

Colangitis esclerosante primaria

A. Parés

Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica caracterizada por un proceso inflamatorio y fibrótico de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Tiene un curso progresivo hasta originar una cirrosis biliar y sus complicaciones. Frecuentemente se asocia con una colitis ulcerosa¹.

La enfermedad debe distinguirse de las formas secundarias a otros tipos de lesiones biliares, que incluyen la colangitis bacteriana crónica en pacientes con estenosis de las vías biliares o coledocolitiasis, las lesiones isquémicas de las vías biliares producidas por agentes como el formol o el alcohol en casos de tratamiento de quistes hidatídicos, la lesión de las vías biliares por fluoxuridina, la colangiopatía infecciosa asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la cirugía previa de las vías biliares, así como las lesiones congénitas y neoplásicas del tracto biliar.

La prevalencia de CEP es muy variable según los países². Es extremadamente prevalente en los países escandinavos, donde representa la primera causa de trasplante hepático. La enfermedad es mucho menos prevalente en los países del sur de Europa, como España o Italia, o en otras áreas geográficas como la India y Japón. En España se ha referido un aumento de la incidencia y la prevalencia durante un período de 4 años, en los que se ha pasado de una incidencia de 0,16 a una de 0,68 casos por millón de habitantes, y de una prevalencia de 0,78 casos a 2,24 casos por millón de habitantes³. Es probable que la prevalencia sea muy superior en la actualidad debido al mejor reconocimiento de la enfermedad, aunque posiblemente con niveles mucho menos elevados que los observados en otros países. Así, la incidencia referida en Noruega es del

orden de 13 casos por millón de habitantes con una prevalencia de 85 casos por millón⁴. En un reciente estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos se ha observado una incidencia y una prevalencia de 9 y 209 casos por millón de habitantes, respectivamente⁵. Es probable que el mejor reconocimiento de la enfermedad y la aparición de técnicas diagnósticas no invasivas, como la colangiorresonancia magnética, permitan conocer mejor su verdadera incidencia en países donde la enfermedad se diagnostica con menor frecuencia.

ETIOPATOGENIA

La causa de la enfermedad es desconocida. Sin embargo, se han detectado diferentes factores genéticos y adquiridos, tóxicos o infecciosos, que podrían desempeñar un papel patogénico⁶. La hipótesis de un agente tóxico o infeccioso se ha basado en la frecuente asociación de la enfermedad con una colitis ulcerosa⁷ y en la aparición de cuadros de colangitis en pacientes con infección crónica de la vía biliar por citomegalovirus. También se ha sugerido que algunos retrovirus podrían estar implicados en el inicio de la enfermedad⁸ y se ha especulado que la lesión biliar podría ser debida al paso de ácidos biliares tóxicos o a la presencia de bacterias de origen intestinal. En este sentido, se han descrito casos de bacteriemia portal en pacientes con colitis ulcerosa a los que se ha realizado una colectomía⁹ y se han obtenido cultivos bacterianos positivos en explantes hepáticos¹⁰. Vierling¹¹ ha propuesto que la enfermedad se iniciaría por una respuesta inmunogénica a productos de la pared bacteriana, que daría lugar a la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TN- α)¹¹. El aumento peribiliar de esta citocina atraería neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos, e iniciaría el proceso inflamatorio. Como consecuencia, se produciría una fibrosis concéntrica que daría lugar a una atrofia del endotelio biliar secundario a la isquemia. La pérdida paulatina de los conductos biliares produciría colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar. Esta hipótesis no explica, sin embargo, la presencia de enfermedad en pacientes con enfer-

Estudio financiado en parte mediante una beca del Instituto de Salud Carlos III (C03/02).

Correspondencia: Dr. A. Parés Darnaculleta.
Unidad de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: pares@ub.edu

Recibido el 10-12-2003; aceptado para su publicación el 11-12-2003.

medad de Crohn ni tampoco las alteraciones que se han observado en los conductos pancreáticos.

Una observación interesante y que requiere confirmación es que los fumadores tienen un menor riesgo de desarrollar la enfermedad, al igual que con la colitis ulcerosa. En un estudio realizado en 170 pacientes se observó una menor probabilidad de presentar colangitis esclerosante entre los fumadores, con independencia de la asociación con una colitis ulcerosa¹².

Diversos estudios sugieren que en la patogenia de la enfermedad intervienen factores genéticos e inmunológicos. Se ha demostrado una asociación con distintos antígenos de histocompatibilidad¹³⁻¹⁶. Sin embargo, la información publicada en los últimos años ha sido muy variable, lo cual ha contribuido a aumentar la confusión referente a la asociación de la colangitis esclerosante con los antígenos de histocompatibilidad. Además de los antígenos HLA, recientemente también se ha observado una estrecha asociación de la colangitis esclerosante con un alelo del TNF- α , en el sentido de que una sustitución de un aminoácido en la posición 308 del promotor del TNF- α confiere susceptibilidad a presentar la enfermedad, concretamente en los pacientes portadores del alelo DRB1*0301¹⁷. Por otra parte, algunos datos sugieren que el polimorfismo de una metaloproteinasas como la estromelina conferiría susceptibilidad a desarrollar una CEP y su progresión hacía una mayor hipertensión portal, lo cual se ha relacionado con el aspecto fibroso de la enfermedad¹⁸.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ALTERACIONES ANALÍTICAS

La enfermedad suele presentarse en varones (70%) alrededor de los 40 años que, además, tienen una colitis ulcerosa. Generalmente transcurren unos 4 años desde la primera alteración bioquímica hasta que se confirma el diagnóstico. Las principales manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas de la CEP en comparación con las observadas en la cirrosis biliar primaria se expresan en la tabla I.

Las manifestaciones clínicas son muy variables¹⁹⁻²². Algunos pacientes carecen de síntomas y son evaluados por un aumento de la fosfatasa alcalina, habitualmente en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal (formas asintomáticas)²¹. Otros pacientes tienen síntomas inespecíficos e intermitentes más o menos notorios de hepatopatía crónica. En estos casos puede haber signos de colestasis, en concreto prurito y astenia, y muy raramente ictericia como primera manifestación. En ocasiones, la enfermedad se diagnostica cuando ya hay una hipertensión portal, con ascitis o hemorragia digestiva por varices esofágicas.

Las determinaciones analíticas revelan un aumento de la fosfatasa alcalina, en general con valores que superan 3 veces a los normales. Una elevación de la fosfatasa alcalina en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal puede sugerir el diagnóstico de colangitis esclerosante, pero no es un requisito indispensable, ya que en un 8,5%

TABLA I. Características clínicas e inmunológicas de los pacientes con colangitis esclerosante primaria en comparación con las de los pacientes con cirrosis biliar primaria

	Colangitis esclerosante primaria	Cirrosis biliar primaria
Edad presentación (años)	25-35	45-55
Varones (%)	69	10
Prurito (%)	24	50
Ictericia (%)	27	15
Astenia (%)	22	65
Hepatomegalia (%)	21	45
Ascitis (%)	4	3
Hiperpigmentación (%)	9	24
Colangitis (%)	5	0
Colitis ulcerosa (%)	82	0-2
AAM (%)	0	95-100
AAN (%)	32-71	25-50
AAML (%)	16-50	10
ANCA (%)	26-85	13-20
Ig aumentada	IgG, IgM	IgM

AAM: anticuerpos antimitocondriales; AAN: anticuerpos antinucleares; AAML: anticuerpos antimúsculo liso; ANCA: anticuerpos antineutrófilos; Ig: inmunoglobulina.

de los pacientes la fosfatasa alcalina es normal en el momento del diagnóstico de la enfermedad hepática²³. También se observa un aumento moderado de las transaminasas. En el 60% de los casos, la bilirrubinemia es normal en el momento del diagnóstico, así como la albuminemia y la tasa de protrombina. Puede observarse un aumento de las inmunoglobulinas en el 61% de los casos, preferentemente de la IgG. La IgM está aumentada en menos ocasiones (20-45%). Los anticuerpos antimitocondriales son negativos y, desde el punto de vista inmunológico, el dato más característico es la detección de anticuerpos frente a los neutrófilos (pANCA) que se observa en el 26-85% de los casos. Estos anticuerpos que se hallan en la CEP son distintos de los anticuerpos antineutrófilos que se detectan en los pacientes con granulomatosis de Wegener y otras vasculitis²⁴. En la CEP, así como en la colitis ulcerosa, los ANCA se localizan en la periferia del núcleo de los neutrófilos y por ello se ha sugerido que deberían denominarse anticuerpos antinucleares de los neutrófilos. El antígeno frente al que se dirigen mide aproximadamente 50 kDa y podría corresponder a una proteína de la envoltura nuclear. El papel de los ANCA en la patogenia de la enfermedad es incierto.

Hay una forma exclusivamente intrahepática de la enfermedad que representa cerca del 5% de los casos y que se define como colangitis esclerosante de pequeños conductos^{25,26}. En estos pacientes sólo hay cambios histológicos de la enfermedad y la colangiografía retrógrada no muestra las lesiones típicas en las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la enfermedad clásica y con el transcurso de los años se puede desarrollar una colangitis de grandes vías. Se ha sugerido que esta forma representaría una enfermedad con personalidad propia, distinta de la colangitis esclerosante clásica. De hecho, la forma de pequeños conductos tiene un curso más benigno, los pacientes raras veces desarrollan un colangiocarcinoma y únicamente una mínima proporción progresa a colangitis de grandes conductos. Asimismo, se ha señalado que esta forma de

enfermedad tendría una probabilidad de supervivencia comparable a la de la población general y mejor que la de la forma clásica^{25,27,28}. Este curso, sin embargo, no es constante y algunos pacientes con CEP de pequeños conductos puede progresar a la forma clásica y requerir, por tanto, un trasplante hepático.

En los niños y adolescentes, la enfermedad suele presentarse con sintomatología inespecífica como astenia, anorexia y pérdida de peso²⁹. El prurito y la ictericia son menos frecuentes que en los adultos. Los rasgos clínicos más frecuentes, además del aumento de la fosfatasa alcalina, son la presencia de hepatomegalia o esplenomegalia. En la bioquímica se observan cambios mixtos de inflamación y colestasis, y en muchas ocasiones remeda una hepatitis autoinmune, por lo cual el diagnóstico sólo puede establecerse mediante colangiografía³⁰.

DIAGNÓSTICO

El método más preciso para el diagnóstico es la colangiografía retrógrada endoscópica, o bien la colangiografía transparietohepática cuando la anterior no es demostrativa. La colangiorresonancia magnética nuclear, que ha aparecido más recientemente, es una técnica que se debe tener en cuenta y es probable que en un futuro pueda reemplazar a las técnicas invasivas^{31,32} (fig. 1). Los hallazgos radiológicos son característicos, con estenosis difusas y zonas con dilataciones saculares que adoptan un aspecto arrosariado de los conductos biliares intra y extrahepáticos. Se ha descrito afección del cístico y de la vesícula biliar en el 15% de los casos³³. También se ha referido la afección de los conductos pancreáticos. En un estudio comparativo de colangiorresonancia frente a colangiografía endoscópica se ha observado que el método no invasivo permite detectar mejor las estenosis de los conductos biliares periféricos que la colangiografía retrógrada³⁴, aunque este aspecto requiere confirmación.

La biopsia hepática es una prueba adicional para el diagnóstico que apoya los hallazgos colangiográficos y tiene especial interés cuando la enfermedad afecta a los conductos biliares de pequeño calibre. La lesión histológica es una colangitis fibrosa obliterante, definida por una intensa fibrosis concéntrica alrededor de los conductos biliares, que conduce a la obstrucción progresiva y a la sustitución de los conductos biliares por tejido conjuntivo. Esta lesión sólo se observa en el 30% de los casos. Normalmente, la biopsia hepática muestra cambios inespecíficos de enfermedad biliar como colestasis, ausencia de conductos biliares en los espacios porta, proliferación periportal de conductos biliares, necrosis parcelar periférica e infiltración inflamatoria de los espacios porta por neutrófilos y linfocitos. Estos hallazgos pueden indicar otros diagnósticos, como cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica o incluso una obstrucción biliar extrahepática.

Las lesiones histológicas de la colangitis esclerosante han sido clasificadas, según Ludwig et al, en 4 estadios³⁵. El estadio I se caracteriza por un aumento del tejido conectivo con agrandamiento de los espacios porta. En el estadio

Fig. 1. Colangiorresonancia magnética nuclear de un paciente con colangitis esclerosante primaria. Se observan dilataciones saculares en las vías biliares intrahepáticas.

II, el tejido conectivo aumenta en la zona periportal y hay cambios inflamatorios mínimos. En el estadio III hay formación de septos fibrosos en el parénquima hepático. Por último, en el estadio IV aparece una cirrosis hepática de origen biliar.

La biopsia hepática puede ayudar a realizar el diagnóstico aunque se ha insinuado que no es estrictamente necesaria, ya que en la mayoría de los casos el diagnóstico de CEP se establece mediante colangiografía endoscópica o colangiorresonancia. En un reciente estudio que analiza este aspecto se concluye que la biopsia hepática raramente proporciona información complementaria que condicione el tratamiento de los pacientes con CEP, y se aconseja que no se realice de forma sistemática debido a los riesgos que comporta al ser un procedimiento invasivo³⁶. En este estudio, el 99% de los pacientes tenía una biopsia hepática que mostraba cambios compatibles con CEP y sólo en un caso se detectó un síndrome de superposición con una hepatitis autoinmune. La biopsia hepática está, por tanto, especialmente indicada ante la sospecha de un síndrome de superposición con una hepatitis autoinmune, cuando los pacientes presentan manifestaciones de las 2 enfermedades. En este sentido, se ha descrito una mayor incidencia de casos de pacientes con hepatitis autoinmune que evolucionan hacia una colangitis esclerosante. No hay rasgos específicos que permitan identificar esta evolución, por lo que parece recomendable efectuar una CEP en los pacientes con hepatitis autoinmune que tienen una escasa o nula respuesta al tratamiento inmunodepresor o que desarrollan una notable colestasis³⁷.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

La supervivencia media de los pacientes oscila entre 10 y 15 años desde el diagnóstico de la enfermedad¹⁷⁻²³. Las formas asintomáticas tienen un mejor pronóstico, aunque

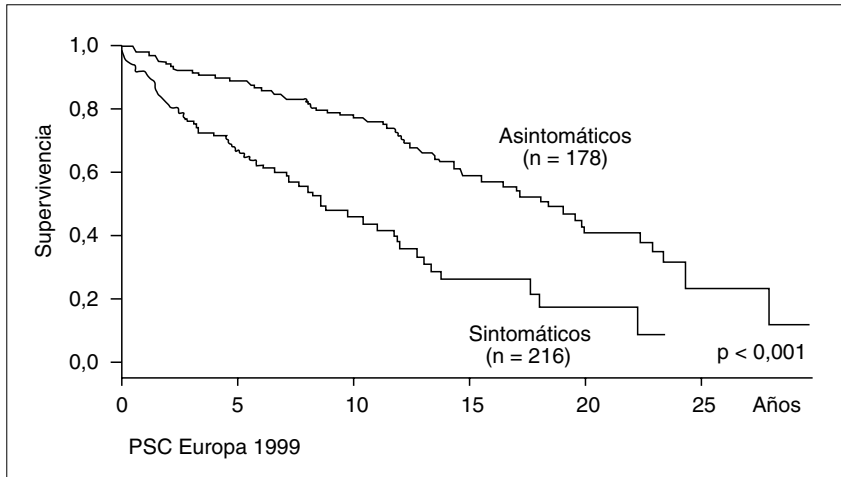


Fig. 2. Probabilidad de supervivencia en los pacientes con colangitis esclerosante primaria según la forma de presentación en el momento del diagnóstico.

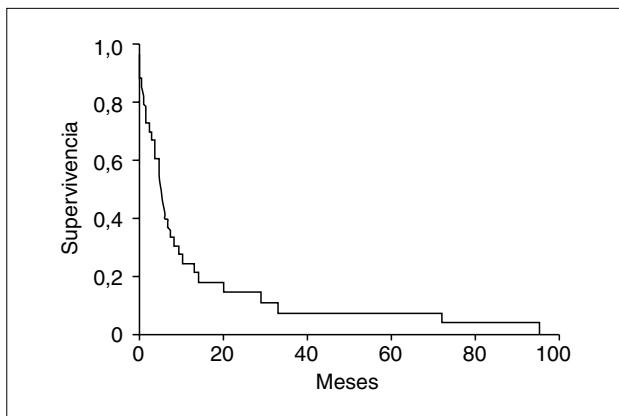


Fig. 3. Probabilidad de supervivencia en los pacientes con colangitis esclerosante primaria y colangiocarcinoma (tomada de Boberg et al⁴²).

la supervivencia es inferior a la de la población general. La enfermedad asintomática tiene, no obstante, un curso progresivo y aparecen síntomas de colestasis crónica tales como prurito, molestias abdominales e ictericia, y manifestaciones de hipertensión portal como esplenomegalia, ascitis y varices esofágicas. En los pacientes sintomáticos, la supervivencia media oscila entre los 7 y 9 años. De hecho, en el estudio sobre su pronóstico en el que se ha incluido a un mayor número de pacientes se ha observado una supervivencia media de 18 años en los pacientes asintomáticos y de 8,5 años en los sintomáticos²³ (fig. 2). La edad, los valores de bilirrubina, la albúmina, las transaminasas, la hemorragia varicial, el estadio histológico avanzado y la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal se han asociado a un mal pronóstico¹⁷⁻²³. Con estas variables se han construido distintos modelos pronósticos, pero lo más significativo es que la edad y la bilirrubina forman parte de todos ellos. Recientemente se ha demostrado que el modelo de Cox de tiempo variable es superior al modelo de tiempo fijo para predecir el pronóstico de la enfermedad a corto plazo. Este modelo incluye el logaritmo neperiano de la bilirrubina, la albuminemia y la edad en el momento del diagnóstico²³. La escala de Child-Pugh también parece tener interés para

establecer el pronóstico en la colangitis esclerosante³⁸. Asimismo, la gradación de las lesiones colangiográficas puede ser útil para establecer el pronóstico de la enfermedad asociado con la edad³⁹. La concomitancia con una colitis ulcerosa no condiciona el pronóstico, ya que el curso de la enfermedad hepática es independiente del de la enfermedad inflamatoria intestinal acompañante.

En la forma infantil de CEP, los factores relacionados con mal pronóstico son un bajo recuento plaquetario, la esplenomegalia y la mayor edad. Por el contrario, la asociación con un síndrome de solapamiento con hepatitis autoinmune o el tipo de tratamiento médico no se han relacionado con menor supervivencia en estas formas, por lo que se ha sugerido que aunque el tratamiento farmacológico mejora los síntomas y las pruebas bioquímicas, tiene menor influencia en el curso y el pronóstico a largo plazo⁴⁰.

COLANGIOCARCINOMA Y OTRAS NEOPLASIAS

Entre el 8 y el 18% de los pacientes con colangitis esclerosante desarrollan un colangiocarcinoma, neoplasia que está relacionada con el consumo de tabaco, la coexistencia de enfermedad inflamatoria intestinal, la displasia o el cáncer de colon y la displasia del endotelio biliar^{41,42}. El colangiocarcinoma tiene muy mal pronóstico, con una supervivencia media inferior al año⁴² (fig. 3). En una elevada proporción de casos, la neoplasia se diagnostica durante el primer año posterior al diagnóstico de la CEP. En una tercera parte de estos casos, el tumor puede pasar inadvertido a pesar de utilizar técnicas finas y se diagnostica en el transcurso de una laparotomía o del trasplante hepático. La duración de la enfermedad inflamatoria intestinal es un factor asociado a la presencia de colangiocarcinoma⁴².

Los pacientes con CEP también pueden desarrollar un hepatocarcinoma y son más propensos a presentar carcinoma pancreático y de la vesícula biliar⁴³. En un estudio realizado en Suecia se ha calculado una incidencia de 1,5% anual para el desarrollo de un carcinoma hepatobiliar⁴¹. Asimismo, se ha descrito una mayor susceptibilidad a desarrollar carcinoma colorrectal en los pacientes con CEP

que tienen una colitis ulcerosa, por lo que se requiere un cribado más cuidadoso en ellos y una mayor frecuencia de colonoscopias⁴⁴.

Uno de los problemas del colangiocarcinoma es la dificultad para establecer el diagnóstico, ya que las técnicas de imagen, tanto la ecografía como la tomografía computarizada, tienen una escasa sensibilidad. La técnica más sensible es la colangiografía, aunque sólo detecta el tumor en el 80% de los casos cuando se asocia a otras técnicas de imagen⁴⁵. Recientemente se ha propuesto que la tomografía por emisión de positrones puede ser un buen procedimiento para el diagnóstico de colangiocarcinoma. De hecho, el análisis retrospectivo mostró hallazgos positivos con esta técnica en 3 de 6 pacientes con otras pruebas de imagen negativas⁴⁶.

La combinación de los marcadores tumorales CEA y CA19.9 se ha propuesto como otro procedimiento para el diagnóstico de colangiocarcinoma, con una precisión del 86%⁴⁷. El procedimiento es, sin embargo, poco sensible para detectar tumores pequeños⁴⁸ y en algunos pacientes sin colangiocarcinoma se puede observar un aumento transitorio de estos marcadores. La citología obtenida tras el cepillado de los conductos biliares es otro procedimiento que aumenta la sensibilidad diagnóstica, y se recomienda en los casos con elevada sospecha⁴⁹. El análisis inmunohistoquímico de las mutaciones p53 y K-ras tiene escaso o nulo valor para el diagnóstico de malignidad⁵⁰.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático de la enfermedad es idéntico al de las demás enfermedades colestásicas y consiste en el tratamiento de las complicaciones derivadas de la propia colestasis, básicamente del prurito, la osteopenia y deficiente absorción intestinal⁵¹. No hay datos recientes que modifiquen los conocimientos actuales sobre el tratamiento de estas complicaciones en la CEP. Sin embargo, se han comunicado efectos favorables del alendronato para el tratamiento de la osteopenia de la cirrosis biliar primaria⁵² y de la diálisis con albúmina como tratamiento extremo del prurito refractario en las colestasis crónicas⁵³. El tratamiento específico consiste en administrar ácido ursodesoxicólico (AUDC), aunque a la dosis habitual de 13-15 mg/kg de peso es ineficaz para aumentar la supervivencia e impedir la progresión histológica de la enfermedad⁵⁴. Hay resultados favorables con dosis de 20 mg/kg de peso, tal como se ha demostrado en un estudio del grupo de Oxford⁵⁵ y en otro de la Clínica Mayo⁵⁶. Con estas dosis, el tratamiento tiene efectos favorables y mejora las alteraciones analíticas, pero, sobre todo, retrasa la progresión de la fibrosis y mejora las anomalías colangiográficas. También se ha referido una tendencia a mejorar el proceso inflamatorio⁵⁵. Estas altas dosis de AUDC se toleran bien y no se han descrito efectos secundarios, por lo cual se han propuesto dosis incluso más elevadas, de 25-30 mg/kg/día, que probablemente sean más eficaces, aunque todavía no hay datos sobre la supervivencia⁵¹. Además, la administración de AUDC disminuye de forma significativa el riesgo de desarrollar displasia o carcinoma

colorrectal en los pacientes con colitis ulcerosa y CEP⁵⁷. Muy recientemente se ha postulado que el tratamiento combinado de AUDC con metronidazol (600-800 mg/día) durante 3 años se asocia a una disminución significativa del índice pronóstico de la Clínica Mayo e histológica, si se compara con la administración única de AUDC⁵⁸. Estos resultados podrían representar un cambio notable en el tratamiento de la CEP.

No se dispone de datos consistentes sobre la utilidad de distintos fármacos inmunomoduladores o agentes antifibróticos pero, en general, los resultados son decepcionantes. Se ha utilizado la azatioprina asociada a prednisona, pero esta última acelera la aparición de osteoporosis y no tiene claros efectos favorables sobre la enfermedad⁵⁹. También se ha utilizado la colchicina sin claros efectos en un estudio doble ciego en el que se incluyó a 85 pacientes^{60,61}. Tampoco se observaron resultados favorables con la d-penicilamina⁶². En otros estudios con un menor número de pacientes se ha evaluado el efecto de la ciclosporina⁶³ y del tacrolimus⁶⁴, pero los datos son poco claros, posiblemente por la escasa duración del tratamiento. Hace años se postuló que el metotrexato podría ser útil⁶⁵, pero en un estudio controlado doble ciego no se observaron efectos favorables en comparación con el placebo⁶⁶. También se ha ensayado la pentoxifilina en un estudio piloto en el que se incluyó a 20 pacientes, en el cual se constató la ausencia de efectos favorables, tanto en la clínica como en la bioquímica hepática⁶⁷. Debido a que la nicotina tiene ciertos efectos beneficiosos en la colitis ulcerosa, se ha probado su potencial eficacia en la colangitis esclerosante. Los resultados de un estudio piloto han sido negativos⁶⁸.

Los pacientes con estenosis biliar única pueden ser tratados con dilatación o con la colocación de una prótesis en el interior de la vía biliar. Puede realizarse mediante endoscopia, pero la utilización de la vía percutánea transhepática puede reducir la incidencia de episodios de colangitis ascendente⁶⁹. En este sentido, en varios estudios se ha demostrado la eficacia de este procedimiento (4 estudios). En un estudio no controlado, la dilatación endoscópica seguida de tratamiento con AUDC parece prolongar la supervivencia cuando se compara con la supervivencia esperada en un grupo de pacientes no tratados⁷⁰. A pesar de estos resultados, se aconseja reducir en lo posible la manipulación endoscópica o quirúrgica de la vía biliar, ya que estos procedimientos incrementan el riesgo de colangitis ascendente y pueden complicar un futuro trasplante hepático.

También se aconseja la administración de antibióticos como profilaxis de los episodios de colangitis bacteriana recurrente. Se puede utilizar un solo antibiótico de forma cíclica, como ciprofloxacino, trimetoprima/sulfametoxazol, norfloxacino o ampicilina, durante períodos de 3-4 semanas. Hay una impresión generalizada de que esta actuación es útil, pero no se dispone de estudios controlados que lo corroboren.

La presencia de un colangiocarcinoma, su mal pronóstico a corto plazo y la posibilidad de recidiva en el hígado trasplantado son aspectos que empobrecen la actuación

terapéutica en estos pacientes. En la actualidad se están proponiendo medidas muy agresivas desde el punto de vista quirúrgico y también se ha planteado el tratamiento mediante fulguración fotodinámica endoscópica como un primer paso antes de que el paciente pueda ser considerado candidato para el trasplante hepático⁷¹.

En relación con el trasplante hepático, el problema reside en definir el momento de realizarlo, si bien la mayoría de los grupos están de acuerdo en que las variables que indican el momento del trasplante son los valores de bilirrubinemia > 6 mg/dl durante más de 6 meses, las manifestaciones secundarias de la hipertensión portal, como hemorragia varicial, ascitis y encefalopatía hepática, los episodios recurrentes de colangitis bacteriana y el prurito refractario al tratamiento médico convencional en ausencia de una estrechez dominante susceptible de ser corregida mediante un abordaje radiológico, endoscópico o mixto⁷². La supervivencia que se puede esperar después del trasplante es del 80-90% en el primer año y del 60-80% a los 5 años^{73,74}. En la actualidad está bien documentada la recurrencia de la enfermedad primaria en el hígado trasplantado, con una incidencia que va desde el 5 al 20% a partir del primer año del trasplante. La viabilidad del hígado trasplantado y la supervivencia del paciente no están, sin embargo, afectadas negativamente por esta recurrencia⁷⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:325-32.
- Schrumpf E, Boberg KM. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best Prac Clin Res Gastroenterol* 2001;15:553-62.
- Escorsell A, Parés A, Rodés J, Solís-Herruzo JA, Miras M, De la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. *J Hepatol* 1994;21:787-91.
- Boberg KM, Aadland C, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99-103.
- Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;126:1364-9.
- Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924-33.
- Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Sem Liv Dis* 1991;11:31-9.
- Mason AL, Xu L, Guo L, Garry RF. Detection of retroviral antibodies in primary biliary cirrhosis and other idiopathic biliary disorders. *Lancet* 1998;351:1620-4.
- Brooke BN, Dykes PW, Walker FC. A study of liver disorder in ulcerative colitis. *Postgrad Med J* 1961;37:245-51.
- Olsson R, Björnsson E, Backman L, Friman S, Hockerstedt K, Kaijser B, et al. Bile duct bacterial isolates in PSC: a study of explanted livers. *J Hepatol* 1998;28:426-32.
- Vierling J. Aetiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. En: Manns P, Chapman RW, Stiehl A, Wiesner R, editors. *Primary sclerosing cholangitis*. London: Kluwer Academic Publishers, 1998; p. 37-45.
- Mitchell SA, Thyssen M, Orchard TR, Jewell DP, Fleming KA, Chapman RW. Cigarette smoking, appendectomy, and tonsillectomy as risk factors for the development of primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Gut* 2002;51:567-73.
- Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, Patel G, Kininon N, Sherlock S. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* 1983;24:38-41.
- Prochazka EJ, Terasaki PI, Park MS, Goldstein LI, Busuttil RW. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-DRw52a. *N Engl J Med* 1990;322:1842-4.
- Zetterquist H, Broome U, Einarsson K, Olerup O. HLA class II genes in primary sclerosing cholangitis and chronic inflammatory bowel disease: no HLA-DRw52a association in Swedish patients with sclerosing cholangitis. *Gut* 1992;33:942-6.
- Spurkland A, Saarinen S, Boberg KM, Mitchell S, Broome U, Caballería L, et al. HLA class II haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients from five European populations. *Tissue Antigens* 1999;53:459-69.
- Mitchell SA, Grove J, Spurkland A, Boberg KM, Fleming KA, Day CP, et al. Association of the TNF α -308 but not the interleukin-10-627 promoter polymorphism with genetic susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2001;49:288-94.
- Satsangi J, Chapman RW, Haldar N, et al. A functional polymorphism of the stromelysin gene (MMP-3) influences susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:124-30.
- Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, Karani J, Portmann B, Westaby D, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991;100:1710-7.
- Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, MacCarty RL, Hunter EB, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989;10:430-6.
- Porayto MK, Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, MacCarty RL, Steiner BL, et al. Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. *Gastroenterology* 1990;98:1594-602.
- Broome U, Olsson R, Loof L, Hultcrantz R, Danielsson A, Bodemar G, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-5.
- Boberg KM, Rocca G, Egeland T, Bergquist A, Broome U, Caballería L, et al. Time-dependent cox regression model is superior in prediction of prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2002;35:6512-657.
- Terjung B, Spoengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. Atypical p-ANCA in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000;119:310-22.
- Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct sclerosing cholangitis: a long-term follow-up. *Hepatology* 2002;35:1494-500.
- Broome U, Glaumann H, Lindstöm E, Loof L, Almer S, Prytz H, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (SPC). *J Hepatol* 2002;36:586-9.
- Björnsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002;51:731-5.
- Chapman RW. Small duct primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:692-4.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:681-90.
- Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, StLouis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415-22.
- Ernst O, Asselah T, Talbodec N, Sergeant G. MR cholangiopancreatography: a promising new tool for diagnosing primary sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1115-6.
- Ito K, Mitchell DG, Outwater EK, Blasbalg R. Primary sclerosing cholangitis: MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1527-33.
- Jeffrey GP, Reed WD, Carrello D, Shilkin KB. Histological and immunohistochemical study of the gallbladder lesion in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1991;32:424-9.
- Vitellas KM, El-Dieb A, Vaswani KK, Bennett WF, Tzalonikou M, Mabee C, et al. MR cholangiopancreatography in

- patients with primary sclerosing cholangitis: interobserver variability and comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:399-407.
35. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, Elbeback LR, Wiesner RH, McCall JT. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981;1:632-40.
 36. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1155-8.
 37. Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: a sequential syndrome. *Hepatology* 2002;36:1393-9.
 38. Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1997;25:1049-53.
 39. Ponsioen CY, Vrouwenraets SM, Prawirodirdjo W, Rajaram R, Rauws EA, Mulder CJ, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a dutch population. *Gut* 2002;51:562-6.
 40. Feldstein AE, Perrault J, El Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-7.
 41. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-7.
 42. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, Parés A, Rosina F, Broome U, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1205-11.
 43. Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, Petrovic LM, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1138-42.
 44. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
 45. Campbell WL, Ferris JV, Holbert BL, Thaete FL, Baron RL. Biliary tract carcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: evaluation with CT, cholangiography, US, and MR imaging. *Radiology* 1998;207:41-50.
 46. Keiding S, Hansen S, Rasmussen H, Gee A, Kruse A, Roelsgaard K, et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998;28:700-6.
 47. Ramage J, Donaghy A, Farrant J, Iorns R, Williams R. Serum tumour markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-9.
 48. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Loof L, Ryden BO, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999;30:669-73.
 49. Rabinovitz M, Zajko A, Hassanein T, Shetty B, Bron KM, Schade RR, et al. Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of bile duct carcinoma: a study in 65 patients with bile duct strictures. *Hepatology* 1990;12:747-52.
 50. Boberg K, Schrupf E, Bergquist A, Broome U, Pares A, Remotti H, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: K-ras mutations and Tp53 dysfunction are implicated in the neoplastic development. *J Hepatol* 2000;32:374-80.
 51. Lee YM, Kaplan MM. Management of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:528-34.
 52. Guañabens N, Parés A, Ros I, Álvarez L, Pons F, Caballería L, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268-74.
 53. Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, Caballería A, Mas A, Torras A, et al. Molecular adsorbent recirculating system: a new procedure for relieving intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36(Suppl 1):155.
 54. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.
 55. Mitchell SA, Bansi D, Hunt N, Christie J, Fleming K, Chapman R. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900-7.
 56. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, LaRusso N, Lindor KD. High dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1164-9.
 57. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
 58. Farkkila M, Karkkainen P, Karvonen A, Nuutinen H, Nurmi H, Pikkariainen P. Combination of ursodeoxycholic acid (UDCA) and metronidazole (MTZ) in PSC: reduction of inflammation in liver correlates with the decrease in the new Mayo Risk Score. *Gastroenterology* 2003;124:A707.
 59. Wagner A. Azathioprine treatment in primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 1971;2:663-4.
 60. Olsson R, Broome U, Danielsson A, Hagerstrand I, Jarnerot G, Loof L, et al. Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:1199-203.
 61. Lindor KD, Wiesner RH, Colwell LJ, Steiner B, Beaver S, LaRusso NF. The combination of prednisone and colchicine in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:57-61.
 62. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL, Beaver SJ, Zinsmeister AR. Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1988;95:1036-42.
 63. Wiesner R, Steiner B, LaRusso N. A controlled clinical trial evaluating cyclosporine in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1991;14:A63.
 64. Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodríguez-Rilo H, Irish W, McMichael J, et al. Tacrolimus (FK 506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:455-9.
 65. Knox TA, Kaplan MM. Treatment of primary sclerosing cholangitis with oral methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1991;86:546-52.
 66. Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994;106:494-9.
 67. Bharucha AE, Jorgensen R, Lichtman SN, LaRusso NF, Lindor KD. A pilot study of pentoxifylline for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2338-42.
 68. Angulo P, Bharucha AE, Jorgensen RA, DeSotel CK, Sandborn WJ, Larusso NF, et al. Oral nicotine in treatment of primary sclerosing cholangitis: a pilot study. *Dig Dis Sci* 1999;44:602-7.
 69. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36:151-6.
 70. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilatation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997;26:560-6.
 71. Berr F, Wiedmann M, Tannappel A, Halm U, Kohlhaw KR, Schmidt F, et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology* 2000;31:291-8.
 72. Harrison J, McMaster P. The role of orthotopic liver transplantation in the management of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1994;20:14-9.
 73. Broome U, Eriksson LS. Assessment for liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1994;20:654-9.
 74. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:1121-7.
 75. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:575-81.