



Colestasis

La secreción biliar involucra complejos mecanismos que van desde la formación de bilis en el hepatocito, su modificación en los conductillos y conductos biliares hasta su descarga en el intestino. La interferencia de estos mecanismos a cualquier nivel y por diferentes causas, trae como consecuencia una colestasis, término introducido por el anatomopatólogo Hans Popper en 1956. Las alteraciones que ésta produce, independientemente de la etiología, son la disminución del flujo biliar y la acumulación en el hígado con aumento en la sangre de sustancias normalmente excretadas por la bilis.

La colestasis es un síndrome clínico-humoral, caracterizado por prurito, ictericia, elevación de la fosfatasa alcalina y de otras enzimas colestáticas, que puede presentarse en un amplio espectro de condiciones patológicas, que tienen en común un impedimento de la secreción biliar y defectos en la secreción de aniones orgánicos. En muchas de estas condiciones la colestasis representa el proceso principal mientras que en otras constituye sólo un fenómeno secundario. Son excluidas de esta definición trastornos del metabolismo de la bilirrubina como los síndromes de Dubin-Johnson y Rotor, que cursan con cifras elevadas de bilirrubina conjugada, pero con ácidos biliares y enzimas colestáticas (fosfatasa alcalina (FAL), gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT) y 5' nucleotidasa (5'N)) normales.

DEFINICION.

Se define actualmente a la colestasis como a un síndrome resultante de trastornos en la formación, secreción o drenaje de la bilis al intestino, que provoca alteraciones morfológicas, fisiológicas y clínicas. Estrictamente es un proceso bioquímico con un incremento de la fracción hepatobiliar de la FAL como así también de otros parámetros bioquímicos asociados, como la GGT, 5'N, ácidos biliares y colesterol entre otros.

Desde el punto de vista clínico es un conjunto de signos y síntomas (ictericia, prurito, xantelasmas, etc.) secundario a la acumulación en el plasma de productos normalmente excretados por la bilis tales como bilirrubina, ácidos biliares y colesterol.

CLASIFICACION

Las colestasis se pueden clasificar en intra o extrahepáticas, ictericas o anictéricas y agudas o crónicas. La clasificación en colestasis intrahepática y extrahepática es la universalmente aceptada en base a normas de estandarización de la nomenclatura, criterios diagnósticos y pronósticos para las enfermedades del hígado y de la vía biliar, establecidas por la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado (1994).

La colestasis intrahepática es aquella que resulta de alteraciones hepatocelulares, de los canalículos biliares o de los pequeños conductillos microscópicos, mientras que la colestasis extrahepática es la originada por alteraciones de los conductos biliares macroscópicos (cuadro 1).

COLESTASIS	
INTRAHEPATICA	EXTRAHEPATICA
Alteraciones hepatocelulares de los canalículos biliares o de los pequeños conductillos microscópicos.	Alteraciones de los conductos biliares macroscópicos

Necesariamente existe cierta superposición en estos dos grupos, dado que algunas enfermedades afectan a ambos niveles como es el caso de la Colangitis Esclerosante Primaria. Asimismo, los conductos biliares macroscópicos pueden resultar afectados tanto en su trayecto intra como extrahepático y por lo tanto, la denominación de extrahepática para este tipo de colestasis no es correcta en sentido estricto. Sin embargo, este reparo puede justificarse por el hecho de que la alteración de los conductos macroscópicos en cualquier parte de su trayecto obedece a mecanismos patogénicos similares y sus efectos sobre el hígado son idénticos.

En conclusión, la simple clasificación de las colestasis en intra o extrahepáticas provee un esquema práctico, con importantes implicancias diagnósticas y terapéuticas. Las alteraciones de los conductos biliares principales comprenden a los procesos que producen obstrucción mecánica de los mismos, tanto extra como intrahepáticos.

ETIOPATOGENIA

La colestasis extrahepática puede ser debida a la obstrucción parcial o total de los conductos biliares macroscópicos intra o extrahepáticos por litiasis, tumores benignos o malignos, estrechez inflamatoria, parásitos etc. La colestasis intrahepática puede ser el resultado de fallas en los hepatocitos para secretar cantidades adecuadas de bilis debido a injuria por virus, hepatitis, drogas y alcohol o toxinas endógenas y exógenas. La injuria por drogas puede producir colestasis con inflamación (hepatitis colestásica) o sin inflamación (colestasis pura). Otro mecanismo de colestasis intrahepática es la destrucción progresiva de los conductillos biliares que ocurre en la cirrosis biliar primaria. Finalmente, la colestasis que ocurre en pacientes críticos es un ejemplo del origen multifactorial y de los complejos mecanismos que intervienen en este síndrome: hipotensión, hipoxia, insuficiencia cardíaca, ayuno, transfusiones, reabsorción de hematomas, toxicidad por drogas, estado hipermetabólico, sepsis, alimentación parenteral, anestesia y cirugía.

En consecuencia, las causas de colestasis son múltiples y ésta puede deberse a enfermedades o a trastornos funcionales de las estructuras que participan en la formación y transporte de la bilis.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La colestasis puede ser en algunos casos el proceso primario o la causa de la internación como por ejemplo las enfermedades crónicas colestáticas del hígado (cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria, etc), obstrucciones de la vía biliar, hepatitis virales mientras que en otros constituye sólo un fenómeno secundario, como por ejemplo colestasis asociadas a drogas, colestasis en pacientes críticos, etc..

El interrogatorio y el examen clínico son valiosos para el diagnóstico. Los antecedentes de tóxicos y medicamentos deben ser exhaustivamente interrogados. El dolor en el hemiabdomen superior es en general orientador de patología bilio-pancreática. El antecedente de dolor cólico en epigastrio y en el hipocondrio derecho acompañado de escalofríos es característico de la colangitis aguda en general debida a litiasis coledociana. Un dolor fijo en epigastrio con irradiación posterior es una manifestación frecuente de patología pancreática. No obstante, una colestasis "silenciosa" (indolora), con o sin prurito, es una forma frecuente de presentación del carcinoma de la cabeza de páncreas.

Las colestasis intrahepáticas son habitualmente indoloras, el prurito puede ser la primera manifestación, en especial en las formas crónicas.

La presencia de ictericia, coluria, hipocolia y prurito son comunes a la mayoría de los pacientes con colestasis. Otros síntomas dependen de la etiología como por ejemplo el dolor cólico, fiebre y escalofríos en las de origen litiásico, dolor epigástrico con irradiación posterior y pérdida de peso en el cáncer de páncreas.

La ictericia es el signo más frecuente, pero no está invariablemente presente; puede haber colestasis sin ictericia y sin hiperbilirrubinemia como sucede en las obstrucciones biliares parciales y en estadíos tempranos de la cirrosis biliar primaria o de la colangitis esclerosante primaria. En las colestasis crónicas el aumento de la bilirrubina suele aparecer meses o años después del prurito y del aumento de las enzimas colestáticas.

El prurito es un síntoma frecuente en la colestasis, independientemente de la causa de la misma. Puede ser generalizado o presentarse fundamentalmente en las palmas de las manos y plantas de los pies. Su intensidad puede ser mínima y no interfiere con las actividades normales, moderada cuando provoca alteración del sueño o severa cuando es invalidante. En casos refractarios al tratamiento médico puede ser tan grave el deterioro físico y psíquico de los pacientes, que el trasplante hepático es la única opción terapéutica. Su etiología es desconocida, los mediadores son complejos y no totalmente entendidos y los resultados son contradictorios para distintos investigadores y su tratamiento es de difícil manejo. En general es una manifestación de obstrucciones completas malignas de la vía biliar principal o de colestasis intrahepáticas crónicas.

Algunas situaciones particulares pueden ser útiles para orientar al diagnóstico. La colestasis por drogas es más frecuente en gerontes. La colestasis intrahepática del embarazo se presenta habitualmente en el tercer trimestre del mismo. En los jóvenes adolescentes y adultos jóvenes las hepatitis virales son el primer diagnóstico a tener en cuenta, aunque la colestasis por anticonceptivos puede ser también responsable. En mujeres de mediana edad debe sospecharse la cirrosis biliar primaria y en hombres la colangitis esclerosante primaria más aún si se acompañan de enfermedad inflamatoria intestinal.

LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio comunes a todas las formas de colestasis son el aumento de la bilirrubina conjugada, la FAL, la GGT, la γ -GT, el colesterol, los ácidos biliares totales y la aparición de bilirrubina en la orina. Las transaminasas pueden estar ligeramente aumentadas, muy aumentadas o normales dependiendo de la etiología. El colesterol total aumenta por lo general cuando ésta es grave o prolongada. La colesterolemia no es confiable para determinar el grado de colestasis por su labilidad frente a la fiebre y la alimentación.

Si el flujo biliar cesa en forma completa las cifras de bilirrubina se estabilizan en una meseta entre 20 a 30 mg/dl. Cuando las cifras exceden dicho valor indican un compromiso en la función renal o en la vida media de los glóbulos rojos.

En la colestasis los ácidos biliares totales pueden aumentar hasta 100 veces sus valores normales. La concentración sérica de ácidos biliares es un indicador más sensible que la bilirrubina en demostrar un impedimento en la secreción biliar, sin embargo no es más sensible que la fosfatasa alcalina en la detección de fenómenos colestáticos.

La FAL corresponde a un grupo de enzimas que catalizan la hidrólisis de un gran número de esteres de fosfatos orgánicos a un pH alcalino óptimo. Se encuentra distribuida en diversas partes del organismo, como las membranas canaliculares de los hepatocitos, hueso, riñón, intestino y placenta. Algunos tumores pueden también secretarla. En adultos sanos las fracciones que se encuentran en el plasma son fundamentalmente la ósea, la hepática y en menor escala la intestinal (sólo un 10% al 20%). La fosfatasa alcalina placentaria se incrementa a partir del segundo trimestre y en especial durante el último trimestre del embarazo donde las cifras pueden ser del doble de lo normal. Valores elevados de FAL pueden observarse en la infancia y adolescencia hasta que se completa el crecimiento óseo por la actividad osteoblástica.

Su aumento en las enfermedades hepatobiliares no parece guardar relación con la disminución de la excreción de esta enzima por la bilis, por el contrario refleja un aumento de su síntesis hepática y su pasaje hacia la sangre. Una actividad sérica aumentada de la FAL puede preceder a la ictericia en procesos intra y extrahepáticos que afectan la función excretora del hígado. El estudio de la FAL es útil para el monitoreo de colestasis inducida por drogas, detección de tumores primarios (o secundarios) del hígado y de la vía biliar, enfermedades infiltrativas del hígado como por ejemplo linfomas, granulomas hepáticos por tuberculosis, sarcoidosis y sífilis o abscesos amebianos y piógenos del hígado. Cuando no hay otros indicios de enfermedad hepática es importante establecer el origen de una elevación de la FAL. Se han propuesto diversas opciones como el estudio de la labilidad térmica, la investigación de las isoenzimas de la FAL, o la medición de la actividad de otras enzimas de membrana como la GGT y la $5' \gamma$ -GT. Estas últimas son las más utilizadas.

La GGT es una enzima que se encuentra en las membranas celulares de muchos órganos como hígado, riñón, páncreas, bazo, corazón, cerebro y vesículas seminales. La actividad sérica de esta enzima se encuentra elevada en enfermedades hepáticas, biliares y pancreáticas. Su elevación en enfermedades hepatobiliares aumenta en forma paralela a la FAL pero es de mayor sensibilidad que ésta; también aumenta en casos de inducción de la actividad del citocromo P-450 por alcohol o drogas. Un aumento de la GGT o de la $5' \gamma$ -GT sugiere el origen hepático de una FAL elevada ya que

la GGT no aumenta en pacientes con enfermedad ósea.

Aunque se han recomendado muchas combinaciones de pruebas bioquímicas para la diferenciación entre colestasis intra y extrahepática, ninguna prueba en forma aislada o combinada es capaz de efectuar el diagnóstico diferencial, sólo dan una idea sobre el grado y la duración de la colestasis.

Diagnóstico diferencial entre Colestasis Intrahepática y extrahepática

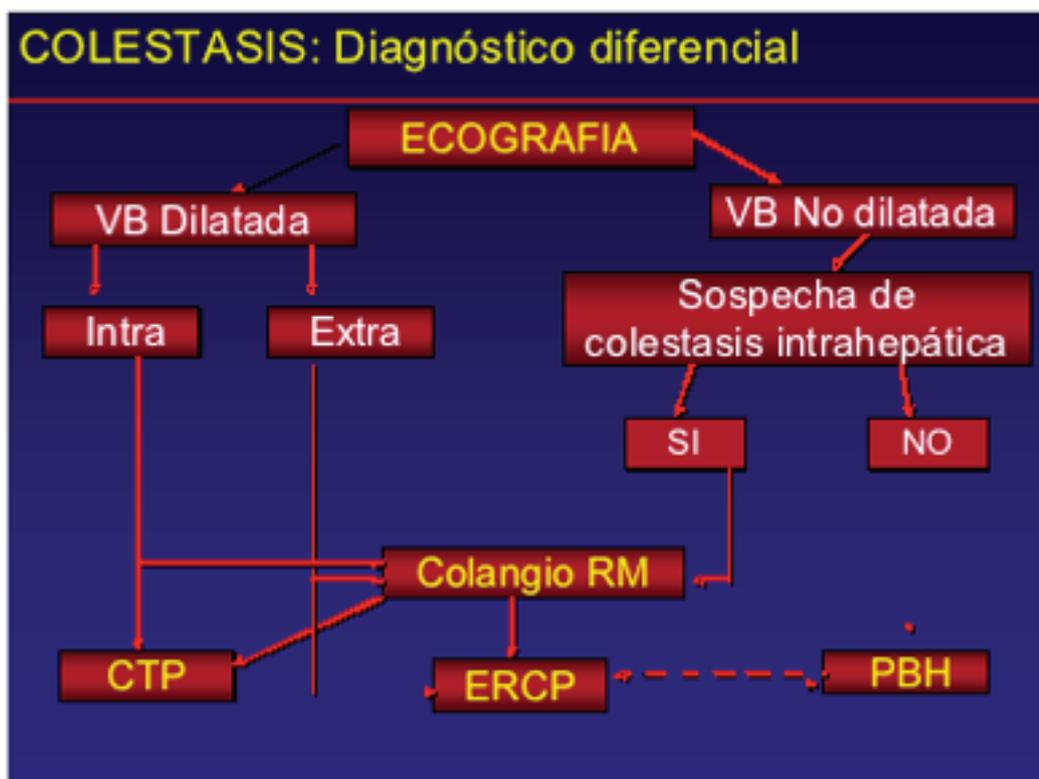
El laboratorio y los síntomas y signos que comparten las diferentes causas de colestasis hacen que el diagnóstico de colestasis sea relativamente fácil pero no son suficientes para efectuar el diagnóstico diferencial entre colestasis intra y extrahepática. Para ello es necesaria la utilización de exámenes complementarios por imágenes.

La ultrasonografía (US) y la tomografía computada (TC) son los métodos no invasivos más frecuentemente utilizados y en la mayoría de los casos son suficientes para efectuar el diagnóstico diferencial entre una colestasis intra o extrahepática. Otros métodos radiológicos invasivos como la colangiopancreatografía endoscópica o la colangiografía transparieto hepática son utilizados con menor frecuencia para establecer el diagnóstico diferencial, pero lo son cada vez más con fines terapéuticos y han sido reemplazados por la colangiografía por resonancia (Colangiografía por resonancia magnética)

En el 95% de los casos la evaluación clínica y radiológica permite el diagnóstico diferencial entre colestasis intra y extrahepática. La utilización de la biopsia hepática, queda limitada al diagnóstico etiológico de las colestasis intrahepáticas.



El diagnóstico de colestasis es clínico-humoral; el diagnóstico diferencial entre colestasis intrahepática y extrahepática se basa fundamentalmente en los métodos de diagnóstico por imágenes.



Ultrasonografía

El examen ecográfico del árbol biliar es el primer método por imágenes utilizado para el diagnóstico diferencial. La ecografía (US) permite evaluar en forma rápida, no invasiva y con bajo costo, si el paciente es portador de una colestasis intra o extrahepática en más del 90% de los casos. La presencia de un árbol biliar dilatado hace el diagnóstico de colestasis extra-hepática ya que dicha dilatación no ocurre en las colestasis intrahepáticas. Dependerá del momento en que se efectúe el estudio ecográfico para que se visualicen todos o sólo alguno de los fenómenos resultantes de la obstrucción.

El diámetro normal del colédoco oscila entre 2 y 8 mm., se considera que está dilatado cuando excede los 8 mm., sin embargo un diámetro entre 5 y 8 mm debe ser considerado sospechoso. Cuando existe dilatación del colédoco y más aún cuando se dilatan los conductos hepáticos, se suele ver el signo de "doble canal" o en "escopeta de doble caño". Este signo se debe a la imagen de la vía biliar dilatada que discurre en forma paralela por delante de la porta y de las ramas portales y la visualización ecográfica de estas dos estructuras paralelas da origen a la nomenclatura de este signo. Si la obstrucción es parcial, no es común observar la vía biliar intrahepática dilatada, pero la presencia de una vía biliar intrahepática dilatada es un signo específico de obstrucción biliar.

La US también orienta sobre la topografía de la obstrucción y puede en algunos casos efectuar el diagnóstico etiológico. Una dilatación de ambos hepáticos con dilatación de la vía biliar intrahepática en ambos lóbulos, con un hepatocolédoco de calibre normal y una vesícula biliar no dilatada, indica una obstrucción en la bifurcación de los conductos hepáticos. Una dilatación de la vía biliar intrahepática en un solo lóbulo orienta a una obstrucción a nivel del conducto hepático correspondiente. La dilatación de la vía biliar intrahepática, de los hepáticos y del hepatocolédoco, con dilatación de la vesícula biliar es un signo, presuntivo de obstrucción completa del colédoco distal.

La identificación ecográfica de los cálculos coledocianos se logra con más frecuencia cuando el colédoco está dilatado que cuando el calibre del colédoco es normal. Debido a que la obstrucción biliar es un fenómeno dinámico, si el paciente es examinado precozmente luego de un episodio de cólico biliar, probablemente la vía biliar intrahepática no estará dilatada. La intensidad, duración y la naturaleza de la obstrucción son factores determinantes de falsos negativos. Si la obstrucción persiste por más de siete días y la bilirrubina está por encima de 4 mg%, el porcentaje de exámenes falsos negativos se reduce notablemente. Este porcentaje es prácticamente cero en casos de colestasis extrahepáticas prolongadas. No siempre hay correlación entre el grado de dilatación del árbol biliar, los niveles de bilirrubina o la duración de la ictericia. Si una litiasis coledociana hizo su mi-

gración transpapilar, no se observará la dilatación de la vía biliar principal, ni de la vía intrahepática. La visualización de cálculos en la vía biliar principal se logra entre un 50 / 70% de los casos, pero el diagnóstico de litiasis coledociana es mayor a esos porcentajes cuando se evalúan los signos indirectos en la situación clínica adecuada.

La presencia de tumores de la cabeza del páncreas, la dilatación y las características del conducto de Wirsung (regular en el carcinoma y en la obstrucción litiásica de la papila, e irregular en la pancreatitis crónica), los pseudoquistes y las calcificaciones en las pancreatitis crónicas, son fácilmente objetivables por la US. Los ampulomas y los tumores de colédoco son pobremente visualizados por la US convencional transparietal pero son accesibles al diagnóstico mediante la ecografía endoscópica, la ecoendoscopia. La presencia de ascitis, imágenes nodulares sólidas y quísticas, aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático, ascitis, esplenomegalia y signos indirectos de hipertensión portal pueden ser también ser detectadas por la US.

En conclusión la US es el mejor método de examen inicial para el paciente con colestasis debido a su sensibilidad y especificidad para diferenciar una colestasis intra de una extrahepática, su inocuidad y rapidez, el bajo costo operativo y la facilidad que brinda de poder repetir el estudio cuantas veces sea necesario. Esto explica su utilización universal como primer método de "screening" en el síndrome colestático.

La ecografía endoscópica combina la endoscopia y la ecografía en un solo instrumento evitando los factores que limitan a la ecografía convencional como la interposición de gas o la obesidad. No es un método necesario para el diagnóstico de colestasis extrahepática, pero aporta gran información sobre la etiología de las obstrucciones de la región periampular, adenopatías del hilio hepático y peripancreáticas con mayor sensibilidad que la US convencional.

Tomografía axial computarizada (TC).

La tomografía axial computada ofrece similar información que la US sobre el hígado, páncreas, la presencia de ascitis, esteatosis hepática etc. Su capacidad diagnóstica es menor que la US en detectar cálculos, barro biliar o lesiones mucosas de la vesícula biliar. Debido al mayor costo, su utilización en el diagnóstico diferencial de las colestasis se reserva para los casos en que la US es insuficiente para establecerlo.

Colangiografía resonancia

La colangiografía por resonancia magnética permite una excelente evaluación de la patología de la vía biliar habiendo desplazado a la colangiografía endoscópica (ERCP) y a la transparietohepática (CTP) a los fines de diagnóstico en las colestasis. Permite de manera no invasiva al igual que la

ERCP y CTP evaluar vía biliar intra y extrahepática y también, al igual que la ERCP, visualizar la zona papilar brindando además información sobre el conducto pancreático principal.

La mayor definición de los modernos equipos de ecografía, TC y RM en los últimos años, ha resultado en una menor utilización con fines diagnósticos de la opacificación de la vía biliar ya sea por ERCP o por PTC. Por el contrario la ERCP permanece como el principal método no quirúrgico para el tratamiento de la obstrucción de la vía biliar junto a la CTP (por ej. drenaje biliar percutáneo u otras situaciones en que la ERCP (Y de Roux por ej) no puede utilizarse.) En la mayoría de los centros de ERCP ésta ha evolucionado a un uso terapéutico reservando los otros métodos no invasivos para el diagnóstico.

COLESTASIS DEL PACIENTE CRITICO

La ictericia del paciente crítico es de origen multifactorial por la presencia de anemia hemolítica congénita o adquirida, reabsorción de hematomas y reabsorción de sangre endoluminal (tubo digestivo, tórax, abdomen).

La sangre de banco (guardada durante 14 días) aporta 7.5g de hemoglobina que producen 250 mg / día de bilirrubina, que explica la ictericia por transfusión de sangre como un factor más a tener en cuenta en estos pacientes.

El shock y la anemia son factores asociados que aumentan la LDH, transaminasas, FAL y GGT. El aumento de la bilirrubina no implica mayor riesgo per se, sino que es expresión de la gravedad de la enfermedad de base. En pacientes sépticos, el pronóstico es peor cuanto más tarda la bilirrubina en normalizarse. El tratamiento es el de la enfermedad de base.

Bibliografía

- Frider B. En Cirugía de Michans (P Ferraina y A. Oría Edts.) 1997. EL Ateneo A, Colestasis. Capítulo 38 pag.565-72.

- Elias E. And Boyer J.L. Mechanisms of Intrahepatic Cholestasis. In Progress in Liver Diseases. Popper H. and Schaffner F. Vol VI. (Eds) Grune & Stratton. N. York, 1979.

- Diseases of the Liver and Biliary Tract. Standardization of Nomenclature, Diagnostic Criteria, and Prognosis. Leevy C. M., Sherlock S., Tygstrup N., Zetterman R. (Edit. Comm) Raven Press, N. York, 1994.

- Kaplan M.M. In Diseases of the Liver. Schiff L. and Schiff

E.R.(Eds) J.B. Lippington Co. Philadelphia, USA, 1993.

- Oría A., Frider B., Alvarez Rodriguez J. Et al. Biliary and pancreatic obstruction during gallstone migration. Int. J. Pancreatology, 1988, 3: 157-164.

- Pedersen O.M., Nordgård K. and Kvinnsland S. Value of Sonography in Obstructive Jaundice. Limitations of Bile Duct Caliber as an Index of Obstruction. Scand. J. Gastroenterol 1987, 22, 975-981.

- Baillie J, Poulson EK, Vitellas KM. Biliary imaging : a review. Gastroenterology 2003, 124, 6: 1686-99.