

Artículo de revisión

Colangitis esclerosante primaria
Primary sclerosing cholangitis

Amilkar José Almanza-Hurtado¹, Tomás Rodríguez-Yáñez², María Cristina Martínez-Ávila³,
Jesús Daniel Rodríguez-Blanco⁴, Pedro Luis Imbeth-Acosta⁵

Resumen

La colangitis esclerosante primaria (CEP) se define por la inflamación, fibrosis y estenosis de los conductos biliares intra o extrahepáticos que no pueden ser explicadas por otras causas. La prevalencia de CEP está estimada entre 0 a 16,2 por 100.000 habitantes, mientras que la incidencia está entre 0 y 1,3 casos por cada 100.000 personas por año. Las causas siguen siendo difíciles de dilucidar y en muchos casos se establece como de origen idiopático. Sin embargo, se han propuesto factores genéticos, ambientales e isquémicos asociados, además de un componente autoinmune. Existe además una fuerte asociación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y la CEP. Los síntomas suelen ser inespecíficos, 50% de los pacientes son asintomáticos, presentando únicamente alteración en el perfil hepático de patrón colestásico, con predominio de elevación de la fosfatasa alcalina. La ictericia es un signo de mal pronóstico que con frecuencia se asocia a colangiocarcinoma. La confirmación diagnóstica se hace por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) e imágenes por resonancia magnética. Aún no existe un tratamiento establecido, y en la mayoría de los casos coexiste con otras patologías. El tratamiento es multimodal con fármacos, terapia endoscópica y trasplante hepático.

Palabras clave: colangitis esclerosante, pancreatocolangiografía por resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, ácido ursodesoxicólico.

Abstract

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is defined by inflammation, fibrosis, and stenosis of the intra or extrahepatic bile ducts that cannot be explained by other causes. The prevalence of PSC is estimated between 0 to 16.2 per 100,000 inhabitants, while the incidence is between 0 and 1.3 cases per 100,000 persons-year. The causes remain elusive and, in many cases, it is established as idiopathic

¹ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Universidad de Cartagena. Clínica Gestión Salud IPS. Cartagena, Colombia.

² Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Universidad de Cartagena. Clínica Gestión Salud IPS. Cartagena, Colombia.

³ Médica, Especialista en Epidemiología Clínica. Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia. Email: cristina.martinezavila@gmail.com

⁴ Médico General, Unidad de Gastroenterología y Clínicas Endoscópicas. Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia.

⁵ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Gastroenterología. Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Hepatology 2021;2:325-340. <https://doi.org/10.52784/27112330.138>.

Recibido el 16 de febrero de 2021; aceptado el 24 de mayo de 2021. Editora Médica Colombiana S.A., 2021®.



in origin. However, genetic, environmental and ischemic factors have been proposed in addition to an autoimmune component. There is also a strong association between inflammatory bowel disease and PSC. Symptoms are usually nonspecific, 50% of the patients are asymptomatic, presenting only an alteration in the liver profile with a cholestatic pattern, and predominance of elevated alkaline phosphatase. Jaundice is a poor prognostic sign and is frequently associated with cholangiocarcinoma. Diagnostic confirmation is made by endoscopic retrograde cholangiopancreatography and magnetic resonance imaging. There is still no established treatment, and in most cases, the disease coexists with other pathologies. Treatment is multimodal with drugs, endoscopic therapy and liver transplantation.

Keywords: primary sclerosing cholangitis, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ursodeoxycholic acid.

Introducción

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una condición rara, idiopática, definida por la presencia de inflamación, fibrosis y estenosis de los conductos de la vía biliar intra o extrahepáticos, que genera colestasis crónica y no puede atribuirse a otras causas [1-6]. La CEP fue descrita por primera vez en el año 1924 por Delbet, y desde entonces su etiología continúa siendo desconocida [4,6]; sin embargo, se ha encontrado que existe una fuerte asociación entre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y CEP [5,7,8]. Los pacientes con CEP tienen un mayor riesgo de patologías neoplásicas malignas como colangiocarcinoma (CCA), carcinoma hepatocelular (CHC) y cáncer de vesícula biliar, así como cáncer de colon en aquellos con EII concurrente [5,8-12].

Los síntomas suelen ser inespecíficos, dados por dolor abdominal, ictericia, prurito y fatiga, por lo que se deben descartar otro tipo de patologías de la vía biliar de tipo benigno, infeccioso, congénitas e incluso neoplásicas. Existe evidencia de predisposición genética y mecanismos inmunes como componentes involucrados en la enfermedad; no obstante, es un diagnóstico de exclusión que

solo se puede dar cuando ya han sido descartadas otras causas como tóxicos, infecciones o EII [6].

La confirmación diagnóstica se basa en un conjunto de alteraciones imagenológicas características en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). Esta patología crónica finalmente progresa a cirrosis descompensada, hipertensión portal e insuficiencia hepática terminal [12,13]. A la fecha, la CEP no tiene cura, pero hay documentación de manejo farmacológico aprobado. El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz reconocido para evitar la progresión de la enfermedad; sin embargo, se informa una tasa de recurrencia postrasplante del 20% [13].

Epidemiología

La prevalencia de CEP está estimada entre 0 a 16,2 por 100.000 habitantes, mientras que la incidencia está entre 0 y 1,3 casos por cada 100.000 personas por año [4,14]. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 2:1, generalmente jóvenes, con una edad de inicio entre 25 y 45 años, y con una media de edad de diagnóstico de 40 años [4,9,15].

Asimismo, los pacientes masculinos con CEP tienen una mortalidad 4 veces mayor en comparación con pacientes con otras patologías del mismo sexo y edad [16,17].

Se ha encontrado una fuerte asociación con la EII. Aproximadamente, el 90% de los pacientes con CEP tienen EII [4,5]; el 87% tiene colitis ulcerativa y el 13% enfermedad de Crohn, lo cual representa un factor de riesgo para desarrollar CCA, cáncer colorrectal y displasia colónica [18,19].

Patogénesis

La causa sigue siendo difícil de determinar, clasificándose como una enfermedad idiopática, sin embargo, se han propuesto factores genéticos, ambientales e isquémicos asociados, además de un componente autoinmune [6,14,15,20-23]. La asociación genotípica más reconocida está dada por el haplotipo característico del antígeno leucocitario humano (HLA) y el complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II [8,9,24,25]. Incluso está descrito que el riesgo relativo de CEP entre hermanos con la enfermedad, puede ser desde 9 a 39 veces mayor, en comparación con el riesgo en la población general [8,22,26].

La CEP también se ha asociado con genes de la cadena de interleucina 2, sugiriendo que la inmunidad adaptativa y las células T reguladoras juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Con relación a las células B, aún no está claro su papel, pero se observan niveles elevados de IgG4 en una colangitis esclerosante secundaria que responde a corticoesteroides [26,27].

Se ha descrito otra teoría conocida como el "intestino permeable", basada en un modelo animal de sobrecrecimiento bacteriano y su vínculo con la colitis ulcerativa. Implica la traslocación bacteriana al árbol biliar a través de agentes infecciosos que

modifican la integridad intestinal, afectando el sistema inmune [8,9,28]. Se cree además que su patogenia apunta a la autoinmunidad con una elevada producción de anticuerpos de tipo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos antimúsculo liso (SMA), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticuerpos antinucleares (ANA); y una asociación fuerte con mutaciones del gen que codifica para el receptor transmembrana de fibrosis quística [28,29].

Datos recientes muestran que los colangiocitos pueden expresar citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 y 8 (IL-6, IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), por lo que, ante cambios en el ambiente o desregulación de los colangiocitos, es posible el reclutamiento de células inmunes y desarrollo o progresión en personas genéticamente predispuestas para la CEP [6]. Asimismo, se ha sugerido un proceso en los colangiocitos llamado fenotipo secretor asociado a la senescencia, con destrucción de vías biliares, el cual acelera la transformación neoplásica; no obstante, hasta el momento no está claro y se están llevando a cabo nuevas investigaciones para confirmar estos hallazgos [1]. Sin duda la explicación más clara es la predisposición genética e inmunológica de cada individuo, que conduce al fenotipo característico [30].

Manifestaciones clínicas

Aproximadamente el 50% de los pacientes son asintomáticos, presentando únicamente alteración en el perfil hepático de predominio colestásico, siendo diagnosticados de forma incidental tras la realización de pruebas por otras razones [2,4,8,9].

En los pacientes sintomáticos, el inicio de los síntomas es insidioso. Una gran variedad de signos y síntomas pueden presentarse [15]. El síntoma más comúnmente referido es la fatiga, seguido del prurito, el cual indica obstrucción del árbol biliar [5].

Adicionalmente, algunos pacientes pueden presentar fiebre, dolor e ictericia como resultado de la colangitis [31]. El prurito puede ser extremadamente incapacitante y provocar excoりaciones graves y una disminución de la calidad de vida. El dolor abdominal, presente en aproximadamente el 20% de los pacientes con CEP, se localiza en el cuadrante superior derecho y se acompaña en el 50% de los pacientes de hepatomegalia y esplenomegalia [4,31-33].

Existen síntomas que indican enfermedad hepática avanzada, como la ictericia en el 65%, hiperpigmentación en el 25% y xantomas en el 4%. Además, deben considerarse los síntomas gastrointestinales y el sangrado gastrointestinal bajo, pues la gran mayoría de estos pacientes, casi el 90%, cursan con EII concomitante [9,15]. Síntomas como pérdida de peso, distensión abdominal, ascitis, confusión mental, encefalopatía y dolor crónico en cuadrante superior izquierdo son raros [31].

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de síndrome colestásico como la colangitis esclerosante secundaria, producida por diversas causas, incluida la colangitis esclerosante asociada con IgG4, colangitis piógena recurrente, colangitis isquémica, colangitis asociada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y colangitis eosinofílica [23]. Otros diagnósticos diferenciales incluyen la coledocolitiasis, los abscesos hepáticos piógenos, la fibrosis quística, la hepatitis autoinmune con compromiso canalicular y el colangiocarcinoma, entre otros [14,15]. En la **tabla 1** se observa una comparación entre CEP, colangitis esclerosante asociada con IgG4 y colangitis piógena recurrente.

Teniendo en cuenta que generalmente los pacientes son asintomáticos, es necesario realizar estudios complementarios para

establecer el diagnóstico de CEP [5]. En las pruebas de función hepática se evidencia un patrón colestásico con predominio de elevación de la fosfatasa alcalina (FA), aunque la GGT también puede estar aumentada [9,14,15]. Los niveles de bilirrubina y albúmina suelen ser normales al momento del diagnóstico y pueden elevarse a medida que progresa la enfermedad, en tanto que las transaminasas pueden estar elevadas hasta 3 a 5 veces por encima del valor superior normal [4,15,31]. La hipergammaglobulinemia no es un hallazgo común, pero puede encontrarse elevada en el 30% a 50% de los pacientes [15,34]. La IgG4 puede estar aumentada hasta en el 10% de los pacientes, siendo un rasgo más característico de la colangitis esclerosante asociada con IgG4, que presenta niveles más altos (>135 mg/dL), y que por lo general responde bien a la terapia con corticoides [8,9,35,36].

Los autoanticuerpos, aunque no son específicos, pueden estar presentes hasta en el 97% de los pacientes con CEP [9]. Se pueden encontrar SMA, ANA, ANCA, aCL en el 50% de los pacientes [37,38]. Su utilidad radica en los diagnósticos diferenciales como cirrosis biliar primaria, principalmente los ANA, o superposición con otras entidades como la hepatitis autoinmune [38].

Las pruebas de imágenes del tracto biliar son el pilar en el diagnóstico, bien sea mediante CPRM, CPRE o colangiografía transhepática percutánea (PTC) [4,15] (**figura 1**). La CPRM es el método de elección ante la sospecha de CEP, por su naturaleza no invasiva y por no conllevar riesgo de complicaciones potencialmente graves como pancreatitis y colangitis bacteriana [4,5,15,33]. Los hallazgos típicos incluyen demostración de áreas características múltiples y focales de estenosis, y dilatación de los conductos biliares intrahepáticos en un 25%, y/o extrahepáticos en



Tabla 1. Comparación de colangitis esclerosante primaria, colangitis esclerosante asociada con IgG4 y colangitis piógena recurrente. Tomado y adaptado [23].

Variables	Colangitis esclerosante primaria	Colangitis esclerosante IgG4	Colangitis piógena recurrente
Distribución geográfica	Norte de Europa y Estados Unidos	Global	Oriente de Asia
Edad	4ª a 5ª década de la vida	7ª década de la vida (edad media: 63 años)	6ª a 7ª década de la vida
Género	M:F (2-3:1)	M:F (8:1)	Igual
Síntomas clínicos	Variable	Ictericia obstructiva	Dolor epigástrico, fiebre, ictericia
Nivel sérico IgG4	Normal (90%)	Elevado	Normal
Enfermedad asociada	Enfermedad inflamatoria intestinal	Pancreatitis autoinmune o enfermedad asociada con IgG4	Infección parasitaria, incluida clonorchiasis
Hallazgos microscópicos	Fibrosis periductal "tipo piel de cebolla" alrededor de los conductos biliares medianos y grandes	Infiltración linfoplasmocítica con abundantes células plasmáticas positivas para IgG4. Fibrosis	Cálculos de bilirrubina y engrosamiento fibroso de conductos grandes dilatados
Hallazgos radiológicos	Apariencia típica en forma de "rosario" que involucra a ambos conductos biliares intra y extrahepáticos. Contorno diverticular. Aspecto de árbol podado en etapa crónica	Engrosamiento prominente de la pared del conducto biliar con lumen visible. Estenosis de los conductos biliares intrapancreáticos. Hallazgos de pancreatitis autoinmune u otra enfermedad sistémica asociada con IgG4	Cálculos del conducto biliar. Dilatación de los conductos biliares centrales. Pérdida súbita de la visualización del conducto biliar periférico
Respuesta a corticoides	No	Sí	No

un 5%, o ambos que es lo más frecuente hasta en el 70% de los casos, los cuales alternan con conductos normales y pueden producir una apariencia de "rosario" [15,33]. A medida que avanza la fibrosis y empeoran las estenosis, los conductos se obliteran y se visualizan pobremente en la CPRM, mostrando una apariencia de "árbol podado" [29]. La salida diverticular de las vías biliares es otro hallazgo característico que ocurre hasta en el 27% de los pacientes con CEP [28]. Casi la mi-

tad de los pacientes con CEP tiene algún grado de irregularidad mural que provoca una apariencia nodular de los conductos biliares. Los cálculos de las vías biliares se detectan en el 25% de los pacientes [15].

La obstrucción puede desarrollarse desde los conductos biliares microscópicos a los conductos biliares extrahepáticos [31]. Las estenosis dominantes son comunes en la presentación inicial de CEP (45%) y con frecuencia se desarrollan a medida que



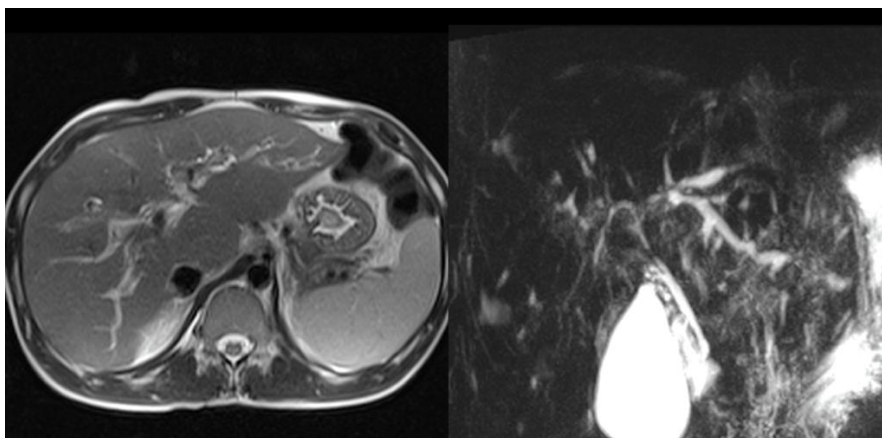


Figura 1. CPRM. Estenosis irregulares multifocales de los ductos intrahepáticos y en menor grado del colédoco. En la imagen axial T2 se observan cambios de redistribución lobar y desconexión de algunos radicales izquierdos sin masas.

la enfermedad evoluciona (51%) [39]. La CPRE, al ser un estudio invasivo, debe utilizarse en casos que se requiera toma de biopsia, citología en cepillo y cuando se requiera intervención terapéutica [3,15,20,40]. La CPRE permite evaluar la estenosis de los conductos biliares, por lo que está reservada para pacientes con estenosis significativa, que está definida por un conducto biliar común que mide <1,5 mm, o <1,0 mm en los conductos hepáticos [41].

Por su parte, la PTC está reservada para pacientes que no pueden someterse a CPRM, por presencia de dispositivos metálicos implantados, ni a CPRE, o si fue fallida [9]. El ultrasonido y la tomografía axial computarizada (TAC) se utilizan generalmente en pacientes que presenten elevación persistente en el perfil colestásico para excluir obstrucción biliar, hipertensión portal y/o patología neoplásica para estadificación [3,12]. La biopsia hepática no es necesaria para establecer el diagnóstico de CEP, por lo que rara vez se utiliza [4,31-33]. El

rasgo histológico característico está dado por una fibrosis concéntrica periductal descrita como "anillos de cebolla", pero rara vez se encuentra [14,32,33]. Esta prueba solo debe utilizarse en pacientes con estudios normales en los que se sospeche CEP de pequeños conductos o en el síndrome de sobreposición con hepatitis autoinmune, que ocurre en el 10% al 15% de los casos con CEP [5,9,27,42].

En la **figura 2** se muestra el enfoque del diagnóstico diferencial de la colangitis esclerosante según el entorno clínico, los hallazgos de laboratorio y las características típicas de las imágenes.

Tratamiento

Aún no existe un tratamiento curativo para la CEP y en la mayoría de las ocasiones coexisten otros procesos patológicos, lo cual dificulta su manejo [4,5]. A continuación, se abordará el tratamiento desde el punto de vista farmacológico, endoscópico y de trasplante hepático.

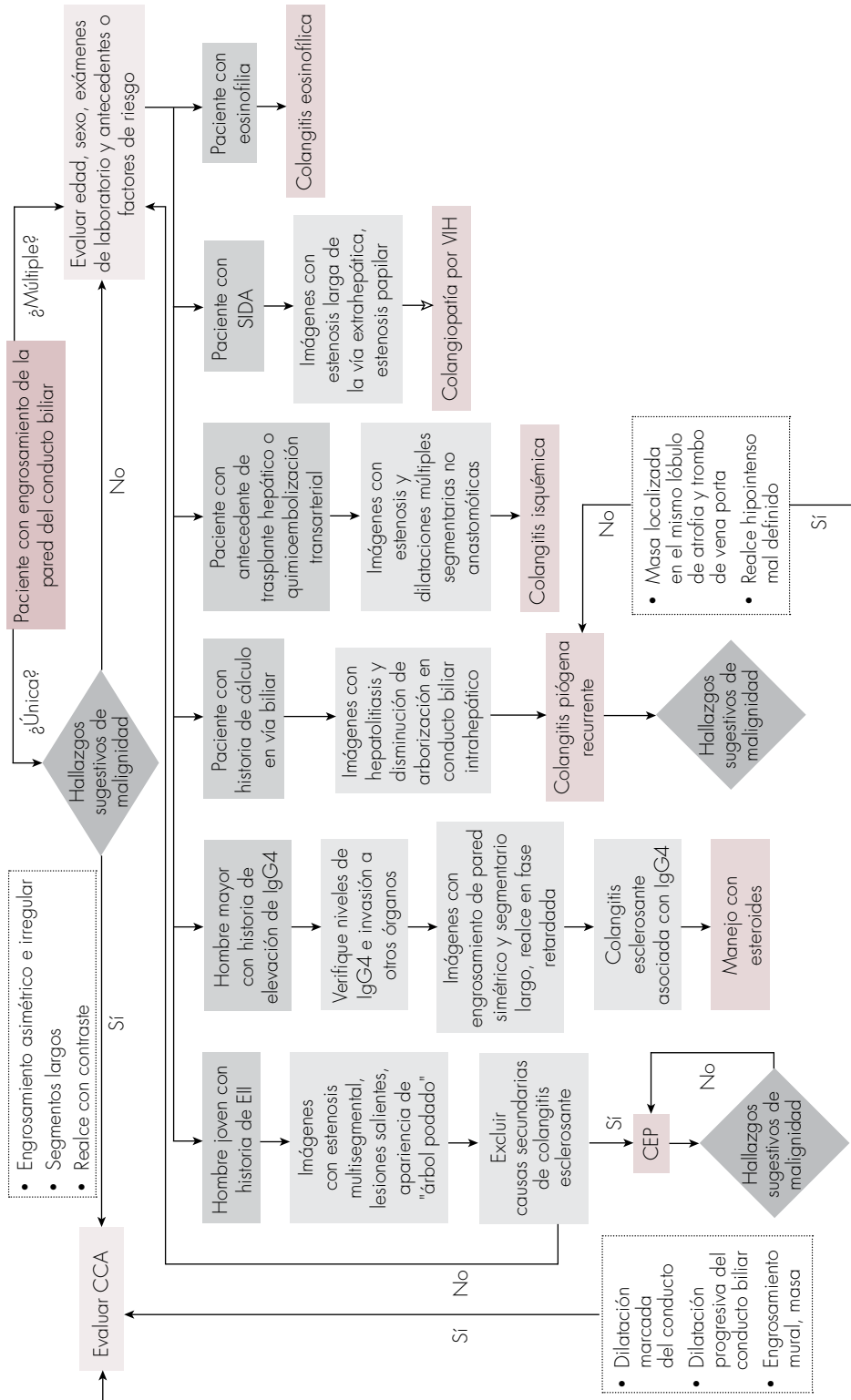


Figura 2. Abordaje sistémico de la colangitis esclerosante. Tomado y adaptado [23].

Manejo farmacológico

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es el pilar del tratamiento. Su función es disolver el colesterol y la grasa en los intestinos; además, cuenta con factores inmunomoduladores. Aún no hay consenso sobre la dosis, que puede ser entre 17 y 23 mg/kg/día [9,15,43,44]. A dosis bajas se ha demostrado mejoría bioquímica, normalización de los niveles de FA, pero existe evidencia insuficiente de mejoría clínica [43]. Dosis altas >28 mg/kg/día de este medicamento pueden ser más efectivas, pero se han asociado con mayores tasas de mortalidad, mayor necesidad de un trasplante hepático y con otros efectos adversos importantes, como el aumento en la aparición de neoplasia de colon, entre otros [5,9,15,45-47].

Se recomienda usar dosis de AUDC de alrededor 15 mg/kg/día por 6 meses, y realizar control de pruebas bioquímicas en búsqueda de normalización de las pruebas de función hepática y estado clínico, para definir respuesta [9,15,48,49]. Otras medidas como control sintomático a nivel clínico, control del prurito e ictericia son también usadas como respuesta al AUDC. Si el paciente no mejora, se sugiere discontinuar el tratamiento y realizar otras medidas terapéuticas. Sin embargo, faltan datos de ensayos clínicos que justifiquen su uso en forma sistemática [48,49].

Se han probado otros tratamientos como terapia inmunosupresora, prednisolona, budesonida, colchicina, penicilamina, azatioprina, tacrolimus, metotrexato, mico-fenolato de mofetilo y anticuerpos contra TNF, pero sin ningún beneficio demostrado hasta ahora [15,47]. Asimismo, antibióticos y probióticos han sido utilizados en aras de equilibrar la microbiota y disminuir el número de bacterias en el hígado, o como profilaxis de los episodios de colangitis bacteriana recurrente, con pocos be-

neficios en los metaanálisis [6,15,31]. Se necesitan más estudios para establecer la función de la antibioticoterapia en la CEP.

En cuanto al manejo sintomático del prurito se pueden usar resinas de intercambio aniónico, como la colestiramina a dosis de 4 a 16 g/día o antihistamínicos [50]. Si existe intolerancia a la colestiramina o persistencia sintomática, la segunda línea de tratamiento es la rifampicina, cuyos principales efectos adversos son la hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y anemia. La dosis recomendada es de 150 a 600 mg/día [51]. Los antagonistas opioides, como la naloxona, se recomiendan como terapia de tercera línea [52].

Hasta el 15% de los pacientes presentan osteopenia u osteoporosis [9], sin embargo, no hay estudios específicos sobre el riesgo de fracturas y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con CEP [53]. Se siguen los esquemas habituales que incluyen recomendaciones generales, evitar consumo de alcohol y cigarrillo, aumento de la actividad física y de la ingesta de alimentos ricos en calcio [1,53]. Se indica vitamina D 1.000 UI/día, calcio 1,5 g/día y bifosfonatos, así como seguimiento con densitometría ósea cada 2 años [53,54].

En caso de haber documentación de hipovitaminosis sintomática, está indicada la suplencia de acuerdo a las manifestaciones clínicas [1]. El déficit de vitamina A se manifiesta con alteraciones visuales; se recomienda suplemento vía oral con 50.000 UI/día. Los pacientes con ataxia, oftalmoplejía, miopatía o retinopatía segmentaria por déficit de vitamina E deben recibir alfa tocoferol a dosis de 800 a 1.200 mg/día. En los pacientes que presenten osteodistrofia, hematomas o sangrados espontáneos por deficiencia de vitamina K, se indica 5 mg/día, y de ser un sangrado abundante y profuso, requerirán manejo intravenoso [1,53,54].

Terapia endoscópica

El tratamiento endoscópico a través de la CPRE permite descomprimir los segmentos biliares obstruidos por la enfermedad estenosante [9]. Está recomendado su uso para la disminución de los síntomas de colestasis, prurito, colangitis, y mejora la estenosis medible radiológicamente [54,55]. Su principal indicación es en la estenosis dominante, ya que esta puede ser en muchos casos la presentación inicial de la CEP [9,41,56]. También en casos de colangitis recurrente con colonización bacteriana biliar, bacteriobilia, donde el tratamiento antibiótico suele ser insuficiente, y el estudio endoscópico se emplea rutinariamente [57]; no obstante, el riesgo potencial de colangitis secundario al procedimiento reduce el beneficio potencial del tratamiento endoscópico [51]. La bacteriobilia se asocia a un tiempo más corto para trasplante hepático [50].

La técnica endoscópica más utilizada es la dilatación de vía biliar con balón, más colocación de *stent* [15,58,59]. Para disminuir el riesgo de infecciones con esta técnica, se recomienda antibioticoterapia durante 3 a 5 días posteriores al procedimiento, pero aún no hay estudios que digan cuál antibiótico utilizar [50]. Es fundamental evaluar la presencia de várices esofágicas, principalmente en pacientes con plaquetas menores a $150.000/\mu\text{L}$, ya que en estos pacientes pueden presentarse previas al desarrollo de la cirrosis. Muchos pacientes requerirán tratamiento percutáneo [9,14].

Trasplante hepático

Por el carácter progresivo de la enfermedad, más de la mitad de los pacientes requerirán trasplante hepático al ser este el tratamiento más efectivo para pacientes con CEP [5,14,47]. Los pacientes con cirrosis descompensada por CEP, con una puntuación en la escala de la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) que

exceda 14, deben ser derivados para un trasplante de hígado, así como pacientes con colangitis refractaria o recurrente, prurito intratable, y CCA hiliar o periférico de menos de 3 cm, sin evidencia de metástasis [9,51]. Otra herramienta que se puede utilizar para los pacientes con CEP, es el score de riesgo de la Clínica Mayo, el cual fue diseñado para predecir la supervivencia a corto plazo, 4 años, más no para predecir la necesidad de trasplante [60,61]. Esta calculadora permite que los médicos discutan personalmente los resultados con los pacientes, con el fin de aclarar los pronósticos y definir recomendaciones de tratamiento [62].

De acuerdo a la literatura, el trasplante ortotópico de hígado tiene tasas de supervivencia a 5 años hasta de 85% en pacientes con CEP [15]. El tratamiento inmunosupresor después del trasplante consiste en esteroides a largo plazo, un inhibidor de la calcineurina y un tercer agente (azatioprina o micofenolato) [8].

En la **figura 3** se describen las opciones terapéuticas para la CEP.

Complicaciones y seguimiento

El seguimiento de la CEP, que se encuentra resumido en la **figura 4**, consiste en la evaluación clínica y el control de la bioquímica hepática (FA, GGT, transaminasas) cada 3 a 4 meses [15]. Los niveles séricos de FA $<1,5$ veces el límite superior de la normalidad, se han asociado con una mejor supervivencia en pacientes con CEP, mientras que pacientes con niveles de FA $\geq 2,4$ veces el límite superior de la normalidad, tienen más probabilidad de morir o requerir un trasplante de hígado [5,8,9]. Las mediciones del antígeno de carbohidratos (CA19-9), carcinoembrionario (CEA) y la alfa fetoproteína (AFP) pueden ayudar en el diagnóstico del CCA y CHC [11,14,26]. En pacientes con sospecha clínica se de-

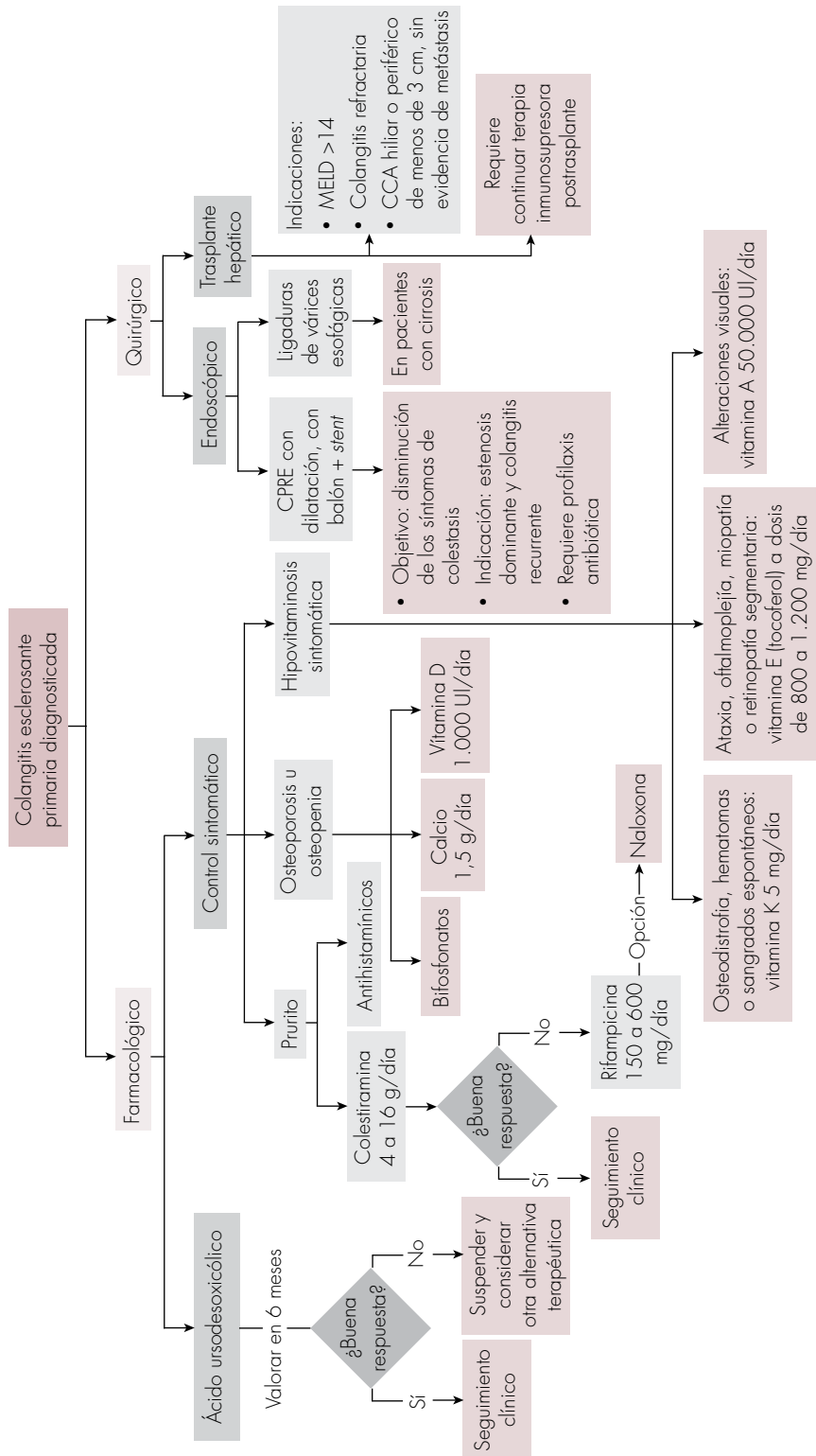


Figura 3. Opciones terapéuticas para la colangitis esclerosante primaria (CEP).

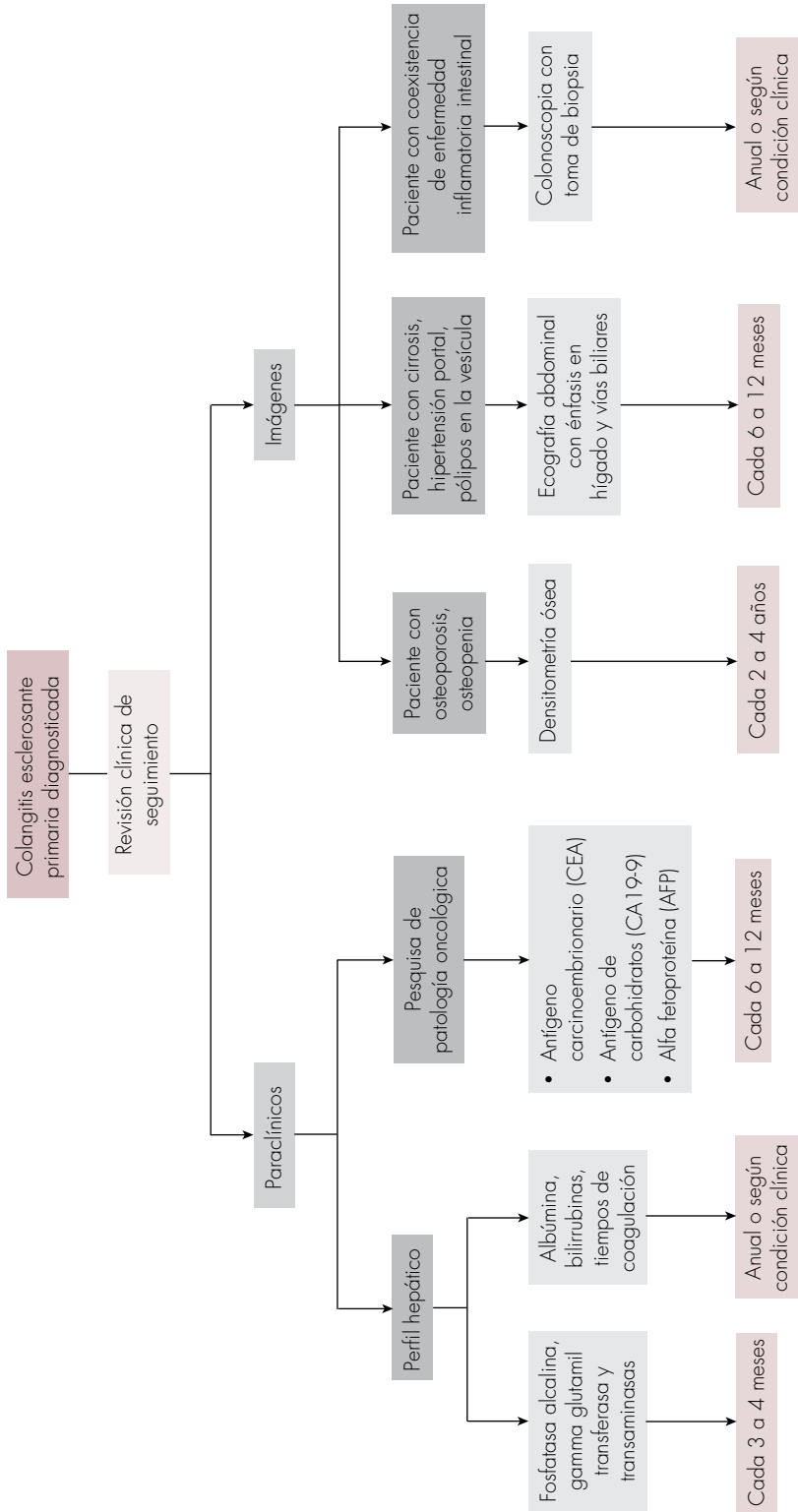


Figura 4. Seguimiento de la colangiitis esclerosante primaria (CEP).

ben medir estos niveles cada 6 o 12 meses. Sin embargo, su baja sensibilidad y especificidad no permiten una detección efectiva, por lo que se debe apoyar con estudios imagenológicos [5,31].

Dentro de las complicaciones de la CEP se encuentran la colangitis, hepatolitis, tumores gastrointestinales como la displasia colangiocelular y CCA, CHC, pólipos, cáncer de vesícula biliar y de colon, deficiencia de vitaminas liposolubles (vitamina A, D, E, K), alteraciones óseas (osteopenia y osteoporosis), coagulopatías, ascitis, cirrosis e hipertensión portal, por lo que es de vital importancia la realización de seguimiento imagenológico (ecografía o CPRM) y colonoscopia anual con toma de biopsia, como parte del tratamiento a largo plazo de la CEP [5,9,50,51,56-59].

Los pacientes en quienes se encuentren pólipos en la vesícula biliar, se deben evaluar con ecografía cada 6 o 12 meses y, en general, se recomienda la colecistectomía si los pólipos son mayores de 8 mm [15].

Las complicaciones después del trasplante de hígado incluyen CEP recurrente, encontrada en el 9% al 20% de los pacientes a los 5 años, rechazo del injerto agudo en los primeros 30 días, que se maneja con corticoesteroides, trombosis de la arteria hepática, fuga de bilis, estenosis anastomótica, lesiones asociadas a incompatibilidad ABO, infección del tracto biliar, coledocistitis y brotes de EII [9,63]. La enfermedad puede recurrir en el 20% a 25% de los pacientes trasplantados, y el 50% de los casos requieren un nuevo trasplante [5,9,14,31,34].

Conclusiones

Aunque la CEP fue descubierta hace casi un siglo, sigue siendo un reto, pues es un área gris poco conocida desde su pato-

genia y métodos diagnósticos, e incluso a la fecha no existe un tratamiento curativo. Presenta una supervivencia de aproximadamente 12 años desde la valoración diagnóstica, la cual varía según el curso clínico y sintomático de cada paciente. Múltiples complicaciones potencialmente mortales, como neoplasias malignas hepáticas y extrahepáticas, se han descrito en esta enfermedad, y es por esto que los tratamientos actuales se centran en mitigarlas, considerándose de manera temprana el trasplante hepático en pacientes seleccionados adecuadamente. Varios estudios han comenzado a mostrar el impacto de los factores ambientales, autoinmunes e isquémicos, y la importancia de apuntar a vías específicas en el tratamiento de la CEP. Se necesitan métodos más fáciles de diagnosticar la enfermedad y nuevas opciones de tratamiento, especialmente centradas en la terapia dirigida a moléculas, para mejorar el desenlace, pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos

A la doctora Vanessa García Gómez, radióloga del Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín, por la imagen de la CPRM.

Referencias

1. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678. <https://doi.org/10.1002/hep.23294>.
2. Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:520-527. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0641.2000.033004520.x>.
3. Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, Aasen S, Boberg KM, Schrupf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary scler-



- rosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:514-520. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.10.007>.
4. Rawla P, Samant H. Primary sclerosing cholangitis. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021. Acceso 03 de enero de 2021. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537181/>.
 5. Gochanour E, Jayasekera C, Kowdley K. Primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, genetics, diagnosis, and current management. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;15:125-128. <https://doi.org/10.1002/cld.902>.
 6. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382:1587-1599. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60096-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60096-3).
 7. Núñez FP, Quera PR, Gomollón F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine-liver interrelation. *Gastroenterol Hepatol* 2019;42:316-325. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.02.004>.
 8. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298-1323. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022>.
 9. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary sclerosing cholangitis: A concise review of diagnosis and management. *Dig Dis Sci* 2019;64:632-642. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05484-y>.
 10. Fung BM, Tabibian JH. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2020;36:77-84. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000616>.
 11. Song J, Li Y, Bowlus CL, Yang G, Leung PSC, Gershwin ME. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC): A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;58:134-149. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08764-7>.
 12. Maggs JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:377-383. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f9e239>.
 13. Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:107-114. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00872.x>.
 14. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018;391:2547-2559. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30300-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30300-3).
 15. Vlăduț C, Ciocîrlan M, Bilous D, Şandru V, Stanlie M, Panic N, et al. An overview on primary sclerosing cholangitis. *J Clin Med* 2020;9:754. <https://doi.org/10.3390/jcm9030754>.
 16. Ileo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Sci Rep* 2016;6:25906. <https://doi.org/10.1038/srep25906>.
 17. Acuña-Vargas K. Colangitis esclerosante primaria. *Rev Med Sinerg* 2018;3:3-8. <https://doi.org/10.31434/rms.v3i9.135>.
 18. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980;79:200-206.
 19. Elsayes KM, Oliveira EP, Narra VR, Abou El Abbass HA, Ahmed MI, Tongdee R, et al. MR and MRCP in the evaluation of primary sclerosing cholangitis: current applications and imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:398-404. <https://doi.org/10.1097/00004728-200605000-00009>.
 20. Karlsen TH, Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2010;138:1102-1111. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.046>.
 21. Ellinghaus D, Folseraas T, Holm K, Ellinghaus E, Melum E, Balschun T, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis identifies risk loci at GPR35 and TCF4. *Hepatology* 2013;58:1074-1083. <https://doi.org/10.1002/hep.25977>.
 22. Melum E, Franke A, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt DN, Offner FA, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet* 2011;43:17-19. <https://doi.org/10.1038/ng.728>.
 23. Seo N, Kim SY, Lee SS, Byun JH, Kim JH, Kim HJ, et al. Sclerosing cholangitis: Clinicopatholo-

- gic features, imaging spectrum, and systemic approach to differential diagnosis. *Korean J Radiol* 2016;17:25-38. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.1.25>.
24. **Farrant JM, Doherty DG, Donaldson PT, Vaughan RW, Hayllar KM, Welsh KI, et al.** Amino acid substitutions at position 38 of the DRβ polypeptide confer susceptibility to and protection from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1992;16:390-395. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hep.1840160217>.
 25. **Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S, LeBlanc JK, Pitt HA, House MG, et al.** Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2011;73:71-78. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.08.050>.
 26. **Lazaridis KN, LaRusso NF.** Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161-1170. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1506330>.
 27. **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;51:731-735. <https://doi.org/10.1136/gut.51.5.731>.
 28. **Halliday JS, Djordjevic J, Lust M, Culver EL, Braden B, Travis SP, et al.** A unique clinical phenotype of primary sclerosing cholangitis associated with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:174-181. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.07.015>.
 29. **Martin CR, Zaman MM, Ketwaroo GA, Bhutta AQ, Coronel E, Popov Y, et al.** CFTR dysfunction predisposes to fibrotic liver disease in a murine model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G474-481. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00055.2012>.
 30. **Pol S, Romana CA, Richard S, Amouyal P, Desportes-Livage I, Carnot F, et al.** Microsporidia infection in patients with the human immunodeficiency virus and unexplained cholangitis. *N Engl J Med* 1993;328:95-99. <https://doi.org/10.1056/nejm199301143280204>.
 31. **Lindor KD, Kowalley KV, Harrison ME.** ACG Clinical Guideline: Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-659. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.112>.
 32. **Burak KW, Angulo P, Lindor KD.** Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1155-1158. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07401.x>.
 33. **Portmann B, Zen Y.** Inflammatory disease of the bile ducts-cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology* 2012;60:236-248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03853.x>.
 34. **Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, et al.** Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980;21:870-877. <https://doi.org/10.1136/gut.21.10.870>.
 35. **Björnsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, et al.** Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther* 2011;18:198-205. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181c9dac6>.
 36. **Tanaka A.** IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut Liver* 2019;13:300-307. <https://doi.org/10.5009/gnl18085>.
 37. **Lee YM, Kaplan MM.** Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924-933. <https://doi.org/10.1056/nejm199504063321406>.
 38. **Seibold F, Weber P, Klein R, Berg PA, Wiedmann KH.** Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1992;33:657-662. <https://doi.org/10.1136/gut.33.5.657>.
 39. **Björnsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R.** Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:502-508. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04106.x>.
 40. **Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD.** Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;40:39-45. <https://doi.org/10.1002/hep.20287>.
 41. **Stiehl A, Rudolph G, Klöters-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;36:151-156. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00251-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00251-3).
42. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975-980. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.042>.
 43. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-695. <https://doi.org/10.1056/nejm199703063361003>.
 44. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, Sinakos E, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1638-1645. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.156>.
 45. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.017>.
 46. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-814. <https://doi.org/10.1002/hep.23082>.
 47. Irvani S, Dooghaie-Moghadam A, Razavi-Khorasani N, Moazzami B, Dowlati-Beirami A, Mansour-Ghanaei A, et al. An update on treatment options for primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020;13:115-124.
 48. Stanich PP, Björnsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2011;43:309-313. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.12.008>.
 49. Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:841-846. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.032>.
 50. Olsson R, Björnsson E, Bäckman L, Fridman S, Höckerstedt K, Kaijser B, et al. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis: a study of explanted livers. *J Hepatol* 1998;28:426-432. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(98\)80316-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(98)80316-4).
 51. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:855-860. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.161>.
 52. Hegade VS, Bolier R, Oude Elferink RP, Beuers U, Kendrick S, Jones DE. A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis. *Frontline Gastroenterol* 2016;7:158-166. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2015-100618>.
 53. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor KD, Björnsson E, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011;140:180-188. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.014>.
 54. Stiehl A. Primary sclerosing cholangitis: the role of endoscopic therapy. *Semin Liver Dis* 2006;26:62-68. <https://doi.org/10.1055/s-2006-933564>.
 55. Johnson GK, Saeian K, Geenen JE. Primary sclerosing cholangitis treated by endoscopic biliary dilation: review and long-term follow-up evaluation. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:147-155. <https://doi.org/10.1007/s11894-006-0011-y>.
 56. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1042-1049. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01103.x>.
 57. Pohl J, Ring A, Stremmel W, Stiehl A. The role of dominant stenoses in bacterial infections of bile ducts in primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:69-74. <https://doi.org/10.1097/00042737-200601000-00012>.
 58. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, Baron TH, Andrews JC, Gostout CJ, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures

in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1059-1066. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03690.x>.

59. **de Wit AMvM, Rauws EA, van Bracht J, Mulder CJ, Jones EA, Tytgat GN, et al.** Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1997;46:344-347.
60. **Goode EC, Clark AB, Mells GF, Srivastava B, Spiess K, Gelson WTH, et al.** Factors associated with outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis and development and validation of a risk scoring system. *Hepatology* 2019;69:2120-2135. <https://doi.org/10.1002/hep.30479>.
61. **Acar Ş, Akyıldız M.** A new prognostic model for primary sclerosing cholangitis. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:1004-1006. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.301019>.
62. **Mayo Clinic.** The revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. Medical professionals. Transplant medicine. Minnesota, Estados Unidos: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2021. Acceso 15 de enero de 2021. Disponible en <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/the-revised-natural-history-model-for-primary-sclerosing-cholangitis/itt-20434725>.
63. **Jarnagin W, Allen P, Chapman W, Angelica M, DeMatteo R, Gian Do R, et al.** *Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2017. p. 663-674. ISBN: 9780323340878.