

# COLANGITIS CRÓNICA

## JOSÉ M. ALMANZA

Profesor Adjunto de Cirugía de la Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires

En este capítulo de colangitis crónica serán tratadas las dos formas clínicas más importantes: la colangitis esclerosante primaria y la colangitis purulenta recidivante.

## COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

### INTRODUCCIÓN

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad de etiología desconocida o idiopática, caracterizada por estrecheces inflamatorias fibrosas de los conductos biliares intra y extrahepáticos. Estas estrecheces no están relacionadas con traumatismos operatorios, existencia de cálculos coledocianos o colangio carcinomas.

Ha pasado de ser una afección muy rara antes de los años 1980 a ser una afección poco frecuente del diagnóstico de las colestasis. La frecuencia de esta enfermedad ha sido estimada en los Estados Unidos en 6,3 por 100.000 habitantes.<sup>35</sup>

Su etiología ha sido atribuida a causas inmunitarias y está ligada a otras afecciones como colitis ulcerosa crónica, fibrosis retroperitoneal, tiroiditis de Riedel y otras que tienen en común esta etiología.

La CEP podría ser una enfermedad de etiología inmunológica en pacientes genéticamente predispuestos.<sup>35</sup> La misma podría ser provocada por el ingreso de agentes infecciosos o tóxicos que atraviesan la barrera mucosa del colon, en los pacientes con alteración de la misma, por enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>1-51</sup>

### CLASIFICACIÓN

Se ha clasificado en primarias asociadas o no a enfermedad inflamatoria intestinal y secundarias a un trauma quirúrgico, litiasis o agentes tóxicos como el formol.

- 1) Colangitis esclerosantes primarias:
  - a- Asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal
  - b- no asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal.

- 2) Colangitis esclerosantes secundarias.
  - a- trauma quirúrgico.
  - b- litiasis.
  - c- agentes tóxicos, formol, 5 Fur.

También se las ha clasificado según su ubicación topográfica en difusas y localizadas a un sector del árbol biliar.

Logmire<sup>36-56</sup> las ha clasificado en cuatro tipos, proponiendo que estos grupos pueden tener diferente etiología y responder a diferentes tratamientos, lo que no ha sido confirmado posteriormente.

Tipo 1: Distal.

Tipo 2: De aparición después de un episodio de colangitis aguda necrotizante.

Tipo 3: Formas difusas.

Tipo 4: Formas difusas asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal.

### ETIOLOGÍA

No se han podido establecer las causas etiológicas de la CEP aunque parece ser un grupo de afecciones distintas con un denominador común que es la reacción a nivel de las vías biliares que provocan una fibrosis de las mismas. Se las ha denominado primarias o idiopáticas, aunque bien podrían ser secundarias al proceso intestinal.

Son procesos inmunitarios habiéndose demostrado una incidencia mayor de antígeno de histocompatibilidad celular como el HLA-B8 en los pacientes con CEP que en los testigos.<sup>1-35-37</sup> También se ha comunicado el hallazgo del antígeno HLA.DRw52a en los pacientes con CEP pero no en todos como se creía.<sup>37</sup>

Si es correcta la apreciación que hay participación de desarreglos inmunológicos, podrían soportarse más la noción de la coexistencia de enfermedades autoinmunes como condición predisponente para el desarrollo de la CEP.<sup>54</sup>

Los pacientes con CEP tienen signos de inmunoregulación anormal que incluyen destrucción de conductos biliares con infiltrado de linfocitos, hipergammaglobulinemia con aumento de IgM, anticuerpos citoplasmáticos perinucleares antineutrófilos como ha sido señalado en la literatura.<sup>1-35-61</sup>

Se ha atribuido a la infección bacteriana reiterada de las vías biliares intrahepáticas por pasaje de bacterias intestina-

les en caso de enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo la coloproctectomía efectuada a estos pacientes, no altera la evolución de la CEP.<sup>8</sup>

## ENFERMEDADES RELACIONADAS Y ACOMPAÑANTES

Es una acompañante o se asocia con otras enfermedades que se caracterizan por ser autoinmunitarias como la colitis ulcerosa inespecífica, la fibrosis retroperitoneal, la tiroiditis de Riedel, pancreatitis, diabetes, etc.

Aproximadamente entre el 50 al 70%<sup>1-20-35-37</sup> se presentan en enfermos con enfermedad inflamatoria intestinal. Se calcula que aproximadamente el 4 % de los enfermos con enfermedad inflamatoria intestinal pueden desarrollar CEP<sup>35</sup> y de estos un 87% tienen colitis ulcerosa y sólo un 13 enfermedad de Crohn.

Serían mas frecuentes en las CEP que se asocian con enfermedad inflamatoria las formas de afectación intra y extrahepáticas difusas 82% sobre solo un 46% de formas difusas en las CEP solas.<sup>37</sup>

Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes entre los pacientes que tienen colangitis esclerosante primaria, comparados con aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria colónica, que no presentan enfermedad hepática.

La asociación de enfermedad autoinmunes en pacientes con CEP no tiene influencia en el desarrollo o presentación clínica de la CEP.

La CEP es una enfermedad heterogénea donde la alteración del sistema inmunitario es más importante para la presentación que para la progresión de la misma.<sup>50</sup>

La proctocolectomía no influye sobre la evolución de la CEP.<sup>8</sup> Los pacientes con CEP y colitis ulcerosa tienen un riesgo mayor de presentar un cáncer de colon que los pacientes con colitis ulcerosa sola.<sup>1</sup> Se aconseja en ellos una colonoscopia anual para descartar neoplasia.<sup>25</sup>

Estos pacientes presentan un riesgo mayor de tener colangiocarcinoma, 30 veces más que la población general.<sup>48-52</sup>

## EVOLUCION

Se ha estimado la sobrevida media desde el diagnóstico hasta la muerte o el trasplante hepático entre 10 a 15 años.<sup>5-10</sup> La supervivencia de los pacientes sintomáticos, ha sido mas corta que los que se diagnostican en forma asintomática.<sup>5</sup>

La evolución es muy variable, existiendo pacientes que evolucionan lentamente y aún asintomáticos y otros que cursan rápidamente a la insuficiencia hepática.

Se han identificado en análisis multivariados<sup>1-5-17</sup> las variables más útiles para predecir la sobrevida en los pacientes con CEP. El nivel de bilirrubina sérica, el estadio histológico, la edad y la presencia de esplenomegalia fueron facto-

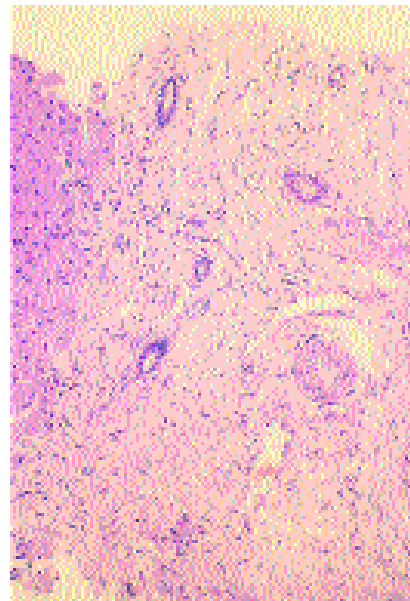


Fig. 1 Anatomía Patológica. Colangitis crónica esclerosante.

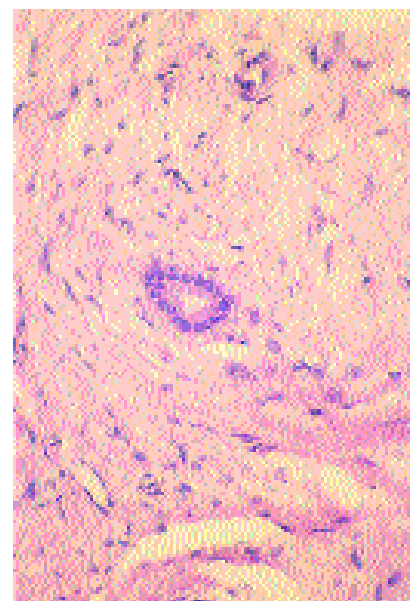


Fig. 2 . Anatomía Patológica. Colangitis crónica esclerosante.

res independientes de riesgo de muerte en CEP. Se ha diseñado un modelo matemático (Modelo Mayo) para predecir la muerte utilizando estas variables. Esto tendría valor para indicar trasplante hepático.<sup>11</sup>

Existe un aumento de la incidencia de colangiocarcinoma en los pacientes con CEP, estimado entre un 8 a 15% de los pacientes.<sup>35-47-52</sup>

En una serie de pacientes en tratamiento médico y seguimiento durante 30 meses en la Clínica Mayo<sup>34</sup> el 8,3% desarrolló y falleció a causa de un colangiocarcinoma. Los autores proponen indicar más precozmente el trasplante en estos pacientes por dicha causa. Por otro lado el trasplante efectuado a pacientes con colangiocarcinoma no advertido antes, no ha permitido una sobrevida prolongada, la mayoría de los casos fallecieron antes del año.<sup>52</sup>

## Anatomía patológica

Los hallazgos anatomopatológicos no son siempre específicos y dependen de la duración de la enfermedad.

En los casos incipientes el hígado a simple vista puede parecer normal mientras que en las formas evolucionadas puede observarse cirrosis biliar, con hipertensión portal y esplenomegalia.

El árbol biliar extrahepático parece engrosado con adenomegalias en el íleo portal, la vesícula biliar puede verse con paredes engrosadas e inflamadas.

La biopsia hepática puede ser inespecífica en los comienzos de CEP. Lo primero que aparece como diagnóstico certero es la colangitis fibrosa esclerosante. (Ver Figs. 1 y 2.)

Las lesiones están circunscriptas en el inicio al espacio portal, con infiltración de linfocitos, edema y proliferación de los conductos. En etapas posteriores crece la inflamación y la fibrosis hacia el parénquima hepático hasta llegar a la cirrosis biliar. Los conductos extrahepáticos tienen aspecto engrosado con pared muy gruesa y luz estrechada.

Difícilmente la biopsia hepática es el elemento diagnóstico pero es concordante con la sospecha clínica y la confirmación colangiográfica; ayuda a la clasificación por etapas y es importante para el pronóstico de la afección.<sup>10</sup>

La CEP puede ser diferenciada histológicamente de la cirrosis biliar primaria solamente en los estadios iniciales cuando hay colangitis fibrosa esclerosante.

Se han establecido cuatro estadios en la CEP.<sup>1-35-37</sup>

## ESTADIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

### ADOPTADA DE LUDWING J.<sup>35</sup>

Estadio 1. Portal. Hepatitis portal y/o alteraciones de los conductos biliares con fibrosis periductal.

Estadio 2. Periportal. Fibrosis periportal con hepatitis periportal o no, agrandamiento pronunciado de los trayectos portales con placas limitantes neoformadas. Proliferación de conductillos biliares.

Estadio 3. Septal. Fibrosis septal y/o necrosis en puente. Los conductos biliares están severamente dañados o ausentes.

Estadio 4. Cirrótico. Cirrosis biliar.

### Presentación clínica

La CEP se observa en personas entre 30 a 45 años de edad con un predominio de 2 a 1 en el sexo masculino, no hay un predominio de ninguna raza.

La forma más común de presentación es con ictericia intermitente, puede haber dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, prurito y fatiga. Se caracteriza por presentar remisiones y exacerbaciones periódicas.

En la actualidad hay casos asintomáticos que por elevación marcada de los niveles de fosfatasa alcalina sérica en

pacientes con colitis ulcerosa crónica se los estudia con colangiografía retrograda endoscópica (CPRE) y tienen una colangitis esclerosante primaria. En estos pacientes la CPRE hace el diagnóstico pues pese a ser asintomáticos los cambios colangiográficos son definitorios.

Los signos clínicos más comunes son ictericia con hepatomegalia.

Se debe diferenciar de las colangitis esclerosantes secundarias a otros procesos como colédoco litiasis, traumatismos operatorios, lesiones por fármacos como el formol, neoplasias e infecciones por virus en enfermos con HIV.

### Laboratorio

El hallazgo común es la colestasis. Con una cifra muy alta de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa, muy por encima de los valores habitualmente altos de bilirrubina sérica que presentan prácticamente todos los pacientes. Pueden estar algo elevados los valores de transaminasas especialmente en forma episódica cuando hay signos clínicos de colangitis.

Hay aumento de los valores plasmáticos del cobre con aumento de la ceruloplasmina sérica y de la excreción urinaria de cobre en 24 horas.

No hay marcadores específicos de la enfermedad. Hay aumento de la inmunoglobulina IgM en un porcentaje elevado de pacientes.<sup>1-35-37</sup>

Anticuerpos anti músculo liso, antinúcleo y antimitocondrial están presentes solo en un escaso número de pacientes con CEP entre un 10 a un 20%. Esto es mucho menos frecuente que en la cirrosis biliar primaria y en la hepatitis primaria autoinmune.

Se han encontrado anticuerpos antinúcleo de neutrófilos en pacientes que tienen simultáneamente CEP y colitis ulcerosa. No está aclarado suficientemente el papel de estos anticuerpos para el diagnóstico de CEP.<sup>1-37</sup>

Se han descrito<sup>37</sup> en cerca del 50% de los pacientes con CEP la presencia de antígenos antileucocitos DRw 52 a, pero no hay aún consenso sobre su valor en la CEP.<sup>35</sup>

### Diagnóstico por imágenes

La colangiografía es la base del diagnóstico de la CEP. Antes se la efectuaba cuando se operaban estos pacientes, en la actualidad es mediante CPRE. Puede ser realizada mediante colangiografía transparietal aunque es más difícil por tratarse de vías biliares no muy dilatadas o aún pequeñas.

La imagen que se obtiene y es diagnóstica son las estrecheces y dilataciones irregulares y múltiples, con aspecto de cuentas de rosario de los conductos intra y extra hepáticos.

Puede hallarse limitada en algunos enfermos a los canaliculos intra hepáticos.

La forma más común son las difusas con participación intra y extra hepática con localización en la bifurcación de

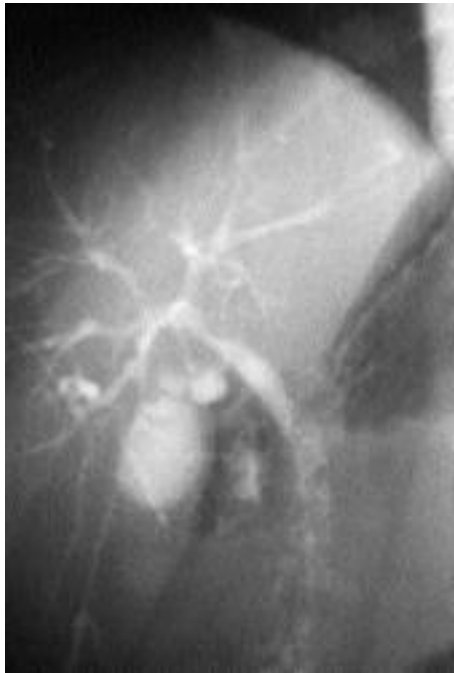


Fig. 3. Colangiografía retrógrada por vía endoscópica. Colangitis crónica. (Gentileza del Servicio de Endoscopia del Hosp. de Gastroenterología Dr. B. Udaondo)

ambos hepáticos.

La CPRE tiene la posibilidad de opacificar el conducto pancreático que se encuentra alterado en el 8 al 50% de los pacientes.<sup>39</sup>

Es de poca utilidad el ultrasonido en el diagnóstico y habitualmente informara vías biliares no dilatadas.

La colangiografía es de utilidad y al no ser invasiva se recurre a ella con frecuencia en la actualidad.<sup>19-27-47</sup> Muestra las estrecheces y dilataciones múltiples que permiten efectuar el diagnóstico. Ha mostrado ser un método altamente sensible y seguro, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 99%, en el diagnóstico de esta afección comparable a la ERCP.<sup>55</sup>

Puede ser utilizado como el mejor método no invasivo actual en el diagnóstico de la CEP.<sup>60</sup>

Las imágenes que muestra la RNM son de dilataciones de las vías biliares que pueden ser difusas o localizadas con estrecheces y con alteraciones en el parénquima cuando hay cirrosis con imágenes de nódulos de regeneración mayores de 3 cm. que pueden ayudar en el diagnóstico. No existe correlación entre estos hallazgos y la severidad de la enfermedad clínica.<sup>3</sup>

Sin embargo no existe en nuestro medio comunicaciones con gran número de casos sobre el uso de colangiografía en la CEP.<sup>9-49</sup>

La centellografía con Tc99-Disida permite observar zonas calientes múltiples persistentes en el sistema ductal, que representan la dificultad al escurrimiento del isótopo en los conductos biliares con zonas de dilatación.<sup>1</sup>

## Tratamiento

El tratamiento puede ser médico que es hasta hoy poco eficaz, solo trata algunos síntomas.

También endoscópico que permite dilatar las estrecheces y el tratamiento quirúrgico que con el trasplante hepático se ha mostrado como el más promisorio.

## Tratamiento médico

Una variedad de agentes inmunosupresores, antiinflamatorios y antifibróticos han sido utilizados para tratar la CEP. Sin embargo ninguna droga se ha mostrado efectiva para modificar la historia natural de la enfermedad.

La evaluación de los distintos tratamientos es dificultosa por el curso indolente de la afección, con exacerbaciones y remisiones, por otro lado la poca prevalencia de la enfermedad hace difícil efectuar estudios prospectivos y randomizados para evaluar la utilidad de las drogas, en comparación con placebo.

Se ha usado la D-penicilamina que tiene utilidad en la cirrosis biliar primaria pues tiene efecto sobre el metabolismo del cobre, es coprourético.<sup>27</sup> No ha demostrado tener utilidad en la CEP<sup>33</sup>, al igual que con el uso de la colchicina.<sup>42</sup>

Se han utilizado inmunosupresores como los corticoides y la Azotioprima sin buenos resultados y efectos secundarios adversos. Es de hacer notar que el uso de los corticoides en el tratamiento de la colitis ulcerosa crónica, no impide el desarrollo, aparición y evolución de la CEP:

Se han ensayado los corticoides de segunda generación como el Budesonide, con poco o ningún efecto beneficioso y con empeoramiento de la osteoporosis.<sup>2</sup>

Se ha estudiado el efecto de un citostático como el Metotrexate en pacientes con CEP en razón de hallazgos de mejoramiento obtenidos en pacientes con CEP. Sin embargo en un ensayo doble ciego no se obtuvo beneficio en la evolución de la afección cuando se uso esta droga en comparación con un placebo.<sup>30</sup> El Metotrexate produce una disminución del nivel de la fosfatasa alcalina elevados en estos pacientes en forma significativa y deberían estudiarse los efectos de la misma en pacientes en etapa no cirrótica.

Se han puesto muchas esperanzas con el uso del ácido ursodesoxicólico que ha revelado mejoría clínica y en resultados de laboratorio.<sup>37</sup>

Sin embargo un estudio doble ciego randomizado con el uso del Ursodiol y placebo en CEP llevado a cabo por el grupo de la Clínica Mayo no ha revelado utilidad para prevenir el avance de la enfermedad o el fallo en el tratamiento o en la necesidad de trasplante hepático.<sup>38</sup>

Recientemente se han ensayado altas dosis de ácido ursodesoxicólico que muestran un efecto beneficioso en la evolución de los parámetros del laboratorio y en la evolución de la afección.<sup>21-41</sup>

El uso de prednisolona asociado con ácido ursodesoxicólico parece tener efecto benéfico en el corto plazo, sobre síntomas y niveles séricos hepáticos.<sup>59</sup>

Sintomáticamente se utiliza la colesteramina, que es una resina de intercambio iónico, para tratar el prurito que pre-

sentan estos pacientes. Es una resina no absorbible que en dosis de menos de 4 grs. logra controlar el prurito en la mayoría de los pacientes. (...) Otra resina como el Colestipal hidrocloreto es tan efectiva como la colesteramina y puede ser utilizada en aquellos pacientes que no toleran a esta.<sup>35-36</sup>

Se han utilizado antibióticos como la rifampicina, fenobarbital y antihistamínicos que no han demostrado utilidad.<sup>35</sup>

Para el tratamiento del prurito se han usado antagonistas de los receptores encefálicos de los opiáceos, como el Naloxone con éxito en pacientes resistentes a las resinas.

En enfermos con cirrosis el prurito ha sido posible tratar con estos antagonistas de los receptores opiáceos. Estos pacientes tienen un aumento en la concentración de péptidos opiáceos endógenos. Se ha utilizado el Nalmefene un antagonista opiáceo más potente que el Naloxone por vía oral.<sup>57</sup>

Las deficiencias de vitaminas liposolubles A D y K deben ser aportadas para evitar un déficit crónico en pacientes con CEP, esteatorrea y síndrome de mala absorción.

La osteoporosis de origen desconocido en la CEP y otras colestatias crónicas no tienen un tratamiento médico probablemente efectivo.<sup>36</sup>

Dentro de los bifosfonados, inhibidores de la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos, el Alendronato ha sido más efectivo que el Etidronato, pero no existen ensayos controlados que aseguren el éxito de estos tratamientos.<sup>35-36</sup>

Así mismo se han utilizado antibióticos para tratar los episodios de colangitis aguda en el curso de la CEP, en especial la Ciprofloxacina, pero son necesarios estudios randomizados que aseguren su utilidad.

Se podrán esperar mejoras en el tratamiento médico de la CEP al ensayar asociación de drogas para el tratamiento empírico de esta afección.<sup>18</sup>

### Dilataciones de las vías biliares

Se han utilizado las dilataciones mediante sondas colocadas en forma percutánea y con dilatadores con balón.

Requieren múltiples sesiones y anestias generales, implican riesgo de infección y bacteriemia. Los resultados han sido solo temporarios y en número escaso de pacientes seleccionados.

En una serie retrospectiva numerosa sobre 73 pacientes en donde se utilizó la dilatación percutánea con balón, 12 casos fueron por CEP, obteniendo buen resultado en el 42% a 3 años.<sup>59</sup>

Se utiliza más la dilatación endoscópica, mediante CPRE con papilotomía, dilatación con balón y colocación de un Stent.<sup>1-38</sup>

La colocación de stent postdilatación con balón no ha demostrado mayor beneficio que la simple dilatación y aumenta el índice de complicaciones.<sup>21</sup>

Este método no requiere uso de anestesia general, solo

sedación, evita la colocación de un catéter externo. También evitaría la disección quirúrgica del íleo hepático, que es necesario en la extirpación quirúrgica y de esta manera facilitaría el trasplante hepático si fuera necesario en el futuro. Sin embargo es necesario la realización de pruebas prospectivas y randomizadas que aseguren la ventaja del enfoque endoscópico de dilatación de las estricturas mayores, sobre la terapéutica quirúrgica de extirpación de la vía biliar extrahepática con anastomosis hepático yeyunal sobre férulas.

### Tratamiento quirúrgico

En un principio consistió en la coledocotomía, biopsia y colocación de un tubo de Kher durante largo plazo, poco o nada eficaz resultó este tipo de tratamiento.

Se ha sugerido desde la década de 1980 un tratamiento más agresivo para las formas extrahepáticas o mixtas con componente importante extrahepático que consiste en la extirpación de toda la vía biliar y la confección de las anastomosis de los hepáticos por separados y sobre sonda de Silastic (N:R) transhepáticas al yeyuno desfuncionalizado en un asa en Y de Roux.<sup>6-7-37</sup>

### Esquema de la operación

Cameron y Pitt del Johns Hopkins Hospital en 1988 describieron los resultados obtenidos en una serie de 31 pacientes operados con esta técnica, señalando que los cirróticos son malos candidatos para este tipo de operación, en cambio en los no cirróticos obtienen una sobrevida actuarial a los 5 años de un 71%, muy superior a lo esperado en esta afección.<sup>7</sup>

El trasplante hepático es de indicación formal para los pacientes que han llegado a formas avanzadas de la enfermedad en especial con cirrosis.

En una serie muy importante de la Universidad de Pittsburg la CEP fue la causa del 9,1% de sus trasplantes hepáticos con tasas de supervivencia actuariales de 1 y 3 años del 71% y 57%.<sup>37</sup>

Hay series con una sobrevida actuarial a los 4 años de un 88% de los transplantados.<sup>23</sup> Se ha constituido en la terapéutica más efectiva para tratar la CEP. Se ha recomendado la realización del trasplante en forma más temprana para evitar la mortalidad más elevada de los casos con insuficiencia hepática.<sup>32</sup>

La existencia de un colangiocarcinoma observado al realizar el trasplante hepático, no ha permitido lograr una evolución satisfactoria de los mismos. Más de la mitad de los pacientes fallecieron antes del año de recurrencia.<sup>52</sup>

En nuestro medio el uso del trasplante hepático en casos de CEP no ha sido muy numeroso en una serie<sup>26</sup> sobre 546 trasplantes solo en 17 lo fue por CEP, es decir el 3%.

Se ha señalado la posibilidad de aparición de CEP en el hígado transplantado por esta afección, aunque las mismas

lesiones han aparecido cuando hubo signos de rechazo en otros transplantados por otras causas.

Sin embargo en un informe de la Mayo Clinic, han aparecido estos hallazgos en un 20% pacientes sometidos a trasplante hepático.<sup>20</sup>

En un informe del centro de trasplante de Pittsburg<sup>4</sup> han encontrado la existencia de lesiones fibro obliterativas en el 14% sometidos a trasplante por CEP cuando se les efectuó biopsia hepática. Los mismos autores concluyen que son formas incipientes localizadas intrahepáticas y que es necesario un seguimiento más prolongado.

Una complicación señalada postransplante hepático es la agravación de la osteoporosis que presentan estos pacientes durante el primer año posterior al trasplante que no ha podido ser corregido con el uso de la calcitonina.<sup>23</sup>

El trasplante hepático en pacientes con CEP y enfermedad inflamatoria intestinal ha permitido observar el desarrollo de cáncer de colon posterior al trasplante en estos pacientes<sup>25</sup> por lo que es importante realizar estudios colonoscópicos anuales en estos pacientes.

## COLANGITIS PURULENTA RECIDIVANTE

El nombre de colangitis purulenta recidivante (CPR) o recurrente fue dado por Cook en 1954<sup>11</sup> a una enfermedad prevalente en Hong Kong y en el sudeste asiático, en la cual había colangitis primaria de los conductos biliares y hepatitis bacteriana con posterior formación de cálculos pigmentarios y estenosis de los conductos biliares.<sup>16</sup>

Afección endémica en el sudeste de Asia, pero que con el aumento de los viajes y en la emigración, se ve con mayor frecuencia en occidente especialmente en los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>22-52</sup>

Se trata de episodios repetidos de infección bacteriana del hígado y del árbol biliar.

Afecta a un grupo de pacientes jóvenes, con un pico de incidencia entre los 20 y 40 años.<sup>11</sup> No está clara la etiología. La causa más probable parece ser el pasaje de microorganismos intestinales al sistema venoso portal, en número mayor que lo habitual, en un paciente previamente comprometido.<sup>16</sup> En ocasiones, aproximadamente un 25%, se asocia a presencia de parásitos, *Clonorchis sinensis* y ascariasis de las vías biliares, que formarían el núcleo central de los cálculos.

### Patogenia

Los microorganismos bacterianos desarrollan una intensa inflamación aguda en el parénquima hepático y en la triada portal. Hay infiltración de neutrófilos en los sinusoides hepáticos.<sup>11</sup> La infección se disemina de los colangiomas hacia los conductos biliares más grandes.

La bilis se modifica por la infección, la B. glucuronidasa de los gérmenes desconjuga el diglucuronido de bilirrubina

y la bilirrubina desconjugada se combina con el calcio para formar microcálculos.<sup>40</sup> La acción de estos cálculos sumados a la infección de los conductos, provocan lesiones de los mismos, que en los intentos de reparación cicatrizal conducen a la formación de estenosis cicatrizales.

Muchas veces estas estenosis son relativas, acompañan a dilataciones y se comportan funcionalmente como dificultades para el flujo biliar. No son una verdadera estenosis si se lo compara con un conducto biliar de esa misma situación anatómica, en un sujeto normal.

Estas estenosis son más frecuentes en el sistema biliar del lóbulo izquierdo del hígado que es asiento de las mayores alteraciones en el parénquima, por abscesos y destrucción del tejido hepático.

Los gérmenes más frecuentemente encontrados, en los cultivos de bilis y hemocultivos de estos pacientes son: enterobacterias comunes como *Escherichia Coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus faecalis*, *Bacteroides Frágilis* y *Clostridium*.<sup>16</sup>

### Anatomía Patológica

La biopsia hepática en los procesos agudos muestra infiltración de neutrófilos en los sinusoides hepáticos y espacios portales. Pueden existir micro y aún macro abscesos hepáticos múltiples.

En etapas posteriores la biopsia revela fibrosis y bandas fibróticas que unen los espacios portales. En últimas etapas se encuentran atrofia hepática y reemplazo del tejido hepático por fibrosis.<sup>11</sup>

Se observan bandas de estenosis cicatrizales en los conductos hepáticos y múltiples cálculos pigmentarios en su interior. Son más frecuentes en los conductos izquierdos, aunque también los hay en los derechos, en el hepático común y en el colédoco, en estos últimos en el 50% de los casos.<sup>16</sup> Sólo una mínima proporción de pacientes con CPR tienen cálculos vesiculares y siempre acompañando a los hepático y canaliculares.

### Sintomatología

La enfermedad se caracteriza por episodios repetidos de fiebre, escalofríos, dolor abdominal, e ictericia, en pacientes jóvenes entre 20 y 40 años, con mayor incidencia en el sexo masculino.

Afecta a personas de China y del sudeste de Asia o inmigrantes de ese origen.<sup>11</sup>

El cuadro clínico se puede asociar a una pancreatitis, generalmente leve, en el 10% de los pacientes.<sup>44-45</sup>

El laboratorio no señala datos diferenciados de una infección y obstrucción biliar. Leucocitosis con neutrofilia, aumento de la fosfatasa alcalina y de transaminasas. Los hemocultivos suelen dar positivos para gérmenes entéricos. La ictericia en general no es muy marcada pues la obstrucción no es completa.<sup>11</sup>

Puede haber aumento de la amilasa sérica cuando se

acompaña de reacción pancreática. Se deberá efectuar exámenes parasitológicos de materia fecal para descartar infestación parasitaria.

### Diagnóstico por imágenes

En los estadios iniciales de la enfermedad sería suficiente el cuadro clínico, asociado a una ecografía que podría detectar la existencia de una dilatación biliar intrahepática, cálculos intrahepáticos y microabscesos, así como el compromiso canalicular y el del páncreas.

La tomografía axial computada de abdomen (TAC) puede aportar más datos especialmente si hay abscesos o cálculos intrahepáticos, así como en períodos más avanzados de la enfermedad.<sup>16</sup>

La Colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un método muy útil de investigación luego de haber controlado el episodio agudo con tratamiento antibiótico o cuando se estima imprescindible el drenaje del sistema biliar o como paso previo a la cirugía.<sup>31</sup>

La Colangio resonancia nuclear magnética (CRNM) es el método más seguro y confiable para detectar las estenosis y estado del árbol biliar, superior aún a CPRE.<sup>8-12</sup>

### Tratamiento

El tratamiento inicial de una colangitis aguda es el tratamiento médico, en base a antibióticos, reposo digestivo, reposición hidroelectrolítica y analgésicos.

Si el cuadro clínico no cede después de 2 o 3 días de tratamiento debe establecerse el drenaje biliar. Este drenaje biliar puede obtenerse por medio endoscópico, transparietal o quirúrgico.<sup>16</sup>

El drenaje biliar endoscópico es lo que se prefiere en la actualidad con drenaje naso biliar con o sin papilotomía según gravedad y estado del paciente. Es el drenaje de preferencia en la actualidad por su menor índice de complicaciones y de mortalidad como ha sido establecido en trabajos randomizados.<sup>31</sup>

Las operaciones de urgencia son limitadas en lo que se refiere al tratamiento de cálculos y estenosis<sup>15</sup>, quedando para un segundo tiempo mediante coledocoscopia por el trayecto del tubo de Kehr. En general consisten en el drenaje de la vía biliar mediante tubo de Kehr grueso y tratamiento de los cálculos coledocianos y del hepático común. Pasado el episodio agudo se planea la cirugía definitiva tendiente a eliminar los cálculos y tratar las estenosis.

Se comienza por una exploración coledocospica del colédoco y vías biliares, eliminando cálculos y dilatando estenosis.

Si la patología es intrahepática y de un solo lóbulo o sector y si existen a ese nivel destrucción del parénquima por abscesos múltiples y cálculos intrahepáticos numerosos, se valora la posibilidad de efectuar una resección hepática. Generalmente esta resección implica una sectoriectomía izquierda de los segmentos 2 y 3.

Las anastomosis biliodigestivas se efectúan sobre la con-

vergencia de ambos hepáticos prolongando la boca sobre el hepático izquierdo y efectuando el montaje de la hepaticoyeyunostomía sobre una "Y" de Roux. El extremo del asa de yeyuno se aboca a la piel confeccionando una yeyunostomía hepato-cutánea.<sup>14</sup> Esto permite en el postoperatorio un control alejado coledocoscópico de las vías biliares y tratamiento de los cálculos mediante sondas balón, destrucción hidráulica y tratamiento de las estenosis mediante dilataciones.<sup>14-15-53</sup>

Cuando se considera que se han eliminado todos los cálculos y estenosis, se debe cerrar la yeyunostomía dejándola cerrada en el tejido celular. De ser necesario actuar sobre la vía biliar por recidiva de la litiasis con anestesia local se reexterioriza el asa de yeyuno, confeccionando una nueva yeyunostomía.

Los resultados de las hepaticoyeyuno anastomosis con yeyunostomías simultáneas han dado resultados aceptables a largo plazo.<sup>5</sup> El tratamiento de la patología residual debería permitir una mejor sobrevida, eliminando cálculos y estenosis lo que prevendría de episodios de colangitis y sus secuelas.<sup>12-14</sup>

El tratamiento quirúrgico tiene los mejores resultados, se ha logrado en algunas series superar el 80% de los casos tratados.<sup>34</sup> Tienen una alta tasa de complicaciones entre un 10 a un 20% y una tasa de mortalidad cercana al 5%.<sup>13-14-34</sup> Cuando se asocia a pancreatitis la mortalidad llega al 10%.<sup>43</sup>

La resección hepática cuando está indicada es el método con menor número de recidivas, en casos de cálculos y estenosis localizadas en los segmentos laterales izquierdos.<sup>13</sup>

El tratamiento de las estenosis mediante stent metálicos expandibles, no han dado los resultados satisfactorios esperados.<sup>62</sup>

El tratamiento de esta afección es multidisciplinario mediante la acción conjunta de clínicos, gastroenterólogos, endoscopistas, radiólogos intervencionistas y cirujanos. El uso criterioso de los distintos métodos terapéuticos por estos especialistas, habrán de obtener los mejores resultados en el tratamiento a largo plazo.<sup>12</sup>

## BIBLIOGRAFÍA:

1. ABRENDT S.A., PITT H.A., EN ZINNER M.J., SCHWARTZ S.I., ELLIS H: Maingot –Operaciones abdominales. Tomo 2°. Ed. Panamericana. Bs. As. 1998.
2. ANGULO P, BATTIS K.P, JORGENSEN R.A., LA RUSSO N.A. AND LINDOR K.D: Oral Budesonide in the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2333-37.
3. BADER T.R., BEAVERS K.L., SEMELKA R.C: MR imaging features of primary sclerosing cholangitis: patterns of cirrhosis in relationship to clinical severity of disease. *Radiology.* 2003; 226: 675-85.
4. BALAN V, ABU-ELMAGD K, DEMETRIS A.J: Autoimmune liver diseases. Recurrence after liver transplantation. *Surg. Clin. North. Am.* 1999; 79: 147-52.
5. BROOMÉ U, OLSSON R, LÖÖF L y colab.: Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 1996 ; 38 : 610-15.
6. CAMERON J.L., GAYLER B.W., FRANKLIN HERLONG H. y MADDREY W.C: Sclerosing cholangitis: Biliary reconstruction with Silastic transhepatic stents. *Surgery* 1983; 94: 324-30.
7. CAMERON J.L., PITT H.A., ZINNER M.J. y colab.; Resection of hepatic duct bifurcation and transhepatic stenting for sclerosing cholangitis. *Ann. Surg.* 1988; 207: 614-22.
8. CANGEMI J.R., WIESNER R.H., BEAVER S.J, y colab.: Effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1989; 96: 790-4.
9. CAPIEL C.A., BOUZAS C.A, LOZZI D, y colab.: Valor de la colangiografía por resonancia magnética en la obstrucción biliar benigna y maligna. *Rev. Argent. Radiol.* 1998; 62: 75-91.
10. CHAPMAN R.W.G., BAMARBORGH J.M, SUMMERFIELD J.A., DICK R., SCHEUER P.J., SHERLOCK SA: Primary sclerosing cholangitis : a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut.* 1980; 21: 870-7.
11. COOK J, HOU P.C., HO H.C. AND FADZEAN A.J.S: Recurrent Pyogenic Cholangitis: *Br. J. Surg.* 1954; 42: 188-203.
12. COSENZA C.A., DURAZO F, SATÍN S.C., JABBOUR N. AND SELLY R.R: Current management of recurrent pyogenic cholangitis. *Am Surg.* 1999; 65: 939-45.
13. CHOI T.K., WONG J. AND ONG G.B: The surgical management of primary intrahepatic stones. *Br. J. Surg.* 1982; 69: 86-90.
14. FAN S.T., CHOI T.K. AND WONG J.: Recurrent pyogenic cholangitis: Current management. *World J. Surg.* 1991; 15: 248-53.
15. FAN S.T., MOK F, CHENG S.S. y colab.: Appraisal of Hepaticocutaneous Jejunostomy in the Management of Hepatolithiasis. *Am J. Surg.* 1993; 165: 332-5.
16. FAN S.T. AND WONG J.: Colangitis purulenta recidivante, en Maingot Operaciones abdominales de Zinner M.J., Schwartz S.L. y Ellis H. Tomo 2. Pág 1661-76. Ed. Panamericana. Bs. As. 1998.
17. FARRANT J.M., HAYLLAR K.M., WILKINSON M.L. y colab.: Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1991; 100: 1710-17.
18. FONG D.G. y LINDOR K.O: Future Directions in the Medical Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis: The Need for Combination Drug Therapy. *Am J. Gastroenterol.* 2000; 95: 1861-2.
19. FULCHER A.S., TURNER M.A., FRANKLIN K.J. y colab.: Primary sclerosing cholangitis: evaluation with MR cholangiography—a case –control study. *Radiology.* 2000; 215: 71-80.
20. GRAZIADEI I. W., WIESNER R.H., MAROTA P.J, y colab.: Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 1121-7.
21. HARNOI D.M., ANGULO P, JORGENSEN R.A., LARUSO N.F., LINDOR K.D: High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 202-3.
22. HARRIS H W, KUMWENDA Z L, SHEEN-CHEN S M, SHAH A, SCHECTER W P: Recurrent Pyogenic Cholangitis. *Am. J. Surg.* 1998; 176: 34-7.
23. HAY J E, MALINCHOC M, DICKSON E R: A controlled trial of calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology.* 2001; 34: 292-8.
24. HELZBERG J H, PETERSEN J M, BOYER J L: Improved survival with primary sclerosing cholangitis *Gastroenterology.* 1987; 92: 1869-75.
25. HIGASHI H, YANAGA K, MARSH J W, TZAKIS A, KAKISOE S, STARZL T E: Development of colon cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis. *Hepatology.* 1990; 11: 477-80.
26. INVERTAZA O, LENDOIRE J, ROJAS L, y colab.: Transplante hepático en el hospital público. *Rev. Argent. Cirug.*, 2002; 82: 248-59.
27. ITO K, MITCHELL D G, OUTWATER E K, BLASBALG R: Primary sclerosing cholangitis: MR imaging features. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 172: 1527-33.
28. JIM KIM M, CHA S W, MITCHELL D G, PARK S, CHUNG J B: M R: Imaging Findings in Recurrent Pyogenic Cholangitis. *Am J. Roentgenol.* 1999; 173: 1545-9.
29. KAYA M, PETERSEN B T, ANGULO P y colab.: Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001; 96: 1059-66.
30. KNOX T A, KAPLAN M M: A double-blind controlled trial of oral –pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 494-9.
31. LAI E C S, MOK F P T, y colab.: Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1582-6.
32. LANGNAS A.L., GRAZI G.L., STRATTA R.J. y colab.: Primary sclerosing cholangitis: the emerging role for liver transplantation. *A.J.G.* 1990; 85: 1136- 41.
33. LA RUSSO N F, WIESNER R H, LUDWIG J, MAC CARTY R L. BEAVER S J, ZINSMEISTER AR: Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1988; 95: 1036-42.
34. LAU W Y, FAN S T, YIP W C, WONG K K: Surgical management of strictures of the mayor bile ducts in recurrent pyogenic cholangitis. *Br.J. Surg.* 1987; 74: 1100-2.



35. LEE Y M., KAPLAN M M: Primary sclerosing cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 924-33.
36. LEE Y M., KAPLAN M M: Management of primary sclerosing cholangitis. *A.J.G.* 2002; 97: 528-34.
37. LILLEMOR K D., PITT H A., CAMERON J: Primary sclerosing cholangitis. *Surg. Clin. North Am.* 1990; 70: 1381-402.
38. LINDOR K D: Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 691-5.
39. MAC CARTY R L., LA RUSSO: Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology.* 1983 ; 149 : 39-44.
40. MAKI T. Pathogenesis of Calcium Bilirrubinate Gallstone: Role of E. Coli, B-Glucuronidase and Coagulation by Inorganic Ions, Polyelectrolytes and Agitation. *Ann. Surg.* 1966; 164: 90-100.
41. MITCHELL S A, BANSI D S, HUNT N, VON BERGMANN K, FLEMING KA, CHAPMAN R W: A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis ..*Gastroenterology* 2001; 121: 900-7.
42. OLSSON R, BOOME U, DANIELSSON A, y colab.: Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1995; 108: 1199-203.
43. ONG G B, LAM K H, LAM S K, WONG J: Acute pancreatitis in Hong Kong. *Br. J. Surg.* 1979; 66: 398-403.
44. ONG G B, ADISESHIAH M, LEONG C H: Acute Pancreatitis associated with recurrent pyogenic cholangitis. *Br. J. Surg.* 1971; 58: 891-4.
45. PARK M S, YU J S, KIN K W, y colab.: Recurrent Pyogenic Cholangitis: Comparisson between M.R. Cholangiography and Direct Cholangiography. *Radiology* 2001; 220: 677-82.
46. REVELON G, RASHID A, KAWAMOTO S, BLUEMKE D A: Primary sclerosing cholangitis: MR imaging findings with pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 1037-42.
47. ROSEN C B, NAGORNEY D M, WIESNER R H, COFFEY R J, LARUSSO N F: Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann. Surg.* 1991; 213: 21-5.
48. SAAD E N., FERRAINA P A, APESTEGUI C. y colab.. Estudio comparado entre colangiorensonancia magnética en la obstrucción biliar benigna y maligna. *Rev. Argent.Cirug.* 1999; 7 : 84-9.
49. AARINEN S, OLERUP O, BROOMÉ U: Increased Frequency of Autoimmune Diseases in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 3195-99.
50. SIVORI J A, ARGIBAY P F, CAVADAS D, OJEA QUINTANA G: Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo. *Rev Argent.Cirug.* 2000 n°extraordinario Relato: 11-143.
51. STIEBER A C, MARINO I R, IWATSUKI S, STARZL T E: Cholangiocarcinoma in sclerosing cholangitis. The role of liver transplantation. *Int Surg.* 1989; 74: 1-3.
52. STEIN S C, INCARBONE R, GUTHRIE C R y colab.: Surgical Treatment of Recurrent Pyogenic Cholangitis. *Arch.Surg.* 1995; 130: 527-32.
53. TALWALKAR J A, LA RUSSO N F, LINDOR K D: Defining the Relationship Between Autoimmune Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 3024-5.
54. TEXTOR H J, FLACKE S, PAULEIT D. y colab.: Three-dimensional magnetic resonance cholangio pancreatography with respiratory triggering in the diagnois of primary sclerosing cholangitis : comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Endoscopy.* 2002; 34: 984-90.
55. THOMPSON H H, PITT H A, TOMPKINS R K, LONGMIRE W P: Primary sclerosing cholangitis. A heterogenous disease. *Ann. Surg.* 1982; 196: 127-36.
56. THORNTON J R, LOSOWSKY M S: Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *Br.Med.J.* 1988; 29: 1501- 4.
57. VAN HOOGSTRATEN H J F, ULEGGAAR F P, BOLAND G J, y colab.: Budesonide or Prednisolone in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Sclerosing Cholangitis: A Randomized Double-Blind Pilot Study. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2015-22.
58. VAN SONNENBERG E., FERRUCCI J T, MUELLER P R, y colab.. Biliary stricture dilatation: multicenter review of clinical management in 73 patients. *Radiology.* 1986; 160: 17-22.
59. VITELLAS K M, EL-DIEB A, VASWANI K K, y colab.: MR cholangiopancreatography in patients with primary sclerosing cholangitis: interobserver variability and comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 179: 399-407.
60. WIESNER R H: Primary sclerosing cholangitis, en "Liver disease" de Friedman L.S. and Keeffe E.B. Ed. Churchill Livingstone. Edimburgo. 1988.
61. YOON H K, SUNG K B, SONG H Y, y colab.: Benign Biliary Strictures Associated with Recurrent Pyogenic Cholangitis: Treatment with Expandable Metallic Stens. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 1523-7.