

Aproximación diagnóstica al paciente con colestasis

XAVIER HERRANZ Y ANTONIO GONZÁLEZ

Unidad de Hepatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

El término colestasis hace referencia a los cuadros clínicos determinados por la presencia de un obstáculo, mecánico o funcional, que impide la llegada de la bilis al duodeno.

La colestasis se clasifica básicamente en 2 grupos, intrahepática y extrahepática, dependiendo de si el obstáculo se encuentra en el interior o exterior del parénquima hepático, respectivamente. Las causas de colestasis intrahepática se enumeran en la tabla 1. Las de mayor frecuencia son las hepatitis virales, las enfermedades hepáticas producidas por el alcohol, la cirrosis biliar primaria, la toxicidad por fármacos u otros tóxicos y los cambios hormonales durante el embarazo (colestasis del embarazo)¹. Las causas de colestasis extrahepática aparecen en la tabla 2. Entre las más frecuentes encontramos la litiasis en el conducto biliar, la estenosis del conducto biliar, bien sea benigna o por un tumor maligno, el cáncer pancreático y las pancreatitis.

Puntos clave

- La ecografía abdominal es la exploración complementaria de mayor valor en el diagnóstico de un paciente con colestasis.
- En la colestasis los valores de fosfatasa alcalina y de gammaglutamiltransferasa suelen estar siempre elevados. Los valores de bilirrubina, sin embargo, pueden ser normales.
- La biopsia hepática es el método con mayor rendimiento diagnóstico en la colestasis intrahepática no obstructiva.
- En caso de obstrucción biliar por cálculos o tumor se realizará CPRE. Si no es posible, la colangiografía transparietohepática es una alternativa sobre todo en obstrucciones altas. Si estas técnicas fracasan se debe valorar la cirugía.
- La colangiorrresonancia y la tomografía computarizada-colangiografía son técnicas que permiten una buena definición anatómica de la vía biliar pero a diferencia de la CPRE no permiten realizar medidas terapéuticas.

Actitud diagnóstica

La historia clínica es fundamental en el paciente con colestasis. No se debe olvidar preguntar sobre el consumo de fármacos tanto de prescripción médica como productos de venta libre o parafarmacia. El consumo de alcohol, la presencia de estigmas de hepatopatía y el tiempo de instauración de la colestasis pueden orientar sobre su etiología. La colecistectomía previa no excluye la litiasis como causa de ictericia obstructiva². En general, la exploración física es de escasa ayuda en el diagnóstico diferencial. El hallazgo de xantomas o xantelasmas puede sugerir colestasis crónica. Asimismo, debe investigarse la presencia de signos que orienten hacia un proceso autoinmune. La presencia de fiebre y escalofríos obligan a la realización de procedimientos diagnósticos con mayor celeridad ante la posible necesidad de medidas terapéuticas.

Ante la sospecha clínica de colestasis, la primera actuación es la confirmación bioquímica del proceso. Los análisis generales con frecuencia ayudan a determinar el origen de la colestasis. En ocasiones, las hepatitis virales tienen un predominio claramente colestásico, aun con citolisis más o menos marcada.

La detección casual de elevación de las enzimas de colestasis, como la fosfatasa alcalina, la gammaglutamiltranspeptidasa y 5-nucleotidasa es, en ocasiones, el motivo de inicio de estudio en pacientes asintomáticos³. En pacientes con colestasis, los valores de fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa suelen estar elevados; sin embargo, los valores de bilirrubina pueden ser normales, situación denominada clásicamente colestasis disociada. La fosfatasa alcalina tiene varios orígenes (riñón, placenta, intestino, leucocitos, hígado y huesos) aunque las fuentes más importantes son el hígado, los huesos y el intestino. Así pues, en el tercer trimestre del embarazo o durante el crecimiento se pueden producir elevaciones fisiológicas de la fosfatasa alcalina. Se pueden determinar isoenzimas, que aportan información sobre el origen del aumento, si bien son de escaso valor clínico en la mayoría de los casos, siendo suficiente con la determinación de otras enzimas que confirmen la colestasis. La gammaglutamiltransferasa se halla en el riñón, páncreas, hígado, bazo y pulmón. Además, aumenta en la mayoría de las enfermedades hepáticas, por lo que es poco específica. Los aumentos más importantes aparecen en presencia de colestasis, infiltración neoplásica o cuando se produce inducción enzimática por fár-

macos o tóxicos como el alcohol. La 5-nucleotidasa es una enzima cuyo origen es fundamentalmente hepático, por lo que es específica de colestasis pero su determinación rutinaria en los laboratorios está poco extendida⁴.

Exploraciones de imagen

Para el tratamiento clínico del paciente clasificaremos los pacientes con colestasis en intrahepática o extrahepática, en función de la existencia de dilatación de la vía biliar en la ecografía.

Tabla 1. Causas de colestasis intrahepática.

Colestasis obstructiva

- Cirrosis biliar primaria
- Enfermedad del injerto contra el huésped
- Rechazo injerto hepático
- Sarcoidosis
- Colangitis esclerosante
- Granulomatosis
- Tumores intrahepáticos
 - Primitivos: colangiocarcinoma, hepatocarcinoma, otros
 - Metástasis
- Fibrosis quística
- Enfermedad de Caroli
- Enfermedad de Alagille
- Síndrome del aceite tóxico
- Colestasis benigna recurrente familiar

Colestasis no obstructiva

- Colestasis farmacológica
- Hepatitis viral
- Hepatitis alcohólica
- Sepsis
- Crisis hemolítica
- Colestasis benigna del embarazo
- Colestasis posquirúrgica
- Colestasis benigna recurrente idiopática
- Nutrición parenteral (sobre todo en niños)
- Amiloidosis
- Protoporfiria
- Enfermedad de Hodgkin
- Hipernefoma no metastático
- Congestión hepática (insuficiencia cardíaca)
- Déficit de alfa-1-antitripsina
- Hipertiroidismo
- Tóxicos
- Enfermedades congénitas
 - Síndrome de Aagenae
 - Síndrome de Byler
 - Síndrome de Zellweger

Ultrasonografía

En el estudio de un paciente con colestasis, la ecografía abdominal es el método inicial para valorar la dilatación de la vía biliar. Aunque es un método sencillo y asequible para distinguir entre colestasis intrahepática y extrahepática presenta ciertas limitaciones. El objetivo de la ecografía es demostrar si existe dilatación de la vía biliar y, si es posible, determinar su causa. La ecografía puede detectar la presencia de dilatación de la vía biliar en más del 95% de los casos, si bien el diagnóstico etiológico lo obtienen entre el 60 y el 80% de los casos, según la serie⁵. Sin embargo, en casos de obstrucción parcial o intermitente de la vía biliar puede no existir dilatación de la vía biliar. La ecografía también se ve limitada en obesos o en pacientes con interposición de gas intestinal⁶.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada es una técnica radiológica que permite un buen estudio hepático y biliar que tiene unos resultados similares a la ecografía en cuanto a la detección de la vía biliar dilatada pero la supera con creces en su diagnóstico etiológico (el 94 frente al 71%, respectivamente)⁷. Los equipos convencionales no permiten el estudio colangiográfico, por lo que la resonancia magnética tiene mayor utilidad, aunque en el futuro la aparición de los equipos multicorte junto a

Tabla 2. Causas de colestasis extrahepática

- Litiasis biliar
- Pancreatitis aguda o crónica
- Seudoquiste pancreático
- Neoplasia de páncreas
- Colangiocarcinoma
- Ampuloma
- Neoplasia vesícula biliar
- Tumores benignos de la vía biliar principal
- Estenosis biliar posquirúrgica
- Malformaciones congénitas
 - Atresia biliar
 - Quistes coledocianos
- Tapón mucoso de bilis
- Perforación espontánea de la vía biliar
- Parasitosis
 - Hidatidosis
 - Fascioliasis
 - Ascaridiasis
 - Hemobilia
- Úlcera duodenal
- Compresión extrínseca (adenopatías o tumor)
- Sida: colangitis fúngicas, virales, protozoarias

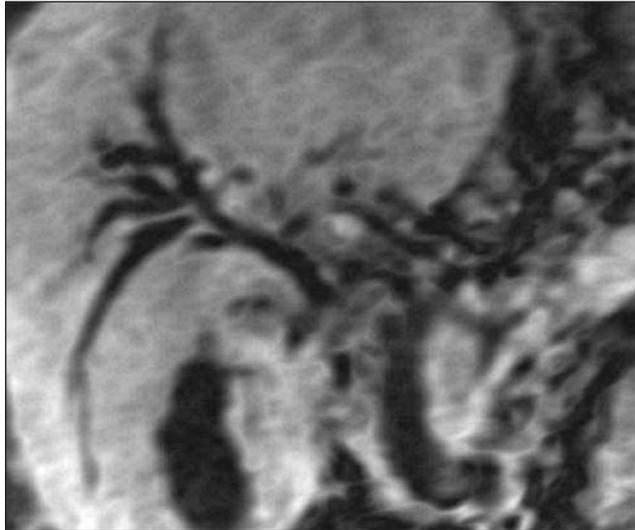


Figura 1. Colangiografía por resonancia magnética que muestra dilatación de la vía biliar por compresión extrínseca.

la utilización de contrastes colangiográficos proporcionarán una reconstrucción tridimensional⁸. La tomografía computarizada-colangiografía puede suponer una alternativa a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Las limitaciones de la tomografía-colangiografía son la alergia a contrastes yodados, la utilización de radiaciones ionizantes, la hepatopatía avanzada y valores de bilirrubina superiores a 2⁹.

Resonancia magnética

La colangiopancreatografía por resonancia magnética es una técnica alternativa a la CPRE diagnóstica¹⁰ dado su carácter no invasivo y exento de complicaciones¹¹, aunque no permite la realización de procedimientos terapéuticos (fig.1). Los contrastes paramagnéticos no provocan fenómenos alérgicos ni nefrotoxicidad. Los pacientes con claustrofobia o con prótesis ferromagnéticas no pueden ser estudiados mediante resonancia magnética. Tiene una sensibilidad diagnóstica del 95% y una especificidad del 98% en el diagnóstico de obstrucción.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La CPRE permite un estudio etiológico y la realización de procedimientos terapéuticos en pacientes con colestasis extrahepática obstructiva, tanto en casos de coledocolitiasis mediante la práctica de una esfinterotomía y extracción de los cálculos como en casos de estenosis benignas o de tumores malignos, mediante la colocación de prótesis biliares. Tiene un 95% de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de obstrucción¹².

Colangiografía transparietohepática

Es similar a la CPRE en cuanto al rendimiento diagnóstico, y está especialmente indicada en el drenaje de obstrucciones altas. Está contraindicada en presencia de ascitis masiva o de coagulopatía grave.

Colestasis intrahepática

Tras confirmar la ausencia de obstrucción de la vía biliar extrahepática mediante la ecografía abdominal u otra prueba de imagen se establece el diagnóstico sindrómico de colestasis intrahepática. Como puede observarse en la tabla 1, las causas son múltiples. Así, puede existir una obstrucción a la excreción celular de bilis, ya sea debida a fármacos, a endotoxina (como ocurre en la sepsis bacteriana) o a producción de estrógenos, como en la colestasis del embarazo¹³, sin traducción anatómica. En las hepatitis virales la obstrucción se halla en los conductillos biliares, mientras que enfermedades crónicas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, destruyen los conductos biliares. En ocasiones aparece un patrón bioquímico con enzimas de colestasis elevadas con bilirrubina normal. Este patrón se puede observar, entre otros, en la afectación hepática por linfoma, sarcoidosis, amiloidosis y enfermedades granulomatosas.

La determinación en laboratorio de indicadores de hepatitis virales, de estudios serológicos para otros agentes infecciosos y de marcadores de autoinmunidad, como los anticuerpos antinucleares, antimitocondriales o anticitoplasma de neutrófilo pueden ayudar a establecer el diagnóstico y así evitar la práctica de pruebas cruentas.

El procedimiento diagnóstico de elección en la colestasis intrahepática es la biopsia hepática percutánea por punción¹⁴. La biopsia hepática por vía transyugular puede ser de utilidad en los casos en que las alteraciones de la coagulación o el mal estado del paciente contraindiquen la punción percutánea. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la biopsia transyugular obtiene cilindros hepáticos de menor grosor, lo que puede dificultar el diagnóstico anatomopatológico.

Conclusión

La sospecha clínica de colestasis obliga a la práctica inmediata de una exploración de imagen, preferentemente una ecografía abdominal. Si existe obstrucción, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son de utilidad para establecer la causa, y las pruebas invasivas como la CPRE o la colangiografía transparietohepática quedan reservadas a los casos de duda diagnóstica o en los que sean necesarias actitudes terapéuticas. La biopsia hepática es el procedimiento de elección en la colestasis intrahepática.

Bibliografía



1. Lamert F, Marshall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis diagnosis and management. J Hepatol 2000;33: 1012-21.
2. Kamath PS. Clinical approach to the patient with abnormal liver results. Mayo Clin Proc 1996;71:1089-95.

- Sotil EU, Jensen DM. Serum enzymes associated with cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:41-54.
- Rosen HR, Keefe EB. Laboratory evaluation of the patient with symptoms of liver disease. En: Brandt LJ, editor. *Clinical practice of gastroenterology*. Vol 2. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998; p. 812-20.
- Laing FC, Jeffrey RB Jr, Wing VW. Biliary dilatation; defining the level and cause by real time US. *Radiology* 1986;160:69-72.
- Vilgrain V, Palazzo L. Cholelithiasis: role of US and endoscopic ultrasound. *Abdom Imaging* 2001;26:7-14.
- Pedrosa CS, Casanova R, Lezana AH, Fernández MC. Computed tomography in obstructive jaundice. *Radiology* 1981;139:635-45.
- Ludwig J, Ritman EL, La Russo NF, Sheedy PF, Zumpe G. Anatomy of the human biliary system studied by quantitative computer-aided three-dimensional imaging techniques. *Hepatology* 1998;27:893-9.
- Soto JA, Álvarez O, Múnera F, Vélez SM, Valencia J, Ramírez N. Diagnosing bile duct stones; comparison of unenhanced helical and oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *AJR* 2000;175:1127-34.
- Gautier G, Pilleul F, Crombe-Ternamian A, Gruner L, Ponchon T, Barth X, Valette PJ. Contribution of magnetic resonance cholangiopancreatography to the management of patients with suspected common duct stones. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:129-34.
- Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O, Henricksen M. Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals. *Endoscopy* 1999;31:125-30.
- Ponchon T, Pilleul F. Diagnostic ERCP. *Endoscopy* 2002;34:29-42.
- Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato S, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Invest* 2002;9:10-4.
- Crawford J, Li M. The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis* 2004;4:21-39.

Bibliografía recomendada

Matheus T, Muñoz S. Granulomatous liver disease and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:229-46.

Revisión actualizada sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de la granulomatosis que afecta al hígado.

Gautier G, Pilleul F, Crombe-Ternamian A, Gruner L, Ponchon T, Barth X, et al. Contribution of magnetic resonance cholangiopancreatography to the management of patients with suspected common duct stones. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:129-34.

Estudio prospectivo con 99 pacientes a los que se les realiza colangiografía por resonancia como primera exploración y se demuestra su utilidad como primera exploración de la vía biliar común.

Crawford J, Li M. The pathology of Cholestasis. *Semin Liver Dis* 2004;4:21-39.

Revisión sobre la fisiopatología y hallazgos anatomopatológicos en pacientes con colestasis.

Calvo MM, Bujanda L, Calderón A, et al. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:422-8.

Estudio con 116 pacientes que muestra la utilidad de la resonancia para el diagnóstico de los pacientes con riesgo medio de coledocolitiasis.