

RECOMENDATIONS OF CLINICAL PRACTICE**Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease**

T. Pérez Fernández, P. López Serrano, E. Tomás, M^a L. Gutiérrez, J. L. Lledó, G. Cacho, C. Santander and C. M. Fernández Rodríguez

Unit of Digestive Diseases. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid, Spain

ABSTRACT

When cholestatic liver disease is present, liver ultrasound should be performed to ascertain if cholestasis is extrahepatic or intrahepatic. If bile ducts appear dilated and the probability of interventional treatment is high, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) or trans-hepatic cholangiography (THC) should be the next step. If the probability of interventional therapeutics is low, cholangio-MRI should be performed. Once bile duct dilation and space occupying lesions are excluded, a work up for intrahepatic cholestasis should be started. Some specific clinical situations may be helpful in the diagnostic strategy. If cholestasis occurs in the elderly, drug-induced cholestatic disease should be suspected, whereas if it occurs in young people with risk factors, cholestatic viral hepatitis is the most likely diagnosis. During the first trimester of pregnancy cholestasis may occur in hipermesis gravidorum, and in the third trimester of gestation cholestasis of pregnancy should be suspected. A familial history of recurrent cholestasis points to benign recurrent intrahepatic cholestasis. The occurrence of intrahepatic cholestasis in a middle-aged woman is a frequent presentation of primary biliary cirrhosis, whereas primary sclerosing cholangitis should be suspected in young males with inflammatory bowel disease. The presence of vascular spider nevi, ascites, and a history of alcohol abuse should point to alcoholic hepatitis. Neonatal cholestasis syndromes include CMV, toxoplasma and rubinfections or metabolic defects such as cystic fibrosis, α_1 -antitrypsin deficiency, bile acid synthesis defects, or biliary atresia. The treatment of cholestasis should include a management of complications such as pruritus, osteopenia and correction of fat soluble vitamin deficiencies. When hepatocellular failure or portal hypertension-related complications occur, liver transplantation should be considered.

Key words: Cholestasis. Ultrasonography. Cholangiography. Pruritus. Ursodeoxycholic acid.

Recibido: 09-07-03.

Aceptado: 16-07-03.

Correspondencia: Conrado M. Fernández Rodríguez. Unidad de Aparato Digestivo. Fundación Hospital Alcorcón. Avda. Budapest, 1. 28922 Alcorcón, Madrid. Telf.: 91 621 95 13. e-mail: cfernandez@fhalcorcon.es

Pérez Fernández T, López Serrano P, Tomás E, Gutiérrez ML, Lledó JL, Cacho G, Santander C, Fernández Rodríguez CM. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 60-73.

INTRODUCTION

Cholestasis can be defined as a clinical and biochemical syndrome caused by an impaired bile flow often associated with clinical manifestations such as jaundice and itching, and biochemical disturbances such as elevated alkaline phosphatase levels (1).

Cholestasis is further classified as intrahepatic, when the anatomical location of the impairment in bile excretion is somewhere between the hepatocellular cytoplasm and medium-size bile ducts (up to approximately 400 μ m in diameter), and extrahepatic when it occurs in the great bile ducts, which is commonly caused by calculi, pancreatic and biliary tumors or hilar lymph nodes metastasis (1).

INTRAHEPATIC CHOLESTASIS CONDITIONS

1. Most cases result from inflammatory and destructive conditions affecting intrahepatic bile ducts, which is designated as "vanishing bile-duct syndromes":

A. *Primary biliary cirrhosis* (PBC) is the best known condition in this category. Progressive, non-suppurative inflammation and destruction of interlobular bile ducts characterizes PBC. It occurs predominantly in women (female to male ratio 9:1), usually between 40 and 60 years of age (2).

Table I. Classification of intrahepatic cholestasis

1. Diseases of intrahepatic bile ducts (<i>vanishing bile-duct syndromes</i>)
Primary biliary cirrhosis
Primary sclerosing cholangitis
Idiopathic adult ductopenia
Autoimmune cholangiopathy
Liver allograft rejection
Graft versus host disease
Lymphoma
Sarcoidosis
Histiocytosis X
Drug-induced protracted cholestasis
2. Drugs and hormones
Drugs/hormones
Cholestasis of pregnancy
Total parenteral nutrition
3. Systemic infection
4. Hepatitis
Viral (A, B, C, VEB, CMV)
Autoimmune
Alcoholic
5. Idiopathic
Benign recurrent intrahepatic cholestasis
6. Liver infiltration / storage disorders
Lymphoma
Idiopathic hypereosinophilic syndrome
Systemic mastocytosis
Amyloidosis
Wilson's disease / Haemochromatosis
Protoporphiria
7. Infantile cholestatic syndromes
Infections: CMV, rubella, herpes, syphilis, toxoplasmosis
Metabolic defects: cystic fibrosis, -1-antitrypsin deficiency, bile-acid synthetic defects, hypothyroidism, hypopituitarism
Chromosomal abnormalities: Down's syndrome, Turner's syndrome, trisomy 17-18.
Idiopathic: familial chronic intrahepatic cholestasis, Alagille's syndrome, Byler's disease.

A salient feature of this syndrome is the presence (up to 95% of patients) of antimitochondrial antibodies (AMA). These antibodies are directed against the pyruvate dehydrogenase complex (PDC) of the inner mitochondrial membrane (E2). The autoantigens gp210, p62, Sp100 and PML have also been recognized to be specifically linked to PBC (3,4). Although these antibodies have not been shown to be directly involved in the pathogenesis of PBC, autoimmunity is thought to play a major role. It has been postulated but not confirmed that infectious agents may underlie the pathogenesis of PBC, as protein E2 has been recognized in bacteria and other infectious agents in the urinary tract of women (3).

B. *Primary sclerosing cholangitis* (PSC) is, like PBC, a progressive cholestatic disorder of unknown etiology characterized by inflammation, fibrosis and scattered stricturing of medium and large size ducts in the intrahepatic and extrahepatic biliary tree. Patients with PSC are more likely to be men, the average age at diagnosis is 40 years (5), and the disease is often associated with inflammatory bowel disease (IBD) (6). Several pathogenetic mechanisms have been postulated in PSC. These can be broadly divided into non-immune factors (such as portal bacteremia, viral infections, toxins, and ischemic injury) and genetic/immune factors. A high prevalence of the perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA), between 26 and 85 per cent, has been reported (4).

C. *Autoimmune cholangiopathy* (AC). In contrast to PBC, patients with autoimmune cholangiopathy have negative AMA but positive ANA, and clinical features and liver histology are consistent with PBC. In addition, antibodies against a subtype of carbonic anhydrase (CA-II), an enzyme present in the bile duct epithelium, are frequently found (7,8). Autoimmune cholangiopathy must be distinguished from overlap syndromes (PBC/HAI and PSC/HAI).

D. *Idiopathic adult ductopenia* predominantly affects young adults with clinical and biochemical evidence of cholestasis. The hallmark of this disease is the loss of interlobular and septal bile ducts in more than 50% of the small portal tracts (9,10).

E. *Allograft rejection* (11).

F. *Graft-versus-host disease* (GVHD).

In both situations cholestasis resulting from intrahepatic bile duct destruction may develop. In GVHD small bile duct cells are the primary target of injury in the liver (12).

G. *Lymphoma*: about 10% of patients develop jaundice, and early and often progressive ductopenia and periductular fibrosis are found (13).

2. Cholestasis is related with liver toxics or metabolic disorders in many occasions.

A. *Drug-induced liver injury* occurs through an inhibition of metabolic processes or immunoallergic reactions. Occasionally the histologic pattern may evolve to ductopenia, which reminiscences changes observed in PBC (14,15). Although nearly any drug may cause cholestasis, table II lists some commonly prescribed drugs that may result in cholestasis.

B. *Cholestasis of pregnancy*. There are two general types of disorders: a) hyperemesis gravidarum; and b) intrahepatic cholestasis of pregnancy (13).

C. *Total parenteral nutrition* (TPN). The mechanism by which parenteral feeding causes cholestasis is unclear, but it may be associated with several causes: concentrated solutions of glucose and aminoacids that can diminish bile flow; absence of oral food intake associated with decreased excretion of bile acid; intestinal bacterial overgrowth, sepsis and drug toxicity, which may also be present in these patients (11).

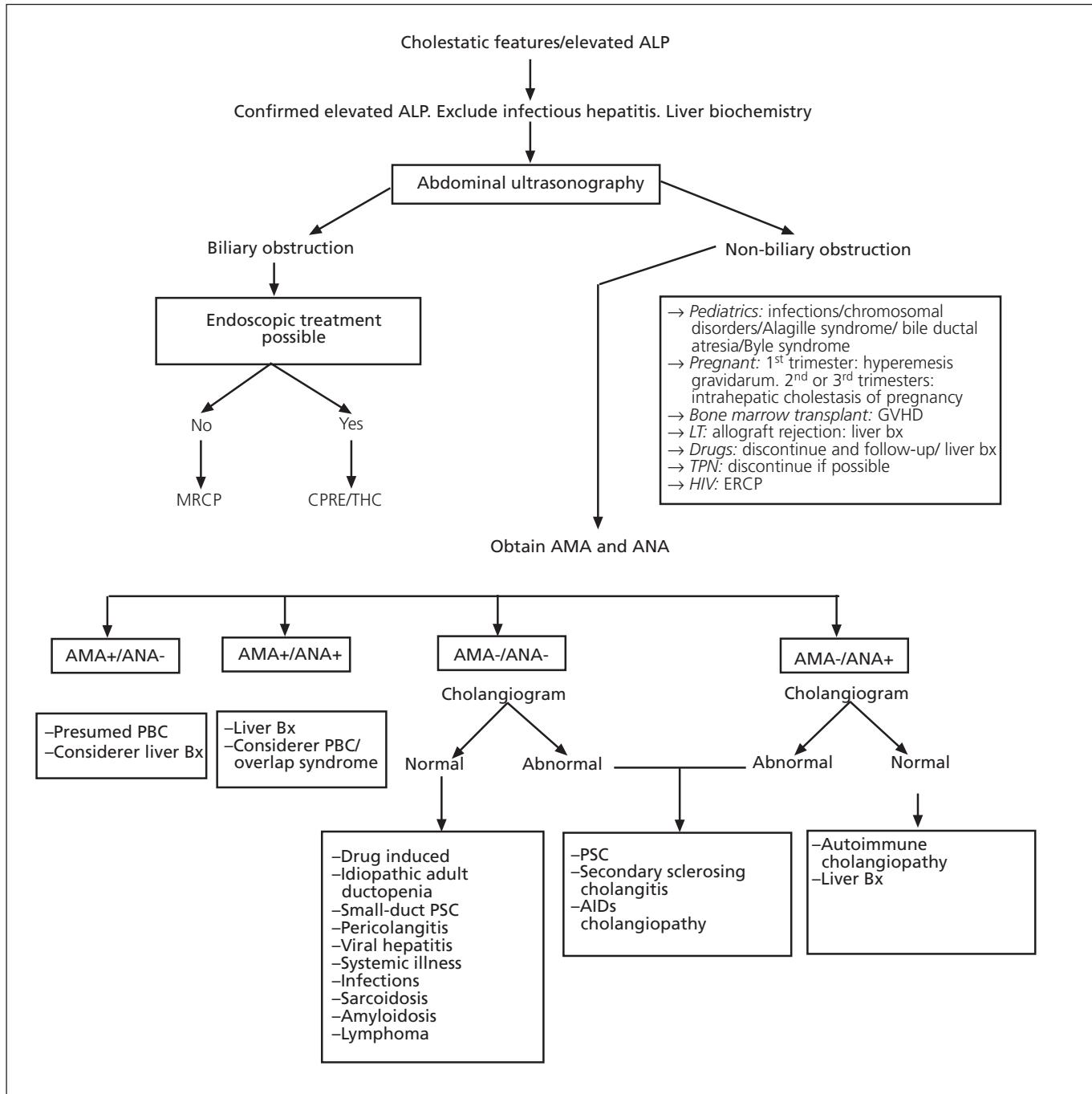


Fig. 1.- Algorithm for a diagnostic approach to patients with cholestatic syndrome.

3. Infectious conditions. The reported prevalence of cholestasis in patients with septicaemia of non-biliary origin ranges between 1 per cent and 34 per cent. Cholestasis results from the effects of bacterial toxins and pro-inflammatory cytokines, which may affect bilirubin transport, increase biliary permeability, and reduce bile flow and bile acid uptake (1).

4. Histological features of cholestasis also are common in:

A. Acute viral hepatitis. Prolonged cholestasis has been described in association with hepatitis A, hepatitis B and CMV infection. About 20% of patients who undergo liver transplantation for chronic hepatitis B develop cholestatic fibrosing hepatitis, with marked hyperbilirubinaemia and progressive hepatocellular failure (17).

B. Cholestasis may be the major presenting feature in autoimmune chronic active hepatitis and in alcoholic hepatitis.

Table II. Common drugs known to cause cholestatic complications

Amyltriptyline	Erythromycin
Amoxicillin	Ethambutol
Ampicillin	Fluconazole
Azathioprine/6-MP	Haloperidol
Beta-blockers	H ₂ blockers
Benzodiazepines	Imipramine
Carbamazepine	NSAIDs
Chlorpromazine	Tricyclic antidepressants
Cyclosporin A	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Clindamycin	Thiabendazole
Clofibrate	Ticlopidine
Dapsone	Tamoxifen

5. *Benign recurrent intrahepatic cholestasis.* This is a rare disorder, characterized by recurrent episodes of unexplained cholestasis separated by long asymptomatic periods. In some families the condition is inherited as a recessive disorder (18).

6. *Hepatic infiltration.* Some conditions may cause intrahepatic cholestasis due to deposits in liver. About one-third of cases of primary amyloidosis have clinical or biochemical evidence of liver involvement, and 5% develop cholestatic jaundice (1).

CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE CHOLESTATIC SYNDROME

The clinical and biochemical features of the cholestatic syndrome result from an accumulation of substances in the liver, blood and other tissues that are normally excreted in bile, and malabsorption of fat and fat-soluble vitamins as a result of inadequate postprandial bile-acid concentrations in the upper small intestine. Clinical features included pruritus, jaundice, xanthomas, diarrhoea, fat-soluble vitamin deficiency or osteoporosis (Table III). Most chronic cholestatic conditions may progress towards cirrhosis (11,19,20).

DIAGNOSTIC EVALUATION OF SUSPECTED CHOLESTATIC DISEASE

Figure 1 illustrates a logical diagnostic approach to patients with cholestasis. When confronting a patient with cholestasis, the first steps in the diagnostic evaluation are: a) assessment of past medical history, drug therapy, herbal remedies, risk of viral hepatitis, and alcohol abuse; and b) family history. Laboratory abnormalities should be confirmed before starting an extensive diagnostic work-up (4,20).

Abdominal ultrasonography is necessary to exclude extrahepatic biliary obstruction. If there is sonographic evidence of biliary obstruction, then colangiography is

Table III. Clinical features of the cholestatic syndrome

Mechanism	Clinical and biochemical features
1. Accumulation of bile constituents	
Bilirubin	Jaundice
Bile acids	
Pruritogenic substances	Pruritus
Lipids	Xanthomata, xanthelasmata, hypercholesterolemia, abnormal red cell morphology
Copper	Kayser-Fleischer rings (rare)
Liver enzymes	Alkaline phosphatase, gamma glutamyl transpeptidase, 5'-nucleotidase
2. Decreased intestinal content of bile acids, causing malabsorption of	
Dietary fat	Steatorrhoea, weight loss, finger clubbing
Vitamin A	Night blindness
Vitamin D	Osteomalacia
Vitamin E	Neuromyopathy
Vitamin K	Bleeding tendency
Calcium	Osteomalacia, osteoporosis

indicated. ERCP stands for the best option if endoscopic treatment is probable; otherwise, cholangio-MRI is indicated. If jaundice is mild (usually <12 mg/d), and right upper quadrant pain, fever or a history of biliary colic are present, choledocal stones is the most likely diagnosis. In contrast, when painless, progressive jaundice (usually >12 mg/dl) associated with weight loss, a palpable gallbladder or an abdominal mass are present, a malignant biliary obstruction should be strongly suspected.

Once extrahepatic biliary obstruction is excluded, the clinical setting is important in orienting the diagnosis, as occurs in cholestasis associated with pregnancy, with parenteral feeding or with bone marrow/liver transplant. Intake of drugs, specially in the last 6 months, should be recorded and discontinued. Follow-up is indicated (11). If alcohol abuse and evidence of chronic or decompensated liver disease are present, alcoholic hepatitis is the most likely diagnosis, whereas positive risk factors point to viral hepatitis.

The initial laboratory work-up should include liver chemistry, viral serology, and a screening for autoantibodies (3). A positive AMA with a titration greater than 1/80 in a female over 40 years of age points to PBC, and a liver biopsy should be considered (21). PBC diagnostic criteria include: a) serum ALP levels at least twice as high as the upper limit of normal values; b) a positive test for AMA; and c) a liver biopsy specimen showing florid bile duct lesions. In most cases a diagnosis is made while investigating raised serum ALP and/or antimitochondrial antibodies. A liver biopsy is not necessary for the diagnosis when clinical/laboratory data are positive in a middle-aged female patient (22).

When the AMA test is negative with positive ANA and/or ASMA, autoimmune cholangitis should be considered, and an ERCP is indicated to exclude a PSC, al-

though this is more likely in young men with IBD (4). AMA-negative patients with normal cholangiography are considered to have AMA-negative PBC or autoimmune cholangitis. The features of the liver biopsy will help confirm the diagnosis.

If cholangiography is abnormal, PSC and less common entities including secondary sclerosing cholangitis or AIDS cholangiopathy could be diagnosed in the proper clinical and laboratory setting. Typical abnormalities in ERCP are multifocal short strictures, which are diffusely distributed, with intervening segments of normal or dilated ducts. Liver histology may be normal because of the focal nature of the disease. The most characteristic changes are fibro-obliterative ductal lesions (22).

In the absence of an abnormal cholangiogram or AMA/ANA, the features of the liver biopsy may suggest small duct PSC or idiopathic adult ductopenia. Differential diagnosis also includes viral hepatitis, drug-induced cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis, and systemic illnesses such as lymphoma, sarcoidosis or amyloidosis.

The "clinical diagnostic scale for causality assessment in hepatotoxicity" is a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions (23).

MANAGEMENT OF CHOLESTASIS

The pathogenesis of pruritus associated with cholestasis remains poorly understood, which has precluded the development of consistently effective treatment. It has been proposed that skin accumulation of bile salts underlies the pathogenesis of cholestatic pruritus (24,25). However, bile salt concentration does not correlate with the severity of symptoms (26). It has also been suggested that hepatic accumulation of bile salt results in the rupture of cell membranes and a release of pruritogenic substances to circulation (27). On the other hand, there is increasing evidence supporting a pathogenetic role of the activation of the endogenous opioid system as the cause of cholestatic pruritus (28). Serotonin may be another mediator of pruritus, probably through central opioid modulation (29).

Mild pruritus usually responds to treatment with 4-16 g of cholestyramine. This anionic interchange resin non-specifically binds bile salts and pruritogenic substances in the small bowel, thus interrupting its entero-hepatic circulation (24). Major side effects of cholestyramine include constipation, fat and fat-soluble vitamin malabsorption, and an interference with the absorption of digoxine, warfarin, propranolol, thiazides and thyroxine. For these reasons, this medication should be administered 1 hour before or 4 hours after cholestyramine.

Rifampicin increases hepatic microsomal enzymes, and the sulfoxidation of bile acids, and thus facilitating their renal elimination increases the catabolism of pruritogenic substances, while minimizing the hepatic uptake

of bile acids. Two randomized, crossover, placebo-controlled studies have shown that 300-600 mg of rifampicin ameliorate pruritus in cholestasis (33,34). Another study demonstrated that this drug is better than 3 mg/kg of phenobarbitone to improve pruritus (35). Rifampicin is the drug of choice for patients with pruritus that do not respond to cholestyramine. However, side effects occur in 10%, and liver function should be monitored during prolonged treatment.

Phenobarbitone has been used with a single nocturnal dose of up to 100 mg/day. Its sedative effects preclude administration to patients with hepatic encephalopathy. Clinical trials with phenobarbitone are scarce and include a small number of patients. In addition, when compared to rifampicin its efficacy is lower (35). Therefore, its use in the treatment of pruritus cannot be recommended.

Treatment with 600 mg of flumecinol for three weeks has shown a slight benefit over placebo (36).

Opioid receptor antagonists such as naloxone i.v. (0.2 µg/kg/minute for 24 hours), nalmefene (60-120 mg/day), and naltrexone (50 mg/day) relieve the pruritus of cholestasis (30-32). These results indicate that oral nalmefene may be effective for pruritus relief. However, clinical trials testing such preliminary results are needed.

Small-size, open-label trials indicate that phototherapy with ultraviolet light (UV-B), high volume plasmapheresis, the molecular absorption and recirculating system (MARS), and androgens such as methyl-testosterone have shown benefits. However, these modalities cannot presently be recommended for refractory cholestatic pruritus.

Anecdotal reports have shown some benefit from the 5-HT₃ antagonist ondansetron in the treatment of pruritus (37,38). Recently, a randomized controlled trial has shown a modest benefit from ondansetron over placebo (39).

Liver transplantation is indicated for cases of refractory disabling pruritus from cholestasis. In addition, it will also cure the underlying liver disease (40).

TREATMENT OF MALABSORPTION

Prolonged cholestasis may originate fat and fat-soluble vitamin malabsorption. If steatorrhea occurs, dietary fat should be restricted to 30-40 g/day. In case of malnutrition or weight loss, supplements of medium-chain triglycerides (MCT) are administered, which do not require bile salts for their absorption.

TREATMENT OF OSTEOPENIA AND FAT-SOLUBLE VITAMIN DEFICIENCY

The clinical consequences of fat-soluble vitamin deficiency are summarized in table III. In the case of vitamin A, an administration of 50.000 IU every 15 days is re-

commended. The levels of vitamin A should be carefully monitored to prevent hypervitaminosis A, which causes fatigue, lethargy, abdominal complaints, anorexia, skin lesions, alopecia, intracranial hypertension, and liver toxicity. Calcium supplements (1500 mg/day) and vitamin D (266 µg of 25-hydroxy-cholecalciferol every 1-2 weeks) are useful. Careful monitoring of treatment efficacy is needed to prevent vitamin D overdosing, which may cause hypercalcemia and hypercalciuria.

Unlike the pediatric population, very few adult patients with cholestasis and low levels of vitamin E manifest neurological symptoms of vitamin E deficiency, which include peripheral neuropathy, cerebellar and retinal involvement, and ocular movement disorders. The administration of vitamin E, 100-200-400 IU/day is recommended for all patients with cholestasis and neurological symptoms of uncertain etiology.

Prolonged prothrombin time from vitamin K malabsorption is rapidly corrected by administering vitamin K s.c., 10 mg/day for 3 days, and then long-term oral supplements of vitamin K, 5-10 mg/day, or 10 mg/month s.c.

TREATMENT OF OSTEOPENIA

Once a cholestatic liver disease is diagnosed, a baseline bone densitometry should be performed and then every two years. In order to preserve bone mineral density, regular exercise, moderate sunlight exposure, the ingestion of food rich in calcium, and quit smoking is recommended. Once osteoporosis is present a bisphosphonate-based treatment is recommended. Cyclic administration of etidronate 400 mg/day for two weeks over a three-month period for two years prevented bone density loss in these patients (41); however, these results have not been confirmed (42). Recently, alendronate administered over a two-year period, but not etidronate, increased bone mineral density (43).

Severe osteoporosis is an indication for liver transplantation, even in the absence of hepatic failure. Although osteoporosis may worsen during the 6 months following liver transplantation, it remarkably improves thereafter (40). Transdermal oestrogens also prevent osteoporosis in postmenopausal women with cholestasis (44).

DISTURBANCE OF LIPID METABOLISM

Hypercholesterolemia above 500 mg/dl is common in PBC; however, early atherosclerosis is rare, and diet and cholestyramine are of unproved value. Considering the potential hepatotoxicity of lipid lowering agents, and the lack of clinical sequelae of hyperlipidemia in these patients, its use should be considered only in those patients with painful xanthomas. Plasmapheresis may be needed in those patients with serum cholesterol >1.000 mg/dl.

TREATMENT OF HEPATOCELLULAR FAILURE

Patients with advanced cholestatic liver disease may develop cirrhosis as well as symptoms and signs of hepatocellular failure such as ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, and bleeding from ruptured oesophageal varices. The management of these complications is similar to that of hepatic failure from other etiologies.

TREATMENT OF FATIGUE

Preliminary results suggest that treatment with ondansetron (4 mg/8 h p.o.) ameliorates fatigue in these patients (45). This improvement may be related to a central effect on serotoninergic transmission.

SPECIFIC TREATMENT OF CHOLESTATIC SYNDROMES

In the case of primary biliary cirrhosis (PBC), different treatments such as steroids, azathioprine, methotrexate, cyclosporin, clorambucil, mycophenolate, D-penicillamine, and bezafibrate have been tested. However, the small size of trials and their lack of consistent clinical benefit have precluded routine use of these agents in the treatment of PBC. Ursodeoxycholic acid (UDCA) 8-15 mg/kg/day for 3 months-5 years has been used in 16 randomized clinical trials; in all, 1422 patients were included. Results have been summarized in a recent meta-analysis and a Cochrane hepatobiliary systematic review (46,47). No benefit on mortality (OR: 0.94; 95% CI (0.60-1.48)), need for liver transplantation (OR 0.83; 95% CI (0.52-1.32)), or both (OR: 0.9; 95% CI (0.65-1.26)) could be found. There was no benefit for fatigue, serum albumin, or prothrombin either. However, ascites, jaundice, serum bilirubin, and transaminases improved. An analysis of patients with more advanced disease or more prolonged treatment did not change results. Several studies testing higher doses of UDCA for PBC are ongoing. This drug may exert a positive effect on histology and on some clinical and laboratory parameters (47), and exhibit a remarkable absence of important side effects. For these reasons UDCA is the most widely used drug in the treatment of PBC.

Liver transplantation is indicated for those patients with PBC who have serum bilirubin >6 mg/dl, signs of portal hypertension (ascites, encephalopathy, ruptured oesophageal varices), or when a hepatocellular carcinoma develops (40).

The specific treatment of primary sclerosing cholangitis (PSC) includes the management of local complications such as biliary sepsis (antibiotics ± endoscopic treatment), and the management of biliary stones. Ursodeoxycholic acid 10-15 mg/kg/day improves the bio-

chemistry and histology in these patients; however, no benefit on survival has been demonstrated (47).

Liver transplantation is indicated for PSC when recurrent episodes of bacterial cholangitis, persistent jaundice, complications of cirrhosis, or refractory pruritus develop (40).

Several trials have shown that UDCA improves biochemistry, although a benefit on survival is yet unproved. Some patients showing cholestatic lesions overlapping with autoimmune hepatitis obtain biochemical improvement with steroids alone or with azathioprine. Thus far, there are no markers allowing to distinguish between responders to UDCA and responders to immunosuppressants, and therefore therapeutic options should be based on biopsy findings. In end-stage liver disease hepatic transplantation should be considered (49-53). Although UDCA may improve the biochemistry of patients with adult idiopathic ductopenia, current data do not suffice to recommend it (54). In some cholestatic liver diseases such as GVHD and liver rejection, immunosuppressants should be instituted as early as possible. In Hodgkin's disease, chemotherapy is the basis of treatment whereas in drug-induced hepatic cholestasis the withdrawal of the offending drug is mandatory (55).

REFERENCES

- McIntyre N. Cholestasis. En: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, eds. Oxford textbook of Clinical Hepatology. 2th ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 1999. p. 1574-9.
- Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1570-80.
- Sherlock S, Heathcote J. Primary biliary cirrhosis. En: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, eds. Oxford textbook of Clinical Hepatology. 2th ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 1999. p. 1090-8.
- Reshef R, Sbeit W, Lachter L. The chronic cholestasis enigma in adults. *IMAJ* 2002; 4: 449-53.
- Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 11-7.
- Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 325-32.
- Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 247-9.
- Gordon SC, Quattriocchi-Longe TM, Khan BA, Kodali VP, Chen J, Silverman AL, et al. Antibodies to carbonic anhydrase in patients with immune cholangiopathies. *Gastroenterology* 1995; 108: 1802-9.
- Moreno A, Carreño V, Cano A, González C. Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 835-8.
- Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 285-91.
- Mc Gill JM, Kwiatkowski AP. Cholestatic liver diseases in adults. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 684-91.
- Demetris AJ. Immune cholangitis: liver allograft rejection and graft-versus-host disease. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 367-79.
- Perera DR, Greene ML, Fenster LF. Cholestasis associated with extrabiliary Hodgkin's disease. Report of three cases and review of four others. *Gastroenterology* 1974; 67: 680-5.
- Ishak KG, Zimmerman HJ. Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 759-86.
- De Leve LD, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 787-810.
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-21.
- Mason AL, Wick M, White HM, Benner KG, Lee RG, Regenstein F, et al. Increased hepatocyte expression of hepatitis B virus transcription in patients with features of fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 237-44.
- Riely CA. Familial intrahepatic cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 119-33.
- Kim WR, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1130-8.
- DGleeson D, Boyer JL. Intrahepatic cholestasis. En: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, eds. Oxford textbook of Clinical Hepatology. 2th ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 1999. p. 1591-620.
- Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Wanless IR, Heathcote EJ. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 47-53.
- Poupon R, Chazouillères O, Poupon RE. Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol* 2000; 32 (Supl. 1): 129-40.
- Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000; 33: 949-52.
- Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966; 50: 323-32.
- Jschoenfeld L, Sjovall J, Perman E. Bile acids on the skin of patients with pruritic hepatobiliary disease. *Nature* 1967; 213: 93-8.
- Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: Relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology* 1977; 73: 1125-30.
- Ghent CN. Pruritus of cholestasis is related to effects of bile salts on the liver, not the skin. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 117-8.
- Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis and the opioid system. *JAMA* 1992; 268: 3359-62.
- Jones E, Bergasa N. The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1999; 29: 1003-6.
- Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 161-7.
- Bergasa NV, Schmitt JM, Talbot TL, et al. Open-label trial of oral nalmefene therapy for the pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1998; 27: 679-84.
- Terg R, Coronel E, Sorda J, et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002; 37: 717-22.
- Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 488-93.
- Podesta A, López P, Terg R, Villamil F, Flores D, Mastai R, et al. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampicin. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 216-20.
- Bachs L, Pares A, Elena M, Piera C, Rodes J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet* 1989; 1: 574-6.
- Turner IB, Rawlins MD, Wood P, James OF. Flumecinol for the treatment of pruritus associated with primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 337-42.
- Raderer M, Müller C, Scheithauer W. Ondansetron for pruritus due to cholestasis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1540.
- Schwörer H, Ramadori G. Improvement of cholestatic pruritus by ondansetron. *Lancet* 1993; 341: 1277 [Letter].
- Muller C, Pongratz S, Pidlich J, Penner E, Kaider A, Schemper M, et al. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 865-70.
- Neuberger J. Liver Transplantation for Cholestatic Liver Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 113-21.

41. Guanabens N, Pares A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L, et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997; 113: 219-24.
42. Lindor KD, Jorgensen RA, Tiegs RD, Khosla S, Dickson ER. Etidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 2000; 33: 878-82.
43. Pares A, Guanabens N, Ros I, Pons F, Alvarez L, Caballería L, et al. Alendronate versus etidronate for osteopenic patients with primary biliary cirrhosis: results after two years of treatment. *J Hepatol* 2001; 34 (Supl. 1): 19.
44. Le Gars L, Grandpierre C, Chazouilleres O, Berenbaum F, Poupon R. Bone loss in primary biliary cirrhosis: absence of association with severity of liver disease. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 195-200.
45. Theal JJ, Toosi MN, Girlan LM, et al. Ondansetron ameliorates fatigue in patients with primary biliary cirrhosis (abstract). *Hepatology* 2002; 36: 296 A.
46. Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomized controlled trials of Ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis. A meta-analysis. *Lancet* 1999; 354: 1053-60.
47. Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic Acid for Primary Biliary Cirrhosis. (Cochrane review). *Cochrane database Syst. Rev* 2002; (1): CD000551.
48. Pares A, Caballería L, Rodes J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000; 32: 561-6.
49. Kim WR, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestasis diseases involving small bile ducts in adults. *Am J of Gastroenterol* 2000; 95: 1130-8.
50. Ben Ari Z, Dhilon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: parts of the spectrum of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 10-5.
51. Gisbert JP, Jones EA, Pajares JM, Moreno-Otero R. Review article: is there an optimal therapeutic regimen for antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis (autoimmune cholangitis). *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 17-27.
52. Reshef R, Sbit W, Laxhter J. The chronic cholestasis enigma in adults. *IMAJ* 2002; 4: 449-53.
53. Sánchez-Pobre P, González C, Paz E, Colina F, Castellano G, Muñoz-Yagüe T, et al. Chronic hepatitis C and autoimmune cholangitis: a case study and literature review. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (6): 1224-9.
54. Linares Rodríguez A. Tratamiento médico de la colestasis crónica: ácido ursodesoxicólico. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23 (Supl. 1): 24-38.
55. Qureshi WA. Intrahepatic cholestatic syndromes: pathogenesis, clinical features and management. *Dig Dis* 1999; 17: 49-59.

Abordaje diagnóstico y terapéutico del síndrome colestásico

T. Pérez Fernández, P. López Serrano, E. Tomás, M^a L. Gutiérrez, J. L. Lledó, G. Cacho, C. Santander y C. M. Fernández Rodríguez

Unidad de Aparato Digestivo. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid

RESUMEN

Ante la presencia de colestasis, se debe determinar si su naturaleza es extra o intrahepática. Si la ecografía hepática no muestra dilatación de la vía biliar ni lesiones ocupantes de espacio, se debe iniciar el estudio de una colestasis intrahepática. Si la obstrucción de la vía biliar extrahepática es cuestionable o la probabilidad de intervencionismo terapéutico es baja, se debe completar el estudio mediante colangiopancreatografía-RM (CPRM). Si la probabilidad de intervencionismo es alta, se debe realizar colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiografía transparieto-hepática (CTPH). En caso de colestasis intrahepática, determinadas situaciones específicas ayudan a orientar el diagnóstico. Si la colestasis intrahepática ocurre en ancianos, se debe sospechar colestasis por fármacos, mientras que en pacientes jóvenes con antecedentes de riesgo, la hepatitis viral es la causa más frecuente. En el primer trimestre del embarazo la hiperepresión gravídica es la causa más probable y en el segundo o tercero la colestasis gravídica. La historia familiar y el curso recu-

rrente deben orientar hacia una colestasis intrahepática recurrente benigna. La presencia de colestasis intrahepática en una mujer de edad media debe hacer sospechar CBP, mientras que en un varón joven con EIIIC, una colangitis esclerosante primaria. La presencia de arañas vasculares, ascitis e historia de abuso de alcohol, apuntan hacia una hepatitis alcohólica como causa más probable. En el periodo neonatal, los síndromes colestásicos incluyen infecciones por CMV, toxoplasma, rubeola o defectos metabólicos como la fibrosis quística, el déficit de α_1 -antitripsina, defectos en la síntesis de ácidos biliares o atresia biliar. El tratamiento de la colestasis debe incluir el manejo de complicaciones como el prurito, la osteopenia y el déficit de vitaminas liposolubles. En caso de insuficiencia hepatocelular o complicaciones de la hipertensión portal, el manejo es similar al de otras etiologías y se debe valorar el trasplante hepático

Palabras clave: Colestasis. Ultrasonografía. Colangiopancreatografía. Prurito. Ácido ursodesoxicólico.

INTRODUCCIÓN

Colestasis es un defecto en la excreción biliar, en ocasiones acompañado de síntomas y signos clínicos como el prurito y la ictericia y trastornos bioquímicos como elevación de la fosfatasa alcalina (FA) (1).

Se distingue entre colestasis intra y extrahepática, según donde se localice la alteración al flujo biliar. En el primer caso la localización puede estar situada en cualquier punto entre el citoplasma de los hepatocitos y los conductos biliares de mediano calibre (100-400 µm). En las colestasis extrahepáticas la lesión obstructiva se encuentra en los conductos biliares grandes. En la mayoría de los casos es debido a litiasis o a tumores pancreatobiliares, incluyendo ampulomas o adenopatías hiliares (1).

CAUSAS DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA

1. Un grupo de estas causas se engloba bajo la denominación de síndromes de los conductos biliares evanescentes. Los más frecuentes son (Fig. 1):

A. La *cirrosis biliar primaria* (CBP). La CBP se caracteriza por inflamación portal, necrosis del epitelio biliar y destrucción de los conductos biliares interlobulares y septales. El 90% de los pacientes son mujeres, de entre 40 y 65 años (2). En el 95% de los pacientes se detectan anticuerpos contra un antígeno de la membrana interna de la mitocondria (AMA), del complejo piruvato-deshidrogenasa (CPD), llamado E2. También se han encontrado asociados a la CBP, los autoantígenos gp210, p62, Sp100 y PML (3,4). Aunque la mayoría de los datos sugieren que la CBP es secundaria a una alteración de la inmunorregulación, su patogenia es incierta y no hay evidencia de que los anticuerpos antimitocondriales intervengan directamente en la lesión hepática. Se ha postulado una etiología infecciosa, ya que la proteína E2 está presente también en algunas bacterias y levaduras que colonizan a menudo las vías urinarias de las mujeres (3).

B. La *colangitis esclerosante primaria* (CEP) es también un síndrome colestásico crónico, de etiología desconocida y caracterizado por la obliteración fibrosa progresiva del árbol biliar, intra y extrahepático. Aparece típicamente en varones, siendo la edad media de 40 años (5). La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad inflamatoria intestinal (6). Se postulan mecanismos patogénicos no inmunes (bacteriemia portal, virus, tóxicos o isquemia) y genéticos e inmunológicos. Entre el 26-85% de los pacientes presentan anticuerpos contra el citoplasma perinuclear de neutrófilos (p-ANCA) (4).

C. La *colangitis autoinmune* describe un grupo específico de pacientes en los que existen criterios clínicos y bioquímicos de colestasis e histología compatible con CBP, pero con negatividad de los anticuerpos AMA. Hasta en un 95% de los casos existen anticuerpos ANA y/o ASMA, y se han descrito anticuerpos contra un subtipo

de la anhidrasa carbónica (CA-II), enzima presente en el epitelio del conducto biliar de los pacientes (7,8). Debe hacerse diagnóstico diferencial con los síndromes de solapamiento (CBP/ HAI y CEP/HAI).

D. La *ductopenia idiopática del adulto* afecta predominantemente a adultos jóvenes. Existen datos clínicos y bioquímicos de colestasis y el hallazgo en la biopsia hepática de desaparición de los conductos biliares, septales e interlobares, en más del 50% de los tractos portales (9,10).

Otros cuadros en los que existe también alteración en los conductos biliares intrahepáticos (11) son:

- E. El *rechazo del injerto* tras trasplante hepático (12).
- F. La *enfermedad injerto contra huésped* (EICH), don-

Tabla I. Clasificación de las colestasis intrahepáticas

1. Trastornos de los conductos biliares intrahepáticos (síndromes de los conductos biliares evanescentes)
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Ductopenia idiopática del adulto
Colangiopatía autoinmune
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Sarcoidosis
Enfermedad de injerto contra huésped y rechazo hepático post-trasplante
Fármacos
Linfoma
Histiocitosis X
2. Metabólicas
Drogas/hormonas
Colestasis del embarazo
Alimentación parenteral
3. Infecciosas
4. Hepatitis
Viral (A, B, C, VEB, CMV)
Autoinmune
Alcohólica
5. Criptogenéticas
Colestasis intrahepática benigna recurrente
6. Infiltración hepática
Linfoma
Amiloidosis
Síndrome de hipereosinofilia idiopática
Mastocitosis sistémica
Hemocromatosis
Protoporfiria
Enfermedad de Wilson
7. Síndromes de colestasis en la infancia o anomalías congénitas
Infecciones: CMV, rubéola, herpes, sifilis, toxoplasmosis
Defectos metabólicos: fibrosis quística, déficit de α1-antitripsina, defectos en la síntesis de ácidos biliares e hipotiroidismo
Alteraciones cromosómicas: síndrome de Down, síndrome de Turner, trisomía 17-18
Colangiopatías intrahepáticas con o sin hipoplasia de los conductos biliares: síndrome de Alagille, síndrome de Byler, atresia biliar intrahepática, enfermedad de Caroli

de la diana principal son los conductos biliares de pequeño tamaño (12).

G. Aproximadamente un 10% de pacientes con linfoma desarrollan ictericia, secundario a ductopenia y fibrosis periductal (13).

2. En muchas ocasiones la colestasis está relacionada con tóxicos hepáticos o trastornos metabólicos:

A. *Colestasis inducida por fármacos y hormonas.* Es frecuente en pacientes de edad avanzada. Los fármacos pueden producir daño hepático, habitualmente mediante un mecanismo inmunoalérgico. En ocasiones la lesión puede evolucionar hacia la ductopenia, remedando morfológicamente a la CBP (14,15). Aunque casi cualquier fármaco puede producir colestasis, algunos están implicados con mayor frecuencia (Tabla II).

Tabla II. Fármacos relacionados con colestasis intrahepática

Amitriptilina	Clofibrato
Anti-H2	Clindamicina
Azatioprina/6MP	Ciproheptadina
AINE	Dapsone
Amoxicilina	Eritromicina
Antidepresivos tricíclicos	Etambutol
Ampicilina	Fluconazol
Betabloqueantes	Haloperidol
Benzodiacepinas	Ticlopidina
Carbamacepina	Tiabendazol
Ciclosporina	Tamoxifeno
Clorpromacina	Trimetroprim-sulfametoxazol

B. *Colestasis del embarazo.* Existen dos tipos de trastornos durante el embarazo asociados a colestasis: la hipermesísis gravídica y la colestasis intrahepática del embarazo (16).

C. *Nutrición parenteral total.* El mecanismo por el que la NPT puede causar colestasis es múltiple: la administración de soluciones concentradas de glucosa y aminoácidos disminuyen el flujo biliar; el ayuno disminuye la excreción de ácidos biliares; el sobrecrecimiento bacteriano; y la posible coexistencia de infecciones y toxicidad por fármacos (11).

3. Las *infecciones bacterianas* pueden desencadenar también colestasis. La prevalencia de colestasis en pacientes con septicemia varía entre el 1 y el 34%. El trastorno puede deberse al efecto de toxinas bacterianas y citotoxinas proinflamatorias, que pueden dar lugar a alteración en el transporte de la bilirrubina, disminución del recambio de ácidos biliares, aumento de la permeabilidad biliar y disminución del flujo biliar (1).

4. Los datos de colestasis son también comunes en las hepatitis.

A. En las *hepatitis virales* se asocian colestasis prolongadas por VHA, VHB y CMV. Hasta un 20% de los pacientes trasplantados por hepatitis crónica B desarrollan colestasis progresiva que evoluciona hacia el fallo hepático, denominado hepatitis colestásica fibrosante (17).

B. La colestasis puede ser un rasgo dominante tanto en la *hepatitis autoinmune como en la hepatitis alcohólica*.

5. *Colestasis intrahepática benigna recurrente.* Es un trastorno infrecuente caracterizado por episodios repetidos de colestasis, separados por períodos asintomáticos. Entre el 10-15% de los pacientes tienen antecedentes familiares y parece heredarse de forma recesiva (18).

6. *Infiltración hepática.* Algunas enfermedades pueden producir colestasis intrahepática por depósito en el parénquima hepático, o por infiltración tumoral. Un tercio de los pacientes con amiloidosis primaria tienen evidencia clínica o bioquímica de afectación hepática, secundaria a los depósitos de amiloide en las áreas periportales, aunque sólo un 5% de los pacientes presenta ictericia marcada (1).

SOSPECHA CLÍNICA DE COLESTASIS

Los síntomas y signos clínicos y alteraciones bioquímicas de la colestasis derivan de la acumulación de sustancias, habitualmente excretadas en la bilis, en el hígado, sangre y otros tejidos, y de la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles por disminución de ácidos biliares en el intestino delgado. Las colestasis intrahepáticas crónicas pueden manifestarse por la aparición de astenia, prurito, xantomas, diarrea, déficit de vitaminas liposolubles o fracturas vertebrales por osteoporosis (Tabla III). Con el paso de los años suelen evolucionar a cirrosis hepática e insuficiencia hepato celular (11,19,20).

Tabla III. Datos clínicos secundarios a la colestasis

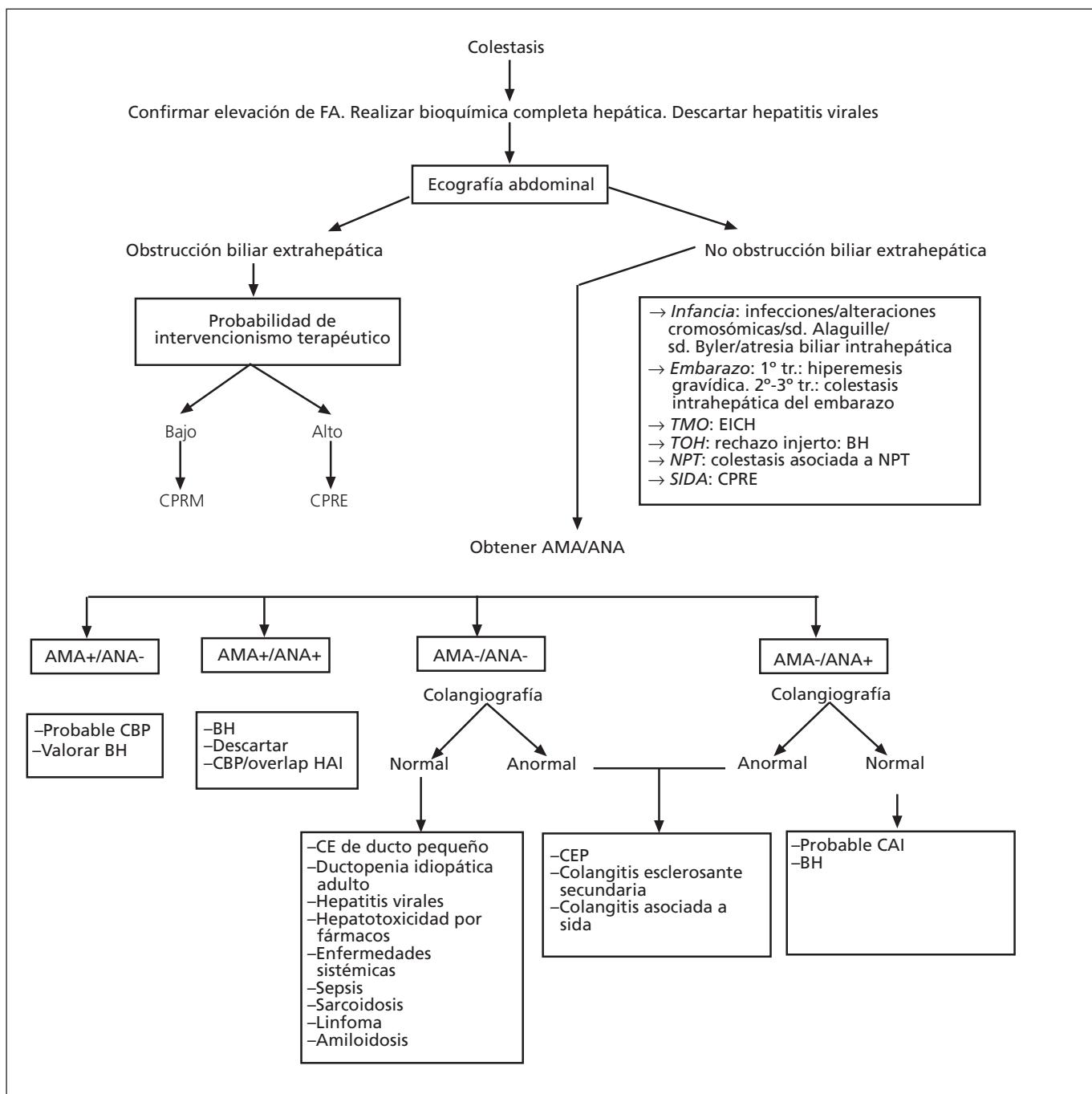
Mecanismo	Signos clínicos y hallazgos bioquímicos	
1. Acumulación de constituyentes de la bilis		
Bilirrubina	Ictericia	
Ácidos biliares		
Sustancias pruriginosas	Prurito	
Lípidos	Xantomas, xantelasmas, hipercolesterolemia, morfología eritrocitaria anormal	
Cobre	Anillo de Kayser-Fleischer (raro)	
Enzimas hepáticas	Fosfatasa alcalina, GGT, 5'-nucleotidasa	
2. Disminución del contenido intestinal de ácidos biliares (malabsorción)		
Grasa dietética	Esteatorrea, pérdida de peso, dedos en palillo de tambor	
Vitamina A	Ceguera nocturna	
Vitamina D	Osteomalacia, osteoporosis, fracturas patológicas	
Vitamina E	Neuromielopatía (hiporeflexia, ataxia, etc.)	
Vitamina K	Trastorno en la síntesis de factores de la coagulación	
Calcio	Osteomalacia, osteoporosis, fracturas patológicas	

ACTITUD DIAGNÓSTICA ANTE UNA ENFERMEDAD COLESTÁSICA

La figura 1 representa una herramienta de aproximación al diagnóstico etiológico del síndrome colestásico. El primer paso es la elaboración de una correcta historia clínica, recogiendo todos los antecedentes personales y familiares de interés, tratamientos farmacológicos, uso de hierbas medicinales y abuso de alcohol, así como antece-

dentes epidemiológicos de riesgo para hepatitis virales y antecedentes familiares. Es importante confirmar la alteración en la analítica hepática antes de continuar el proceso diagnóstico (4,20) (Fig. 1).

El siguiente será la realización de una ecografía abdominal para la exclusión de patología biliar extrahepática. En el caso de detectar dilatación de la vía biliar, si la obstrucción de la vía biliar extrahepática es cuestionable o existe baja probabilidad de intervencionismo terapéutico,



deberá realizarse una CPRM. Por el contrario, si las posibilidades de terapéutica biliar son altas, se debe completar el estudio mediante CPRE o CTPH. Cuando la ictericia es fluctuante y de baja intensidad (generalmente <12 mg/d), existe dolor abdominal y fiebre o antecedentes de cólicos biliares, el diagnóstico más probable es coledocolitiasis. Por el contrario, si la ictericia es indolora, progresiva e intensa ($BT>12$ mg/dl), existe alto riesgo de encontrar patología maligna.

Si no existen datos de imagen de patología biliar extrahepática, la orientación diagnóstica deberá establecerse en base a la historia clínica. Ante un paciente con situaciones específicas, como embarazo, trasplante hepático o de médula ósea o tratamiento con NPT, se deben sospechar las patologías más frecuentes asociadas a estas circunstancias (11). Si existe consumo de una medicación hepatotóxica, se recomienda la suspensión de la medicación y realizar un control posterior (11). La presencia de arañas vasculares, ascitis e historia de abuso de alcohol, apuntan hacia una hepatitis alcohólica como causa más probable. Los antecedentes epidemiológicos de riesgo para hepatitis virales orientan a este diagnóstico etiológico.

En caso de no existir antecedentes de interés ni datos de imagen de obstrucción biliar, las siguientes investigaciones deberán incluir una bioquímica completa con perfil férrico, cobre, alfa1-antitripsina, serología viral y screening de autoanticuerpos no órgano específicos [antinucleares (ANA), anti músculo liso (ASMA) y antimitocondriales (AMA)] (3).

La existencia de AMA positivos a un título mayor de 1/80 en una mujer de edad media con datos analíticos de colestasis apunta al diagnóstico de CBP. En la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza tras el hallazgo casual de un aumento de la fosfatasa alcalina sérica y/o de anticuerpos antimitocondriales (21). El diagnóstico se basa en los siguientes criterios: a) fosfatasa alcalina sérica elevada al menos dos veces el valor normal; b) presencia de AMA positivos; y c) biopsia hepática con lesiones ductales biliares floridas (no necesaria si existen datos clínicos/bioquímicos de colestasis y positividad de los AMA en pacientes de mediana edad y sexo femenino) (22).

Si los AMA son negativos estará indicada la realización de una CPRM o CPRE para descartar la existencia de una CEP (4).

En el caso de colangiografía normal y ANA/ASMA positivos se debe considerar la biopsia hepática ante la sospecha de colangitis autoinmune o CBP AMA-negativa. Si la colangiografía es patológica, el primer diagnóstico a considerar es el de CEP. La presentación clínica de este cuadro puede variar desde una elevación asintomática de la fosfatasa alcalina sérica, hasta una ictericia colestásica, habitualmente en un varón joven con antecedentes de EIIC. El diagnóstico se basa en los hallazgos de la colangiografía, donde se observan múltiples estenosis de los conductos biliares alternando con segmentos normales, o dilataciones aneurismáticas. La biopsia hepática

revela los cambios característicos de esta entidad, escasez de conductos biliares interlobulillares y fibrosis periductal en un tercio de los pacientes, por lo que es menos útil para el diagnóstico (22). Ante una colangiografía patológica, con cambios similares a la CEP, existen otras entidades menos frecuentes que deben ser descartadas clínicamente, como la colangitis esclerosante secundaria o la colangiopatía asociada a sida.

Si durante el estudio, tanto los autoanticuerpos como la colangiografía son negativos, los hallazgos de la biopsia hepática pueden orientarnos hacia una CEP de pequeño ducto o una ductopenia idiopática del adulto. El diagnóstico diferencial incluirá también otros trastornos como hepatitis virales, hepatotoxicidad por fármacos, colestasis intrahepática recurrente benigna o enfermedades sistémicas, como linfoma, sarcoidosis o amiloidosis. Existe una "escala diagnóstica de lesiones hepáticas inducidas por fármacos drogas" (23) de utilidad en el diagnóstico de las lesiones hepáticas de etiología tóxica.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA COLESTASIS

En el tratamiento de la colestasis crónica se debe valorar: a) el tratamiento de las complicaciones asociadas, que incluye la prevención y corrección del prurito, la enfermedad ósea metabólica, la malabsorción, el déficit de vitaminas liposolubles, la hipercolesterolemia y los xantomas; y b) el tratamiento específico de las enfermedades causales, incluyendo el trasplante hepático.

TRATAMIENTO DEL PRURITO

El desconocimiento de la patogenia del prurito ha obstaculizado el desarrollo de un tratamiento uniformemente efectivo. Aunque se ha propuesto que la acumulación cutánea de sales biliares puede ser la causa del prurito (24,25), su concentración no se correlaciona con la intensidad del prurito (26). También se ha sugerido que la concentración alta de sales biliares en el hígado provoca la rotura de la membrana celular y liberación de componentes pruritogénicos al torrente sanguíneo (27). Por otro lado, cada vez existe mayor evidencia del papel de los opioides endógenos en la patogenia del prurito de la colestasis (28). La serotonina también parece ser un mediador del prurito colestásico, probablemente modulando la acción opioide central (29).

El prurito leve puede responder al tratamiento con colestiramina de 4 a 16 gramos diarios v.o., esta resina de intercambio aniónico, secuestra las sales biliares intestinales e inespecíficamente sustancias pruritogénas que son eliminadas con las heces interrumpiendo su circulación enterohepática (24). Sus principales efectos secundarios son, estreñimiento, malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles e interferencia con la

absorción de digoxina, warfarina, propranolol, tiazidas y tiroxina; por lo que esta medicación debe ser administrada 1 hora antes o 4 horas después de la colestiramina.

La rifampicina es un enzimoinductor, aumenta la sulfoxidación de los ácidos biliares y por tanto su eliminación renal, 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. Dos estudios controlados han demostrado la mejoría del prurito de la colestasis con rifampicina a dosis de 300-600 mg/día en adultos (30,31) y un tercer estudio comparativo frente fenobarbital a dosis de 3 mg/kg de peso, que mostró mejoría significativa del prurito. Además, a diferencia del fenobarbital, la rifampicina mejoró la colestasis (32). Los efectos secundarios más frecuentes en tratamientos prolongados con rifampicina, ocurren en el 10% de los casos. Es el fármaco de elección en los pacientes que no responden a la colestiramina, si bien, es necesaria una monitorización de las pruebas de función hepática durante su uso.

El fenobarbital se ha utilizado a dosis única nocturna creciente hasta un máximo de 100 mg. Debido a su efecto sedante, no debe administrarse durante el día ni a pacientes con encefalopatía hepática. Los ensayos clínicos incluyen un número de pacientes pequeño y su eficacia es inferior a la rifampicina (32). Por lo que su uso no se puede recomendar en la actualidad.

El enzimoinductor flumecinol, a dosis de 600 mg/día durante tres semanas ha demostrado un ligero beneficio sobre el placebo en el tratamiento del prurito de la colestasis (33).

Los antagonistas opioides como la naloxona i.v. (0,2 µg/kg/minuto x 24 horas), el nalmefene oral (60-120 mg/día) y la naltrexona oral (50 mg/día) alivian el prurito de la colestasis (30-32). Estos resultados indican que la administración oral de nalmefene puede ser efectiva, si bien no existen ensayos clínicos controlados que confirmen esta posibilidad.

Aunque existen estudios no controlados con pequeño número de pacientes que indican la mejoría del prurito con fototerapia con luz ultravioleta (UV-B), plasmaférésis de gran volumen, el dispositivo MARS (*molecular absorption and recirculating system*) y andrógenos, como la metil-testosterona, la eficacia de estas modalidades terapéuticas es dudosa y no se recomiendan para el prurito que no responde a los fármacos convencionales.

Se han comunicado con un número muy reducido de casos, mejoría del prurito con ondansetrón, un antagonista serotoninérgico 5-HT3 (37,38). Recientemente, se ha demostrado un efecto superior en el alivio del prurito de la colestasis, aunque muy modesto frente a placebo (39).

El trasplante hepático está indicado en los casos de prurito incapacitante, que no responden a otras medidas, produce una rápida resolución del prurito y cura la enfermedad subyacente (17).

TRATAMIENTO DE LA MALABSORCIÓN

La colestasis intensa y prolongada puede originar malabsorción de grasas y de vitaminas liposolubles. Si aparece esteatorrea, se deben restringir las grasas de la dieta a 30 ó 40 g/día. En caso de desnutrición y pérdida de peso, se debe administrar suplementos con TCM, que no requieren sales biliares para su absorción.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPENIA Y DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Las consecuencias clínicas del déficit de vitaminas liposolubles se recogen en la tabla III. En el caso de la vitamina A, se recomienda la administración de 50.000 UI cada 15 días. Es conveniente monitorizar periódicamente sus niveles para prevenir la hipervitaminosis A, que provoca astenia, letargia, molestias abdominales, anorexia, descamación cutánea, alopecia, hipertensión intracranial y hepatotoxicidad. Se deben administrar a estos pacientes suplementos de calcio (1.500 mg al día) y vitamina D (266 µg de 25-hidroxi-colecalciferol cada una o dos semanas). Es necesaria una monitorización cuidadosa para comprobar la eficacia del tratamiento y para prevenir la sobredosificación de vitamina-D que produce hipercalcemia e hipercaliuria.

A diferencia de la población pediátrica, sólo una minoría de adultos con colestasis y niveles bajos de vitamina-E presentan síndrome neurológico de déficit de vitamina-E, que consiste en neuropatía periférica, degeneración cerebelosa, alteración en los movimientos oculares y retinopatía. Se recomienda administrar vitamina E: 100-200-400 UI/día ante la posibilidad de un beneficio aún no reconocido, sobre todo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de etiología incierta.

Un tiempo de protrombina prolongado debido a la malabsorción de vitamina K se corrige con vitamina K s.c. 10 mg/día, x 3 días. Después: suplementos crónicos vía oral. 5-10 mg/día o subcutáneos 10 mg/mes.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPENIA

Debe realizarse una densitometría cuando se diagnostica una enfermedad colestásica crónica y posteriormente cada dos años. Para preservar la densidad ósea se recomienda la realización de ejercicio regular, exposición moderada a la luz solar, ingerir alimentos ricos en calcio y evitar el tabaco. Si la osteoporosis es evidente, se aconseja tratamiento con bifosfonatos. La administración cíclica de etidronato (400 mg/d durante dos semanas) en períodos de tres meses durante dos años, evita la pérdida de masa ósea en estas pacientes (41), aunque un estudio reciente no ha encontrado mejoría (42). Recientemente, el alendronato, a diferencia del etidronato, produjo un aumento de la densidad mineral ósea en un tratamiento durante 2 años (43).

La osteoporosis severa es indicación de trasplante hepático, incluso en ausencia de fallo hepático. Aunque la osteoporosis puede aumentar durante los primeros 6 meses post-trasplante, mejora considerablemente después (40). El tratamiento hormonal sustitutivo por vía transdérmica también puede prevenir la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas con colestasis (44).

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

La hipercolesterolemia superior a 500 mg/dl, es frecuente en la CBP; sin embargo, la ateroesclerosis precoz es infrecuente. La dieta y la colestiramina son inefectivas para el tratamiento de la 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 desarrollan complicaciones como xantomas dolorosos, pero no debe recomendarse de forma rutinaria. La plasmaférésis puede ser necesaria en pacientes con colesterol sérico >1.000 mg/dl.

TRATAMIENTO DEL FALLO HEPATOCELULAR

Los pacientes con enfermedades colestásicas avanzadas, en estadio cirrótico, pueden desarrollar síntomas y signos de fallo hepático, como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática sangrado por varices esofágicas. El manejo es similar al empleado en otras etiologías de fallo hepático.

TRATAMIENTO DE LA ASTENIA

Algunos resultados preliminares sugieren que el tratamiento con ondansetrón (4 mg/8 h v.o.) disminuye la astenia en estos pacientes (45). El mecanismo podría estar relacionado con un efecto central en la neurotransmisión serotoninérgica.

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS DE LOS SÍNDROMES COLESTÁSICOS MÁS FRECUENTES

En el caso de la cirrosis biliar primaria (CBP) se han ensayado los esteroides, la azatioprina, la ciclosporina, el metotrexato, la D-penicilamina, la colchicina, el micofenolato y el bezafibrato, sin que el número de pacientes incluidos sea grande o el beneficio clínico observado sea con-

sistente. La eficacia del ácido ursodeoxicólico (AUDC) se ha estudiado a dosis de 8-15 mg/kg/día por períodos de 3 meses a 5 años en 16 ensayos clínicos controlados, con un total de 1.422 pacientes. El resultado se ha resumido recientemente en un meta-análisis y una revisión sistemática del grupo Cochrane hepatobiliar (46,47). No se encontró efecto beneficioso en la mortalidad, OR: 0,94; IC 95% (0,60-1,48), ni en el trasplante hepático, OR 0,83; IC 95% (0,52-1,32) ni sobre ambos, OR: 0,9; IC 95% (0,65-1,26). Tampoco se encontró beneficio sobre el prurito, la astenia, la albúmina sérica ni la protrombina. Sin embargo, se redujo la ascitis, la ictericia, la bilirrubina sérica y las transaminasas. El análisis del subgrupo con enfermedad más avanzada o que recibió tratamiento más prolongado, no varió los resultados. Están en marcha estudios con dosis mayores de AUDC. Dado que este fármaco se asocia con pocos efectos secundarios y posiblemente ejerza un efecto beneficioso sobre la histología y algunos parámetros clínico-analíticos, es el tratamiento actual más utilizado (48).

El trasplante hepático está indicado en los pacientes con CBP con bilirrubina >6 mg/dl, signos de hipertensión portal (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva) o que desarrollan hepatocarcinoma (40).

El tratamiento de la CEP incluye el tratamiento de las complicaciones locales, sépticas de origen biliar (mediante antibióticos ± tratamiento endoscópico) como de los cálculos biliares. Así como el tratamiento con AUDC (10-15 mg/kg/día) que mejora la bioquímica e histología de estos pacientes, aunque no está demostrado que obtengan beneficio clínico ni mejoría de la supervivencia (47). El trasplante hepático está indicado cuando aparecen episodios recurrentes de colangitis bacteriana, además de otras complicaciones como hiperbilirrubinemia persistente, complicaciones de la cirrosis y prurito refractario (40).

En la colangitis autoinmune, el AUDC produce mejoría bioquímica (aunque sin efecto en la supervivencia) (47). Algunos de estos pacientes con colangitis autoinmune, presentan solapamiento con la hepatitis autoinmune, y mejoran bioquímicamente con esteroides (solos o con azatioprina). No se han descrito marcadores que distingan los respondedores al AUDC o a la inmunosupresión, por lo que el tratamiento se basa en los hallazgos histológicos (49-53). En casos avanzados existe la opción del trasplante hepático.

En cuanto a la ductopenia idiopática del adulto, aunque el AUDC puede mejorar la bioquímica, no existen estudios suficientes para recomendarlo (54). En el resto de las colestasis hay que instaurar el tratamiento específico, como los inmunosupresores en la EICH y en el rechazo del trasplante hepático, la quimioterapia en la enfermedad de Hodgkin y la retirada del fármaco potencialmente hepatotóxico en las colestasis de origen farmacológico (55).