

Colestasis: un enfoque actualizado

Cholestasis: an updated approach

Dr. Sergio del Valle Díaz, Dra. Marjoris Piñera Martínez, Dra. Novelía Medina González y Dr. Juan Sánchez Vega

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Mediante una extensa revisión bibliográfica fue posible profundizar en el tema de las ictericias obstructivas o las colestasis, sobre todo en los aspectos más importantes de su definición, semiogénesis, clasificación, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio e imagenológicos, además del diagnóstico, la evolución, el pronóstico y tratamiento, con el objetivo de proporcionar los elementos más novedosos de cada uno de ellos, a través de un enfoque didáctico y una base científica, desde la óptica del internista, para así facilitar conocimientos prácticos acerca del síndrome.

Palabras clave: ictericia obstructiva, colestasis, colestasis intrahepáticas, colestasis extrahepáticas, hiperbilirrubinemia.

ABSTRACT

It was possible to deepen in the topic of the obstructive icterus or cholestasis by means of an extensive literature review, mainly in the most important aspects of its definition, semiogenesis, classification, etiopathogenesis, clinical manifestations, laboratory and imagenological studies, besides diagnosis, clinical course, prognosis and treatment in this respect, with the objective of providing the most original elements of each of them, through a didactic approach and a scientific base, from the internist's optics, and in this way, to facilitate practical knowledge about the syndrome.

Key words: obstructive icterus, cholestasis, intrahepatic cholestasis, extrahepatic cholestasis, hyperbilirubinemia.

INTRODUCCIÓN

La ictericia es la manifestación más visible de las enfermedades hepáticas y del tracto biliar, que consiste en la coloración amarilla de la piel, las mucosas y los líquidos orgánicos, debido a su impregnación por la bilirrubina, anormalmente aumentada en el plasma (hiperbilirrubinemia). Las ictericias por hiperbilirrubinemia directa o conjugada han sido denominadas ictericias obstructivas o colestasis; sin embargo, se debe denominar así al aumento de la bilirrubina directa que se produce como consecuencia de un bloqueo o la supresión del flujo biliar que impide, total o parcialmente, la llegada de bilis al duodeno y provoca la aparición de bilirrubina en la orina (coluria) y decoloración parcial o completa de las deposiciones (hipocolia o acolia).

Con referencia al planteamiento anterior, son excluidos de la definición los trastornos del metabolismo de la bilirrubina, como los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor, que

evolucionan con cifras elevadas de bilirrubina conjugada, pero con ácidos biliares y enzimas colestásicas (fosfatasa alcalina [FAL], gammaglutamil-transpeptidasa [GGT] y 5` nucleotidasa [5`N]) normales, en los cuales no se demuestra fisiopatológicamente obstrucción alguna.

El término colestasis comprende todas las situaciones en las cuales existe un impedimento en el flujo normal de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno, lo que produce alteraciones morfológicas, fisiológicas y clínicas. Estrictamente es un proceso bioquímico con un incremento de la fracción hepatobiliar de la fosfatasa alcalina, además de otros parámetros bioquímicos asociados, como la GGT, la 5`N, los ácidos biliares y el colesterol, entre otros; desde el punto de vista clínico se manifiesta a través de un conjunto de signos y síntomas (ictericia, prurito, xantelasmas, entre otros) como consecuencia de la acumulación en el plasma de productos normalmente excretados por la bilis, tales como bilirrubina, ácidos biliares y colesterol.¹

En los Estados Unidos la ictericia obstructiva se presenta en 5 de cada 1 000 personas. Al respecto, Bockus refiere 50 % de todas las estadísticas por ictericia y en Cuba no es una afección infrecuente, aunque son aislados los estudios que abordan el tema desde la perspectiva clínica y epidemiológica.²

La persistencia del defecto en la excreción biliar (colestasis crónica) puede desencadenar procesos de fibrosis hepática y finalmente a una cirrosis hepática. Por ello es importante su estudio y la realización de un diagnóstico oportuno, que posibilite tomar las medidas adecuadas para impedir la evolución desfavorable del paciente.

DESARROLLO

Semiogénesis

Para comprender la semiogénesis de la ictericia se debe recordar el metabolismo de la bilirrubina. Los hematíes envejecidos que diariamente se desintegran en el sistema reticuloendotelial son la fuente principal de bilirrubina del organismo (70-80 %); el resto procede de la destrucción intramedular de precursores eritroides y del desdoblamiento de hemoproteínas, como la mioglobina y los citocromos en los tejidos corporales. De la destrucción de estos hematíes y precursores se libera la hemoglobina, que es desdoblada en hem y globina; esta última es una proteína. El hem por la acción de la hemoxigenasa microsomal se descompone en hierro, porfirina y monóxido de carbono; el hierro se reutiliza por el organismo y la porfirina se transforma hasta formar la bilirrubina, que pasa a la sangre y circula unida a una proteína (bilirrubina no conjugada o indirecta), la cual es tóxica para el sistema nervioso central en niveles plasmáticos de 15 a 20 mg/dL y no atraviesa el filtro renal.

La bilirrubina no conjugada es captada de la sangre por los hepatocitos mediante las ligandinas, que permiten el paso a los microsomas, donde se une con el ácido glucurónico en presencia de la enzima glucuronil transferasa y se convierte en bilirrubina conjugada (monoglucuronato y diglucuronato de bilirrubina); así es excretada por el hígado hacia el intestino. Esta bilirrubina conjugada o directa no es tóxica para el sistema nervioso central y atraviesa el filtro renal, por lo que puede eliminarse por la orina.

Una vez que la bilirrubina conjugada llega al íleon distal o al colon, recibe la acción de las β -glucuronidasas de las bacterias intestinales y se transforma en estercobilinógeno, del cual una parte se elimina por las heces fecales (80-90 %) y les da color, y otra se

reabsorbe y pasa a la sangre. De ahí, una parte va al hígado, el que la elimina de nuevo hacia el intestino, y otra se excreta por el riñón con el nombre de urobilinógeno o estercobilinógeno urinario.

Existen 3 mecanismos bien definidos mediante los cuales puede desarrollarse ictericia: uno de destrucción excesiva o prematura de hematíes, otro en el que se implica la célula hepática y un tercero relacionado con la secreción biliar, una vez que la bilirrubina se ha conjugado.

La secreción biliar involucra complejos mecanismos, que van desde la formación de bilis en el hepatocito, su modificación en los conductillos y conductos biliares, hasta su descarga en el intestino. La interferencia de estos mecanismos a cualquier nivel y por diferentes causas, trae como consecuencia una colestasis; término introducido por el anatomopatólogo Hans Popper en 1956. Las alteraciones que esta produce, independientemente de la causa, son la disminución del flujo biliar y la acumulación en el hígado, con aumento en la sangre, de sustancias normalmente excretadas por la bilis.³

Clasificación

Las colestasis pueden clasificarse según el tiempo de evolución, en agudas, si su evolución es menos de 6 meses, y crónicas, cuando es mayor de este tiempo; y pueden ser recurrentes o no, según aparezcan en forma periódica o repetida.³

En ocasiones es posible encontrar anatómicamente una obstrucción al flujo de la bilis, junto con un aumento de las cifras de bilirrubina directa o conjugada, o no, sin que se aprecie ictericia en el examen físico; en este caso se utiliza el término de colestasis anictérica o íctero latente. No obstante, cabe señalar que generalmente las colestasis son ictericas.

Por último, desde el punto de vista anatómico y la localización y tipo de lesión son clasificadas en intra- o extrahepáticas. Se consideran colestasis intrahepáticas las que resultan de alteraciones hepatocelulares de los canalículos biliares o de los pequeños conductillos microscópicos, mientras que las extrahepáticas son originadas por alteraciones de los conductos biliares macroscópicos.⁴

La clasificación en colestasis intra- y extrahepáticas es la universalmente aceptada y establecida por la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado (1994), al mismo tiempo que resulta la más práctica para facilitar el diagnóstico e indicar el tratamiento; no obstante, en algunos casos existe superposición entre ambos grupos en algunas enfermedades, como en la colangitis esclerosante primaria, que afecta ambos niveles, pues en los conductos biliares macroscópicos pueden resultar afectados tanto su trayecto intrahepático como el extrahepático, por lo cual la denominación de extrahepática para esta colestasis no es correcta en un sentido estricto.⁵

En conclusión, la simple clasificación de las colestasis en intra- o extrahepáticas provee un esquema práctico, con importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Las alteraciones de los conductos biliares principales comprenden los procesos que producen obstrucción mecánica, tanto extrahepáticos como intrahepáticos.

Etiopatogenia

La causa del síndrome colestásico se resume en el cuadro. Como se puede apreciar son numerosas las entidades causantes de trastornos en el flujo biliar, por lo que se han

agrupado las colestasis extrahepática de acuerdo con la lesión sobre los conductos biliares, ya sea obstrucción, enfermedad o compresión extrínseca de estos, por la elevada frecuencia de enfermedad biliar litiásica en Cuba. Una obstrucción de la vía biliar, asociada a cálculos en el conducto biliar común, constituye la causa más frecuente entre las posibilidades diagnósticas, sin dejar de considerar las colestasis extrahepáticas por neoplasias de páncreas y de la vía biliar, incluidas las de la ampolla de Vater, las obstrucciones de origen parasitario, entre otras.^{3, 6, 7}

Cuadro. Causas de las colestasis

I. Colestasis intrahepáticas	II. Colestasis extrahepáticas
<p>A. Sin obstrucción mecánica con daño hepatocelular predominante</p> <p>a) Agudas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus de las hepatitis A, B, B+D, C, E; virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus - Hepatitis autoinmune - Hepatitis isquémicas - Congestiva: síndrome de Budd-Chiari, valvulopatías e insuficiencia cardíaca - Hepatitis tóxicas - Infecciones bacterianas, leptospiras, salmonelas - Enfermedad hereditaria (de Wilson) <p>b) Crónicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus de las hepatitis B, C, D; citomegalovirus, VEB - Hepatitis autoinmune - Lesiones primarias de los conductillos biliares intrahepáticos (cirrosis hepática biliar primaria y colangitis esclerosante primaria inicial) - Hereditarias (enfermedad de Wilson, insuficiencia de alfa-1 antitripsina) <p>B. Sin obstrucción mecánica con mínimo o nulo daño hepatocelular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colestasis recurrente del embarazo - Alimentación parenteral - Por drogas: estrógenos y esteroides anabólicos - Colestasis benigna recurrente <p>C. Obstrucción mecánica al paso de la bilis</p> <p>a) Infiltrativas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infecciosas (tuberculosis, microabscesos) - Granulomatosas (sarcoidosis, granulomatosis de Wegener) - Neoplasias (hepatocarcinoma, metástasis hepáticas, linfomas) <p>b) Lesiones primarias de conductillos biliares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis biliar primaria - Colangitis esclerosante - Fármacos (eritromicina, alfametildopa) 	<p>A. Obstrucción de los conductos biliares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coledocolitiasis - Síndrome de Mirizzi - Cuerpos extraños - Parásitos (áscaris y fasciolas) <p>B. Enfermedad de los conductos biliares</p> <p>a) Enfermedad biliar benigna</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estenosis de la vía biliar (quirúrgica, traumática, isquémica) - Sección o ligadura de colédoco o de los conductos hepáticos - Úlcera duodenal cicatrizada con daño en la papila <p>b) Enfermedad biliar neoplásica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colangiocarcinoma - Carcinoma ampular - Cáncer vesicular infiltrante <p>c) Enfermedad biliar inflamatoria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colangitis esclerosante primaria - Colangitis por sida - Papilitis y odditis estenosantes <p>C. Compresión extrínseca de los conductos biliares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de páncreas - Pancreatitis - Linfadenopatías en el hilio hepático - Diverticulitis yuxtapapilar del duodeno

Por otra parte, las entidades que generan colestasis a través de una afección intrahepática han sido divididas en las que no presentan obstrucción mecánica, con daño hepatocelular demostrado histológicamente o no, así como las que evolucionan con obstrucción mecánica al paso de la bilis por infiltración infecciosa, neoplásica o granulomatosa o por lesiones primarias de los conductillos biliares.⁸⁻¹⁰

Entre las causas de la colestasis intrahepática, las más frecuentes son la cirrosis biliar primaria y la colestasis asociada a drogas, y las menos frecuentes son las que se observan en contextos clínicos específicos (embarazo, hepatitis alcohólica o viral), que la mayoría de las veces no representan problemas diagnósticos.¹¹⁻¹³

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico resultante de la colestasis se debe a:^{14, 15}

- 1) Ausencia de bilis en el intestino: Al no formarse estercobilinógeno, este está ausente en las heces fecales, las cuales aparecen de color blanco masilla (acolia). Si no se forma estercobilinógeno, no se puede formar tampoco urobilinógeno, el que estará ausente en la orina; hay falta de bilis en el líquido duodenal y defecto en la absorción de las grasas (esteatorrea).
- 2) Ingurgitación biliar: La bilis que no puede excretarse, llenan y distienden las vías biliares extra- e intrahepáticas. La distensión extrahepática afecta la vesícula, la cual se distiende y se torna palpable cuando es elástica, y el obstáculo se encuentra situado por debajo de la salida del conducto cístico. La ingurgitación biliar produce hepatomegalia.
- 3) Paso de los componentes biliares a la sangre: Cuando la tensión dentro del árbol biliar es suficiente para contrarrestar la secreción hepática, los hepatocitos dejan de verter la bilis en los conductos biliares y los componentes de esta forzosamente refluyen a la sangre, directamente o por vía linfática, y aparece la hiperbilirrubinemia conjugada o directa en la sangre; la bilirrubina pasa a la orina y la tiñe intensamente de color rojo vino, y se manifiesta la ictericia, con un tinte verdoso por la biliverdina.

Las palabras coluria, acoluria, hipocolia y acolia se forman con la palabra griega *cole*, que significa bilis; es decir, que el real significado de estos términos es:

- Coluria: Presencia de bilis (bilirrubina) en la orina
- Acoluria: Ausencia de bilis en la orina.
- Hipocolia: Disminución de bilis (estercobilinógeno) en las heces fecales
- Acolia: Ausencia de bilis en las heces fecales

Además de la presencia de ictericia, coluria, hipocolia o acolia, es posible observar otras manifestaciones como el prurito; síntoma frecuente independientemente de la causa de la colestasis, el cual puede estar generalizado o puede localizarse fundamentalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies, con intensidad variable, desde mínima (no interfiere con las actividades normales), moderada (cuando provoca alteración del sueño), hasta grave (cuando es invalidante).¹⁶ Es posible apreciar síntomas circulatorios como la bradicardia, de tipo sinusal, atribuida a las sales biliares o a la colina, e hipotensión arterial y síntomas nerviosos, como insomnio y astenia.

Cuando la colestasis se prolonga en su evolución, aparecen los síntomas resultantes de la malabsorción de determinados nutrientes debido a la falta de los ácidos biliares, que son necesarios para que se produzca de forma adecuada la digestión, y a la esteatorrea se añaden la pérdida de peso y la insuficiente absorción de vitaminas liposolubles. Así, la ausencia de vitamina A se manifiesta con la ceguera nocturna (o nictalopía) y la

xantopsia (o visión amarilla de los objetos), la deficiencia de vitamina D se muestra a través de osteomalacia, osteoporosis y fracturas patológicas; con la insuficiencia de vitamina E aparecen manifestaciones de neuromielopatías con hiporreflexia y ataxia, aunque estas son más frecuentes en el niño; en tanto, por la malabsorción de la vitamina K es posible hallar trastornos de la coagulación.¹⁷

Aparte de estas manifestaciones, figurarán las que dependen de la causa que origina el síndrome, de manera que es posible que con la ictericia concomite fiebre elevada con escalofríos en el caso de las colangitis, xantomias en el caso de cirrosis biliar primaria, eritema nudoso si se presentan enfermedades por micobacterias, sífilis o sarcoidosis; linfadenopatías en el caso de linfoma o sarcoidosis; dolor en el hemiabdomen superior en la enfermedad biliopancreática, vesícula biliar distendida e indolora o signo de Courvoisier-Terrier en la obstrucción distal de la vía biliar por procesos tumorales, como el carcinoma de la cabeza del páncreas; palpación de vesícula dolorosa si existe colestasis extrahepática de probable origen litiásico; signos de encefalopatía en el fallo hepático; anillo de Kayser-Fleischer en la enfermedad de Wilson.

Estudios complementarios

- De laboratorio
 - Transaminasas: Pueden variar en dependencia de la causa, estar normales, ligeramente aumentadas o muy aumentadas, como es el caso de las colestasis aguda por enclavamiento de un cálculo en el colédoco, aunque de forma transitoria, con la disminución marcada en las 24 o 48 horas.^{18, 19}
 - Bilirrubina: Se produce un ascenso de la bilirrubina total, pero por el incremento de la fracción conjugada esta elevación es variable y puede ausentarse.²⁰
 - Fosfatasa alcalina (FAL): Puede elevarse antes de la aparición de la ictericia en procesos intra- y extrahepáticos que afectan la función excretora del hígado. Un gran ascenso de FA (> 8 veces el valor normal) sugiere infiltración hepática difusa o lesiones ocupantes de espacio en el parénquima.²¹
 - Ganmaglutamil transpeptidasa: Se eleva en enfermedades hepatobiliares en forma paralela a la FAL, superando el triple de los valores normales, pero es de mayor sensibilidad que esta; también aumenta aisladamente en casos de lesión por alcohol o drogas. Un aumento de la GGT sugiere el origen hepático de una fosfatasa alcalina elevada, pues la GGT no aumenta en pacientes con enfermedad ósea.

El aumento de la concentración total de bilirrubina, debido a la fracción directa o conjugada, junto a la elevación de la fosfatasa alcalina y de la GGT, con transaminasas (enzimas de citólisis) normales, constituye la estructura enzimática de la colestasis.¹⁹

- Colesterol: Puede aumentar por la obstrucción biliar que lo retiene y refluye a la sangre.
- Tiempo de protrombina: Se prolonga tanto en las colestasis intrahepáticas por hepatitis (deficiencia de síntesis) como en las obstrucciones (deficiencia de absorción de la vitamina K).²²

- Otras pruebas de laboratorio
 - Hemograma: Puede mostrar anemia en procesos de origen tumoral y leucocitosis en los infecciosos, con aumento de los polimorfonucleares neutrófilos en las infecciones bacterianas o eosinofilia en las parasitarias.
 - Amilasa: Puede producirse aumento en los procesos de origen pancreático, como pancreatitis agudas y crónicas, así como cáncer de páncreas.

La positividad de otras pruebas ayuda al diagnóstico causal; por ejemplo, los marcadores serológicos y la identificación de viremia por los virus de las hepatitis A, B, C, D y E. La detección de marcadores tumorales elevados en suero, como la alfafetoproteína o el antígeno CA 19-9, indica como posibles causas un hepatocarcinoma o un tumor de páncreas. La suposición de que exista cirrosis biliar primaria se confirma por la positividad de los autoanticuerpos antimitocondriales y los valores elevados de inmunoglobulina M, si bien algunos afectados pueden ser seronegativos en estadios avanzados.²³

El concepto colestasis disociada se refiere a los hallazgos de una elevación FAL y GGT, sin elevación significativa de la bilirrubina. Según la variación de las enzimas de colestasis, se reconocen 2 modelos de colestasis, a saber:

1) De colestasis extrahepática

- FAL aumentada > 3 veces por encima de lo normal
- Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) aumentada < 5 veces por encima de lo normal
- Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) aumentada < 5 veces por encima de lo normal

2) De colestasis intrahepática

- FAL aumentada < 3 veces por encima de lo normal
- GOT aumentada > 5 veces por encima de lo normal
- GPT aumentada > 5 veces por encima de lo normal

- Estudios imagenológicos

- Ecografía: El examen ecográfico del árbol biliar es el método imagenológico más rápido, menos invasivo y de bajo costo, utilizado para diagnosticar la colestasis y determinar su localización (intra- o extrahepática) en más de 90 % de los casos. Permite definir la dilatación de árbol biliar presente en las colestasis extrahepáticas, en dependencia del momento en que se efectúe la ecografía.

El diámetro normal del colédoco oscila entre 2 y 8 mm, y cuando excede los 8 mm está dilatado; sin embargo, un diámetro entre 5 y 8 mm debe ser analizado. Cuando existe dilatación del colédoco y, más aún, cuando se dilatan los conductos hepáticos, se suele ver el signo de "doble canal" o "en escopeta de doble caño". Si la obstrucción es parcial, no es común observar la vía biliar intrahepática dilatada, pero su presencia es un signo específico de obstrucción biliar.^{1, 24}

La ecografía también orienta sobre las características de la obstrucción y, en algunos casos, puede revelar el diagnóstico causal. Así, una dilatación de ambos conductos hepáticos con aumento de la vía biliar intrahepática en ambos lóbulos, unido a un hepatocolédoco de calibre normal y una vesícula biliar no dilatada, indica una obstrucción en la bifurcación de dichos conductos. Ahora bien, una dilatación de la vía biliar intrahepática en un solo lóbulo sugiere una obstrucción en el conducto hepático correspondiente. La dilatación de la vía biliar intrahepática, de los hepáticos y del

hepatocolédoco, con dilatación de la vesícula biliar, es un signo presuntivo de obstrucción completa del colédoco distal. Si el paciente es examinado precozmente luego de un episodio de cólico biliar, probablemente la vía biliar intrahepática no estará dilatada.²⁵

Asimismo, puede definirse la presencia de tumores de la cabeza del páncreas, la dilatación y las características del conducto de Wirsung (regular en el carcinoma y en la obstrucción litiásica de la papila, e irregular en la pancreatitis crónica), los pseudoquistes y las calcificaciones en las pancreatitis crónicas. Los ampulomas y los tumores de colédoco apenas se visualizan por la ecografía convencional transparietal, pero pueden diagnosticarse mediante la ecografía endoscópica: la ecoendoscopia. También se pueden detectar por la ecografía la ascitis, las imágenes nodulares sólidas y quísticas, el aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático, la esplenomegalia y los signos indirectos de hipertensión portal.^{26, 27}

En resumen, la ecografía es el mejor método de examen inicial para el paciente con colestasis, debido a su sensibilidad y especificidad para diferenciar una colestasis intrahepática de una extrahepática, su inocuidad y rapidez, el bajo costo operativo y la facilidad que brinda de poder repetir el estudio cuantas veces sea necesario. La ecografía endoscópica combina la endoscopia y la ecografía para evitar los factores que limitan a la ecografía convencional, como la interposición de gas o la obesidad, y aporta gran información sobre la causa de las obstrucciones de la región periampular, las adenopatías del hilio hepático y peripancreáticas.

- Tomografía axial computarizada: Ofrece similar información que la ecografía, sobre el hígado, el páncreas, la presencia de ascitis, la esteatosis hepática. Su capacidad diagnóstica es menor que la de la ecografía en la detección de cálculos, barro biliar o lesiones mucosas de la vesícula biliar. Por su mayor costo solo debe utilizarse en caso de que el estudio ecográfico sea insuficiente.^{28, 29}
- Colangiorresonancia: La colangiografía por resonancia magnética permite una excelente evaluación de la enfermedad de la vía biliar y ha desplazado a la colangiografía endoscópica y a la transparieto-hepática en el diagnóstico de las colestasis. Permite de manera no invasiva, al igual que las colangiografías, evaluar la vía biliar intra- y extrahepática, y además visualizar, al igual que la colangiopancreatografía transduodenoscópica, la zona papilar con información adicional sobre el conducto pancreático principal.³⁰⁻³²

Diagnóstico

A partir de los síntomas, como ictericia de tonalidad verdínica, coluria y/o acolia en un paciente, es preciso iniciar una estrategia diagnóstica, que debe comenzar por un interrogatorio para conocer los antecedentes personales de interés, como tratamientos farmacológicos previos, uso de hierbas medicinales, factores de riesgo (pinchazo accidental, relaciones sexuales, tatuajes, contacto con pacientes con ictericia, transfusiones) de hepatitis virales, hábitos tóxicos, como consumo de alcohol o de drogas por vía intravenosa y medicamentos; además de algunas situaciones particulares, por ejemplo: la edad del afectado, pues se debe tener en cuenta que la colestasis por drogas es más frecuente en ancianos, la colestasis intrahepática del embarazo se presenta habitualmente en el tercer trimestre, mientras que en los adolescentes y adultos jóvenes las hepatitis virales son el primer diagnóstico, aunque la colestasis por anticonceptivos puede ser también la causa en estas edades. En mujeres de mediana edad debe suponerse la presencia de cirrosis biliar primaria y en hombres la colangitis esclerosante primaria, más aún si aparecen junto con enfermedad inflamatoria intestinal.⁴

Deben realizarse las pruebas sanguíneas para precisar la alteración de bilirrubina, gammaglutamil transferasa y fosfatasa alcalina, que configuran la colestasis, además de la valoración de las dos transaminasas.

Las pruebas de laboratorio y los síntomas y signos que coinciden en las diferentes causas de colestasis, hacen que el diagnóstico de la enfermedad sea relativamente fácil, pero no son suficientes para establecer el diagnóstico diferencial entre colestasis intra- y extrahepática. Para ello es necesaria la utilización de exámenes imagenológicos: la ecografía y la tomografía computarizada, que son los métodos no invasivos más frecuentemente utilizados y en la mayoría de los casos son suficientes para efectuar el diagnóstico diferencial entre una colestasis intra- o extrahepática (en esta última la vía biliar principal está dilatada).

Cuando se presume que el origen es intrahepático, se deben realizar otros análisis específicos de sangre, que confirmarán la existencia de una hepatitis viral o de enfermedades menos frecuentes, como la cirrosis biliar primaria, para lo cual se requiere el empleo de marcadores de autoinmunidad específicos, en particular, la presencia de anticuerpos antimitocondriales. Si el origen de la colestasis no es claro o se piensa en una posible enfermedad hepática subyacente, se debe indicar una biopsia hepática, luego de descartar la existencia de una obstrucción de la vía biliar. La biopsia es también útil para cuantificar el daño hepático en enfermedades como la cirrosis biliar primaria.

En ocasiones es necesario efectuar una colangiografía magnética, una colangiografía retrógrada endoscópica o una ecoendoscopia, para saber con certeza cuál es la causa de la obstrucción en la vía biliar principal.³³

Evolución y pronóstico

El pronóstico de las colestasis depende de la causa que la condiciona, se considera que además de las consecuencias per se, dadas por la malabsorción, el efecto más importante es su repercusión en la función hepática lo cual depende del grado y la duración de la colestasis, de forma que cuando esta es prolongada se desarrolla cirrosis biliar, con todas las complicaciones típicas. En los estadios finales de las colestasis crónicas se produce una intensa fibrosis portal y periportal, con tabiques fibrosos que tienden a unirse, reduciendo el tamaño de los lóbulos hepáticos y alterando la estructura normal del hígado.

Si el proceso obstructivo es agudo y puede ser resuelto de forma rápida mediante tratamiento médico o quirúrgico, se produce una evolución más o menos favorable de la lesión hepática o de la hepatitis reactiva, según el origen de la obstrucción, que depende de la integridad previa del parénquima hepático, aunque por lo general evoluciona sin dejar secuelas en la función de dicha glándula.

Tratamiento

El tratamiento en pacientes con colestasis, como el de todo síndrome, va dirigido a la causa que lo condiciona. En el paciente con una obstrucción del árbol biliar el tratamiento en general tiene la finalidad de eliminar la causa mecánica de la obstrucción. El desarrollo de la videoendoscopia en Cuba permite que se consideren los tratamientos intervencionistas, endoscópicos o radiológicos disponibles, como la esfinterotomía, la dilatación de estenosis focales con balón y la colocación de catéteres de drenajes o prótesis endovasculares. La alternativa a estos enfoques es el tratamiento quirúrgico

convencional, cuya técnica debe ser seleccionada por el cirujano en dependencia de la causa de la lesión y su localización.^{34, 36, 37}

En la enfermedad hepática colestásica el tratamiento óptimo debe estar dirigido a la causa subyacente, por ejemplo: abandono del alcohol, eliminación de fármacos hepatotóxicos, tratamiento antiviral, flebotomía en las hemocromatosis, quelación de cobre en los pacientes con enfermedad de Wilson.¹

De igual modo, en afectados por cirrosis biliar primaria se han probado los esteroides e inmunodepresores; sin embargo, el ácido ursodeoxicólico ha demostrado un efecto beneficioso sobre los tejidos y algunos parámetros clínico-analíticos, con pocos efectos secundarios, por lo que es el tratamiento más utilizado, y también se aconseja su empleo en pacientes con colangitis esclerosante o con ductopenia idiopática del adulto.³⁸⁻⁴² En todos ellos se indica el trasplante hepático como alternativa eficaz. Si existen complicaciones asociadas, el tratamiento incluye la prevención y corrección del prurito, de la enfermedad ósea metabólica, la malabsorción, la deficiencia de vitaminas liposolubles, la hipercolesterolemia y los xantomas.

El prurito leve puede eliminarse con la colestiramina (de 4 a 16 gramos diarios por vía oral); esta resina de intercambio aniónico toma las sales biliares intestinales e inespecíficamente las sustancias pruritógenas que son eliminadas con las heces, con la interrupción de su circulación enterohepática.^{17, 43} Sus principales efectos secundarios son el estreñimiento, la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles y la interferencia con la absorción de digoxina, warfarina, propranolol, tiazidas y tiroxina; por lo que estos medicamentos deben ser administrados 1 hora antes o 4 horas después de la colestiramina. La rifampicina es un enzimoinductor, que aumenta la sulfoxidación de los ácidos biliares y, por tanto, su eliminación es renal; también aumenta el metabolismo de sustancias pruritogénicas; "compite" con los ácidos biliares por la captación hepática y minimiza la toxicidad de los ácidos biliares sobre el hepatocito; produce mejoría del prurito producido por la colestasis en dosis de 300-600 mg diarios en adultos, de manera que se considera el fármaco de elección en los pacientes que no reaccionan a la colestiramina, si bien es necesario vigilar la función hepática durante su uso. De igual modo se pueden utilizar los antihistamínicos por su efecto sedante, para mejorar el prurito nocturno.

También se señalan los antagonistas opioides, como la naloxona por vía intravenosa (0,2 µg/kg/minuto en 24 horas), el nalmefene (60-120 mg diarios por vía oral) y la naltrexona (50 mg diarios por vía oral), para aliviar el prurito provocado por la colestasis.

Nuevas esperanzas se abren con el empleo de la fototerapia con luz ultravioleta, la plasmaféresis de gran volumen, el dispositivo MARS (*molecular absorption and recirculating system*) y los andrógenos, como la metiltestosterona. La eficacia de estas modalidades terapéuticas es dudosa y no se recomiendan en caso de que el prurito no disminuya o se elimine con los fármacos convencionales.

Igualmente, se han indicado el ondansetrón, un antagonista serotoninérgico 5-HT₃, y el trasplante hepático si se presenta prurito incapacitante que no disminuya con otras medidas, pues produce una rápida resolución del prurito y cura la enfermedad subyacente. También se recogen informes de la aplicación de medicina natural china, con productos como el chishao y otros productos naturales con efectos protectores como el ginseng, cuya eficacia se encuentra en estado experimental.⁴⁴⁻⁴⁶

Si aparece esteatorrea, se deben restringir las grasas de la dieta a 30 o 40 g por día. Si existe desnutrición y pérdida de peso, se deben administrar suplementos con triglicéridos de cadena media, que no necesitan sales biliares para su absorción.

Debe tratarse la osteopenia y restituirse las vitaminas liposolubles mediante el consumo de estas, así como de minerales, lo cual se hará de la siguiente forma:

- Vitamina A: 50 000 UI cada 15 días, bajo supervisión periódica de sus niveles, para prevenir la hipervitaminosis A.
- Calcio (1 500 mg al día) y vitamina D (266 µg de 25-hidroxi-colecalciferol cada una o dos semanas): Es necesario un seguimiento cuidadoso para comprobar la eficacia del tratamiento y prevenir la sobredosificación de vitamina-D, que produce hipercalcemia e hipercalciuria.
- Vitamina E: 100-200-400 UI diarios en pacientes con signos o síntomas neurológicos de causa incierta.
- Vitamina K: 10 mg diarios por vía subcutánea durante 3 días si el tiempo de protrombina es prolongado hasta su corrección, después consumir suplementos por vía oral, de 5-10 mg/día, o por vía subcutánea, 10 mg al mes.

La osteopenia debe ser tratada con ejercicio regular, exposición moderada a la luz solar, ingestión de alimentos ricos en calcio y eliminación del hábito de fumar. Si la osteoporosis es evidente, se aconseja el tratamiento con bifosfonatos. La administración cíclica de etidronato (400 mg diarios durante 2 semanas) en periodos de 3 meses durante dos años, evita la pérdida de masa ósea en estos pacientes. Recientemente, el alendronato, en dosis semanales de 70 mg durante 2 años, ha mostrado muy buenos resultados. La osteoporosis grave sugiere que debe realizarse trasplante hepático, incluso en ausencia de fallo hepático; aunque la osteoporosis puede aumentar durante los primeros 6 meses postrasplante, después mejora considerablemente.¹

Por otra parte, la hipercolesterolemia superior a 500 mg/dL es frecuente en la cirrosis biliar primaria; sin embargo, la aterosclerosis precoz es infrecuente. La dieta y la colestiramina son inefectivas para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia. Dado el potencial hepatotóxico de muchos agentes hipolipemiantes y la falta de secuelas clínicas significativas de la hipercolesterolemia, debe considerarse su empleo en pacientes con colestasis que presentan complicaciones, como xantomas dolorosos, pero no debe recomendarse de forma rutinaria. La plasmaféresis puede ser necesaria en pacientes con colesterol sérico mayor de 1 000 mg/dL.

Los pacientes con enfermedades colestásicas avanzadas, en estadio cirrótico, pueden iniciar síntomas y signos de fallo hepático, como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática y sangrado por varices esofágicas. El tratamiento en ellos es similar al empleado en aquellos con otras causas de fallo hepático.⁴⁷

CONCLUSIONES

Para dar por concluido, la colestasis es la existencia de un bloqueo o supresión del flujo biliar, que impide, total o parcialmente, la llegada de bilis al duodeno. Clínicamente la colestasis puede manifestarse únicamente por prurito, pero cuando es más significativa se presenta ictericia, coluria e hipocolia o acolia.

El diagnóstico de los pacientes con colestasis se dirige, en primer lugar, a distinguir si la enfermedad es obstructiva, generalmente extrahepática, o si es intrahepática, y en segundo lugar a determinar su causa, para lo cual los 2 aspectos primordiales son la

realización de una historia clínica y una exploración física meticulosa. El tratamiento en pacientes con síndrome colestásico está determinado por la causa, aunque es necesario tomar medidas para paliar los síntomas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009; 51(2): 237-67.
2. Maria Saracco G, Evangelista A, Fagoonee S, Ciccone G, Bugianesi E, Caviglia GP, et al. Etiology of chronic liver diseases in the Northwest of Italy, 1998 through 2014. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(36): 8187-93.
3. Mayo MJ. Cholestasis liver disease overlap syndromes. *Clin Liver Dis.* 2013; 17 () 243–253.
4. Delemos AS, Friedman LS. Systemic causes of cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2013; 17(2): 301–17.
5. Socorras Cortada Y, Vera López RF, Vera Mosqueda D. Comportamiento del íctero obstructivo extrahepático en los hospitales “V. I. Lenin” y “Lucía Iñiguez Landín”. Holguín. 2002-2005. *Corr Med Cient Holg* 2006 [citado 7 May 2017]; 10(2).
6. Klimovskij M, Dulskas A, Kraulyte Z, Mikalauskas S. Ascariasis of the pancreatic duct. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: 2014-79.
7. Gibor U, Perry ZH, Netz U, Glazer Y, Laufer L, Kirshtein B. CA 19-9 in the presence of obstructive jaundice due to Mirizzi syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17(1): 60-1.
8. Vilella AI, Limsuwat C, Williams DR, Seifert DF. Cholestatic jaundice as a result of combination designer supplement ingestion. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(7-8): e33
9. Martínez Montero I, Segura Ortega V, Martínez Jiménez L, García Jiménez A, Unzetabarrenetxea Barrenetxea O, Pérez Rodríguez AF. Cholestasis and listeriosis in the third trimester of pregnancy. *An Sist Sanit Navar.* 2013; 36(3): 569-75.
10. Jun Y, Ya-Li Y, Yu Jin, Ying Z, Chang-Qing Z. Clinical characteristics of drug-induced liver injury and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(33): 7579-86.
11. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, Parry DA., et al. Mutations in *TJP2* cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet.* 2014; 46(4): 326-8.
12. Khoo A. Acute cholestatic hepatitis induced by Epstein–Barr virus infection in an adult: a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10: 75.
13. Muñoz Espinosa LE. Colestasis y hepatitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Méx.* 2013; 78(Supl 1): 98-100.
14. Chiang JL. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol.* 2013; 3(3): 1191–1212.

15. Khan MR, Tariq J, Raza R, Effendi MS. Portal hypertensive biliopathy: review of pathophysiology and management. *Trop Gastroenterol.* 2012; 33: 173-8.
16. Ruth Bolier, Oude Elferink RP, Beuers U. Advances in pathogenesis and treatment of pruritus. *Clin Liver Dis.* 2013; 17(2): 319-29.
17. Chattopadhyay S, Nundy S. Portal biliopathy. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(43): 6177-82.
18. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver function test? *Ulster Med J.* 2012; 81(1): 30-6
19. Campos S, Silva N, Carvalho A. A new paradigm in gallstones diseases and marked elevation of transaminases: an observational study. *Ann Hepat.* 2017; 16(2): 285-90.
20. Green RM, Flamm S. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of liver chemistry test. *Gastroenterology.* 2002; 123(4): 1387-84.
21. Rupp C, Rössler A, Halibasic E, Sauer P, Weiss KH, Friedrich K, et al. Reduction in alkaline phosphatase is associated with longer survival in primary sclerosing cholangitis, independent of dominant stenosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(11-12): 1292-301.
22. Collier J, Bassendine M. How to respond to abnormal liver function tests. *Clin Med (Lond).* 2002; 2(5): 406-9.
23. Alswat K, Al-Harthy N, Mazrani W, Alshumrani G, Jhaveri K, Hirschfield GM. The spectrum of sclerosing cholangitis and the relevance of IgG4 elevations in routine practice. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(1): 56-63.
24. Rogoveanu I, Gheonea DI, Saftoiu A, Ciurea T. The role of imaging methods in identifying the causes of extrahepatic cholestasis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006; 15(3): 265-71.
25. Berzigotti A, Castera L. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis. *J Hepatol.* 2013; 59(1): 180-2.
26. Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, de Carvalho-Filho RJ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(11): 2854-66.
27. Popov Y. Mouse model of primary biliary cirrhosis with progressive fibrosis: are we there yet? *Hepatology.* 2013; 57(2): 429-31.
28. Azizi L, Raynal M, Cazejust J, Ruiz A, Menu Y, Arrivé L. MR Imaging of sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36(2): 130-8.
29. Besa C, Cruz JP, Huete A, Cruz F. Portal biliopathy: a multitechnique imaging approach. *Abdom Imaging.* 2012; 37(1): 83-90.

30. Sasahira N, Hamada T, Togawa O, Yamamoto R, Iwai T, Tamada K, et al. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant distal biliary obstruction. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(14): 3793-802.
31. Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD, Decker GA, Early DS, Eloubeidi MA, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(4): 795-803.
32. Sharma M, Singh B, Varghese R. Surgical clips in the common bile duct suspected on endoscopic ultrasound and confirmed on endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endosc Ultrasound*. 2013; 2(3):157-8.
33. Singh A, Siddiqui UD. The role of endoscopy in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49(9): 725-37.
34. Lamarca A, Rigby C, McNamara MG, Hubner RA, Valle JW. Impact of biliary stent-related events in patients diagnosed with advanced pancreatobiliary tumours receiving palliative chemotherapy. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(26): 6065-75.
35. Ge PS, Hamerski CM, Watson RR, Komanduri S, Cinnor BB, Bidari K, et al. Plastic biliary stent patency in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma receiving down staging chemotherapy. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(2): 360-3.
36. Sung JJ, Jae KM, So YK, Jun HK, Sun YM, Kang HL, et al. Portal biliopathy treated with endoscopic biliary stenting. *Clin Mol Hepatol*. 2016; 22(1): 172-6.
37. Chuan X, Peng HL, Xin EH, Ling S, Shu XW, Fu AW. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for patients with malignant obstructive jaundice. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(21): 9391-4.
38. Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2013; 57(5): 1931-41.
39. Wu T, Li XP, Xu YJ, Du G, Liu D. Ursodeoxycholic acid pretreatment reduces oral bioavailability of the multiple drug resistance-associated protein 2 substrate baicalin in rats. *Planta Med*. 2013; 79(17): 1615-9.
40. Buryova H, Chalupsky K, Zbodakova O, Kanchev I, Jirouskova M, Gregor M, et al. Liver protective effect of ursodeoxycholic acid includes regulation of ADAM17 activity. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13(1): 155.
41. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015; 62(1 Suppl): 25-37.
42. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2015; 148(4): 751-61.
43. Bolier AR, Peri S, Oude Elferink RP, Beuers U. The challenge of cholestatic pruritus. *Acta Gastroenterol Belg*. 2012; 75(4): 399-404.

44. Carrion AF, Bhamidimarri KR. Liver transplant for cholestatic liver diseases. Clin Liver Dis. 2013; 17(2): 345-59.
45. Xiao M, Ji W, Xuan H, Yanling Z, Jiabo W, Ping Z, et al. Large dosage of Chishao in formulae for cholestatic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. Evid-Based Complement Alternat Med. 2014 [citado 7 May 2017]; 2014.
46. Fu Yq, Hua C, Zhou J, Cheng BR, Zhang J. Protective effects of ginseng total saponins against hepatic ischemia/reperfusion injury in experimental obstructive jaundice rats. Pharm Biol. 2013; 51(12): 1545-51.
47. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 10(4): 517-36.

Recibido: 21 de febrero de 2017.

Aprobado: 30 de mayo de 2017.

Sergio del Valle Díaz. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: s.valle@infomed.sld.cu