El resto de las contraindicaciones son idénticas a las del resto de candidatos a un TH. Los pacientes que se transplantan por CEP precisan una coledoyunostomía y, en general, muestran un mayor periodo de hospitalización, número de hemoderivados transfundidos y tiempo operatorio.

Resultados del TH. La supervivencia actuarial esperable es del 80-90% en el primer año y del 60-80% a los 5 años; la experiencia en el trasplante de este tipo de pacientes condiciona las diferentes cifras de mortalidad en las series publicadas. Varios investigadores han analizado los factores de los que depende el éxito o el fracaso del TH en los pacientes con una CEP; entre ellos se encuentran: 1) la existencia de colangiocarcinoma en el hígado explantado (hallazgo unánime en todas las series analizadas), 2) el antecedente de cirugía biliar previa distinta a la colecistectomía tiene una influencia importante en gran parte, pero no en todas, las series analizadas, 3) otros factores que se han relacionado con el éxito del TH, pero con resultados no concordantes en todos los centros incluyen los índices pronósticos desarrollados por la Clínica Mayo y el Kings College, la realización de una colodeoyunostomía por el riesgo inherente de colangitis y sepsis secundaria o el HLA DRw52.

Problemas asociados. La CEP puede recaer después del TH, aunque la frecuencia es baja; en la mayor parte de los casos, la recidiva se inicia a nivel de la anastomosis quirúrgica y de forma relativamente precoz (durante el primer año). Para algunos autores, tanto la necesidad de retransplante como el desarrollo de un rechazo ductopéptico son más frecuentes en los pacientes trasplantados por esta indicación que por otras.

La enfermedad inflamatoria intestinal entra en remisión en dos tercios de los pacientes después del TH. Desde el punto de vista clínico, la existencia de actividad de la EII después del TH se ha relacionado con un incremento en el número de rechazos celulares, aspecto controvertido, ya que la supervivencia actuarial del injerto hepático no se ve influenciada por la existencia o no de una EII subyacente. Por otro lado, la realización del TH no altera de forma significativa la historia natural de la reservoritis.

RESUMEN

- Tratamiento de la colestasis crónica:

Prurito

Colestiramina 4-8 g antes del desayuno, 4-8 g después del desayuno y 4 g antes de la comida ó Colestipol 5-30 g/d en 2 tomas.

Si está en tratamiento con ácido ursodeoxicólico, rifampicina 600 mg/d en una toma única 30 minutos antes del desayuno o fenobarbital 10 mg/kg en una dosis única nocturna.

Malabsorción

Reducir la ingesta de grasas neutras a menos de 40 g/d.

Triglicéridos de cadena media 60 ml/d en 3 tomas.

Vitamina A 150.000 UI/mes por vía intramuscular.

Vitamina K 10 mg/semana por vía im ó iv.

Vitamina E 100-200 mg/d en una toma única.

Osteodistrofia hepática. Ver capítulo 23.

- Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis biliar. Ver capítulos correspondientes.

- Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Igual al de los pacientes sin CEP.

- Tratamiento de las complicaciones locales

Complicaciones sépticas de origen biliar

Ciprofloxacino 200 mg/12 h ev o Cefotaxima 2 gr/g h ev, 7-10 días.

Norfloxacino 400 mg vo dosis única diaria si colangitis de repetición.

Tratamiento endoscópico o radiológico cuando sea preciso.

Cálculos biliares

esfinterotomía endoscópica y extracción de éstos.

Estenosis dominantes del conducto biliar común.

Tratamiento endoscópico, radiológico o mixto.

Cirugía solo si fracasan las medidas anteriores en Child A

TH si fracasan las medidas anteriores en Child B-C.

- Tratamiento médico “específico” de la CEP

Acido ursodeoxicólico 10 mg/Kg/d en 2-3 tomas antes de las comidas.

- Trasplante hepático. Indicaciones:

Presencia de complicaciones de la cirrosis.

Episodios recurrentes de colangitis bacteriana.

Hiperbilirrubinemia persistente.

Prurito refractario al tratamiento médico convencional.

BIBLIOGRAFÍA

Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 325-32.

Bjornsson E, Kilander A, Olsson R. CA 19-9 and CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1999; 19: 501-8.

Chalasanani N, Baluyut A, Ismail A, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2000; 31: 7-11.

Crespo J, Pons-Romero F. Colangitis esclerosante primaria. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 290-301.

Fulcher AS, Turner MA, Franklin KJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: evaluation with MR cholangiography-a case-control study. *Radiology* 2000; 215: 71-80.

Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 1121-7.

Harrison J, McMaster P. The role of orthotopic liver transplantation in the management of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1994; 20: 14s-19s.

Kim WR, Wiesner RH, Poterucha JJ, et al. Hepatic retransplantation in cholestatic liver disease: impact of the interval to retransplantation on survival and resource utilization. *Hepatology* 1999; 30: 395-400.

LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Colangitis esclerosante. En *Tratado de Hepatología Clínica*. Ed: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Barcelona 1993: 893-902.

Lee Y-M, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Eng J Med* 1995; 332: 924-933.

Neuberger J, Gunson B, Komolmit P, et al. Pretransplant prediction of prognosis after liver transplantation in primary sclerosing cholangitis using a Cox regression model. *Hepatology* 1999; 29: 1375-9.

Schramm C, Schirmacher P, Helmreich-Becker I, et al. Combined therapy with azathioprine, prednisolone, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series. *Ann Intern Med* 1999; 131: 943-6.