



Patología inflamatoria y autoinmune de la vía biliar

A. Pereñíguez López*, J. Egea Valenzuela y F. Carballo Álvarez

Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. IMIB Arrixaca. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Palabras Clave:

- Inflamación vía biliar
- Autoinmunidad
- Colecistitis
- Colangitis
- Cirrosis biliar

Keywords:

- Inflammation of the bile duct
- Autoimmunity
- Cholecystitis
- Cholangitis
- Biliary cirrhosis

Resumen

Concepto. Grupo de enfermedades de carácter inflamatorio que afecta a la vía biliar intra y extrahepática.

Etiopatogenia. El origen de estas patologías es variado, desde la obstrucción mecánica inicial de la colecistitis, hasta la causa infecciosa de la colangitis aguda, o el origen autoinmune de la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria.

Manifestaciones clínicas. Son variables y poco específicas, y pueden ir desde la ausencia de síntomas, hasta el dolor abdominal en hipocondrio derecho, la fiebre o la ictericia.

Diagnóstico. Se basa fundamentalmente en la exploración física del paciente, las determinaciones analíticas (con especial relevancia de las enzimas hepáticas), las pruebas de imagen y la biopsia hepática en caso de diagnóstico incierto.

Tratamiento. Es variable, pero en general está basado en el uso de medidas de soporte, antibióticos, cirugía que puede abarcar desde la colecistectomía hasta el trasplante hepático, y medidas de alivio sintomático como el drenaje de la vía biliar.

Abstract

Inflammatory and autoimmune disease of the bile duct

Concept. Group of inflammatory diseases evolving the extrahepatic and intrahepatic bile duct.

Etiology and pathogenesis. Etiology is variate, from the obstruction of the bile ducts in a cholecystitis to infections in acute cholangitis. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis have an autoimmune origin.

Clinical manifestations. These are variate and non-specific. Patients can be asymptomatic or presenting with abdominal pain located in right upper abdomen, fever or jaundice.

Diagnosis. It is based on patient's symptoms, physical examination, laboratory tests (specially liver function tests), radiology and liver biopsies in certain cases.

Treatment. Therapy includes symptomatic treatment of pain or fever, antibiotics, drainage of the biliary tract and surgery (cholecystectomy, liver transplantation...).

*Correspondencia

Correo electrónico: anap.86@hotmail.com

Colecistitis aguda

Concepto y clasificación

Consiste en la inflamación aguda de la pared vesicular. El 90% son de origen litiasico, siendo la causa la obstrucción del flujo biliar secundaria a la impactación de un cálculo biliar a nivel del cuello vesicular o conducto cístico, y el 10% restante son de origen alitiásico, asociadas habitualmente a un mal vaciamiento vesicular por diversas causas (enfermedades sistémicas como vasculitis o lupus, traumatismos, desnutrición, etc.).

Etiopatogenia

La colecistitis aguda se inicia con la obstrucción del drenaje vesicular. En las de origen litiasico, dicha obstrucción puede ser parcial y de corta duración, y manifestarse únicamente como un cólico biliar. Pero si la obstrucción es completa y continua, se produce un aumento en la presión dentro de la luz, desencadenado por el incremento del volumen de bilis y secreciones vesiculares. El músculo liso de la vesícula se contrae con el objetivo de expulsar dicho cálculo, lo que genera distensión vesicular y episodios de dolor. El aumento de la presión dentro de la luz y el trauma generado por los cálculos sobre el epitelio vesicular, en el contexto de una bilis litogénica, conllevan la liberación de prostaglandinas I₂ y E₂, lo cual favorece aún más el proceso inflamatorio. Como consecuencia del proceso inflamatorio, las paredes de la vesícula biliar se engrosan y se vuelven edematosas, y ocluyen inicialmente el flujo venoso; en los casos más graves, existe una obstrucción del flujo arterial que lleva a isquemia y necrosis de la pared. En condiciones normales, la bilis es aséptica por su constante flujo y por la presencia de IgA. Sin embargo, la estasis biliar secundaria a la obstrucción provee el medio ambiente ideal para el crecimiento bacteriano de probable origen intestinal, como bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella*), anaerobios (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp.) y cocos grampositivos. Por esta razón, la infección bacteriana primaria no suele tener un papel en el proceso patológico inicial y, más bien, es la infección secundaria la que puede complicar el cuadro clínico en buena parte de los casos¹.

Presentación clínica

La clínica más frecuente se caracteriza por dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho, o en epigastrio con irradiación a hipocondrio derecho. Inicialmente el dolor suele ser de tipo cólico, acompañado de náuseas y/o vómitos que pueden provocar intolerancia oral. En estos primeros momentos estamos ante un cólico biliar no complicado, provocado por la simple obstrucción del drenaje biliar. En un alto porcentaje de casos (probablemente hasta un 90%), la obstrucción se resuelve y el cuadro cede. Sin embargo, en el resto de los casos persiste la obstrucción de la vía biliar y la situación clínica evoluciona a una colecistitis aguda, en la cual el dolor se vuelve constante (más de 6 horas) y se asocian

otros síntomas: se agrava la sensación nauseosa y aparece la fiebre, que característicamente no suele ser mayor de 39°C. Si, además, se presenta la tríada de Charcot (fiebre, ictericia y dolor en el hipocondrio derecho) debe descartarse colangiitis aguda asociada.

Diagnóstico

Es fundamental la historia clínica combinada con una exploración física exhaustiva. En el reconocimiento general, el paciente puede presentar dolor intenso y signos de respuesta inflamatoria sistémica (taquicardia y fiebre), taquipnea y deshidratación. En la exploración física resulta una maniobra muy útil la palpación profunda en hipocondrio derecho, mientras se pide al paciente que respire profundamente, ya que estos pacientes pueden presentar una vesícula distendida y palpable. Cuando el dolor aumenta al realizar esta maniobra, se considera que el paciente presenta un «signo de Murphy» positivo.

La sospecha clínica se debe apoyar en técnicas de laboratorio y pruebas de imagen² como veremos a continuación.

Datos de laboratorio

Son los siguientes:

1. Leucocitosis variable con desviación izquierda.
2. Discretas elevaciones de bilirrubina y fosfatasa alcalina (FA).
3. La leucocitosis de alto rango, la ictericia franca, altas elevaciones de las cifras de bilirrubina y la hipertransaminasemia deben orientar a otros cuadros como la colangitis aguda.

Estudios de imagen

Ecografía abdominal. Es la primera prueba de imagen a realizar, y en ocasiones puede ser diagnóstica. Hay que tener en cuenta que la mera presencia de litiasis no es suficiente para el diagnóstico, aunque con un cuadro clínico compatible lo apoya. La pared vesicular puede aparecer engrosada (5 mm de espesor o más), o el paciente puede presentar el llamado signo de Murphy ecográfico que consiste en la mencionada aparición de dolor en hipocondrio derecho cuando el paciente respira profundamente, originado al apoyar el transductor ecográfico directamente sobre la vesícula biliar. En diferentes estudios y revisiones sistemáticas se han establecido unas cifras de sensibilidad y especificidad del 88 y 80%, respectivamente³.

Gammagrafía con ^{99m}Tc. Esta técnica está indicada si la ecografía no arroja datos diagnósticos definitivos. Es una técnica de medicina nuclear basada en la inyección intravenosa de ácido iminodiacético hepático marcado con tecnecio, el cual se elimina desde el hepatocito a la bilis. Su sensibilidad y especificidad están en torno a un 90%, ambas, pero es una técnica poco utilizada⁴.

Colangiografía por resonancia magnética. Ciertos estudios han demostrado que tiene una mayor sensibilidad en la detección de cálculos en el conducto cístico que la ecografía,

ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO (VIII)

pero esta es menor cuando se trata de medir el grosor de la pared vesical. Por el momento, su uso se limita a modelos experimentales y no está indicada en la práctica clínica para el diagnóstico de colecistitis.

Tomografía computadorizada abdominal. Su uso no es frecuente, aunque puede ser de utilidad en la detección del edema de pared, la presencia de colecciones líquidas y la evaluación de las complicaciones³.

Diagnóstico diferencial

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con clínica localizada en hemiabdomen superior, principalmente el cólico biliar, pero también otras como colangitis aguda, pancreatitis aguda, o disfunción de esfínter de Oddi. Para ello es necesario apoyarnos en pruebas de laboratorio y de imagen, y en el cuadro clínico que refiera el paciente, teniendo en cuenta que existen síntomas digestivos que no son indicativos de una etiología biliar, como la intolerancia a los alimentos grasos no en forma de dolor, las náuseas no asociadas con el dolor, el dolor solo unos minutos después de una comida, el hábito intestinal irregular o los eructos⁵.

Complicaciones

Sin tratamiento, los síntomas de la colecistitis pueden resolverse en 7-10 días. Sin embargo, las complicaciones son comunes, por lo que los pacientes con sospecha de colecistitis aguda requieren tratamiento definitivo. La complicación más común es el desarrollo de la gangrena de la vesícula biliar (hasta un 20% de los casos). Otras complicaciones con la fístula colecistoentérica, la perforación, íleo biliar y la colecistitis enfisematosa⁶.

Tratamiento

Tratamiento de soporte

Todo paciente con colecistitis aguda debe ser ingresado en el hospital, con medidas de soporte como hidratación intravenosa, control del dolor y corrección de desórdenes hidroelectrolíticos. Como se ha explicado previamente, la colecistitis aguda es principalmente un proceso inflamatorio, pero puede tener lugar la infección secundaria de la vesícula biliar como resultado de la obstrucción del flujo biliar^{7,8}. Por este motivo, la necesidad de administración de antibióticos a todo paciente con esta patología es un asunto aún controvertido, y no hay estudios con suficiente evidencia para recomendar o desaconsejar esta actitud, aunque en la práctica clínica, la mayoría de los pacientes reciben tratamiento antibiótico intravenoso. Lo que sí está claramente indicado es el tratamiento antibiótico en pacientes inmunodeprimidos, diabéticos, de edad avanzada, pacientes con sospecha de sepsis o aquellos con pruebas de imagen que hagan sospechar isquemia o necrosis vesicular⁷⁻⁹. Los regímenes más recomendados se muestran en la tabla 1, por orden de idoneidad.

TABLA 1

Antibioterapia por orden de idoneidad en la colecistitis aguda

Antibiótico	Dosis
Piperazilina-tazobactam	4,5 g i.v. cada 6 horas
Ampicilina-sulbactam	3 g i.v. cada 6 horas
Ceftriaxona + metronidazol	1 g i.v. cada 24 horas + 500 mg i.v. cada 8 horas
Ciprofloxacino + metronidazol	400 mg i.v. cada 12 horas + 500 mg i.v. cada 8 horas
Levofloxacino + metronidazol	500 mg i.v. cada 24 horas + 500 mg i.v. cada 8 horas
Imipenem o meropenem	500 mg i.v. cada 6 horas/ 1 gr cada 8 horas

i.v.: intravenoso.

Tratamiento definitivo

Una vez que un paciente desarrolla síntomas o complicaciones relacionadas con la presencia de litiasis biliar, se debe realizar un tratamiento definitivo (colecistectomía laparoscópica o abierta, colecistostomía, esfínterotomía endoscópica, disolución médica de las litiasis). El tratamiento definitivo de la colecistitis aguda es usualmente la cirugía, que ha de llevarse a cabo, si es posible, en las primeras 48-72 horas.

En caso de complicaciones como gangrena o perforación biliar, o de que el paciente presente fiebre de muy alto grado, importante leucocitosis o inestabilidad hemodinámica, se trata de una urgencia quirúrgica, y la intervención ha de realizarse cuanto antes.

Si el paciente presenta buen estado clínico y no se observan datos de gravedad, se puede diferir la intervención para realizarla durante el ingreso.

Los pacientes de alto riesgo (ASA III, IV y V) tienen una mayor mortalidad perioperatoria, por lo que deben ser tratados inicialmente de forma conservadora con antibioterapia y reposo intestinal. Si con esta actitud no presentan mejoría, se puede realizar un drenaje de la vía biliar de tipo endoscópico mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (el drenaje transpapilar efectivo logra resolver el 80-90% de las colecistitis tratadas de esta manera) o drenaje ecoendoscópico transmural, o mediante drenaje percutáneo¹⁰.

Colangitis aguda

Concepto

Se trata de un síndrome clínico caracterizado por fiebre, ictericia y dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho. Es el resultado de una obstrucción en la vía biliar que produce estasis del jugo biliar y una infección del mismo¹¹.

Etiopatogenia

Es causada principalmente por una infección bacteriana en un paciente con obstrucción biliar y estasis biliar secundaria. Generalmente se trata de una obstrucción brusca, de reciente aparición, como la secundaria a coledocolitiasis. Los orga-

nismos generalmente ascienden desde el duodeno, siendo la propagación hematogena desde la vena porta una fuente poco común de infección¹².

Las causas más comunes de obstrucción biliar en pacientes con colangitis aguda sin *stents* en la vía biliar son: cálculos biliares (28-70%), estenosis biliar benigna (5-28%) y los tumores malignos (10-57%).

Por lo general, se entiende que la bilis es un fluido estéril. El esfínter de Oddi impide el paso de material duodenal a la vía biliar y, por tanto, es una barrera eficaz frente al paso de gérmenes. En condiciones normales, solo una insignificante cantidad de bacterias es capaz de atravesar el esfínter. Se piensa que la presencia de cuerpos extraños en la vía biliar favorece su colonización, como han puesto de manifiesto ciertos estudios. Además, cuando se elimina la barrera que supone el esfínter de Oddi (esfínterotomía endoscópica, cirugía, colocación de prótesis biliares, etc.), los microorganismos pueden encontrar vía libre para ascender desde el tubo digestivo, colonizando las vías biliares.

Las bacterias aisladas con más frecuencia son *Escherichia coli* (50%), *Klebsiella*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*¹³.

Presentación clínica

La presentación clásica de la colangitis aguda es la fiebre, el dolor abdominal y la ictericia (la denominada tríada de Charcot), aunque solo el 50-70% de los pacientes con colangitis aguda tiene estos tres síntomas. En situaciones graves pueden presentar también estado de *shock* y confusión mental (pentada de Reynolds)¹⁴.

En general, se presenta clínicamente como un cuadro con signos de mayor gravedad que la colecistitis aguda, pudiendo llegar a ser origen de un fallo multiorgánico.

Diagnóstico

Se basa en la sospecha ante un paciente con el cuadro clínico que acabamos de describir, y determinadas alteraciones analíticas y en los estudios de imagen. El diagnóstico debe sospecharse si el paciente tiene una de las siguientes¹⁵:

1. Fiebre y/o escalofríos.

2. Pruebas de laboratorio que apunten al desarrollo de una respuesta inflamatoria (recuento de leucocitos anormal, aumento de la proteína C reactiva en suero u otros cambios sugestivos de inflamación).

Y una de los siguientes:

1. Ictericia.

2. Enzimas hepáticas anormales (elevación de FA, gammaglutamil transpeptidasa, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa).

El diagnóstico se considera definitivo si, además de cumplir con los criterios para un diagnóstico de sospecha, el paciente también tiene:

1. Presencia de dilatación biliar en una prueba de imagen.

2. Evidencia de etiología probable en una prueba de imagen (por ejemplo, estenosis biliar, litiasis o *stent*).

Los estudios de imagen indicados son los que enumeramos a continuación.

Ecografía abdominal

Por ser una técnica accesible, no invasiva y con buena sensibilidad, es la de elección en un primer momento. Es útil para diagnosticar la dilatación de la vía biliar y la presencia de litiasis, aunque puede ser negativa hasta en un 10% de los casos si estas son de muy pequeño tamaño.

Tomografía computarizada abdominal

Puede desempeñar un papel en aquellos casos en que la ecografía abdominal no es capaz de detectar las coledocolitiasis de menor tamaño.

Colangiografía por resonancia magnética

La resonancia magnética nuclear centrada en la vía biliar y el páncreas es en la actualidad la técnica de mayor sensibilidad para la detección de la causa de la obstrucción de la vía biliar en pacientes con colangitis.

Ultrasonografía endoscópica

La ultrasonografía endoscópica, al igual que la colangiografía por resonancia magnética, proporciona imágenes más fieles y con mayor sensibilidad que la ecografía convencional de la vía biliar, siendo de este modo muy útil para determinar la presencia de coledocolitiasis.

Si tras realizar estas pruebas (o en caso de estar contraindicada alguna de ellas), persiste la sospecha de obstrucción biliar sin haber llegado al diagnóstico, se puede optar por realizar una CPRE.

Diagnóstico diferencial

Se debe hacer con varias patologías como la colecistitis, pancreatitis, síndrome de Mirizzi y absceso hepático, entre otras.

Tratamiento

Los pacientes con sospecha de colangitis aguda deben ser ingresados en el hospital para su evaluación y tratamiento. El manejo de los pacientes con colangitis aguda incluye una serie de pasos que enumeramos a continuación.

Tratamiento de soporte

Será precisa la monitorización de constantes, dieta absoluta, fluidoterapia intensa, antitérmicos, antieméticos, etc. En general, el tratamiento de los síntomas y el control de la aparición de eventuales complicaciones.

Tratamiento antibiótico

Se debe brindar cobertura antibiótica empírica de amplio espectro, cubriendo microorganismos de origen entérico, seguido por tratamiento antibiótico basado en los resultados de hemocultivos. Los fármacos más recomendados son: ampicilina, piperacilina-tazobactam, meropenem/imipenem, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas. El tratamiento se debe mantener durante 7-10 días¹³.

Drenaje biliar

La colangitis aguda es una situación potencialmente grave y que requiere el drenaje de la vía biliar. La esfinterotomía endoscópica mediante CPRE es el procedimiento de elección para el drenaje de la vía biliar en la colangitis aguda, ofreciendo en la mayoría de las ocasiones un tratamiento definitivo (con una efectividad del 90-95%), con una morbilidad baja. Además presenta menos complicaciones que la cirugía¹⁶. Sin embargo, a veces la CPRE no es técnicamente factible o no puede establecer el drenaje biliar. En tales casos, el drenaje biliar se puede lograr mediante colangiografía transhepática percutánea o descompresión quirúrgica abierta. Si la CPRE se retrasa y el paciente no ha mejorado durante las primeras 24 horas con tratamiento conservador, se requiere la descompresión biliar urgente, la cual está indicada en pacientes con signos como: dolor abdominal persistente, hipotensión a pesar de hidratación adecuada, fiebre superior a 39°C o confusión mental (predictor de mal pronóstico).

En pacientes con importantes enfermedades de base, alteraciones de la coagulación o litiasis de gran tamaño puede estar contraindicada la esfinterotomía endoscópica. En estos casos, una opción terapéutica válida es la colocación de un drenaje nasobiliar o de un *stent* interno sin esfinterotomía previa, mediante acceso percutáneo.

La cirugía ha sido desplazada progresivamente por las técnicas anteriormente descritas. En la actualidad, es excepcional la intervención quirúrgica de urgencia, y se realiza de forma electiva, tras la resolución del proceso agudo, en caso de no ser posible la realización del drenaje no quirúrgico o fracaso del mismo.

Complicaciones

La colangitis aguda es un cuadro potencialmente grave que requiere ingreso hospitalario y tratamiento de forma urgente. Entre las complicaciones más frecuentes destacan la formación de abscesos hepáticos, la hipotensión y el *shock*, la sepsis, la peritonitis y el fallo multiorgánico.

Las tasas de mortalidad de la colangitis aguda son variables. Con los avances en los tratamientos, dichas tasas han disminuido en los últimos años, estando situadas actualmente en torno a un 11-20%¹⁷.

Colangitis esclerosante primaria

Concepto

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica, que con frecuencia es progresiva y, aunque su evolución puede ser variable, en muchos casos conduce a una enfermedad hepática terminal. La enfermedad se caracteriza por la inflamación progresiva, fibrosis y estenosis de los conductos biliares intra y extrahepáticos. La mayoría de los casos de CEP se dan en pacientes que presentan de base una colitis ulcerosa (CU). Si se realizan biopsias de recto y sigma en pacientes con CEP, hasta un 90% son

positivas para CU. Sin embargo, menos del 5% de los pacientes con CU presentarán CEP¹⁸.

El término «primaria» se utiliza para distinguirlo de otras enfermedades que también ocasionan alteraciones colangiográficas similares, como la colangitis bacteriana crónica en pacientes con estenosis de las vías biliares o coledocolitiasis, las lesiones isquémicas de la vía biliar producidas por agentes como formol o fluoxuridina, la colangiopatía asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la cirugía previa de las vías biliares, así como las neoplasias del tracto biliar¹⁹.

Aproximadamente, el 70% de los pacientes con esta patología son hombres, con una edad media al diagnóstico de 40 años. Es una enfermedad con una mayor incidencia y prevalencia en los países escandinavos. En España hace años se estimó una incidencia de 0,68 casos por millón de habitantes, y una prevalencia de 2,24 casos por millón de habitantes.

Etiopatogenia

La causa de la enfermedad es desconocida, pero se han propuesto diferentes mecanismos que enumeramos a continuación.

Autoinmunidad

La estrecha asociación entre esta enfermedad y la CU sugiere un proceso autoinmune. Sin embargo, otros mecanismos deben intervenir, ya que solo una minoría de pacientes con CU presentan CEP. La potencial patogenia autoinmune se basa también en la observación de alteraciones de la inmunidad humoral con presencia en el suero de estos pacientes de niveles elevados de inmunoglobulina (Ig) G e IgM, así como la presencia de autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, y especialmente los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (P-ANCA), apareciendo estos últimos en el 80% de pacientes. Otro de los aspectos que apoyaría la base autoinmunitaria es que ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA) se asocian con una mayor susceptibilidad para la enfermedad. Así, se ha descrito una mayor frecuencia de HLA B8, -DR3 y -DRw52a en la CEP, al igual que lo que ocurre en otras enfermedades autoinmunitarias²⁰.

Isquémica

La lesión isquémica de los conductos biliares es otra de las hipótesis que se ha planteado para entender la patogenia de la CEP, y se sustenta en la observación de lesiones idénticas a la CEP en pacientes con traumatismos hepáticos con disminución del flujo arterial hepático, en pacientes trasplantados y en pacientes con infusión intraarterial de fluoxiuridina o alcohol.

Infeciosa

Otra hipótesis causal es la de que el paso crónico o recurrente de bacterias a la circulación portal puede desencadenar una reacción inflamatoria en el hígado y las vías biliares. El daño hepático puede también ser resultado de la acumulación de ácidos biliares tóxicos que producen las bacterias del colon o una infección vírica crónica.

Fibrosis quística

Por último, también se han visto asociadas anormalidades en el regulador de la conducción transmembrana de la fibrosis quística, especialmente en individuos diagnosticados a edad temprana.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son muy variables. Algunos pacientes están asintomáticos y son diagnosticados como parte de la evaluación de pruebas anormales de laboratorio. Otros pacientes tienen síntomas inespecíficos e intermitentes más o menos notorios de hepatopatía crónica. En estos casos, puede haber signos de colestasis, concretamente prurito e ictericia. Otros síntomas como fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y dolor en hipocondrio derecho también pueden estar presentes (pudiendo representar episodios de colangitis aguda por obstrucción biliar). En ocasiones, la enfermedad se diagnostica cuando ya hay una hipertensión portal, con ascitis o hemorragia digestiva por varices esofágicas²¹.

También hay que tener en cuenta que muchos pacientes pueden tener síntomas o signos relacionados con la colitis ulcerosa.

Diagnóstico

Se basa en 3 pilares fundamentales y otro secundario²¹.

Examen físico

Puede revelar ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y excoりaciones, aunque a menudo (el 50% de pacientes) es normal.

Pruebas analíticas hepáticas

Generalmente demuestran un patrón de colestasis, con elevación de la FA en suero predominante en la mayoría de los pacientes. Las transaminasas en suero suelen estar por debajo de 300 UI/l. También podemos detectar: hipergammaglobulinemia (en el 30% de los pacientes), aumento de IgM sérica (40-50% de los pacientes), P-ANCA positivos (30-80% de los pacientes) y positividad de otros autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso, anticardiolipina, etc.), pero estos son de significado clínico incierto. Los anticuerpos antimitocondriales (AMA), que son característicos de la cirrosis biliar primaria (CBP), por lo general están ausentes en la CEP.

Pruebas de imagen

La colangiografía es el procedimiento imprescindible para hacer el diagnóstico de la enfermedad. Los hallazgos radiológicos son característicos con visualización de estenosis difusas y zonas con dilataciones saculares que adoptan un aspecto arrosariado de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. En la mayoría de los casos hay afección intrahepática y extrahepática. Este procedimiento se puede llevar a cabo mediante colangiorresonancia magnética, mediante CPRE o mediante colangiografía transhepática percutánea.

El método colangiográfico más preciso para el diagnóstico es la CPRE, pero esta exploración invasiva puede dar lugar a complicaciones infecciosas y pancreatitis, por lo que en el momento actual se considera que la colangiorresonancia magnética es la técnica inicial y que solo debe realizarse el procedimiento invasivo (la CPRE) cuando se contempla una actuación terapéutica. La ecografía tiene escaso interés para el diagnóstico de CEP. Por último, los estudios sugieren que la elastografía de transición puede ser utilizada para estimar el grado de fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática colestásica, incluyendo CEP.

Biopsia hepática

Es una prueba adicional para el diagnóstico, que apoya los hallazgos colangiográficos. De hecho, las recientes guías clínicas proponen que la biopsia hepática solo debería indicarse en los pacientes que no tienen evidencias colangiográficas de lesión de grandes vías biliares o cuando hay sospecha de un síndrome de solapamiento CEP/hepatitis autoinmune (HAI). Los hallazgos más específicos son la fibrosis y la obliteración de los conductos de pequeño tamaño, con acumulación concéntrica de tejido conectivo, siguiendo un patrón en «capas de cebolla». Los hallazgos histológicos afectan en un primer momento a los espacios porta, pero se van extendiendo al resto del parénquima hepático conforme progresa la enfermedad²². Así, aunque no es diagnóstica, la biopsia hepática sí es útil para la estadificación de la CEP (tabla 2), la cual es similar a la utilizada en la CBP.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con otras causas secundarias de colangitis esclerosante (colangiopatía isquémica, colangiocarcinoma, metástasis intrahepática difusa, etc.), con la colangitis asociada a IgG4, y con el síndrome solapamiento CEP/HAI.

Tratamiento

El tratamiento de la CEP persigue dos objetivos fundamentalmente: enlentecer en la medida de lo posible la progresión de la enfermedad y el manejo de los síntomas y complicaciones de la misma.

Farmacológico

No existe en la actualidad ningún tratamiento que detenga la evolución natural de la enfermedad. Clásicamente se ha utilizado el ácido ursodesoxicólico (AUDC), aunque en la dosis

TABLA 2

Estadificación histológica de la colangitis esclerosante primaria

Estadio I	Edema y desestructuración de los espacios porta. Infiltrado de células mononucleares y necrosis de conductos biliares aislados
Estadio II	Expansión de los espacios porta, con extensión de la fibrosis al parénquima subyacente
Estadio III	Fibrosis en bandas
Estadio IV	Cirrosis hepática

ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO (VIII)

habitual de 13-15 mg/kg/día no aumenta la supervivencia ni retrasa la progresión histológica de la enfermedad, pero sí existen resultados más favorables con dosis de 20 mg/kg/día²³. Sin embargo, existe cierta controversia, ya que varias guías clínicas americanas recientes desaconsejan el uso de AUDC o, al menos, aconsejan limitar su utilización a dosis menores a 28 mg/kg/día, e incluso dosis de 10-15 mg/kg/día en pacientes que quieran tratarse con este fármaco, pese a lo incierto de sus beneficios, o en pacientes con ciertos datos de ineficacia (aumento de bilirrubina o FA, o empeoramiento del prurito)^{24,25}. No existen datos consistentes sobre la utilidad de distintos fármacos inmunomoduladores o agentes antifibrosantes (azatioprina asociada a prednisona, colchicina, ciclosporina, tacrolimus, metotrexato) pero, en general, los resultados son decepcionantes. En ocasiones se puede asociar tratamiento antibiótico como profilaxis de episodios recurrentes de colangitis aguda.

Endoscópico

Los pacientes con afectación predominante de los conductos biliares de gran tamaño o de la vía extrahepática pueden verse beneficiados del tratamiento mediante dilataciones endoscópicas periódicas²⁶.

Cirugía de reconstrucción

En casos muy concretos y seleccionados se puede llevar a cabo una cirugía de reconstrucción, mediante hepatectomía parcial o hepatoyeyunostomía. La indicación de estas intervenciones y sus resultados a largo plazo no están claros, pero parece que podrían dar una calidad de vida aceptable a un buen número de pacientes durante muchos años, mientras se espera el trasplante hepático²⁷.

Trasplante hepático

El único tratamiento definitivo conocido hasta la fecha es el trasplante ortotópico de hígado (TOH). La CEP es una indicación bien establecida de TOH, pero con relativa frecuencia se da la recidiva de la enfermedad²⁸. Se acepta que el paciente con CEP es candidato a trasplante cuando aparece: hemorragia digestiva por varices esofágicas o gastropatía hipertensiva; ascitis de mal control; complicaciones infecciosas; encefalopatía hepática. Además, se desarrolló en la Clínica Mayo un modelo que ayuda a predecir la supervivencia en pacientes con CEP utilizando parámetros como la edad, bilirrubina sérica, estadio histológico, presencia de esplenomegalia, niveles de transaminasas y albúmina, sangrado digestivo, etc. Se conoce como *Mayo Risk Score* y ha sido revisado y actualizado en 2006. Según este modelo, se debe incluir al paciente en lista de espera para TOH cuando su supervivencia estimada ronda los 6 meses, ya que parece demostrado que el pronóstico post-TOH es mejor que el pronóstico en ese punto de la evolución de la enfermedad. El TOH proporciona buenas tasas de supervivencia en pacientes con CEP. La recurrencia de la enfermedad se da aproximadamente en el 12% de los receptores, pero no afecta de modo significativo a la supervivencia del paciente a largo plazo. En la actualidad, está bien documentada la recurrencia de la enfermedad primaria en el hígado trasplantado con una incidencia que va desde el 5 al 20%, a partir del primer año del trasplante. La

supervivencia esperable después del trasplante es del 80-90% en el primer año y del 60-80% a los 5 años²⁹.

Complicaciones y pronóstico

La destrucción continua de los conductos biliares que se produce en la CEP conduce a una enfermedad hepática terminal (cirrosis hepática), con posibilidad de aparición de complicaciones habituales de la misma como varices, ascitis o encefalopatía hepática. Pero además, los pacientes con CEP pueden desarrollar otra serie de complicaciones que incluyen: déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E y K); enfermedad metabólica ósea; colangitis recurrente y colelitiasis; colangiocarcinoma; cáncer de vesícula biliar; carcinoma hepatocelular, en pacientes con cirrosis, y cáncer de colon, en pacientes con CU concomitante.

Cirrosis biliar primaria

Concepto

La CBP es una enfermedad crónica del hígado, de etiología no del todo aclarada, que afecta predominantemente a mujeres (el 90% de los casos) de edad media, caracterizada por una inflamación y destrucción progresiva de los conductillos biliares, y que da lugar a un cuadro clínico de colestasis. La prevalencia es variable, siendo una enfermedad más frecuente en el norte de Europa y en Norteamérica³⁰.

Etiopatogenia

Esta enfermedad se caracteriza por el ataque a los pequeños conductos biliares intralobulillares, mediado por linfocitos T. El daño continuo sobre las células epiteliales de las vías biliares conduce a su deterioro gradual e incluso a su destrucción. La pérdida mantenida de los conductos biliares intralobulillares da lugar a los signos y síntomas típicos de la colestasis y, finalmente, provoca cirrosis hepática.

La causa de la CBP es desconocida, pero la presencia de importantes alteraciones, tanto de la inmunidad celular como humoral, sugiere una patogenia autoinmune en sujetos con una predisposición genética, e influenciada por ciertos factores ambientales. Se sabe que existe una incuestionable asociación con antígenos del sistema de histocompatibilidad (por ejemplo HLA-DR8, HLA-DPB1), pero aún no claramente establecidos³¹. Los datos acumulados hasta el momento sugieren que de base puede existir una anomalía hereditaria de la regulación inmune, tal vez una cierta incapacidad para suprimir el ataque inflamatorio a los pequeños conductos biliares, una vez iniciado este. En cuanto al desencadenante de este ataque, se ha postulado el concepto de mimetismo molecular, el cual se basa en que existen antígenos que evocan una respuesta inmune que tiene suficiente similitud con proteínas endógenas para incitar una reacción autoinmune. Este mecanismo ha sido ampliamente propuesto, postulándose varios agentes candidatos (incluyendo antígenos de bacterias, virus y diversos productos químicos), pero ninguno se ha comprobado definitivamente³².

Manifestaciones clínicas

Aproximadamente la mitad de los pacientes están asintomáticos. Si se presentan síntomas, los más frecuentes son fatiga y prurito, pudiendo también aparecer ictericia, elevación de enzimas hepáticas, déficit de absorción de vitaminas liposolubles, xantomas y xantelasmas, y los signos y síntomas típicos de la cirrosis hepática. La ictericia inicialmente suele ser fluctuante, para luego ir aumentando de forma paulatina, al mismo tiempo que progresa la CBP. Hay que tener en cuenta que la prevalencia de enfermedades o síndromes autoinmunes es muy frecuente (70-80%) en los pacientes con CBP, pudiendo presentar síntomas de los mismos. El síndrome de Sjögren es el trastorno asociado con más frecuencia a la CBP, y está presente entre el 53 y el 100% de los pacientes^{28,33}.

Diagnóstico

El diagnóstico de CBP debe tenerse en cuenta en pacientes con una FA elevada, sin obstrucción biliar extrahepática, y en mujeres con prurito inexplicable, fatiga, ictericia o pérdida de peso inexplicable. Esta patología es más probable si observamos signos y síntomas sugestivos de trastornos asociados, como el síndrome de Sjögren (en el cual se puede observar sequedad de ojos y boca).

Alteraciones analíticas

La concentración de la FA en el suero está casi siempre elevada, a menudo a niveles muy altos. Las transaminasas pueden ser normales o ligeramente elevadas. La bilirrubina sérica suele ser normal al inicio de la enfermedad, pero se eleva (tanto la fracción directa como indirecta) en la mayoría de los pacientes según esta progresa. Además estos pacientes suelen presentar niveles elevados de colesterol, LDL, VLDL y HDL³⁴.

Marcadores serológicos

Los AMA constituyen el hallazgo fundamental de esta patología, ya que están presentes en un 95% de los pacientes afectados. También se puede detectar ANA (anticuerpos antinucleares) en el suero del 70% de estos pacientes, así como otros autoanticuerpos menos frecuentes. Si los AMA son negativos deberán considerarse otras causas de colestasis y proceder a otros exámenes con finalidad diagnóstica³⁵.

Pruebas de imagen

Ante la sospecha clínica o analítica, se deben realizar inicialmente las exploraciones necesarias para descartar una obstrucción de la vía biliar extrahepática (ecografía abdominal colangiorresonancia magnética o CPRE).

Biopsia hepática

No es necesaria muchas veces para realizar el diagnóstico, pero aporta información útil para la estadificación y el pronóstico. En la práctica clínica, se reserva en muchas ocasiones para casos en los que el diagnóstico es incierto, o cuando el determinar el estadio histológico de la enfermedad puede cambiar el manejo del paciente. Existe una clasificación histológica de la CBP que se muestra en la tabla 3³⁶.

TABLA 3

Clasificación histológica de la cirrosis biliar primaria

Estadio 0	Hígado normal
Estadio I	Inflamación y/o tejido conectivo anormal confinado al área portal
Estadio II	Inflamación y/o fibrosis confinada al espacio portal y periportal
Estadio III	Fibrosis en puente
Estadio IV	Cirrosis

En resumen, el diagnóstico se establece si no hay obstrucción biliar extrahepática, no existen comorbilidades que afecten al hígado y están presentes por lo menos dos de las siguientes condiciones³⁵:

1. Una FA al menos 1,5 veces el límite superior de la normalidad.
2. La presencia de AMA en un título de 1:40 o superior.
3. Evidencia histológica de CBP (colangitis destructiva no supurativa y la destrucción de los conductos biliares interlobulillares).

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías que originen colestasis, como la obstrucción biliar por litiasis o patología maligna, la CEP, la enfermedad relacionada con IgG4, la colestasis inducida por medicamentos, sarcoidosis, infecciones, amiloidosis hepática o hepatitis víricas, entre otras.

Tratamiento

El tratamiento debe ir dirigido al manejo de las complicaciones y síntomas derivados de la CBP, y al de las causas subyacentes. En este último punto, el único tratamiento aprobado y el que se utiliza como tratamiento de primera línea es el AUDC, el cual se administra en dosis de 13 a 15 mg/kg por día, consiguiendo retrasar la progresión de la enfermedad, mejorando la supervivencia, y presentando una buena tolerancia a las dosis mencionadas³⁷.

El uso del AUDC también ha sido evaluado en combinación con otros fármacos, como colchicina o metotrexato, pero sin haber demostrado su eficacia. Por último, señalar que actualmente están en curso estudios que evalúan el uso del AUDC con budesonida y micofenolato.

Debemos considerar el trasplante hepático cuando la enfermedad está avanzada, es decir, cuando existe³⁸:

1. Bilirrubina sérica superior a 6 mg/dl.
2. Cirrosis descompensada con una calidad de vida inaceptable.
3. Previsión de muerte dentro de un año debido a ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia varicosa recurrente, encefalopatía o carcinoma hepatocelular.
4. La prevalencia de la recurrencia postrasplante en la CBP es de aproximadamente un 30% después de 10 años.

Pronóstico y complicaciones

El pronóstico de la colangitis biliar primaria ha mejorado notablemente con el tratamiento con AUDC. Muchos pacientes con un estadio temprano pueden tener una esperanza de vida normal. En esta línea se han propuesto varios modelos pronósticos predictivos basados en los datos de laboratorio y clínicos. El más validado es el modelo de supervivencia de la clínica Mayo³⁹, el cual se basa en cinco variables: edad, bilirrubina sérica total, albúmina, tiempo de protrombina y la gravedad de la retención líquida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. ● Angarita FA, Acuña SA, Jiménez C, Garay J, Gómez D, Domínguez LC, et al. Colecistitis calculosa aguda. *Univ Med Bogotá*. 2010;51(3):301-19.
2. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA*. 2003;289(1):80-6.
3. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med*. 1994;154(22):2573-81.
4. Kaoutzanis C, Davies E, Leichte SW, Welch KB, Winter S, Lampman RM, et al. Is hepato-imino diacetic acid scan a better imaging modality than abdominal ultrasound for diagnosing acute cholecystitis? *Am J Surg*. 2015;210:473.
5. ●● Kraag N, Thijs C, Knipschild P. Dyspepsia--how noisy are gallstones? A meta-analysis of epidemiologic studies of biliary pain, dyspeptic symptoms, and food intolerance. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:411.
6. Reiss R, Nudelman I, Gutman C, Deutsch AA. Changing trends in surgery for acute cholecystitis. *World J Surg*. 1990;14:567.
7. ● Strasberg SM. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. *N Engl J Med*. 2008;358:2804.
8. ● Fuks D, Cossé C, Régimbeau JM. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. *J Visc Surg*. 2013;150:3.
9. ●● Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133.

10. Lee TH, Park DH, Lee SS, Seo DW, Park SH, Lee SK, et al. Outcomes of endoscopic transpapillary gallbladder stenting for symptomatic gallbladder diseases: a multicenter prospective follow-up study. *Endoscopy*. 2011;43:702.
11. ● Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann Surg*. 1980;191:264.
12. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci*. 1992;37:689.
13. van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GN, Dankert J, van Leeuwen DJ. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clin Infect Dis*. 1994;19:279.
14. DenBesten L, Doty JE. Pathogenesis and management of choledocholithiasis. *Surg Clin North Am*. 1981;61:893.
15. ●● Kiriyaama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20:24.
16. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med*. 1992;326:1582.
17. Csendes A, Díaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Morales E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg*. 1992;79:655.
18. Tung BY, Brentnall T, Kowdley KV. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with sclerosing cholangitis (abstract). *Hepatology*. 1996;24:169A.
19. ● Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1995;332:924.
20. van Milligen de Wit AW, van Deventer SJ, Tytgat GN. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: implications for therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:893.
21. ● Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Schneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51:660.
22. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, Elveback LR, Wiesner RH, McCall JT. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology*. 1981;1:632.
23. Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:841.
24. Lindor KD, Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1997;336:691-5.
25. Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 2005;129:1464-72.
26. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(3):308-12.
27. ● Yamamoto T, Hirohashi K, Kubo S, Tsukamoto T, Uenishi T, Shuto T, et al. Surgery for segmental primary sclerosing cholangitis. *Hepato-gastroenterology*. 2004;51(57):668-71.
28. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. 2004;53:865.
29. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl*. 2008;14:181-5.
30. ● Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2011;377:1600.
31. Underhill J, Donaldson P, Bray G, Doherty D, Portmann B, Williams R. Susceptibility to primary biliary cirrhosis is associated with the HLA-DR8-DQB1*0402 haplotype. *Hepatology*. 1992;16:1404.
32. ●● Qin B, Wang J, Chen J, Liang Y, Yang Z, Zhong R. Association of human leukocyte antigen class II with susceptibility to primary biliary cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e79580.
33. ●● Tornay AS Jr. Primary biliary cirrhosis: natural history. *Am J Gastroenterol*. 1980;73:223.
34. Jahn CE, Schaefer EJ, Taam LA, Hoofnagle JH, Lindgren FT, Albers JJ, et al. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. *Gastroenterology*. 1985;89:1266.
35. ●● Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50:291.
36. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1978;379:103.
37. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48:871.
38. ●● European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51:237.
39. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*. 1989;10:1.