



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^{ra} Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en
Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Revisiones

Ictericia y colestasis

Autores: Poles, Natalia; Virga, Eliana; Variego, María; Arosio, Andrea; Schällibaum Érica; Baldomá, Federico; Siccardi, Mariana; Piombino, Diego; Celentano, Andrés; Cera, Domingo.

Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez. Rosario. Santa Fe. Argentina

ICTERICIA

El término ictericia se utiliza para describir la coloración amarillenta de la piel, membranas mucosas y fluidos corporales, como resultado de un aumento de la bilirrubinemia mayor a 2,5 mg%, con el posterior depósito de los pigmentos biliares en los tejidos ricos en elastina (piel, escleras, íntima de los vasos, ligamentos).

Con respecto a la definición expuesta, son necesarias algunas precisiones:

- Una coloración amarillenta aislada de la piel, sobre todo palmas y plantas, sin afectar la región escleral, no debe denominarse ictericia. Esto puede observarse en la carotenodermia (ingesta de gran cantidad de zanahorias, naranjas, tomates) y en pacientes tratados con clorhidrato de quinacrina o atebrina o en contacto con dinitrofenol o ácido pícrico.
- En estados de hiperbilirrubinemia de larga duración la piel adopta un aspecto verdoso debido al depósito de biliverdina.
- El término subictericia es utilizado para describir una ictericia de bajo grado que se manifiesta solo en las escleras con valores de bilirrubina mayores a 1,8 mg%.
- La evolución de la ictericia sigue un curso más lento que las correspondientes variaciones de los niveles plasmáticos de bilirrubina.

Fisiopatología:

El metabolismo de la bilirrubina tiene lugar en tres fases: pre-hepática, intrahepática y post-hepática. Una disfunción en cualquiera de estas fases puede llevar a ictericia.

- **Fase pre-hepática:** el cuerpo humano produce alrededor de 4 mg/kg de bilirrubina por día del metabolismo del grupo hemo. Aproximadamente un 80% del hemo proviene del catabolismo de los glóbulos rojos y el restante 20% resulta de eritropoyesis inefectiva, degradación de mioglobina y citocromos. La bilirrubina es transportada desde el plasma al hígado para conjugación y excreción.
-
- **Fase intrahepática:** la bilirrubina no conjugada es insoluble en agua pero soluble en grasas. Por lo tanto, puede atravesar fácilmente la barrera hemato-encefálica o la placenta. En el hepatocito la bilirrubina no conjugada es conjugada por la enzima glucuronosiltransferasa de uridinfosfato (UDP-glucuronil transferasa), siendo entonces soluble en la bilis.
- **Fase post-hepática:** una vez soluble en bilis, la bilirrubina es transportada a través de los conductos biliares y cístico hacia la vesícula biliar, donde se deposita o pasa al duodeno a través de la ampolla de Vater. Dentro del intestino, parte de la bilirrubina es excretada con las heces

© 2008 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^{ra} Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en
Clínica Médica

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

mientras que el resto es metabolizado por la flora intestinal en urobilinógenos que luego son reabsorbidos. La mayoría de los urobilinógenos son filtrados de la sangre por los riñones y excretados en la orina. Un pequeño porcentaje de los urobilinógenos es reabsorbido en los intestinos y excretados en la bilis.

Medición de la bilirrubina sérica:

Los términos Bilirrubina Directa e Indirecta se basan en el método originalmente descrito por van den Bergh en 1913 a través del cual se la adiciona a la muestra reactantes diazo (ácido diazosulfanílico) observándose una rápida reacción de la fracción conjugada de la bilirrubina al ácido. La bilirrubina sérica total es la cantidad de este pigmento que reacciona luego de añadir un acelerador a la muestra (alcohol). La fracción indirecta es la diferencia entre la bilirrubina total y la directa.

Medido por este método la concentración de bilirrubina sérica es de 1 mg%, hasta un 30% del total puede corresponder a la fracción directa.

Junto con la determinación de la bilirrubina conjugada y no conjugada, también se puede detectar en plasma la Bilirrubina Delta. En adultos con colestasis prolongada, especialmente si se acompaña de falla renal, una fracción de la bilirrubina conjugada reacciona de forma covalente con la albúmina sérica. Este nuevo compuesto se designa Bilirrubina Delta y se une de forma irreversible a la albúmina, por lo que no puede ser filtrada por los glomérulos y su vida media refleja la de la albúmina (14 días). Clínicamente se manifiesta por hiperbilirrubinemia conjugada persistente en ausencia de bilirrubinuria.

Medición de bilirrubina en orina:

La bilirrubina unida a la albúmina (indirecta) no se filtra en el riñón y no se halla en orina. La forma conjugada se filtra en el glomérulo y la mayor parte de ella se reabsorbe en el túbulo proximal; una pequeña parte se elimina por la orina. Toda la bilirrubina que se detecta en orina es conjugada. La presencia de bilirrubinuria indica hepatopatía.

La prueba de la tira reactiva en orina proporciona la misma información que el fraccionamiento de la bilirrubina en el suero. En pacientes con colestasis prolongada la prueba puede ser falsamente negativa debido a la presencia de Bilirrubina Delta.

Enfoque del paciente con ictericia:

La bilirrubina sérica es el resultado de un equilibrio entre el paso a la sangre de la bilirrubina recién formada y la eliminación de ese pigmento por el sistema hepatobiliar. La hiperbilirrubinemia puede deberse a:

- Aumento de la producción de bilirrubina
- Disminución de la eliminación hepática (captación, conjugación, excreción)
- Regurgitación de la bilirrubina directa o indirecta por los hepatocitos o por los conductos biliares lesionados

Anamnesis:

Debe investigarse la exposición anterior a agentes químicos, medicamentos, transfusiones, tatuajes, adicción a alcohol o drogas, viajes recientes, practicas sexuales, contacto con otras personas con ictericia y exposición laboral a hepatotoxinas.

Es importante además conocer la duración de la ictericia y la existencia de otros síntomas como artralgias, mialgias, exantemas, anorexia, pérdida de peso, dolores abdominales, fiebre, prurito y alteraciones de la orina.

Examen físico:

Se debe evaluar el estado nutricional del paciente. La atrofia muscular es signo de enfermedades prolongadas como cáncer de páncreas, cirrosis, etcétera.

La presencia de arañas vasculares, circulación venosa abdominal en cabeza de medusa, ginecomastia y atrofia testicular son estigmas de hepatopatía crónica.

El eritema palmar, la contractura de Dupuytren y la hipertrofia parotídea son indicadores de alcoholismo crónico.

El hallazgo de tumefacción del ganglio supraclavicular izquierdo (Ganglio de Virchow) o la aparición de un nódulo peri umbilical (Nódulo de la hermana María José) indicarían una neoplasia abdominal.

© 2008 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

La ingurgitación yugular sugiere congestión hepática por insuficiencia cardíaca congestiva.

En la cirrosis avanzada puede observarse derrame pleural derecho sin ascitis clínicamente evidente.

Se debe explorar la presencia de hepatoesplenomegalia y signos clínicos de ascitis.

El dolor intenso y la interrupción de la inspiración a la palpación profunda del hipocondrio derecho (Signo de Murphy) sugiere colecistitis aguda o colangitis.

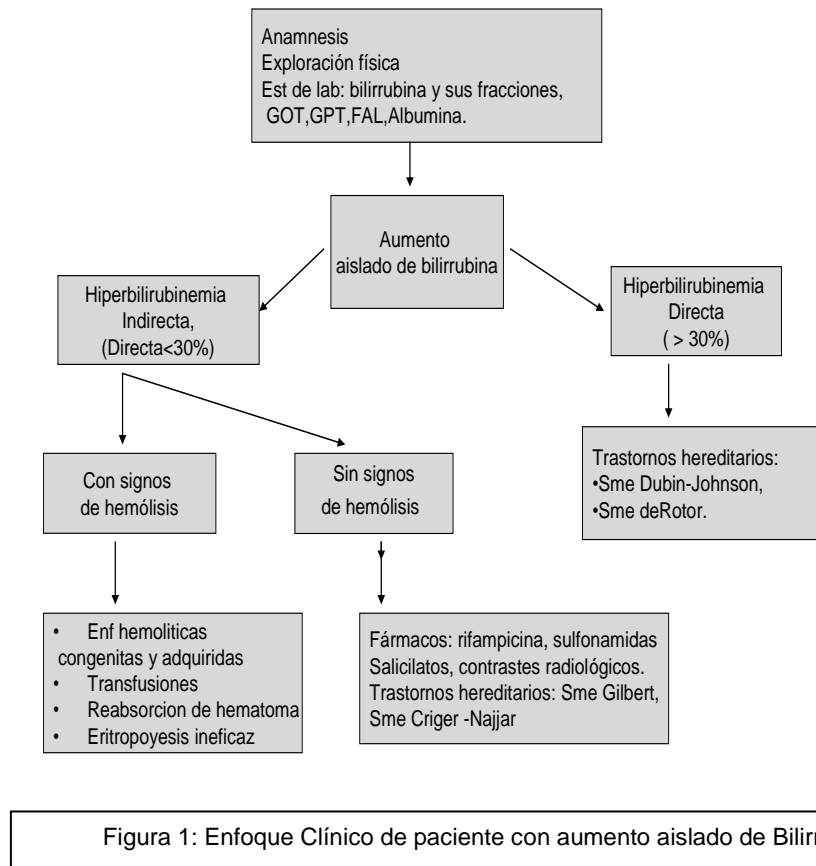
El prurito, los xantelasmas y la esteatorrea orientan hacia colestasis; el primero puede estar presente aún en ausencia de ictericia, o precediéndola durante días e incluso meses.

En la ictericia de origen hepatocelular se destacan la afectación del estado general y los signos de falla hepática.

Ante un paciente con ictericia, en primera instancia se debe determinar la fracción predominante y establecer la presencia o ausencia de otras alteraciones bioquímicas de la función hepática.

Aumento aislado de la bilirrubina (figura 1):

- 1) Ante la presencia de hiperbilirrubinemia aislada con predominio de la fracción indirecta (directa < 30%) se debe descartar:
 - Fármacos como rifampicina, sulfonamidas, salicilatos, contrastes radiológicos, etc., que suelen provocar una hiperbilirrubinemia leve de resolución espontánea en uno o dos días.
 - Hemólisis de cualquier causa, la cual se acompaña de un incremento en la producción de bilirrubina; cuando se supera la capacidad hepática de captación y conjugación, se produce una hiperbilirrubinemia en la que predomina la fracción conjugada, que raras veces supera los 5 mg%, excepto en casos de hemólisis severas.
 - Las transfusiones de grandes volúmenes de hematíes, cuya vida media está reducida, o la reabsorción de grandes hematomas, pueden causar ictericia.
 - La eritropoyesis ineficaz, observada en las deficiencias de cobalamina y folato, provoca un incremento de la bilirrubina no conjugada con anemia e hipersideremia pero sin disminución de la vida media eritrocitaria.
 - Alteraciones hereditarias en el metabolismo de la bilirrubina:
 - El Síndrome de Crigler-Najjar tipo I es una enfermedad autonómica recesiva debida a mutación homocigota del gen que codifica la glucuronosiltransferasa de uridínfosfato (UDPGT) que hace que la actividad de esta enzima sea nula. Cursa con importante ictericia con hiperbilirrubinemia indirecta mayor a 20 mg% desde el nacimiento, causando la muerte en la lactancia o en la infancia por encefalopatía. La biopsia hepática es normal y puede ser tratado con fototerapia y plasmaféresis mientras se espera el trasplante hepático. Los inductores enzimáticos son ineficaces.
 - El Síndrome de Crigler-Najjar tipo II es más frecuente, las mutaciones del gen de la UDPGT disminuyen pero no anulan por completo la actividad de la enzima, cuya actividad puede potenciarse con la administración de fenobarbital y fototerapia. A pesar de la intensa ictericia (6-25 mg%) los pacientes suelen alcanzar la edad adulta.
 - El Síndrome de Gilbert está dado por un defecto autonómico recesivo que afecta al 2-7% de la población de EEUU. Se asocia a una mutación homocigota del gen de la UDPGT disminuyendo la actividad de esta enzima en un 30-50% de lo normal. Se manifiesta por una ligera hiperbilirrubinemia indirecta crónica intermitente (2-4 mg%) que aumenta con el ayuno, el stress, el ejercicio, las menstruaciones y enfermedades intercurrentes. La sobrevida no difiere de la población general y no requiere tratamiento.
- 2) La hiperbilirrubinemia conjugada o directa se encuentra en dos trastornos hereditarios poco frecuentes: el Síndrome de Dubin-Johnson y el Síndrome de Rotor. Ambos son alteraciones autosómicas recesivas en las que existe una excreción defectuosa de la bilirrubina en los conductos biliares. Clínicamente se manifiestan con ictericia asintomática (2-5 mg%) durante el segundo decenio de la vida, pudiendo aumentar con el stress, el embarazo, anticonceptivos orales e infecciones. El pronóstico es muy bueno y no requiere tratamiento.



Incremento de la bilirrubina sérica acompañado de otras anomalías de las pruebas hepáticas:

Entre los pacientes con hiperbilirrubinemia conjugada con alteraciones de otras pruebas hepáticas pueden dividirse en los afectados por un proceso hepatocelular primario y los que presentan colestasis intra o extrahepática.

Perfil hepatocelular:

Las enfermedades hepatocelulares que pueden producir ictericia son las hepatitis virales, la toxicidad por fármacos o agentes ambientales, el alcohol y la cirrosis de cualquier causa en fase terminal. En adultos jóvenes debe pensarse en la enfermedad de Wilson. La hepatitis autoinmune predomina en mujeres jóvenes o de mediana edad. La hepatitis alcohólica por lo común tiene un cociente ASAT/ALAT de 2:1. La ASAT rara vez supera 300 U/L. En cambio las hepatitis virales y tóxicas, suficientemente graves como para producir ictericia suelen tener valores de transaminasas superiores a 500 U/L, y cifras de ALAT mayores o iguales que las de ASAT. Aunque en ambos casos pueden detectarse aumentos de transaminasas menores de ocho veces por encima de lo normal, los valores superiores a 25 o más se observan principalmente en las enfermedades hepatocelulares agudas.

Las lesiones causadas por fármacos pueden ser previsibles o no previsibles. Las primeras ocurren en todas las personas con dosis tóxicas del fármaco en cuestión. El ejemplo clásico es el paracetamol. Muchos fármacos pueden causar lesiones idiosincrásicas, las cuales son independientes de las dosis y se dan en una minoría de pacientes.

Dentro de los tóxicos ambientales se destacan el cloruro de vinilo, preparados herbarios que contienen alcaloides de pirrolodina y setas de Amanita Phalloides.

Perfil colestático:

Cuando los hallazgos sugieren colestasis, el siguiente paso indicado es la realización de una ecografía. La presencia de dilatación de la vía biliar (colestasis extrahepática) puede deberse a causas benignas: coledocolitiasis, colangitis litiásica o alitiásica, parasitosis (equinocosis, fasciola, áscaris), adenopatías (sarcoidosis, tuberculosis), pancreatitis aguda o crónica, retracción fibrosa secundaria a traumatismo (quirúrgico o colangitis), causas malignas (cáncer de páncreas, tumor de la ampolla de Vater, colangiocarcinoma, carcinoma de vesícula, adenopatías metastásicas, linfomas). Pueden ser necesarias la colangiopancreatografía por resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la tomografía computada o la colangiografía transparietohepática para arribar al diagnóstico.

La colestasis intrahepática (colestasis con ausencia de dilatación de la vía biliar) puede estar ocasionada por fármacos (esteroides anabolizantes, anticonceptivos orales y sales de oro); esta suele ser reversible con la suspensión del mismo, aunque puede tardar meses. Otras causas posibles son las hepatitis por virus A (VHA), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, colestasis recurrente benigna, colestasis del embarazo, nutrición parenteral total, postoperatorio, entre otros. Para su estudio pueden ser útiles los métodos serológicos (anticuerpos antimitocondriales, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, serología para VHA, CMV y VEB); ante la negatividad de los mismos deberá recurrirse a la CPRE y la biopsia hepática.

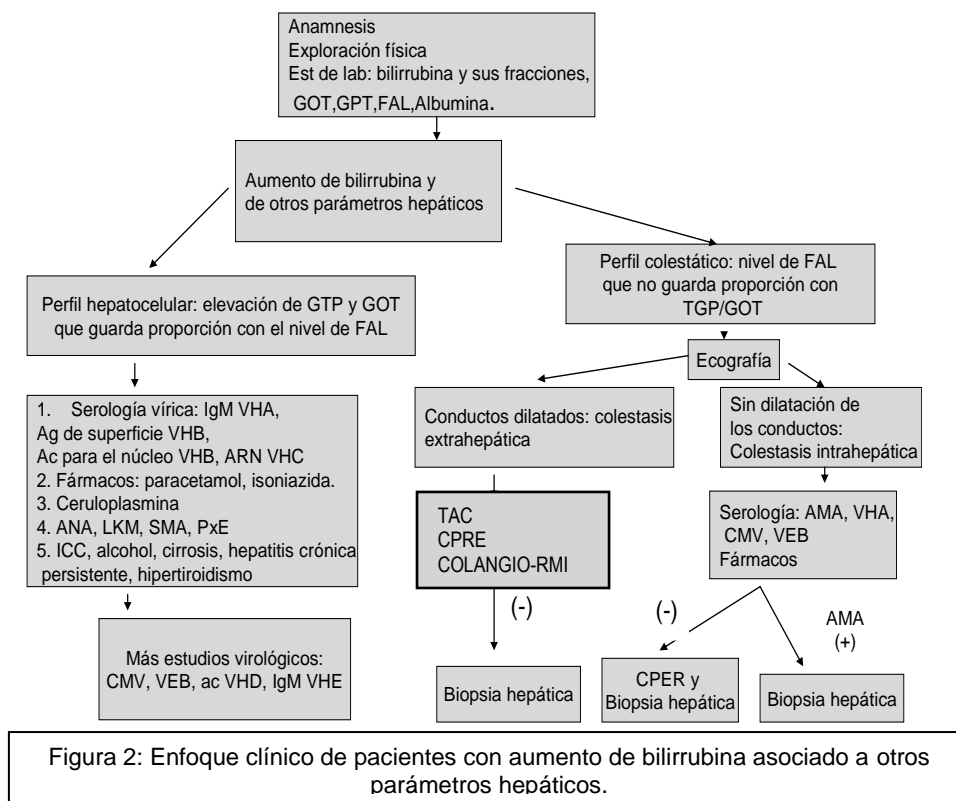


Figura 2: Enfoque clínico de pacientes con aumento de bilirrubina asociado a otros parámetros hepáticos.

COLESTASIS

Definición:

Es el impedimento parcial o total para la llegada de bilis al duodeno, ya sea por incapacidad para su formación o para su flujo, causado por una gran variedad de enfermedades cuyas manifestaciones clínicas, analíticas y anatomopatológicas pueden ser parecidas.

La principal característica bioquímica es el aumento sérico de los ácidos biliares, en combinación con aumento de fosfatasa alcalina (FA), gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) y 5 Nucleotidasa (5 NT) (enzimas marcadoras de colestasis).

Esta disfunción en el metabolismo de los ácidos biliares, a menudo se acompaña de alteración en el metabolismo de la bilirrubina (ictericia).

Los síntomas y signos clínicos de la colestasis derivan de la acumulación de sustancias que son habitualmente excretadas en la bilis, en el hígado, la sangre y otros tejidos, y de la mala absorción de grasas y vitaminas liposolubles por disminución de ácidos biliares en el intestino delgado.

Clasificación: según la localización de la alteración al flujo biliar:

A - EXTRAHEPÁTICA

1. Benignas
2. Malignas

B - INTRAHEPÁTICA

1. Obstruictiva:
2. No Obstruictiva

Etiopatogenia:

- A - EXTRAHEPÁTICA (obstruictiva)

La obstruictión al flujo biliar puede ser consecuencia de: 1- Obstruictión intraluminal, 2- Enfermedad obliterante de las paredes de los conductos biliares, 3- Compresión extrínseca

Esta forma de colestasis puede darse de modo agudo o progresivo; puede ser transitoria o persistente y presentarse como una obstruictión incompleta o completa con ictericia.

1. BENIGNAS

- o Litiasis
- o Estenosis benigna post quirúrgica
- o Tumores benignos de la vía biliar principal
- o Quiste de colédoco
- o Disfunción del esfínter de Oddi
- o Parásitos (hidatidosis - áscaris - fasciola)
- o Úlcera duodenal penetrante
- o Pancreatitis crónica
- o Quiste pancreático
- o Mucosa gástrica heterotópica
- o Actinomicosis
- o Divertículo duodenal
- o Hemobilia
- o Atresia conductos biliares

2. MALIGNAS

- o Carcinoma de cabeza de páncreas
- o Carcinoma de vesícula biliar
- o Carcinoma de ampolla de Vater
- o Carcinoma de la vía biliar principal
- o Compresión de la vía biliar por ganglios neoplásicos y/o linfomas

- B - INTRAHEPÁTICA

1. INTRAHEPÁTICA OBSTRUCTIVA

Esta forma de colestasis deriva de una obstrucción permanente o temporaria de los conductos biliares intrahepáticos, originada por procesos difusos que comprometen el parénquima hepático, o por procesos localizados en los conductos de mayor calibre.

- Procesos hepáticos focales
 - Adenomas
 - Hemangiomas
 - Quistes
 - Tumores
 - Abscesos
 - Enfermedad de Hodgkin
 - Parásitos
 - Hepatolitiasis
 - Enfermedad de Caroli
 - Fibrosis hepática congénita
- Procesos diseminados
 - Sarcoidosis
 - Tuberculosis
 - Otras granulomatosis
 - Mucoviscidosis
- Infiltración hepática
 - Leucemia
 - Amiloidosis
 - Enfermedades por depósito
 - Esteatosis hepática
- Procesos inflamatorios de los conductos
 - Colangitis esclerosante
 - Cirrosis biliar primaria
 - Colangitis bacteriana
 - Colangitis autoinmune
 - Colangiofibromatosis
- Otros
 - Hemobilia
 - Enfermedad injerto contra huésped (transplante de médula ósea)
 - Rechazo crónico de injerto tras transplante hepático
 - Síndrome de Alagille
 - Síndrome de Zellweger

2. INTRAHEPÁTICA NO OBSTRUCTIVA

Son procesos multifactoriales. Los factores que causan colestasis intrahepática desencadenan disfunciones bioquímicas y/o daño en estructuras subcelulares con cambios en el metabolismo de los ácidos biliares. Además se cree que existe una predisposición genética asociada a la influencia de la raza y los hábitos (drogas, alcohol, fármacos, etc.)

Los mecanismos de las alteraciones que llevan a la colestasis se basan en diferentes factores etiopatogénicos. Una simple causa de colestasis generalmente altera varios subprocesos en el metabolismo de los ácidos biliares, los que a su vez pueden gatillar mecanismos colestáticos adicionales. Tales desórdenes resultan en un daño a las estructuras celulares y biliares, ocasionando una mayor disfunción e incrementando la colestasis. Dichos mecanismos patogénicos actuando sinérgicamente, establecen un círculo vicioso que culmina en la condición colestática final. Existen causas genéticas y adquiridas.

© 2008 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

- GENÉTICAS

En varias formas de colestasis determinadas genéticamente, la ictericia es el primer signo de enfermedad. De todas formas, en la mayoría de los casos, la colestasis pronunciada es la principal característica del cuadro clínico.

- Enfermedades primarias (Enfermedad de Wilson, Hemocromatosis, Galactosemia, Déficit de Alfa 1-antitripsina, Tirosinemia, Hepatitis neonatal idiopática, Enfermedad de Niemann-Pick, Enfermedad de Gaucher, Intolerancia a la fructosa, etc.). Deben sospecharse en niños y adultos jóvenes con colestasis.
- Colestasis intrahepática benigna recurrente
- Colestasis intrahepática familiar progresiva (Síndrome de Byler)
- Colestasis intrahepática recurrente en el embarazo
- Síndrome de Alagille
- Desórdenes en la biosíntesis de ácidos biliares (por Ej.: Síndrome de Zellweger)

- ADQUIRIDAS

- Alcohol. Es la causa más frecuente de colestasis. La ictericia se encuentra en algunos casos, y es generalmente un signo de enfermedad severa)
- Hepatitis viral aguda (A, B, E, C) se acompaña de colestasis en 5-20% de los casos. Es más frecuente en las formas severas y en mujeres jóvenes.
- Hepatitis autoinmune
- Infecciones bacterianas - parasitarias - micóticas - virales con hepatitis concomitante (virus hepatitis A (VHA), virus hepatitis E (VHE), citomegalovirus (CMV), virus Epstein Barr (VEB), coxackie, rubéola, HIV, parvovirus B 19, virus herpes simple (VHS) tipos 1,2 y 4, y ECHO virus tipos 9,11,14 y 19) .
- Síndrome de Budd-Chiari
- Químicos
- Hepatitis crónica
- Cirrosis
- Endotoxinas
- Hígado graso
- Hepatitis de células gigantes
- Hipertiroidismo
- Isquemia
- Medicamentos
- Síndromes paraneoplásicos
- Nutrición parenteral
- Colestasis post operatoria
- Colangitis esclerosante
- Cirrosis biliar primaria
- Falla ventricular derecha. Se asocia a ictericia en el 10-20 %
- Sepsis
- Amiloidosis hepática; se acompaña de hepatomegalia anictérica

Diagnóstico

1-Anamnesis:

Se debe realizar un interrogatorio minucioso, rescatando información que ayude a recabar causas de colestasis intra y/o extrahepática. Interrogar acerca de medicación, tratamiento hormonal, químicos (ocupación, hobbies, casa y jardín), alcohol, homeopáticos, cosméticos, etc.; también investigar síntomas como fiebre, artralgias, prurito y cambios en la coloración de la orina y la materia fecal.

2-Hallazgos clínicos:

- Fatiga: ocurre en 65-68 % de los pacientes con colestasis crónica. En aproximadamente la mitad de ellos es referida como el síntoma más molesto.

- Ictericia: no necesariamente acompaña la colestasis. Se ve en cuadros obstructivos con colestasis severa y prolongada.

- Prurito: puede ocurrir en estadios muy tempranos, a veces siendo el primer signo de colestasis. Es más pronunciado en la noche y en el clima frío. Con el curso de la enfermedad se puede transformar en doloroso. Se acompaña de lesiones epiteliales por rascado. La teoría tradicional propone a los ácidos biliares como mediadores del prurito, sin embargo no se ha demostrado una asociación directa. Actualmente se sugiere la participación de los sistemas opioide, serotoninérgico y de cannabinoides endógenos en la génesis del mismo.

- Xantelasmas y xantomas: aparecen como resultado de un catabolismo deteriorado y excreción disminuida del colesterol. Son más frecuentes en colestasis crónicas, únicamente cuando los niveles de colesterol séricos son mayores a 400 y persisten por períodos mayores a 3 meses.

- Malestar abdominal: el déficit de bilis en la materia fecal produce disturbios en la flora bacteriana con alteración en la digestión y absorción de grasas, lo que produce meteorismo, distensión abdominal, disminución del apetito, intolerancia a comidas grasas, náuseas y vómitos.

- Esteatorrea y diarrea: la esteatorrea biliar se caracteriza por materia fecal abundante (Mayor a 200 gr./24 horas) con aumento de la excreción de grasas (mayor a 7 gr./24 horas), se presenta en colestasis prolongadas. La esteatorrea se acompaña de diarrea. La ausencia de bilis en materia fecal causa acolia.

- Malabsorción: la esteatorrea y diarrea causan malabsorción con la consiguiente pérdida de peso y síntomas relacionados con el déficit de vitaminas liposolubles (A-D-E-K),

Vitamina A: piel seca y atrófica, xeroftalmia.

Vitamina E: ataxia cerebral, degeneración retinal, neuromiopatía.

Vitamina K: coagulopatía, diátesis hemorrágica.

Vitamina D: disminución de la absorción de calcio.

- Osteopatía: se manifiesta más frecuentemente con osteoporosis. La patogenia es compleja, interviniendo factores como pérdida intestinal de calcio y absorción reducida de calcio por déficit de vitamina D. La vitamina D se puede examinar determinando el nivel sérico de 25-OH-colecalciferol. Dolores musculares y óseos son frecuentes, principalmente en tobillos y muñecas.

3-Laboratorio:

- **Dosaje de Ácidos biliares:** se producen en el hígado y son excretados en el intestino, donde son precisos para la digestión y absorción de los lípidos. La elevación de los niveles séricos de los ácidos biliares es un marcador específico, pero no sensible de enfermedad hepatobiliar. El nivel sérico puede exceder los 300 umol/l (valor normal 1-6 umol/l). Los niveles de ácidos biliares individuales no son útiles en el diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas.

- **Fosfatasa alcalina:** se encuentra presente en una gran variedad de tejidos del organismo, como las membranas canaliculares de los hepatocitos, leucocitos, huesos, riñón, intestino y placenta. La mayor parte reconoce un origen óseo (termolábil, representa 58-67%) y hepático (termoestable, representa del 25-33%). La elevación concomitante de otras enzimas hepáticas como 5-NT y GGT, ayuda a establecer el origen hepático de la elevación de la FA.

Es uno de los más importantes marcadores de colestasis, si bien un valor normal no excluye el diagnóstico. Los niveles séricos de la FA se encuentran elevados habitualmente en la obstrucción biliar, lesiones ocupantes de espacio o enfermedades infiltrativas del hígado, así como en las situaciones que motiven colestasis intrahepáticas (cirrosis biliar 1º, colangitis esclerosante 1º, colestasis inducida por fármacos).

Puede observarse una FA anormalmente baja en la hipofosfatemia hereditaria, en pacientes con déficit de cinc y magnesio, anemia perniciosa, hipotiroidismo, caquexia y anticoagulación.

El grado de elevación de la FA no diferencia la localización o causa de la colestasis.

- **Gamaglutamiltranspeptidasa:** se encuentra en la membrana de la mayoría de las células con función secretoria o absorptiva, en el riñón, hígado, bazo, pulmones, cerebro, intestino, corazón, próstata y, en menor cantidad, en linfocitos, granulocitos y eritrocitos. La actividad de la enzima en el riñón es 10 veces mayor que en el hígado, sin embargo la GGT sérica presenta un origen principalmente hepatobiliar. El principal valor de la determinación de los niveles de GGT es excluir enfermedades óseas que causen aumento de la FA. Se observa aumento del valor sérico en la mayoría de las enfermedades hepatobiliares, pero la mayor elevación ocurre en la infiltración hepática por células neoplásicas, obstrucción biliar intra o extrahepática y enfermedad hepática alcohólica. Múltiples drogas también provocan aumento de GGT.

- **5 nucleotidasa:** se encuentra en muchos órganos incluyendo hígado, intestino, cerebro, vasos sanguíneos y páncreas. El aumento de esta enzima ocurre predominantemente en enfermedades hepatobiliares y tumores (principalmente con metástasis). Se ha sugerido que la 5-NT es un reflejo de la proliferación ductal. Es tan sensible, pero más específica que la FA en el estudio de las enfermedades hepatobiliares.

- **Bilirrubina:** La ictericia no necesariamente acompaña a la colestasis. En las enfermedades asociadas con colestasis intra y extrahepática se produce una elevación tanto de la fracción conjugada como no conjugada.
- **Albúmina sérica:** se encuentra reducida en la enfermedad crónica. Como la vida media de la albúmina es relativamente prolongada (20 días), en la enfermedad aguda los niveles séricos pueden ser normales.
- **Lípidos séricos:** el colesterol se sintetiza en el hígado por lo cual los pacientes con enfermedad hepática avanzada pueden tener niveles de colesterol muy bajos; en cuadros de colestasis grave y prolongada, los lípidos séricos totales aumentan paralelamente al colesterol en especial las lipoproteínas beta.
- **Transaminasas (aspartato y alanina-aminotransferasa):** la elevación de éstas indica lesión y necrosis hepatocelular. Un incremento marcado de las mismas puede orientar hacia una patología hepatocelular aguda (vírca, inducida por drogas o isquémica).
- **Cobre:** se encuentra aumentado, ya que el 80% se excreta por vía biliar. En casos de colestasis prolongada el cobre se deposita en otros órganos (por ejemplo formando anillo de Kayser Fleischer en la córnea). El cobre retenido no es tóxico.
- **Colinesterasa:** está disminuida en colestasis prolongada por alteración en la capacidad de síntesis de las células hepáticas.
- **Laboratorio específico:** para el diagnóstico etiológico. Serologías para VHB, VHC, proteinograma por electroforesis, dosaje de inmunoglobulinas, alfa-feto proteína (AFP), Ac. Anti músculo liso, Ac. Antimitocondriales, Ac. Antinucleares (FAN), Ac. anti citoplasma de neutrófilos (ANCA), etc.
- **Tiempo de Quick:** en colestasis con deficiencia de vitamina K puede estar prolongado, acompañado por alteración en factores de coagulación dependientes de la vitamina K.

No es posible diferenciar entre ictericia intrahepática y extrahepática con los hallazgos de laboratorio ya que el diagnóstico diferencial se basa fundamentalmente en métodos de diagnóstico por imágenes.

4-Diagnóstico por imágenes:

- **Ecografía:** Diferencia causas intra de extra hepáticas en el 90% de los casos. Es el primer método de imágenes en el síndrome colestático. Rápido, seguro, efectivo, barato, transportable. Permite apreciar la dilatación de la vía biliar en más del 95 % de los casos de colestasis obstructiva extrahepática y, además, detectar el lugar de obstrucción en el 80 % de los casos y su causa en el 40 %; asimismo permite diagnosticar cálculos biliares (sensibilidad de 55-95 % y especificidad de 71-96 %).
- **Ecografía endoscópica:** Aporta gran información sobre la etiología de las obstrucciones de las regiones periampular, adenopatías del hilio hepático y peri pancreáticas con mayor sensibilidad que la ecografía convencional.
- **Colangiografía por Resonancia magnética:** Es un técnica no invasiva que permite visualizar conductos biliares y pancreáticos, proporcionando imágenes de alta calidad. Su precisión para la patología biliar habitual es similar a la de la colangiografía instrumental, aunque carece de su capacidad de intervención. Es uno de los métodos diagnósticos de elección para evaluar patología de la vía biliar.
- **Tomografía computada:** Es menos sensible que la ecografía para detectar litiasis vesicular o canalicular, pero es superior para localizar la obstrucción por compresión extrínseca de la vía biliar. Su utilización en el diagnóstico diferencial de colestasis se reserva para los casos en que la ecografía es técnicamente inadecuada y cuando se sospecha una neoplasia.
No es transportable, emite radiaciones ionizantes y, asociado al uso de contraste endovenoso, pueden desarrollarse reacciones de hipersensibilidad y nefrotoxicidad.
- **Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE):** 95 % de sensibilidad y especificidad para la detección de cálculos. Permite detectar lugar y naturaleza de la obstrucción. Invasivo. Como método diagnóstico quedó reemplazado por los demás métodos por imágenes (ecografía, colangio-RMI, TAC). Su utilidad fundamental asienta en la terapéutica (papilotomía, extracción de cálculos, colocación de drenajes biliares).
- **Colangiografía transparietohepática (CTPH):** Equiparable a CPRE en cuanto a eficacia diagnóstica, pero además ofrece posibilidad de realizar drenaje biliar.
- **Resonancia magnética por imágenes (RMI):** tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico de imágenes nodulares hepáticas que la TAC. Algunas patología difusas como la hemocromatosis y la esteatosis son diagnosticadas con alta especificidad.

-Otras exploraciones:

Debe realizarse BIOPSIA HEPATICA sólo cuando se sospecha una enfermedad hepatocelular difusa o colestasis intrahepática de etiología no clara; su utilidad es máxima en la hepatitis alcohólica, la hepatitis

crónica, la cirrosis biliar primaria y en las enfermedades sistémicas que afectan el hígado (amiloidosis, sarcoidosis, etc.). También es útil en hepatopatías por fármacos. Antes de realizar una biopsia hepática debe descartarse la obstrucción biliar extrahepática, porque entraña el riesgo de peritonitis biliar. Si se detecta una masa hepática o pancreática, puede estar indicado su estudio etiológico por medio de punción bajo control ecográfico o de TAC para estudio anatomopatológico.

Raras veces está indicada la LAPAROTOMIA que no sea para realizar un tratamiento previamente diseñado.

La LAPAROSCOPIA ha sido casi completamente sustituida por las técnicas de imagen.

ACTITUD DIAGNOSTICA ANTE UNA ENFERMEDAD COLESTASICA

El primer paso es la elaboración de una correcta historia clínica, recogiendo todos los antecedentes personales y familiares de interés, tratamientos farmacológicos, incluyendo el uso de hierbas medicinales y abuso de alcohol, así como antecedentes epidemiológicos de riesgo para hepatitis virales. Realizar un examen físico completo y obtener un laboratorio general con enzimas hepáticas, bilirrubina y tiempo de protrombina.

El siguiente paso será la realización de una ECOGRAFIA ABDOMINAL, en el caso de detectar dilatación de la vía biliar, si hay obstrucción biliar con sospecha de neoplasia, deberá realizarse una Tomografía axial computada o una CPRM (colagio-RMI). Por el contrario, si hay alta sospecha es litiasis de la vía biliar, se debe completar el estudio mediante CPRE.

Si no existen datos de imagen patológica biliar extrahepática, la orientación diagnóstica inicial, deberá establecerse en base a los datos obtenidos de la anamnesis.

Ante situaciones específicas como embarazo (hiperemesis grvídica - colestasis intrahepática del embarazo), trasplante hepático o de médula ósea, Nutrición parenteral total, o SIDA, se deberán sospechar las situaciones patológicas más frecuentemente relacionadas con estas condiciones.

Si existe consumo de medicación hepatotóxica, se recomienda la suspensión de la misma y realizar un control posterior.

En caso de no existir antecedentes, hallazgos del examen físico orientadores y no observarse imagen de obstrucción biliar extrahepática, las siguientes investigaciones deben incluir un laboratorio completo con serologías virales y luego un screening de autoanticuerpos no órgano específicos: ANA (Ac. Antinucleares), AMA (Ac- antimitocondriales) y ASMA (Ac. Anti músculo liso). También debe considerarse perfil férrico, cobre y alfa 1 antitripsina.

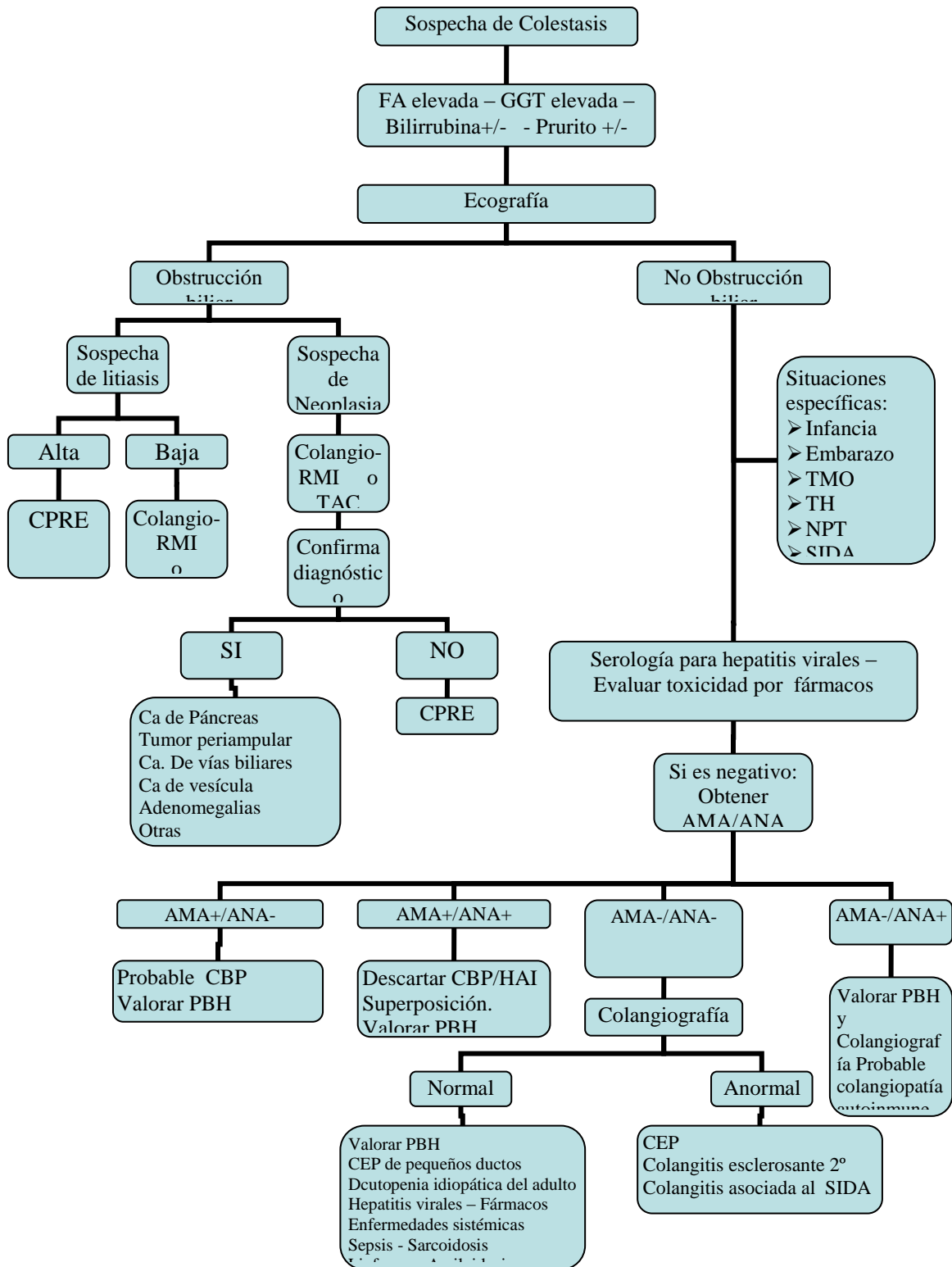


Gráfico 1: Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de Colestasis.

FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamaglutamil-transpeptidasa; CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; Colangio-RMI: Colangiografía por Resonancia magnética; TAC: Tomografía axial computada; TMO: trasplante de médula ósea; TH: Trasplante hepático NPT: Nutrición parenteral total; PBH: punción biopsia hepática; CEP: Colangitis esclerosante primaria AMA: Ac.- antimitocondriales; ANA: Ac. Antinucleares; HAI: Hepatitis autoinmune.

La existencia de AMA positivos a un título mayor de 1/80 en una mujer de edad media con datos clínicos de colestasis, orienta al diagnóstico de cirrosis biliar primaria (CBP). En la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza por el hallazgo casual de un aumento de la Fosfatasa alcalina.

Si los AMA y los ANA son negativos, estará indicada la realización de una CPRM o CPRE para descartar la existencia de colangitis esclerosante primaria (CEP).

Si la colangiografía es patológica, el primer diagnóstico a considerar es el de CEP. Existen además otras entidades menos frecuentes que deben ser descartadas ante una colangiografía patológica con cambios similares a CEP, como la Colangitis Esclerosante Secundaria y la Colangiopatía asociada a HIV.

Si durante el estudio, tanto los autoanticuerpos como la colangiografía son negativos, los hallazgos de biopsia hepática pueden orientarnos hacia una CEP de pequeños ductos o una ductopenia idiopática del adulto. El diagnóstico diferencial también incluirá otros trastornos como hepatotoxicidad por fármacos, colestasis intrahepática recurrente benigna, linfoma, sarcoidosis, amiloidosis, etc.

En el caso de una colangiografía normal y ANA / ASMA positivos se debe considerar la biopsia hepática ante la sospecha de una colangitis autoinmune o una CBP AMA negativos.

En el gráfico 1, se presenta un algoritmo diagnóstico para el paciente con sospecha de colestasis.

Manejo del prurito

Cada una de las entidades que producen colestasis merece un manejo y/o tratamiento específico. Nos referiremos al manejo del prurito, el cual puede ser un síntoma presente en todas las situaciones.

El prurito es el síntoma más común en patologías dermatológicas; pero también puede ser complicación de otros desórdenes como enfermedades malignas no dermatológicas, colestasis y uremia.

Como resultado de la colestasis, los pruritógenos se acumulan en el plasma, induciendo el síntoma.

El prurito leve puede responder al tratamiento con colestiramina 4-16 gr./día vía oral; esta **resina de intercambio aniónico** secuestra las sales biliares intestinales e inespecíficamente sustancias pruritógenas que son eliminadas con las heces interrumpiendo su circulación enterohepática. Colestipol y colesevalam forman parte del grupo de las resinas de intercambio aniónico.

La **rifampicina** es un enzimo-inductor, aumenta la sulfoxidación de los ácidos biliares y por lo tanto su eliminación renal, aumenta el metabolismo de sustancias pruritogénicas, compite con los ácidos biliares por la captación hepática y minimiza la toxicidad de los ácidos biliares sobre el hepatocito. Se utiliza en Dosis de 300-600 mg/día. Es el fármaco de elección de los pacientes que no responden a la colestiramina.

El beneficio del uso de **antihistamínicos** (difenhidramina endovenosa u oral) para el manejo del prurito se basa en el efecto sedante.

Los **antagonistas opioides** como la naloxona endovenosa a dosis de 0,2 ug/kg/min por 24hs y la naltrexona oral a dosis de 50 ug/día, también pueden ser efectivos.

El uso de **antagonistas serotoninérgicos** como el ondansetrón (4-8 mg endovenoso) en el tratamiento del prurito en la colestasis ha sido reportado con un efecto levemente superior al del placebo.

Otras terapias como **fototerapia con luz ultravioleta** (UV-B), **plasmaféresis** a grandes volúmenes y **andrógenos** como la metiltestosterona, no se recomiendan para el prurito que no responde a fármacos convencionales.

El **transplante hepático** está indicado en los casos de prurito incapacitante que no responde a otras medidas.

Ácido Ursodesoxicólico

El ácido ursodesoxicólico o ursodiol es un fármaco muy beneficioso para los pacientes con cirrosis biliar primaria, en particular cuando están en los estadios I y II. Dosis de 13 a 15 mg/kg/día están asociadas a una mejoría significativa de la supervivencia sin trasplante y mejorías clínica y bioquímica. Además, un estudio de la Clínica Mayo ha demostrado que la administración crónica del ácido ursodesoxicólico (por más de 6 años) retrasa de forma significativa la progresión del deterioro histológico. El ácido ursodesoxicólico es muy bien tolerado, incluso durante largos períodos, aunque puede producir un ligero aumento de peso. Se han utilizado una serie de fármacos en combinación con el ácido ursodesoxicólico, como el metotrexate, la colchicina, la S-adenosilmetiona (SAME), el sulindac o la budesonida, aunque sólo la asociación de ácido ursodesoxicólico + budesonida fue superior al ácido ursodesoxicólico + placebo. En un estudio piloto, la administración de sulindac (100 a 300 mg/día) y ácido ursodesoxicólico durante un año mejoró ligeramente la histología hepática de 12 pacientes tratados con la combinación en comparación con el placebo. Recientemente se han publicado varios estudios en los que el ácido ursodesoxicólico fue administrado con fenofibrato o bezafibrato, dos derivados del ácido fibríco que se utilizan en el tratamiento de las hiperlipidemias. Aunque el número de pacientes en estos estudios es limitado y la

duración de los estudios pequeña, parece ser que la combinación de ácido ursodesoxicólico y bezafibrato (600 mg + 400 mg/día respectivamente) o de ácido ursodesoxicólico y fenofibrato (600 mg + 100 mg/día, respectivamente) pueden ser consideradas como alternativas interesantes cuando el ácido ursodesoxicólico sólo no es suficiente para detener la progresión de la enfermedad.

Algunas causas específicas de colestasis

Colestasis intrahepática del embarazo

Trastorno autonómico dominante. Se presenta en el 2º o 3er trimestre del embarazo y mejora espontáneamente en las 2 semanas posteriores al parto. El pronóstico materno es bueno, sin embargo, acarrea alto riesgo de parto prematuro, distress respiratorio y muerte fetal súbita. Su prevalencia es baja, menor al 1% en la mayoría de los países, alcanzando las mayores prevalencias en Chile (27 %) y Bolivia (14 %).

Clínica: El síntoma fundamental es el prurito, que puede tornarse intolerable. Predomina en palmas y plantas y es más irritante durante la noche. La ictericia ocurre raramente (10 a 20 %), con predominio de bilirrubina directa. Las infecciones del tracto urinario podrían ser un factor precipitante.

Determinaciones de laboratorio: La característica principal es la elevación de los ácidos biliares. Los niveles de transaminasas se pueden elevar hasta 1000 unidades o más. La FA no es un parámetro confiable ya que habitualmente se encuentra elevada durante el embarazo. El nivel de GGT puede ser normal o levemente elevado.

Fisiopatología: Intervienen factores genéticos, hormonales y ambientales que alteran la formación y excreción de ácidos biliares.

Tratamiento: El ácido ursodesoxicólico (1g/día) mejora el prurito y los test de función hepática. Los hallazgos actuales sugieren fuertemente que no es tóxico para el feto y es particularmente útil en colestasis severa o pacientes con historia de muerte fetal. Hidroxicina y colestiramina son alternativas para el alivio sintomático.

La recurrencia en embarazos posteriores es del 60 al 70%.

Colestasis intrahepática recurrente benigna

Proceso caracterizado por episodios repetidos, autolimitados, de prurito severo e ictericia de algunas semanas a meses de duración. Los ataques se asocian a elevada morbilidad y son infrecuentes el daño hepático progresivo y la cirrosis

Epidemiología: En más de la mitad de los casos está presente la historia familiar de colestasis. La mayoría de las crisis son esporádicas. El primer ataque ocurre entre los 10 y los 20 años. La duración y la frecuencia varían de persona a persona, pero habitualmente duran 3 meses aproximadamente.

Signos y síntomas: El prurito precede a la ictericia por 2 a 4 semanas. Otros síntomas incluyen malestar, irritabilidad, náuseas, vómitos, y anorexia. Puede haber esteatorrea por malabsorción y anorexia con importante pérdida de peso durante los períodos prolongados de colestasis, así como coagulopatía y complicaciones hemorrágicas secundarias a déficit de vitamina K por malabsorción.

La mejoría del apetito es un anuncio de la resolución del ataque. Ésta es seguida de una súbita y completa resolución del prurito y resolución gradual de la ictericia. La mayoría están asintomáticos durante los ataques, algunos experimentan períodos de malestar, prurito moderado, hipocolia y coluria.

Hallazgos de Laboratorio: El prurito es seguido 2 a 4 semanas después de un incremento en los niveles de FA y subsecuentemente por un incremento en los niveles de bilirrubina que puede exceder 10 veces el valor normal. Los niveles de transaminasas son cercanos a lo normal. Los niveles de GGT se mantienen normales. Se observa prolongación del tiempo de protrombina (TP) e hipoalbuminemia durante ataques prolongados.

Histología hepática: La colestasis centrolobulillar con ligero infiltrado inflamatorio en espacio porta es el cambio histológico más prominente visto durante los ataques.

Criterios Diagnósticos:

- 1) Por lo menos 2 episodios de ictericia separados por intervalos libres de síntomas con duración de varios meses a años.

- 2) Valores de laboratorio compatibles con colestasis intrahepática.
- 3) GGT normal o levemente elevada.
- 4) Prurito severo secundario a colestasis.
- 5) Histología hepática que demuestre colestasis centrolobulillar.
- 6) Conductos biliares extra e intrahepáticos normales por colangiografía.
- 7) Ausencia de factores conocidos asociados con colestasis (drogas, embarazo).

Defecto genético: Desorden autosómico recesivo hereditario. El gen defectivo (ATP8B1) está localizado en el brazo largo del cromosoma 18. La proteína que codifica (FIC1) está presente en tejidos epiteliales.

Evaluación diagnóstica:

Primer episodio:

Estudios serológicos para descartar hepatitis viral aguda y crónica.

Estudios serológicos para descartar otras causas de enfermedades hepáticas crónicas.

Discontinuar el uso de medicaciones que pueden causar colestasis.

Estudio ultrasonográfico para descartar dilatación de conductos biliares.

Imagen del árbol biliar con CPRE o colangio-RMI para descartar colangitis esclerosante y otras causas de estenosis de los conductos biliares.

Biopsia hepática.

Considerar colestasis intrahepática recurrente benigna.

Dejar que el episodio resuelva espontáneamente.

Segundo episodio:

IDEM

Medir GGT.

Realizar biopsia hepática si no fue realizada durante el primer episodio.

Sospechar fuertemente el diagnóstico de colestasis intrahepática recurrente benigna.

Dejar que el episodio resuelva espontáneamente.

Realizar biopsia hepática durante el período asintomático.

Medir ácidos biliares en materia fecal durante un período asintomático.

Tratamiento:

Del prurito, la malabsorción de grasas y prevención de futuros ataques con ácido ursodesoxicólico en dosis de 13 - 15 mg/kg/día.

Toxicidad hepática inducida por drogas

La toxicidad inducida por drogas ocasiona casos de fallo hepático agudo, menos frecuentemente puede ocasionar hepatopatía crónica y cirrosis; y excepcionalmente carcinoma hepatocelular.

Fisiopatología:

- Hepatotoxicidad intrínseca: por efecto hepatotóxico directo del tóxico o sus metabolitos. Mecanismo predecible y dosis dependiente. Ejemplo: tetracloruro de carbono, acetaminofen.

- Hepatotoxicidad idiosincrásica: por *respuestas de hipersensibilidad* como resultado de la estimulación del sistema inmune por un metabolito del fármaco; la exposición repetida al mismo fármaco ocasiona una recurrencia temprana de la reacción; y por *hepatotoxicidad metabólica* que ocurre en pacientes susceptibles como resultado de un aclaramiento alterado del fármaco o por la producción acelerada de metabolitos hepatotóxicos (por ejemplo isoniazida, ketoconazol).

Mecanismos de lesión:

- lesión hepatocelular: destrucción de células hepáticas

- lesión colestásica: lesión del sistema biliar

- mixta hepatocelular y colestásica

El daño colestásico puede ocurrir con casi todos los medicamentos, aunque los agentes antimicrobianos están particularmente predispuestos a causar éste tipo de enfermedad hepática.

Clínica: Es una enfermedad aguda que resuelve puntualmente cuando se retira el agente agresor. Se presenta con ictericia, prurito, anorexia, malestar, náuseas, fatiga, dolor o disconfort abdominal. Puede haber manifestaciones sistémicas que sugieren hipersensibilidad (fiebre, rash o eosinofilia). Algunas drogas pueden producir colestasis crónica con ictericia prolongada y cambios que remedan cirrosis biliar primaria con xantomas, melanoderma y prurito.

El síndrome de colestasis crónica causada por injuria aguda con pérdida de conductos biliares interlobulares es conocido como síndrome de evanescencia de conductos biliares.

© 2008 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Diagnóstico:

- Sospecha clínica
- Relación temporal de la toxicidad hepática inducida por fármacos con el inicio de la exposición a la sustancia concreta
- Anomalías bioquímicas: elevación de transaminasas (lesión hepatocelular), elevación de FA y bilirrubina directa (lesión colestásica), ambas (lesión mixta)
- Resolución de la lesión tras la suspensión del fármaco
- En ocasiones se requiere la biopsia hepática

Tratamiento:

Suspensión del fármaco causal e institución de medidas de soporte.

Colestasis causada por drogas específicas

Agentes antimicrobianos: Son más propensos a causar injuria colestásica que otra clase de medicamentos. Los más comúnmente reportados en colestasis aguda son eritromicina y amoxicilina clavulánico. Algunos agentes como ciprofloxacina, tetraciclinas, tiabendazol, trimetropima-sulfametoxazol son asociados con colestasis crónica, principalmente síndrome de evanescencia de conductos biliares.

Eritromicina: La incidencia es del 2 %. Los síntomas generalmente ocurren entre 5 y 20 días después de la exposición. Los individuos que fueron tratados previamente con eritromicina pueden desarrollar ictericia más rápidamente. Se observa hipersensibilidad como mecanismo de lesión con eosinofilia en el 60 % de los casos.

La ictericia usualmente subsiste por 2 a 5 semanas luego de que se discontinúa el uso de la droga, pero la recuperación completa a veces requiere 3 meses o más. Las enzimas hepáticas se mantienen alteradas hasta 6 meses y en algunos casos con injuria crónica severa con ductopenia persistente.

Amoxicilina-clavulánico: los individuos afectados más frecuentemente son añosos con una media de 60 años de edad. Los hombres son más susceptibles que las mujeres. Período de latencia menor de 4 semanas antes de la aparición de la ictericia. La recuperación luego de que la droga se suspende ocurre en 1 a 8 semanas pero se puede prolongar a 16 semanas. Marcadores de hipersensibilidad en 30 a 60 % de los pacientes sugieren mecanismo alérgico de lesión.

Quinolonas: Pueden producir ictericia generalmente después de un período de latencia de algunos días. Se puede asociar con rash o eosinofilia sugiriendo como mecanismo de injuria la hipersensibilidad. Muchos pacientes tienen colestasis autolimitada con aclaración de la ictericia en algunas semanas.

Trimetropima-sulfametoxazol: Posible reacción inmunoalérgica. La lesión hepática incluye hepatitis colestásica y hepatocelular, necrosis hepática e insuficiencia hepática fulminante. El riesgo de reacción de hipersensibilidad está aumentado en pacientes HIV positivos; esta reacción ocurre en el 70 % de estos pacientes comparado con el 3 % en la población general.

Nitrofurantoina: Se asocia con lesión colestásica y hepatocelular y típicamente con hepatitis crónica. Se observa fiebre, rash y eosinofilia por hipersensibilidad. La ictericia y las alteraciones bioquímicas resuelven en 1 o 2 meses luego de la suspensión.

Anabólicos: Causan ictericia los que tienen un grupo alquilo en posición C17. La ictericia requiere 6 meses para aclararse.

Estrógenos: La ictericia por anticonceptivos orales es rara; cuando se ve ocurre durante los 2 primeros meses de uso. Los niveles de bilirrubina permanecen por debajo de 10 mg/dl en la mayoría de los casos, con niveles de GGT normales. Los valores de transaminasas pueden estar elevados hasta 3 veces su valor normal. Una vez suspendido el fármaco, la ictericia desaparece generalmente en 1 mes y en algunos hasta 3 meses o más.

Clorpromazina: La ictericia generalmente ocurre durante el primer mes de tratamiento y es precedida por anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, mialgias y dolor en abdomen superior. En algunos casos aparece prurito. Bilirrubina de 5 a 15 mg/dl con FA elevada 10 a 12 veces y transaminasas más de 8 veces el valor normal. Hipercolesterolemia entre 300 y 800 mg/dl. En el 50% de los casos se observa elevación asintomática de transaminasas y FA. Marcadores de hipersensibilidad como fiebre y eosinofilia se presentan en el 70 % de los afectados. La susceptibilidad a la ictericia está aumentada en individuos con defecto de la sulfoxidación. La recuperación se produce entre 2 a 8 semanas después de la suspensión de clorpromazina.

Diclofenac: La elevación de los niveles de transaminasas ocurre en 15 al 20 % de los individuos asintomáticos, pero solo un mínimo porcentaje de éstos desarrolla manifestaciones clínicas. El daño generalmente es hepatocelular semejando una hepatitis viral sin evidencias de hipersensibilidad; sólo en el 25 % de los casos se observa lesión colestásica. Cuando se suspende el fármaco, la recuperación ocurre rápidamente.

Inhibidores de la COX-2: Los niveles de transaminasas se pueden elevar hasta 8 veces el valor normal y junto con los niveles de FA se normalizan cuando se discontinúa el fármaco.

Antiulcerosos: *Cimetidina, famotidina y ranitidina* son implicados en colestasis e ictericia hepatocelular. La ictericia aparece 2 semanas luego del comienzo de la terapia con ranitidina. Cuando el tratamiento es discontinuado el prurito empeora y la elevación de la bilirrubina progresa hasta niveles de 30 mg/dl. Los pacientes mejoran en las siguientes 4 semanas.

Agentes inmunosupresores:

Ciclosporina: No presenta una patente histológica predominante.

Azatioprina: Produce colestasis intrahepática y lesión hepatocelular variable. Las lesiones asociadas con su uso incluyen peliosis hepática, congestión sinusoidal e hiperplasia nodular regenerativa.

6-mercaptopurina: Produce colestasis intrahepática y daño hepatocelular. La mayoría de los episodios descriptos ocurren luego de más de 30 días de comenzado el tratamiento. Los síntomas que indican hipersensibilidad están generalmente ausentes.

Colestasis por nutrición parenteral total (NPT)

Hipoglucemiantes orales: Se asocian con severa reacción de hipersensibilidad generalizada clorpropamida, tolbutamida, tolazamida y glibenclamida. Colestasis crónica fue descrita con tolbutamida y tolazamida.

Terapia antiretroviral: Del 5 al 15 % de los pacientes que comienzan con terapia antiretroviral experimentan elevación de las enzimas hepáticas. Algunas drogas usadas para el tratamiento de infección por HIV son potencialmente hepatotóxicas aunque la lesión colestásica es rara. Entre los pacientes tratados con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) la elevación transitoria de las transaminasas es la alteración más frecuente. Zidovudina es la que más a menudo se asocia con injuria hepatocelular. En aproximadamente 5 % de los pacientes tratados con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) ocurre hepatitis aguda asociada con rash y síndrome de Steven-Johnson. El uso de inhibidores de la proteasa (IP) puede producir incremento de los niveles de bilirrubina e ictericia.

Heparina: Ocurre elevación de la FA sin ictericia 10 a 28 días después de iniciada la terapia y se normaliza dentro de las 4 semanas de discontinuar el uso.

Otros fármacos que producen colestasis:

Tetraciclinas.	Haloperidol.	Ibuprofeno.
Ampicilina.	Carbamazepina	Indometacina.
Clindamicina.	Fenitoína.	Meloxicam.
Rifampicina.	Imipramina,	Piroxicam.
Terbinafina.	Amitriptilina.	Benoxaprofeno
Itraconazol.	Benzodiazepinas	Infliximab
Griseofulvina.	Clordiazepóxido.	Sales de oro
Tiabendazol:	Fluoxetina.	Propoxifeno
Azitromicina,	Sertralina.	Warfarina.
claritromicina.		Ticlopidina.
Cefalosporinas		Captopril.
		Clopidogrel.
		Estatinas.
		Tiazidas.
		Alfa-metildopa

Colestasis y HIV

Muchas de las complicaciones hepáticas pueden deberse a la alta prevalencia de coinfección con Virus de la hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC) o con el uso significativo de alcohol, pero otras condiciones únicas de la población HIV como la hepatotoxicidad descrita para la terapia antiretroviral, infecciones oportunistas y enfermedades malignas contribuyen a perjudicar la calidad de vida y requieren evaluación y manejo apropiado.

Etiología:

a) **Drogas:** Producen hepatotoxicidad en 6 al 10 %.

INTR: Producen toxicidad mitocondrial. Se observa 6 meses luego de iniciada la terapia y se manifiesta con acidosis láctica, aumento de LDH, amilasa, lipasa y enzimas hepáticas. La más implicada es Zalcitabina.

INNTR: Por reacción inmuno-mediada. La mayor parte durante las primeras 4 semanas. Además de la elevación de las enzimas hepáticas se pueden observar cambios clínicos de hipersensibilidad como leucocitosis, aumento de los niveles de Ig E y eosinofilia. La más involucrada es Nevirapina.

IP: 10 % de los pacientes tratados desarrollan hepatotoxicidad. Produce aumento de transaminasas, algunos desarrollan ictericia, prurito, dolor abdominal, fiebre y vómitos. El más hepatotóxico es Ritonavir.

b) Antimicrobianos:

Macrólidos: Claritromicina y Azitromicina usados como profilaxis para micobacterias atípicas.

Trimetroprima-sulfametoxazol y pentamidina usados como profilaxis de *Pneumocystis jiroveci*.

Antimicóticos fundamentalmente Ketoconazol.

Agentes antituberculosos: Isoniazida, Pirazinamida y Rifampicina son hepatotóxicos.

c) Infecciones:

Angiomatosis bacilar: con menos de 200 CD4.

Micobacterias atípicas: con menos de 50 CD4, en el contexto de enfermedad sistémica.

Tuberculosis.

Hongos: Criptococosis, Histoplasmosis y Coccidioidomicosis.

d) Neoplasias:

Sarcoma de Kaposi secundario a metástasis hepáticas en el 33 a 40 %.

Linfomas: Con menos de 200 CD4. Linfoma no hodgkin es más frecuente que el Linfoma de hodgkin.

e) Enfermedades del árbol biliar:

Colecistitis alitiásica: Con menos de 500 CD4. Es una enfermedad no infecciosa, patógenos oportunistas pueden estar implicados en la patogénesis en la población HIV (Citomegalovirus, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, MAC, *Cyclospora*, *Pneumocystis jiroveci* e *Isospora*).

Colangiopatía por HIV: Papilitis por HIV.

Bibliografía:

1. Trauner M, Meier P. Molecular pathogenesis of cholestasis. *New England Journal of Medicine* 1998, vol. 339 , nro 17: 1217-1227.
2. Roche S, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *American Family Physician*. 2004, vol 69, nro 2: 299-304.
3. O'leary J, Pratt D. Cholestasis and Cholestatic Syndromes. *Current Opinion Gastroenterology*. 2007, vol 23: 232-236.
4. Kuntz E. *Hepatology. Principles and Practice* 2º edition. 2006.
5. Glasova H, Beuers U. Extrahepatic manifestations of cholestasis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002, vol 17: 938-948.
6. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 16º edición. 2005.
7. Farreras, Rozman. *Medicina Interna*. 13º edición. 1998.
8. Jensen D. Cholestasis. *Clinic Liver disease*. 2004, vol 8; 1- 246.
9. Yamada T, Alpers D, Laine L, Kaplowitz N, Owyang C, Powell D. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 4º edición. 2003.