



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Vías biliares

Colestasis

Eduardo R. Marín López,¹ Nora M. Marín Rentería²

¹Servicio de Gastroenterología del Hospital Beneficencia Española de Puebla.

²Hospital para el Niño Poblano, Puebla, Pue.

■ Introducción

La colestasis implica la dificultad de eliminar la bilis cuyos componentes tóxicos, las sales biliares, producen prurito y daño hepático que conducen a la fibrosis. En esta sección se describe la colestasis intrahepática en relación sobre todo con los avances en el diagnóstico y tratamiento de dos de las principales enfermedades colestásicas: cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP).

A continuación se revisan algunos de los trabajos presentados en la reunión de la *American Association for The Study of Liver Disease (AASLD)* en octubre-noviembre de 2009 en Boston, MA, y en la reunión de la *American Gastroenterological Association (AGA)* en mayo de 2010 en Nueva Orleans, LA.

■ Características clínicas de la CBP

La CBP asintomática se ha descrito en fecha reciente. Aunque se conocen su evolución natural, curso y pronósticos en algunos centros de referencia, esta presentación no está bien definida. Pares¹ del grupo español de colestasis crónica de Barcelona, España, describe un estudio de cohorte en 17 hospitales españoles con 1058 pacientes diagnosticados con CBP; de éstos, 651 enfermos (62%) eran asintomáticos. Este grupo observó que los sujetos con más edad tienen un curso menos grave, tienen mayor tiempo libre de trasplante y responden al uso del ácido ursodesoxicólico (AUDC). El estudio concluyó que los pacientes asintomáticos muestran un curso diferente y buena calidad de vida. Estas personas son mayores y con enfermedad

moderada a la presentación y tienen un forma muy benigna de CBP. La fatiga es un signo ominoso en la CBP y ha mostrado una estrecha relación con la mortalidad en estos enfermos, además de ser un factor independiente de la gravedad de la enfermedad. Al-Rifai y su grupo^{2,3} en el Reino Unido describieron una cohorte de 138 pacientes que previamente habían ingresado a un estudio de fatiga en la CBP. Determinaron mediante una escala de fatiga con punto de corte de 40 o mayor. Después de ocho años de seguimiento, 78% de los pacientes con calificación menor de 40 estaba vivo en comparación con 68% con una escala de fatiga mayor de 40 que había muerto. Este estudio demuestra que deben idearse intervenciones que mejoren la fatiga para no sólo incrementar calidad de vida sino también reducir la mortalidad. El mismo grupo⁴ estudió la fatiga en pacientes con CEP sin enfermedad inflamatoria intestinal y concluyó que la fatiga no se correlaciona con el estadio de enfermedad, pero sí con la aparición de aumento de fatiga y colangiocarcinoma, por lo que el aumento de la fatiga en CEP debe excluir la presencia de neoplasia. La coexistencia de hepatitis autoinmunitaria (HAI) y CBP se conoce como síndrome de sobreposición. Bjornsson y colaboradores⁵ describieron un sistema simplificado que permite reconocer a pacientes con CBP/HAI con mayor mortalidad y necesidad de trasplante. Este sistema incluye fosfatasa alcalina (FA), anticuerpos antimitocondriales y biopsias consistentes con CBP e identifica con mayor facilidad a los individuos en riesgo de peor pronóstico. En este contexto, un estudio de personas con HA de acuerdo con el sistema internacional de HA no define los síndromes de sobreposición como entidades separadas del diagnóstico. Otro de

los aspectos clínicos de relevancia e importancia práctica es el efecto del embarazo sobre la CBP. Kumagi⁶ de la Universidad de Toronto desarrolló un estudio cruzado y de cohorte que comprende reporte de las pacientes embarazadas con CBP y reportes de los médicos. Uno de los síntomas fue el prurito, con mínima cantidad de abortos. Se concluyó que la CBP es sintomática con el embarazo, pero sólo una minoría de las pacientes experimenta un progreso de la enfermedad.

■ Avances en el tratamiento de la CBP

Montañó⁷ y su grupo de Alberta, Canadá, emitieron la hipótesis de que el efecto de la ciclosporina A (CsA) puede proteger probablemente contra la recurrencia de CBP postrasplante, ya que la CsA tiene un efecto antiviral y se ha descrito un retrovirus beta relacionado con CBP. Los pacientes trasplantados por CBP cuyo esquema de inmunosupresión incluye CsA tienen menor riesgo de recurrencia contra el uso del tacrolimus o lapinovir probablemente relacionado con el efecto antiviral de CsA. Otra novedad en el tratamiento de los síntomas de CBP es el uso del modafinilo, un estimulante para evitar la somnolencia en la CBP.⁸ Este fármaco se ha probado en pacientes con catalepsia. La somnolencia matutina mejora con la ingestión de modafinilo, si bien la duración a largo plazo debe aún valorarse. Apenas una cuarta parte de los enfermos con CBP tiene respuesta bioquímica al tratamiento con AUDC y 10% de aquellos que no responden requiere trasplante hepático. Es necesario investigar nuevos agentes para el tratamiento de esta enfermedad. Levy y Lindor de la Universidad de Florida y la Clínica Mayo de Rochester⁹ investigaron la seguridad y la eficacia del fenofibrato en 20 pacientes con respuesta incompleta a AUDC (fosfatasa alcalina [FA] x 2). El fenofibrato es un ácido fíbrico que regula la respuesta inmunitaria y la proliferación celular tras activar a los peroxisomas. Los enfermos se trataron con 160 mg/día de fenofibrato a su tratamiento convencional de 13 a 15 mg/kg/día por 48 semanas. Las pruebas del hígado fueron basales a las seis, 12, 24, 36 y 48 semanas. En 12 personas con estadio temprano, la FA y las transaminasas decrecieron en grado significativo y en seis pacientes la FA se normalizó. La bilirrubina y la albúmina no mostraron cambios. La puntuación de Mayo, triglicéridos y colesterol no revelaron cambios de importancia. Hasta 30%

desarrolló reflujo con el fenofibrato. Este estudio muestra que la combinación de fenofibratos y AUDC mejora las pruebas bioquímicas en pacientes con CBP y respuesta incompleta a AUDC. El fármaco es muy seguro y abre un campo en el tratamiento de la CBP.

■ Colangitis esclerosante primaria (CEP): aspectos clínicos de relevancia

El grupo sueco^{10,11} estudió dos factores en la CEP: la presencia de IgG4 elevada en individuos con CEP y la fatiga. El aumento de IgG4 en la CEP no es común, pero debe investigarse cuando el diagnóstico es difícil y hay sospecha. La fatiga observada en un subgrupo de pacientes con CEP es independiente de otros trastornos clínicos como dolor, xerostomía o influencia del trasplante hepático. La osteopenia es común en las hepatopatías crónicas, pero se ha caracterizado apenas en la CEP. Grandison y colaboradores¹² identificaron la ocurrencia de osteoporosis en la CEP en pacientes mayores, con bajo índice de masa corporal (IMC) y larga duración de enfermedad inflamatoria intestinal como datos que indican estudio de densitometría. En contraste con la recomendación de no realizar colecistectomía por pólipos vesiculares en pacientes "sanos", los sujetos con CEP y pólipos de cualquier tamaño deben someterse a colecistectomía debido al riesgo (13%) de carcinoma.¹³

■ Alternativas de tratamiento médico en la CEP

El prurito en la enfermedad crónica colestásica es una manifestación que reduce la calidad de vida en estos pacientes. Por lo general, el prurito es una indicación de trasplante. El uso de la diálisis hepática conocida como MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*) parece ser una alternativa dada la escasez de órganos y costos del trasplante. Leckie y su grupo¹⁴ describen una muestra pequeña de 10 pacientes, bien compensados, sin indicación para trasplante, con prurito y sin respuesta farmacológica (al menos cinco agentes separados), cuya mejoría del prurito es evidente; sin embargo, el alto costo del procedimiento debe mejorarse con tecnología para abaratar los costos.

Por último, el uso de dosis elevadas de AUDC en CEP¹⁵ demuestra la expansión de la poza metabólica de ácidos biliares, que incluye aquellos ácidos biliares tóxicos que empeoran el curso de

la enfermedad en pacientes sometidos a dosis altas de AUDC.

■ Conclusiones

1. La CBP asintomática tiene mejor pronóstico y aparece a edad tardía.
2. La fatiga en la CBP se relaciona con una gran mortalidad y mal pronóstico.
3. La fatiga en la CEP es independiente de otros factores adjuntos y del efecto del trasplante.
4. Los sistemas de puntuación en autoinmunidad se han simplificado.
5. El embarazo en la CBP aumenta los síntomas, pero no los riesgos.
6. La CsA parece tener un efecto retroviral antibeta que evita la recurrencia postrasplante hepático.
7. Los fibratos estimulan la reacción inmunitaria y son benéficos en conjunto con AUDC en un grupo de pacientes con CBP.
8. Es recomendable el uso de estimulantes que eviten la somnolencia diurna en pacientes con CBP.
9. Es aconsejable la colecistectomía en pacientes con CEP y pólipos de cualquier tamaño ante el riesgo de carcinoma de vesícula biliar.
10. El uso de hemodiálisis hepática (MARS) puede ser una alternativa en individuos con prurito intratable.
11. Altas dosis de AUDC empeoran el curso de la CEP.

Referencias

1. Pares A. Asymptomatic primary biliary cirrhosis. Identification of an extremely benign form in a large cohort of patients [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl):1519.
2. Al-Rifai A, Newton JL, Jones DE, et al. Fatigue and mortality risk in primary biliary cirrhosis: an eight year follow-up study [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl):1518.
3. Al-Rifai A, Prince MI, Henderson E, et al. Fatigue in PSC patients with and without inflammatory bowel disease [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl):1522.
4. Bjornsson E, Neuhauser MH, Treepasert S, et al. Overlap of autoimmune hepatitis with primary biliary cirrhosis: evaluation of a new scoring system [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl):1528.
5. Boberg K, Lohse AW, Hennes EM, et al. Assessment of 479 patients with autoimmune liver diseases according to the IAIHG scoring system for autoimmune hepatitis does not support the contention of overlap syndromes as separate diagnostic entities [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl):1532.
6. Kumagi T, Al-Harthy N, Coltescu C, et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis: Cross-sectional and retrospective analyses demonstrate a high prevalence of symptoms and a risk of disease progression [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl):1530.
7. Montano-Loza AJ, Bintner J, Shawn W, et al. Does cyclosporine A protect against recurrence of primary biliary cirrhosis following liver transplantation by inhibiting betaretrovirus replication? [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl):1538.
8. Jones DE, McDonald C, Newton JL, et al. An efficacy and tolerability of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl):1531.
9. Levy C, Peter JA, Keach JC, et al. Fenofibrate improves liver biochemistries in primary biliary cirrhosis [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl):1535.
10. Benito de Valle M, Rahman M, Lindkvist B, et al. Fatigue in patients with primary sclerosing cholangitis: an international survey study in two population-based patient cohorts [abstract]. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):M1046.
11. Benito de Valle M, Bjornsson E, Lindkvist B, et al. Prevalence of elevated serum immunoglobulin G4 in a population based cohort of primary sclerosing cholangitis [abstract]. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):47.
12. Grandison GA, Bjornsson E, Fong D, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, predictors and rate of progression [abstract]. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):372.
13. Treepasertsuk S, Sinakos E, Keach J, et al. Long-term outcome of gallbladder polyps in patients with primary sclerosing cholangitis [abstract]. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):373.
14. Leckie P, Tritto G, Proven A, et al. "Out-patient" albumin dialysis for intractable itch in chronic cholestatic liver disease patients is a feasible, safe and efficacious alternative to liver transplantation [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl):155.
15. Sinakos E, Marschall HU, Kowdley K, et al. Serum bile acid profiles after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary sclerosing cholangitis: Clinical implications [abstract]. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):371.